

A

**Speckle Tracking zur Detektion von Liquorzirkulationsstörungen:
Deformationsanalyse des dritten Hirnventrikels anhand transkranieller
Ultraschallvideos**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Radder, Markus

aus Mannheim

Gießen, 2025

B

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Klinik und Poliklinik für Neurologie

1. Gutachter: PD Dr. Dr. Florian Roessler

2. Gutachter: Prof. Dr. Tobias Struffert

Tag der Disputation: 06.11.2025

1 Inhaltsverzeichnis

2	Einleitung.....	1
2.1	Allgemeine Einleitung.....	1
2.2	Liquorsystem.....	2
2.2.1	Anatomie des Liquorsystems.....	2
2.2.2	Physiologie des Liquorsystems.....	3
2.2.2.1	Funktionen des Liquors.....	3
2.2.2.2	Liquorzirkulation und intrakranielle Dynamik.....	4
2.3	Hydrozephalus.....	6
2.3.1	Pathophysiologie des Hydrozephalus.....	6
2.3.1.1	Monro-Kellie-Doktrin.....	6
2.3.1.2	Bulk-flow-Theorie.....	7
2.3.1.3	Die hydrodynamische Theorie.....	9
2.3.2	Systematische Einteilung des Hydrozephalus.....	11
2.3.3	Nicht-kommunizierender Hydrozephalus.....	12
2.3.3.1	Ätiologie.....	12
2.3.3.2	Symptome.....	12
2.3.3.3	Diagnostik.....	13
2.3.3.4	Therapie.....	14
2.4	Methoden zur Messung des ICP.....	15
2.4.1	Invasive ICP-Messung.....	15
2.4.1.1	Externe Ventrikeldrainage (EVD).....	16
2.4.1.2	Microsensor.....	16
2.4.1.3	Telemetrische Druckmessung.....	17
2.4.2	Nicht-invasive ICP-Messung.....	17
2.4.2.1	Magnetresonanztomographie (MRT).....	17

D

2.4.2.2	Optic nerve sheath diameter (ONSD).....	18
2.4.2.3	Transkranielle Duplexsonographie/Dopplersonographie (TCD).....	18
2.5	Speckle Tracking	20
2.5.1	Grundlagen der B-Bild-Sonographie	20
2.5.2	Speckle Noise	22
2.5.3	Speckle Tracking.....	23
2.5.4	Relative Deformation (Strain).....	25
2.5.5	Klinische Anwendungen des Speckle Trackings	27
2.5.5.1	Echokardiographie	27
2.5.5.2	Weitere Anwendungen.....	27
3	Motivation und Zielsetzung	29
4	Material und Methoden.....	31
4.1	Ethikvotum & Einverständniserklärungen	31
4.2	Kollektive und Studienablauf	31
4.2.1	Normalkollektiv	31
4.2.2	Patientenkollektiv.....	33
4.3	Versuchsaufbau und Durchführung.....	35
4.3.1	Geräte und Einstellungen	35
4.3.2	Versuchsaufbau	35
4.3.3	Sonographie des dritten Ventrikels	35
4.3.4	Aufzeichnung der Videosequenzen (Runs).....	38
4.3.5	Auswertung der Ultraschallvideos (Runs) mit QLAB	39
4.3.5.1	Auswertung des Normalkollektivs.....	41
4.3.5.2	Auswertung des Patientenkollektivs	42
4.4	Verarbeitung der Daten	44
4.5	Statistik.....	44
4.5.1	Statistik Normalkollektiv	44

4.5.1.1	Darstellung der Deformationskurven.....	44
4.5.1.2	Statistische Evaluation der optimalen Messposition mit einem Mixed-Effects- Modell.....	45
4.5.2	Statistik Patientenkollektiv.....	46
4.5.2.1	Darstellung der Deformationskurven.....	46
5	Ergebnisse.....	47
5.1	Ergebnisse des Normalkollektivs.....	47
5.1.1	Übersicht der Ergebnisse des Normalkollektivs.....	47
5.1.2	Deformationskurven des Normalkollektivs.....	47
5.1.3	Kurvenverlauf des Normalkollektivs.....	52
5.1.4	Ermittlung der optimalen Messposition.....	55
5.1.4.1	Darstellbarkeit der Messpositionen in den auswertbaren Runs.....	55
5.1.4.2	Statistisches Modell zur Ermittlung der optimalen Messposition.....	55
5.2	Ergebnisse des Patientenkollektivs.....	57
5.2.1	Übersicht der Ergebnisse des Patientenkollektivs.....	57
5.2.2	Fallbeschreibung des Patientenkollektivs.....	58
5.2.3	Deformationskurven des Patientenkollektivs.....	60
5.2.4	Kurvenverlauf des Patientenkollektivs.....	61
5.2.4.1	Präoperativer Kurvenverlauf.....	61
5.2.4.2	Postoperativer Kurvenverlauf.....	61
5.2.5	Vergleich des Patientenkollektivs mit dem Normalkollektiv.....	61
6	Diskussion.....	64
6.1	Ergebnisdiskussion Normalkollektiv.....	65
6.1.1	Optimale Messposition.....	65
6.1.2	Liquorflussdynamik und Erklärungsmodell der Deformationskurven.....	65
6.2	Patientenkollektiv.....	71
6.2.1	Ergebnisdiskussion präoperativ.....	71

6.2.2	Ergebnisdiskussion postoperativ	74
6.3	Methodenkritik	77
6.3.1	Transkranielle Sonographie.....	77
6.3.2	Speckle Tracking.....	78
6.3.3	Statistische Methoden	80
6.4	Schlussfolgerung	83
6.5	Ausblick.....	85
7	Zusammenfassung.....	89
7.1	Deutsche Zusammenfassung	89
7.2	Englische Zusammenfassung	90
8	Glossar	92
9	Abbildungsverzeichnis.....	93
10	Tabellenverzeichnis.....	95
11	Quellenverzeichnis	96
11.1	Literatur.....	96
11.2	Digitale Quellen	103
11.3	Erlaubnis zur Nutzung von Abbildungen anderer Arbeiten.....	104
12	Anhang	105
12.1	Einverständniserklärungen Normalprobanden.....	105
12.2	Einverständniserklärung Patienten.....	112
12.3	Einverständniserklärung Patienten für gesetzliche Betreuer und Vorsorgebevollmächtigte.....	119
13	Publikationsverzeichnis.....	126
13.1	Wissenschaftliche Publikationen	126
13.2	Kongress- und Posterbeiträge	126
14	Ehrenwörtliche Erklärung	127
15	Danksagung	128

2 Einleitung

2.1 Allgemeine Einleitung

Als Hydrozephalus wird eine Störung der Liquorzirkulation bezeichnet, bei welcher es zu einer pathologischen Veränderung der Liquorräume kommt.

Die Bezeichnung Hydrozephalus (von griechisch hydōr „Wasser“ und kephalē, „Kopf“) geht auf den „Vater der Medizin“, Hippokrates von Kos (466–377 v. Chr.) zurück. Dieser vermutete, dass ein Hydrozephalus dann entstehe, wenn es nach einem Krampfanfall zu einer Verflüssigung des Gehirns kommt. Als Symptome der Erkrankung beschrieb er unter anderem Kopfschmerzen, Übelkeit und Sehstörungen. Auch wenn sich seine Hypothese zur Pathophysiologie nicht bestätigte, so beschrieb Hippokrates damit bereits vor mehr als zweitausend Jahren die Kardinalsymptomatik des erhöhten Hirndrucks (Mortazavi et al., 2014).

Im Verlauf der weiteren Medizingeschichte ist insbesondere der infantile Hydrozephalus aufgrund des imposanten Erscheinungsbildes der Makrozephalie, die sich bei einer Erweiterung des Ventrikelsystems bei noch unvollständig verknöchertem Schädel ausbildet, immer wieder beschrieben worden (Aschoff et al., 1999a; Deisenhammer, 2015).

Plausible pathophysiologische Theorien und erste wirkungsvolle Therapiekonzepte des Hydrozephalus ergaben sich erst mit dem wissenschaftlichen Aufschwung des 19. und 20. Jahrhunderts (Aschoff et al., 1999).

Glücklicherweise ist heute das eindrückliche Bild des infantilen Hydrozephalus dank der modernen Neurochirurgie zu einer absoluten Rarität geworden. Die Inzidenz des adulten Hydrozephalus bei Patienten über 65 Jahren nahm gemäß der Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes in den letzten Jahren jedoch stetig zu. Allein im Jahr 2016 gab es an deutschen Krankenhäusern 12.769 stationäre Fälle mit der Hauptdiagnose G91 Hydrozephalus (Krankenhausreport 2017).

Trotz der modernen Intensivtherapie und neuer operativer Therapiemethoden stellt der Hydrozephalus auch weiterhin ein gefährliches Krankheitsbild mit hoher Mortalität dar (Malm et al., 2000).

Eine weitere Erforschung der diagnostischen und therapeutischen Methoden erscheint daher unerlässlich, um der Erkrankung in den kommenden Jahren begegnen zu können.

2.2 Liquorsystem

2.2.1 Anatomie des Liquorsystems

Das Liquorsystem setzt sich aus dem inneren und äußeren Liquorraum zusammen. Der innere Liquorraum wird auch als Ventrikelsystem bezeichnet und besteht aus den vier Hirnventrikeln und deren Verbindungen untereinander. Eine Übersicht des Liquorsystems ist in *Abbildung 1* dargestellt. Die vier Hirnventrikel können in zwei paarige Seitenventrikel, sowie den unpaaren dritten und vierten Ventrikel unterteilt werden. Die beiden Seitenventrikel befinden sich tief in den zerebralen Hemisphären und erstrecken sich C-förmig über Frontal-, Parietal-, Occipital- und Temporallappen (Mortazavi et al., 2014).

Durch die Foramina interventricularia (Foramina Monroi) stehen die Seitenventrikel jeweils in Kontakt mit dem dritten Ventrikel, der sich im Diencephalon befindet und lateral von den beiden Thalami begrenzt wird. Nach kaudal schließt sich dem dritten Ventrikel der Aquaeductus mesencephali (Aquaeductus Sylvii) an, der als enger Kanal im Mesencephalon eine Verbindung zum vierten Ventrikel herstellt. Der vierte Ventrikel ist zeltförmig aufgebaut und befindet sich in der posterioren Fossa zwischen Hirnstamm und Zerebellum. Vom vierten Ventrikel ausgehend erstreckt sich der Canalis centralis als rudimentär angelegter Kanal über die gesamte Länge des Rückenmarks und bildet den kaudalen Anteil des inneren Liquorraums (Stratchko et al., 2016).

Als äußeren Liquorraum bezeichnet man den Subarachnoidalraum, welcher spaltförmig zwischen Arachnoidea und Pia mater gelegen, das gesamte zentrale Nervensystem umgibt. Am Foramen magnum steht der intrakranielle äußere Liquorraum mit dem spinalen äußeren Liquorraum in Verbindung. Stellenweise ist der Subarachnoidalraum zu so genannten Liquorzisternen (Cisternae subarachnoidea) erweitert. Über die Aperturales laterales (Foramina Luschkae) und die Apertura mediana (Foramen Magendii) ist der Subarachnoidalraum mit dem vierten Ventrikel und somit dem inneren Liquorraum verbunden (Mortazavi et al., 2014; Stratchko et al., 2016).

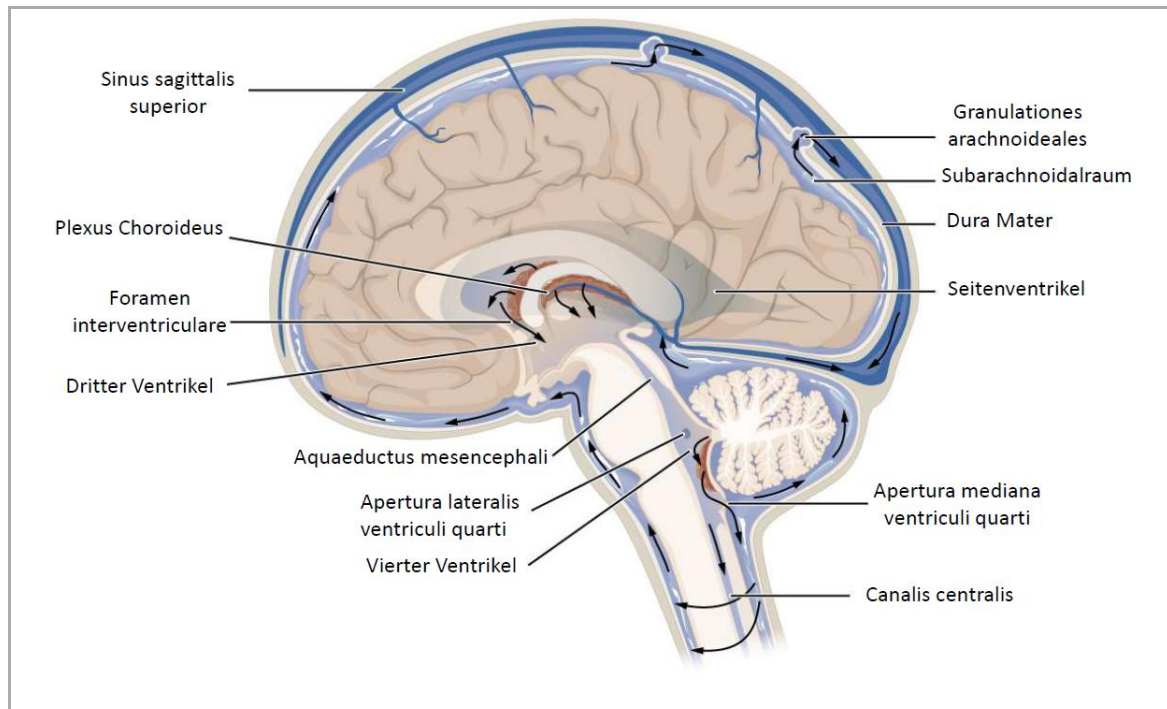


Abbildung 1: Das Liquorsystem und die Liquorzirkulation in sagittaler Ansicht nach *Anatomy and Physiology*, Hrsg. OpenStax, (Betts et al., 2017)

2.2.2 Physiologie des Liquorsystems

2.2.2.1 Funktionen des Liquors

Die Hauptaufgabe des Liquors besteht im Schutz des Gehirns. Liquor umgibt als protektive Flüssigkeit das gesamte zentrale Nervensystem (ZNS) und ist dadurch in der Lage mechanische Einwirkungen abzupuffern und zu dämpfen. Durch Auftrieb verringert der Liquor das effektive Hirngewicht von ca. 1500 g auf 25-50 g und sorgt dafür, dass Strukturen der Schädelbasis (z.B. Hirnnerven und Gefäße) nicht durch das Gehirn abgedrückt werden (Bothwell et al., 2019; Greitz, 2004).

Eine weitere Rolle spielt der Liquor bei der Homöostase des chemischen Milieus innerhalb des ZNS, wo er als Transportmedium für Stoffwechselmetabolite fungiert (Bothwell et al., 2019). Liquor scheint auch eine wichtige Funktion in der Protein-Clearance des ZNS zu spielen und ist daher in den letzten Jahren vor allem in der Erforschung neurodegenerativer Erkrankungen in den Fokus gerückt (Bothwell et al., 2019; Yamada and Kelly, 2016).

Neuerdings wird dem Liquorsystem auch eine Rolle bei der Signalübertragung von langsamen globalen Hirnfunktionen, wie Schlaf, zirkadianer Rhythmik und sexuellem Verhalten, zugeschrieben (Yamada and Kelly, 2016).

2.2.2.2 Liquorzirkulation und intrakranielle Dynamik

Die Liquorzirkulation ist ein dynamischer Prozess, bei dem Liquor durch Produktion und Resorption mehrmals täglich vollständig ausgetauscht wird (Bothwell et al., 2019; Sakka et al., 2011).

Das Volumen des Liquorsystems beim Erwachsenen beträgt physiologisch etwa 150 ml, wovon etwa 25 ml auf das Ventrikelsystem (innerer Liquorraum) und 125 ml auf den Subarachnoidalraum (äußerer Liquorraum) entfallen (Sakka et al., 2011).

Die Produktion von Liquor findet zum größten Teil am Plexus choroideus der Seitenventrikel statt und beläuft sich auf ca. 400-600 ml täglich (Greitz, 2004; Sakka et al., 2011).

Als Plexus choroideus bezeichnet man ein arteriovenöses Gefäßkonvolut innerhalb der Seitenventrikel. Der überwiegende Teil des Liquors wird über die Kapillaren des Plexus choroideus als Ultrafiltrat des Blutes in das Ventrikelsystem abgegeben. Zu einem geringeren Teil entsteht Liquor jedoch auch durch Flüssigkeitstransport über die Blut-Hirn-Schranke entlang der erebralen Kapillaren (Bothwell et al., 2019; Sakka et al., 2011). Grundlegend für die Aufrechterhaltung des Liquorsystems ist das Gleichgewicht aus Liquorproduktion und -resorption (Bothwell et al., 2019).

Im Allgemeinen fließt Liquor von seinem Hauptbildungsort am Plexus choroideus der Seitenventrikel zu seinem Hauptresorptionsort im Subarachnoidalraum, was auch als kraniokaudaler „Bulk flow“ (=Massenfluss) bezeichnet wird (Greitz, 2004).

Das Flussprofil dieses Bulk flows setzt sich dabei aus einer stetigen und einer pulsatilen Komponente zusammen: Ein stetiger Liquorfluss ergibt sich aus einem Druckgradienten, welcher durch die Liquorproduktion am Plexus choroideus und der Resorption im Subarachnoidalraum entsteht und so für einen kontinuierlichen „Abfluss“ von den Seitenventrikeln zum Subarachnoidalraum sorgt. Dem stetigen Liquorfluss ist ein Pulsationsmuster überlagert, welches durch die Herzzyklus-abhängige intrakranielle Dynamik entsteht (Hodel et al., 2009; Kurtcuoglu et al., 2005; Linninger et al., 2016). Der Hauptmotor dieser intrakraniellen Dynamik ist die arterielle Pulswelle und die damit einhergehenden Flüssigkeits- und Druckverschiebungen in der rigiden Schädelhöhle und dem äußeren Liquorraum im Spinalkanal. Eine detaillierte Beschreibung der intrakraniellen Liquor(fluss)dynamik wird in 6.1.2 erläutert.

Auch wenn durch die Pulsation ein komplexes Flussprofil des Liquors entsteht, so bleibt die generelle Flussrichtung des Bulk flows von den Seitenventrikeln über den dritten und

vierten Ventrikel in Richtung des Subarachnoidalraums erhalten.

Auf dem Weg von den Seitenventrikeln zum Subarachnoidalraum werden auch einige anatomische Engstellen des Ventrikelsystems passiert: das Foramen interventrikulare (Foramen Monroi) zwischen Seitenventrikel und dem dritten Ventrikel, der Aqueductus mesencephali zwischen dem dritten und vierten Ventrikel, sowie die Aperturæ laterales und mediana zwischen dem vierten Ventrikel und dem Subarachnoidalraum (Greitz, 2004).

Die Resorption des Liquors erfolgt überwiegend im äußeren Liquorraum. Der genaue Mechanismus dieses Prozesses ist bis heute nicht abschließend geklärt. Im Rahmen anatomischer Studien wurden die Granulationes arachnoideae als zentrale Strukturen der Liquorresorption identifiziert (Greitz, 2004; Sakka et al., 2011). Die Granulationes arachnoideae sind Ausstülpungen der Arachnoidea, die in die venösen Sinus durae matris münden und so eine potenzielle Drainage des Liquors ermöglichen (Greitz, 2004; Sakka et al., 2011; Trepel, 2012). Wie in 2.3.1 näher erörtert, gibt es neuerdings jedoch Zweifel daran, dass die Granulationes arachnoideae wirklich für den Großteil der Liquorresorption verantwortlich sind. (Bock et al., 2019; Bothwell et al., 2019; Greitz, 2004).

2.3 Hydrozephalus

2.3.1 Pathophysiologie des Hydrozephalus

Als Hydrozephalus bezeichnet man eine Gruppe von Krankheitsbildern, bei welchen es zu einer Erweiterung des Ventrikelsystems bei gleichzeitiger Einengung des Subarachnoidalraums kommt. Es existiert bis heute kein einheitliches pathophysiologisches Konzept, mit welchem alle Hydrozephalusformen ausreichend erklärt werden können (Aschoff et al., 1999; Bothwell et al., 2019; Greitz, 2004).

Im Folgenden soll auf die beiden gängigsten pathophysiologischen Konzepte, die Bulk-flow-Theorie und die hydrodynamische Theorie eingegangen werden. Grundlage dieser Konzepte ist die Monro-Kellie-Doktrin, weshalb diese zunächst vorgestellt werden soll.

2.3.1.1 Monro-Kellie-Doktrin

Die Monro-Kellie-Doktrin besagt, dass in der rigiden Schädelhöhle des Erwachsenen das Gesamtvolumen aus Hirngewebe, Blut und Liquor gleichbleiben muss, um den intrakraniellen Druck (ICP) konstant zu halten (Langner et al., 2017; Linninger et al., 2009).

Eine Erhöhung des Volumens in einer der drei Komponenten kann kompensatorisch durch ein reduziertes Volumen der jeweils anderen Komponenten ausgeglichen werden. Ist dieser Kompensationsmechanismus erschöpft, kommt es zu einem Anstieg des ICPs (Greitz, 2004).

Der ICP beim Erwachsenen ist physiologisch meist ≤ 15 mmHg und gilt ab einem Wert von ≥ 20 mmHg als eindeutig pathologisch erhöht (Rangel-Castilla et al., 2008). Ein erhöhter ICP hat meist weitreichende Konsequenzen für den Patienten, da er zu Ischämien und Einklemmungssyndromen führen kann.

Eine Ischämie entsteht dabei als Folge eines verminderten, zerebralen Blutflusses (CBF). Analog zum Ohm'schen Gesetz lässt sich der zerebrale Blutfluss (CBF) als Quotient aus dem zerebralen Perfusionsdruck (CPP) und dem zerebralen Gefäßwiderstand (CVR) darstellen (siehe *Formel 1*). Der zerebrale Perfusionsdruck ergibt sich aus der Differenz des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) und des ICPs (siehe *Formel 2*). Ein erhöhter ICP kann also über einen verminderten CPP zu einem verringertem CBF führen. Unterschreitet der CBF einen kritischen Wert, so kann das Hirngewebe nicht mehr ausreichend mit sauerstoffreichem Blut versorgt werden und es kommt zur Ischämie (Bothwell et al., 2019; Harary et al., 2018).

$$CBF = \frac{CPP}{CVR}$$

Formel 1: Formel des Zerebralen Blutflusses, CBF = zerebraler Blutfluss, CPP = zerebraler Perfusionsdruck, CVR = zerebraler Gefäßwiderstand

$$CPP = MAP - ICP$$

Formel 2: Formel des zerebralen Perfusionsdrucks; CPP = Zerebraler Perfusionsdruck, MAP = Mittlerer arterieller Druck, ICP = intrakranieller Druck

Einklemmungssyndrome entstehen als Folge eines Druckunterschieds zwischen einem erhöhten ICP in der Schädelhöhle und einem nichterhöhten Druck im spinalen Duralsack. Da beide Kompartimente über das Foramen magnum in Kontakt stehen, kommt es bei Vorliegen eines Druckgradienten zu einer Kaudalbewegung des Gehirns. Dabei werden die Kleinhirntonsillen in das Foramen magnum gedrückt und führen zu einer Kompression der Medulla oblongata. Da in der Medulla oblongata vitale Regelzentren für Atmung und Kreislauf liegen, stellt diese sogenannte untere Einklemmung einen absoluten Notfall dar (Harary et al., 2018).

2.3.1.2 Bulk-flow-Theorie

Die klassische Theorie zur Entstehung des Hydrozephalus wird als Bulk-flow-Theorie bezeichnet. Als Bulk flow wird, wie in 2.2.2.2 beschrieben, der Liquorfluss vom Hauptproduktionsort im Plexus choroideus der Seitenventrikel zum Hauptresorptionsort im Subarachnoidalraum bezeichnet. Gemäß der Theorie entsteht ein Hydrozephalus durch eine Abflussstörung dieses Bulk flows, welche zu einem Ungleichgewicht aus Liquorproduktion und -resorption führt (Greitz, 2004; Bothwell et al., 2019). Die Grundlagen der Theorie wurden von Dandy und Blackfan zu Beginn des 20. Jahrhunderts aufgestellt. In einem Experiment konnten sie zeigen, dass das Setzen einer Obstruktion im Aqueductus mesencephali im Tiermodell einen Hydrozephalus auslösen konnte. Dieses Experiment führte zunächst zu der Annahme, dass ein Hydrozephalus nur entstehen könne, wenn durch eine Obstruktion im Ventrikelsystem die Verbindung zwischen den Seitenventrikeln und dem Subarachnoidalraum unterbrochen wird (Rekate, 2007; Symss and Oi, 2013).

In einem späteren Experiment zeigte Dandy jedoch, dass bei einer Reihe von Hydrozephaluspatienten ein intraventrikulär injizierter Farbstoff auch im lumbalen Liquor nachweisbar war. Damit konnte er beweisen, dass es auch Hydrozephalusformen geben muss, bei welchen das Ventrikelsystem und der Subarachnoidalraum miteinander kommunizieren können. Die intraventrikuläre Obstruktion kann demnach nicht allein für die Entstehung eines Hydrozephalus verantwortlich sein. Anhand dieser Erkenntnisse schlug Dandy die bis heute gebräuchliche Einteilung in den kommunizierenden und den nicht-kommunizierenden Hydrozephalus vor (Rekate, 2007).

Beim nicht-kommunizierenden Hydrozephalus liegt, wie im ursprünglichen Experiment von Dandy und Blackfan, eine intraventrikuläre Obstruktion vor. Diese führt dazu, dass kein Liquor aus dem obstruierten Ventrikelsystem in den Subarachnoidalraum gelangen kann (Rekate, 2008).

Für die Liquorresorption im obstruierten Ventrikelsystem bleiben so letztlich nur die intraventrikulären Kapillaren übrig, deren Resorptionskapazität bei Weitem nicht ausreicht, um die stetige Liquorproduktion der Seitenventrikel auszugleichen. Durch das Ungleichgewicht aus Produktion und Resorption kommt es zu einem Volumenüberschuss des Liquors im obstruierten Ventrikelsystem. Mit dem Volumenüberschuss steigt auch der Druck innerhalb des Ventrikelsystems an. Es entsteht ein Druckgefälle zwischen dem obstruierten Ventrikelsystem und dem Subarachnoidalraum, welcher dafür sorgt, dass der periventrikuläre Hirnmantel in Richtung der Schädelkalotte verdrängt wird und eine Erweiterung des Ventrikelsystems entsteht. Dieser Druckgradient wird auch als „transmantle pressure gradient“ bezeichnet (Greitz, 2004).

Durch diese Mechanismen kommt es sowohl zu einer Erweiterung des obstruierten Ventrikelsystems als auch zu einer Einengung des Subarachnoidalraums um das Gehirn. Der Prozess wird durch die begrenzte Kompressionsfähigkeit der kortikalen Gyri und der kortikalen venösen Ausflüsse beim Druck des Hirnmantels gegen die Schädelkalotte limitiert (Greitz, 2004).

Durch den hierdurch entstehenden venösen Rückstau erhöht sich das zerebrale Blutvolumen und es bildet sich ein Hirnödem aus. Gemäß der Monro-Kellie-Doktrin wirken das Hirnödem und das erhöhte zerebrale Blutvolumen der Erweiterung des obstruierten Ventrikelsystems entgegen und es stellt sich ein Gleichgewicht auf einem höheren ICP-Niveau ein (Greitz, 2004).

Die Bulk-flow-Theorie bietet damit ein plausibles Erklärungsmodell für die Entstehung des Hydrozephalus bei Vorliegen einer intraventrikulären Obstruktion und ist als solches auch grundlegend akzeptiert (Greitz, 2004; Rekte, 2008).

Über die Pathophysiologie des kommunizierenden Hydrozephalus besteht dagegen bis heute Uneinigkeit (Greitz, 2004).

Einige Autoren halten die Bulk-flow-Theorie auch auf den kommunizierenden Hydrozephalus für anwendbar, da sie annehmen, dass die Obstruktion im Bereich der Granulationes arachnoideae liegt und diese für die Liquorresorption hauptverantwortlich seien (Rekte, 2008).

Im Gegensatz dazu argumentieren andere Autoren, dass die Bulk-flow-Theorie nicht universell einsetzbar ist. Hauptkritikpunkt ist die Pathophysiologie des kommunizierenden Hydrozephalus. Insbesondere wird bemängelt, dass bisher kein experimenteller Nachweis für einen signifikanten Flüssigkeitstransport über die Granulationes arachnoideae erbracht wurde und die Annahme, dass diese Strukturen den Hauptresorptionsort des Liquors darstellen, ausschließlich auf anatomischen Studien basiert (Bock et al., 2019; Bothwell et al., 2019; Greitz, 2004).

Stattdessen wird postuliert, dass die Liquorresorption diffus an den Kapillaren des äußeren Liquorraums erfolgt. Da der Subarachnoidalraum den Großteil des Liquors enthält und die dortigen Kapillaren die größte Resorptionsfläche im gesamten Liquorsystem bieten, kann der Subarachnoidalraum als Hauptresorptionsort angesehen werden (Greitz, 2004; Bock et al., 2019).

Weiterhin erscheint es unschlüssig, weshalb eine Blockade der Liquorresorption im Subarachnoidalraum nur zu einer alleinigen Erweiterung des Ventrikelsystems führen soll und nicht auch eine Erweiterung des Subarachnoidalraums zur Folge hat (Greitz, 2004).

2.3.1.3 Die hydrodynamische Theorie

Die unbefriedigend geklärte Pathophysiologie für den kommunizierenden Hydrozephalus brachte Greitz dazu, mit der hydrodynamischen Theorie ein neues Erklärungsmodell zu entwickeln. In der hydrodynamischen Theorie werden den dynamischen Prozessen rund um die arterielle Pulswelle eine größere pathophysiologische Bedeutung beigemessen.

Im physiologischen Zustand erweitern sich die intrakraniellen Arterien im äußeren Liquorraum mit Eintreffen der arteriellen Pulswelle. Mit der Erweiterung nehmen die

elastischen Arterienwände einen Teil der hydraulischen Energie kurzzeitig auf und geben diese in Form eines kontinuierlichen Blutflusses zu den zerebralen Kapillaren während der Diastole wieder ab. Dieser Vorgang wird, wie auch bei extrakraniellen Arterien, als Windkesselfunktion (der Arterien) bezeichnet (Greitz, 2004).

Mit ihrer Lokalisation innerhalb des geschlossenen Schädels liegen für die intrakraniellen Arterien jedoch besondere Umgebungsbedingungen vor. So kommt es durch die Erweiterung der Arterien auch zu einer intrakraniellen Volumenzunahme, die gemäß der Monroe-Kellie-Doktrin in einem Druckanstieg im äußeren Liquorraum resultiert. An den Orten des geringsten Druckwiderstandes des äußeren Liquorraums, nämlich dem Foramen magnum und den Brückenvenen an den Sinus durae matris, führt dies zu einem druckgetriebenen Ausfluss von Liquor beziehungsweise von venösem Blut. Die Windkesselfunktion der intrakraniellen Arterien wird daher nicht nur durch die Elastizität der Arterienwände, sondern auch durch die intrakranielle Compliance beeinflusst. Die intrakranielle Compliance ist dabei der Zusammenhang zwischen intrakraniellem Volumen und intrakraniellem Druck und wird maßgeblich von den drei Komponenten innerhalb der Schädelhöhle: Hirngewebe, Blut und Liquor beeinflusst (Greitz, 2004).

Der kommunizierende Hydrozephalus wird nach der hydrodynamischen Theorie durch eine erniedrigte intrakranielle Compliance und dem damit verbundenen Zusammenbruch dieser Windkesselfunktion ausgelöst. Dies führt dazu, dass die hydraulische Energie der arteriellen Pulswelle nicht durch die Windkesselfunktion der Arterien und ihrer intrakraniellen Umgebung abgefangen werden kann und stattdessen mit erhöhtem Druck direkt auf die Kapillaren des Hirngewebes übertragen wird. Der erhöhte systolische Druck in den Kapillaren baut den „transmantle pressure gradient“ auf und führt zur Expansion des Hirngewebes in Richtung der Schädelkalotte. Folglich erweitern sich die Ventrikel und es kommt zu einer Einengung des Subarachnoidalraums. Eine verminderte intrakranielle Compliance kommt bei verschiedenen Krankheitsbildern wie intrakraniellen Blutungen, Schädel-Hirn-Trauma oder Infektionen des ZNS vor und scheint auf leptomeningeale Adhäsionen zurückzugehen (Greitz, 2004).

Wie oben beschrieben ist die Pathophysiologie des nicht-kommunizierenden Hydrozephalus bereits anhand der Bulk-flow-Theorie schlüssig zu erklären (Greitz, 2004; Rekte, 2007).

Dennoch lassen sich auch in das Modell des nicht-kommunizierenden Hydrozephalus dynamische Prozesse integrieren. Gemäß der hydrodynamischen Theorie ist die

Erweiterung des Ventrikelsystems und die Einengung des Subarachnoidalraums nicht allein durch den Liquorüberschuss in den Ventrikeln bedingt. Der oben beschriebene Druckunterschied zwischen Ventrikelsystem und Subarachnoidalraum, der „transmantle pressure gradient“, ist vielmehr ein dynamisches Phänomen.

Auch die chronische Phase des nicht-kommunizierenden Hydrozephalus erklärt Greitz über diesen Mechanismus. Demnach gleicht sich beim chronischen nicht-kommunizierenden Hydrozephalus das Missverhältnis aus Produktion und Resorption im obstruierten Ventrikelsystem allmählich aus. Der Hirnmantel wird weniger gegen den Schädel gedrückt und die Obstruktion der venösen Ausflüsse lässt nach. Durch den fehlenden venösen Rückstau können die Kapillaren dem Druck des Ventrikelsystems nicht mehr entgegenwirken und werden komprimiert. Dies verringert die intrakranielle Compliance und trägt über eine stärkere Übertragung der arteriellen Pulswelle auf das Hirnparenchym zum Aufbau des „transmantle pressure gradients“ bei (Greitz, 2004, 2007).

2.3.2 Systematische Einteilung des Hydrozephalus

Die Einteilung verschiedener Hydrozephalusformen kann anhand unterschiedlicher Kriterien erfolgen. Das wohl geläufigste Konzept ist die bereits unter 2.3.1 beschriebene Einteilung in einen kommunizierenden und einen nicht-kommunizierenden Hydrozephalus. Für die klassische Einteilung ist entscheidend, ob eine intraventrikuläre Obstruktion vorliegt, die dafür sorgt, dass der gesamte innere und äußere Liquorraum nicht frei miteinander kommunizieren können (Greitz, 2004; ReKate, 2007; Sakka et al., 2011).

Diese anhand der Pathophysiologie getroffene Einteilung ist jedoch nur eine von vielen Möglichkeiten. Daneben bestehen noch diverse weitere Einteilungen des Hydrozephalus anhand unterschiedlicher Kriterien. So kann die Einteilung auch nach der Ursache (Einteilung in primär oder sekundär), nach der Akuität des Krankheitsbildes (Einteilung in akut oder chronisch), nach dem Zeitpunkt des Auftretens (Einteilung in fetal, infantil oder adult, bzw. in kongenital oder erworben) oder nach dem vorherrschenden Druck (Einteilung in TensionsHydrozephalus oder NormaldruckHydrozephalus) erfolgen (Klöppel et al., 2012). Die Fülle an Möglichkeiten und der fehlende Konsens über die Einteilung machen eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Formen schwierig. (ReKate, 2008)

In dieser Arbeit wird die klassische Einteilung in einen nicht-kommunizierenden und einen kommunizierenden Hydrozephalus verwendet. Da die untersuchten Patienten alle an einem nicht-kommunizierenden Hydrozephalus leiden, wird im Folgenden nur auf diese Form eingegangen.

2.3.3 Nicht-kommunizierender Hydrozephalus

2.3.3.1 Ätiologie

Der nicht-kommunizierende Hydrozephalus wird ausgelöst durch eine Obstruktion des Liquorflusses im Ventrikelsystem (Greitz, 2004).

Der Aqueductus mesencephali stellt als Engstelle des Ventrikelsystems die häufigste Lokalisation für einen nicht-kommunizierenden Hydrozephalus dar (Spennato et al., 2018).

Die Ursachen für eine Obstruktion des Ventrikelsystems sind dabei vielfältig und sind in *Tabelle A* aufgelistet.

Ätiologie des nicht-kommunizierenden Hydrozephalus	
Neoplasien	Gliome, Kraniopharyngiome, Pinealistumore, Medulloblastome, Ependymome
Benigne Raumforderungen	Kolloidzysten des dritten Ventrikels, Aneurysmen, Angiome, Zysten
Leptomeningeale Entzündungen	bakterielle Meningitis, Sarkoidose, Abszesse, Parasitosen
Blutungen	traumatisch, hyperten, Keimlagerblutung
Ödeme	postoperativ, posttraumatisch
Kongenitale Malformationen	Arachnoidalzysten, Dandy-Walker-Malformation, kongenitale Aquäduktstenose/ -atresie, vaskuläre Malformationen, Achondroplasie, Kraniosynostosen

Tabelle A: Ätiologie des nicht-kommunizierenden Hydrozephalus nach (Rickert, 2012)

2.3.3.2 Symptome

Die Symptome eines akuten nicht-kommunizierenden Hydrozephalus gehen vor allem auf den erhöhten ICP zurück, der sich gemäß der Monro-Kellie-Doktrin ergibt (Greitz,

2004).

Als Symptome eines erhöhten ICPs treten Bewusstseinsstörungen, Kopfschmerzen, sowie Übelkeit und Erbrechen auf, welche sowohl bei akuten als auch bei chronischen Verläufen vorkommen können. Weitere Symptome können Hirnnervenausfälle (insbesondere des Nervus abducens und des Nervus oculomotorius), Sehstörungen, Gangstörungen, Inkontinenz und kognitive Beschwerden sein (Langner et al., 2017). Ein akuter Anstieg des ICP ist ein ernstzunehmender Notfall, da es zu Einklemmungssyndromen am Tentoriumschlitz oder am Foramen magnum kommen kann (vgl. 2.3.1.1).

Sie sind klinisch durch eine Vigilanzminderung, sowie Störungen der Okulo- und Pupillomotorik zu erkennen. Unbehandelt verläuft das untere Einklemmungssyndrom (am Foramen magnum) in der Regel letal, da es zu einem Ausfall kreislaufregulierender Hirnareale kommt (Langner et al., 2017).

2.3.3.3 Diagnostik

Wie bei allen neurologischen Erkrankungen stehen zunächst eine ausführliche Anamnese und die körperliche Untersuchung im Vordergrund. Anamnestisch werden oben genannte Symptome abgefragt. In der körperlichen Untersuchung sollte vor allem auf die Okulo- und Pupillomotorik geachtet werden. (Freeman, 2015)

Recht häufig lässt sich in der Ophthalmoskopie ein Papillenödem nachweisen und dies sollte immer eine weitere Abklärung zur Folge haben. In der Akutphase eines Hydrozephalus kann ein Papillenödem jedoch noch fehlen, weshalb ein Hydrozephalus bei normaler Ophthalmoskopie nicht ausgeschlossen werden kann. (Freeman, 2015)

Nach klinisch-anamnestisch begründetem Verdacht wird die Diagnose durch bildgebende Verfahren gestellt. Sowohl die Magnetresonanztomographie (MRT) als auch die Computertomographie (CT) können hierbei zum Einsatz kommen. Aufgrund der besseren Auflösung ist die MRT dabei das Diagnostikum der ersten Wahl. Eine CT kommt vor allem bei hyperakuten Beschwerden und/oder fehlender MRT-Verfügbarkeit zum Einsatz. In der zerebralen Bildgebung präsentiert sich ein Hydrozephalus durch eine Erweiterung der Ventrikel bei gleichzeitig verengtem Subarachnoidalraum. Am besten zu erkennen ist die Ventrikelerweiterung an den Temporalhörnern der Seitenventrikel oder am Durchmesser des dritten Ventrikels. Bei erhöhtem Druck innerhalb der Ventrikel kann es zu einem periventrikulären Flüssigkeitsübertritt von Liquor ins Hirngewebe kommen, welche als Polkappen bezeichnet werden. Neben den erweiterten Ventrikeln

können in der Bildgebung auch Ursachen für eine Obstruktion, wie beispielsweise Raumforderungen, ermittelt werden. (Langner et al., 2017)

2.3.3.4 Therapie

Die beste Option für die Behandlung des nicht-kommunizierenden Hydrozephalus ist eine kausale operative Therapie der Obstruktionsursache zur Wiederherstellung einer physiologischen Liquorzirkulation. Dies wird in der Regel durch das Entfernen obstruierender Raumforderungen erreicht (Greitz, 2004).

Ist es nicht möglich die Obstruktionsursache zu entfernen, besteht das primäre Therapieziel darin, den ICP in einem möglichst physiologischen Bereich zu halten. Dies kann beispielsweise geschehen, indem eine Ausleitung von Liquor aus dem obstruierten Ventrikelsystem erfolgt (Fried et al., 2016).

Kurzfristig kann hierfür eine externe Ventrikeldrainage (EVD) erfolgen. Bei der EVD wird über ein Bohrloch im Schädel ein Katheter in das Ventrikelsystem eingeführt, welcher den Liquor nach extern ableiten kann (Fried et al., 2016).

Eine solche Ableitung nach extern geht jedoch mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher und sollte daher nur kurzfristig angewendet werden. (Huttner et al., 2018)

Zur langfristigen Therapie kommen ventrikulo-peritoneale Shuntsysteme (VP-Shunt) oder die endoskopische Ventrikulozisternostomie (ETV von engl. Endoscopic third ventriculostomy) zum Einsatz (Greitz, 2004).

Beim VP-Shunt wird der Liquor über einen Ventrikelkatheter unter der Haut getunnelt ins Peritoneum abgeleitet. Im Vergleich zur EVD kann so das Infektionsrisiko deutlich verringert werden. Dem System ist ein Ventil zwischengeschaltet, mit dem die Flussrate bedarfsgerecht eingestellt werden kann, um eine Unter- oder Überdrainage des Liquors aus dem Ventrikelsystem zu verhindern (Kiefer, 2012).

Bei der ETV wird endoskopisch der Boden des dritten Ventrikels eröffnet und eine Verbindung zwischen Ventrikelsystem und der Cisterna suprasellaris hergestellt. Dadurch kommuniziert das obstruierte Ventrikelsystem mit dem Subarachnoidalraum und ermöglicht so einen Liquorabfluss (Greitz, 2004).

Im Vergleich der beiden Methoden scheint die ETV dem VP-Shunt durch eine geringere Rate an Komplikationen und kürzere Hospitalisierungszeit überlegen zu sein (Jiang et al., 2018). Die Auswahl des Therapieverfahrens bleibt jedoch eine Einzelfallentscheidung und hängt auch von lokalen Gegebenheiten und der Expertise in den neurochirurgischen Kliniken für die beiden Verfahren ab.

2.4 Methoden zur Messung des ICP

Da ein erhöhter Hirndruck beim nicht-kommunizierenden Hydrozephalus sowohl für die klinische Symptomatik als auch für die Entstehung von Komplikationen von zentraler Bedeutung ist, stellt der ICP einen interessanten Messparameter für die Diagnostik und Überwachung dar. Auch bei anderen neurologischen Krankheitsbildern wie beispielsweise intrakraniellen Blutungen oder Schädel-Hirn-Traumata spielt der ICP eine entscheidende Rolle, da eine ICP-Erhöhung mit einem negativen Outcome assoziiert ist. (Zhang et al., 2017; Huttner et al., 2018)

Aktuell stehen für eine adäquate ICP-Messung jedoch nur invasive Verfahren zur Verfügung, die aufgrund der Nebenwirkungen nur gezielt eingesetzt werden sollten. (Huttner et al., 2018)

Der Bedarf an einer komplikationslosen nicht-invasiven Methode, die eine zuverlässige Messung des ICPs erlaubt, ist dementsprechend hoch. Im Optimalfall sollte diese Methode einfach durchführbar, mobil einsetzbar und kostengünstig sein. (Zhang et al., 2017; Nag et al., 2019)

Weltweit versuchen Arbeitsgruppen mit verschiedenen Ansätzen diesen hohen Ansprüchen gerecht zu werden. Im Folgenden werden sowohl die etablierten invasiven Methoden als auch einige vielversprechende nicht-invasive Methoden vorgestellt.

2.4.1 Invasive ICP-Messung

Bei allen invasiven ICP-Messungen ist es notwendig, die Schädelkalotte über ein Bohrloch zu eröffnen, um einen Ventrikelkatheter oder eine Messsonde intrakraniell einzubringen (Nag et al., 2019). Je nach Messmethode, wird der ICP dann intraventrikulär oder intraparenchymatös gemessen (Nag et al., 2019; Zhang et al., 2017). Eine invasive Messung bietet die Möglichkeit, den ICP direkt und kontinuierlich zu bestimmen (Zhang et al., 2017).

Die Nachteile der invasiven Methoden sind, neben möglichen Verletzungen beim Einbringen der Messinstrumente, vor allem das erhöhte Infektionsrisiko. Je nach Methode kommt es in bis zu 10% der Fälle zu einer Sonden- oder Katheterinfektion, welche häufig mit einer Ventrikulitis oder Meningitis einhergeht. Da das Infektionsrisiko mit der Zeit zunimmt, sollte ein längerfristiges Monitoring nur in streng indizierten Fällen durchgeführt werden (Zhang et al., 2017). Ebenso müssen Drucksensoren regelmäßig rekali­briert oder ersetzt werden, um valide ICP-Werte zu gewährleisten, was einer

längerfristigen Anwendung (z.B. bei chronischen Verläufen) im Wege steht (Zhang et al., 2017).

2.4.1.1 Externe Ventrikeldrainage (EVD)

Wie bereits in 2.3.3.4 beschrieben, wird bei der EVD ein Katheter in einen Seitenventrikel eingebracht, um Liquor aus dem obstruierten Ventrikelsystem auszuleiten. Schließt man an den EVD-Katheter einen externen Drucksensor an, so kann über diesen manometrisch der ICP bestimmt werden. Diese Methode ist bereits seit Jahrzehnten etabliert und gilt heute noch als Goldstandard in der ICP-Messung. Der wohl größte Vorteil dieser Methode ist, dass durch den Katheter auch eine therapeutische Liquordrainage zur Senkung des ICPs möglich ist, sodass neben der Überwachung auch gleichzeitig ein therapeutisches Eingreifen erfolgen kann. Zusätzlich erlaubt die EVD als einzige invasive Methode eine in-vivo Rekalibrierung, sodass auch über einen längeren Zeitraum verlässliche Werte geliefert werden können (Harary et al., 2018; Zhang et al., 2017). Nachteilig ist jedoch, dass die EVD mit einer höheren Infektionsrate und einer geringeren Messgenauigkeit im Vergleich zu anderen invasiven Verfahren einhergeht (Zhang et al., 2017).

2.4.1.2 Microsensor

Die ICP-Messung mittels Microsensor ist das am häufigsten verwendete Verfahren bei Patienten, die entweder keine Liquordrainage benötigen oder bei denen keine EVD-Anlage möglich ist. Bei der Microsensor-Technik wird eine Messsonde über ein Bohrloch intraparenchymatös platziert. An der Messsonde erfolgt die ICP-Registrierung dann entweder fiberoptisch, pneumatisch oder mittels Dehnungsmessstreifen und wird mit einem Kabel an einen externen Monitor abgeleitet (Zhang et al., 2017).

Die Vorteile gegenüber der EVD liegen in einer geringeren Infektions- und Blutungsrate. Von Nachteil ist jedoch, dass der Druck innerhalb der Schädelhöhle örtliche Schwankungen aufweist und die intraparenchymatösen Messwerte den ICP deshalb schlechter widerspiegeln als die intraventrikuläre Messung bei der EVD. Zudem ist eine Rekalibrierung der Sonde nach dem Platzieren nicht mehr möglich (Zhang et al., 2017).

2.4.1.3 Telemetrische Druckmessung

Um eine Infektion über intrakraniell einliegende Kabel zu vermeiden, werden neuerdings auch kabellose ICP-Messverfahren entwickelt, die eine telemetrische Druckmessung erlauben. Bei der telemetrischen Druckmessung werden Microsensoren implantiert, die eine kabellose Übermittlung der Messwerte auf einen Monitor ermöglichen. Bisher ist es jedoch nicht gelungen, dass die telemetrischen Microsensoren über einen längeren Zeitraum verlässliche Ergebnisse liefern. Grund hierfür ist die fehlende Möglichkeit der Rekalibrierung (Zhang et al., 2017).

2.4.2 Nicht-invasive ICP-Messung

Bei den nicht-invasiven Methoden wird mittels verschiedenster Verfahren versucht einen nicht-invasiven ICP (nICP) zu bestimmen, der den realen ICP möglichst akkurat wiedergibt. In Sachen Genauigkeit gibt die Association for the Advancement of Medical Instrumentation vor, dass die nICP-Werte im Messbereich zwischen 0-20 mmHg nur um höchstens 2 mmHg vom wahren ICP abweichen dürfen. Im Bereich zwischen 20-100 mmHG ist zwischen nICP und ICP eine Abweichung von 10% erlaubt (Zhang et al., 2017).

Auch wenn es über 20 verschiedene Ansätze zur Bestimmung des nICP gibt, konnte bislang kein Verfahren die oben genannten Vorgaben erfüllen. Da eine Präsentation aller nicht-invasiven Methoden den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde, werden im Folgenden nur einige vielversprechende Verfahren vorgestellt.

2.4.2.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT kann auf verschiedene Weisen zur nICP-Messung genutzt werden. Zhang und Li nutzten Phasenkontrast-MRT Sequenzen von 28 Patienten zur Bestimmung der Liquorflussgeschwindigkeit (CSF flow velocity) im Aqueductus mesencephali. Anschließend verglichen sie die ermittelten Werte mit per Lumbalpunktion invasiv bestimmten Liquordruckwerten, die eng an den ICP gekoppelt sind. In ihrer Studie konnten Zhang et al. bei 22 der 28 Patienten eine gute Korrelation zwischen Liquordruck in der Lumbalpunktion und der Liquorflussgeschwindigkeit im Aqueductus mesencephali nachweisen (Zhang and Li, 2012).

Eine weitere Möglichkeit zur Ermittlung des nICP mittels MRT ergibt sich aus der Berechnung des intrakraniellen Volumens, indem der Ein- und Ausfluss des Blutes an arteriellen und venösen Gefäßen bestimmt wird. Insgesamt erlaubt die MRT aber keine

kontinuierliche Erfassung und ist zudem weder kostengünstig noch mobil einsetzbar (Zhang et al., 2017).

2.4.2.2 Optic nerve sheath diameter (ONSD)

Eine sonographische Bestimmung des nICPs kann über den Durchmesser der Sehnervenscheide (engl. = Optic nerve sheath diameter oder kurz ONSD) erfolgen. Da der Nervus opticus in der Orbita von einer duralen Nervenscheide umgeben ist, die eine liquorgefüllte Verlängerung des Subarachnoidalraums darstellt, kann über den Durchmesser der Nervenscheide eine Aussage über den ICP getroffen werden. Bei erhöhtem ICP verschiebt sich vermehrt Liquor in den Subarachnoidalraum um den Sehnerv herum und es kommt zu einem Anschwellen der Nervenscheide. Mit der okulären Sonographie kann der Durchmesser der Nervenscheide gemessen und Rückschluss auf den ICP gezogen werden (Harary et al., 2018; Nag et al., 2019; Zhang et al., 2017).

In mehreren Studien konnte belegt werden, dass der sonographisch gemessene ONSD bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma sehr gut mit dem invasiv gemessenen ICP korrelierte (Geeraerts et al., 2008; Wang et al., 2020).

Da die Weite des ONSD bei Änderung des ICP ohne größere zeitliche Latenz auftritt, wäre die Methode sowohl als initiale Diagnostik als auch zur weiteren Überwachung geeignet (Zhang et al., 2017).

Sichere Cut-Off Werte des ONSD, welche eine ICP-Erhöhung anzeigen, konnten bisher jedoch nicht validiert werden, da Faktoren wie Alter, ophthalmologische Erkrankungen und individuelle Unterschiede im ONSD allgemeingültige Aussagen quasi unmöglich machen (Zhang et al., 2017).

2.4.2.3 Transkranielle Duplexsonographie/Dopplersonographie (TCD)

Ein weiteres sonographisches Verfahren zur nicht-invasiven ICP-Messung kann über die transkranielle Dopplersonographie erfolgen. Hierfür können die Flussgeschwindigkeiten in der Arteria cerebri media gemessen und daraus der Pulsatilitätsindex nach Gosling (PI) bestimmt werden. Der PI setzt sich aus der Differenz von systolischer und diastolischer Flussgeschwindigkeit dividiert durch die mittlere Flussgeschwindigkeit zusammen. Über den PI kann dann eine Aussage über den ICP getroffen werden (Harary et al., 2018).

Studien, die die durch TCD ermittelten PI-Werte mit invasiv gemessenen ICP-Werten verglichen haben, brachten jedoch keine eindeutigen Ergebnisse hervor (Nag et al., 2019).

Weiterhin ist zu bedenken, dass die Methode eine hohe Intrarater- und Interratervariabilität aufweist. Außerdem ist das transkranielle Schallfenster bei 10-15 % der Patienten nicht ausreichend, um eine TCD-Untersuchung durchführen zu können (Harary et al., 2018).

2.5 Speckle Tracking

In dieser Arbeit wurde mit Speckle Tracking eine neue Methode zur Abschätzung des nICPs erprobt. Speckle Tracking ist ein Verfahren zur Analyse von Gewebsdeformationen, das bisher vor allem in der Kardiologie eingesetzt wird. Die Analyse der Gewebsdeformation geschieht beim Speckle Tracking durch das Verfolgen (Tracking) von Interferenzmustern (Speckles) in der B-Bild-Sonographie.

2.5.1 Grundlagen der B-Bild-Sonographie

Zum Verständnis der Methode des Speckle Trackings ist eine Betrachtung der Bilderzeugung in der Sonographie nötig. In der Sonographie entstehen Bilder durch Reflektionen ausgesendeter Ultraschallwellen. Keramikelemente im Schallkopf sind durch den piezoelektrischen Effekt in der Lage, sowohl als Sender als auch als Empfänger von Ultraschallwellen zu dienen. Der piezoelektrische Effekt beschreibt das Auftreten einer elektrischen Spannung bei elastischer Verformung eines Festkörpers (direkter Piezoeffekt). Ebenso kann das Anlegen einer Spannung an einen Festkörper diesen elastisch verformen (inverser Piezoeffekt). Die elektrische Energie der Spannung wird dabei in mechanische Energie in Form der ausgesendeten Ultraschallwellen umgewandelt. In diagnostisch angewendeten Ultraschallverfahren werden so gerichtete Schallwellenimpulse mit einer Frequenz von 1-12 MHz in das zu untersuchende Medium ausgesendet. Bei der Ausbreitung unterliegen die Schallwellen im Medium verschiedenen Wechselwirkungen, die vor allem von der Impedanz (Wellenwiderstand) des jeweiligen Gewebes abhängig sind. Ein Impedanzunterschied von einem Gewebe in ein anderes stellt eine akustische Grenzfläche dar. Trifft eine Schallwelle senkrecht auf eine glatte Grenzfläche wird ein Teil der ausgesendeten Schallwellen gerichtet reflektiert (Reflexion) und wandert als Echo zum Schallkopf zurück. Der andere Teil der Schallwellen durchläuft die Grenzfläche (Transmission) und wird gebrochen. Je größer der Impedanzunterschied an den Gewebegrenzen, desto stärker die Reflexion und desto höher ist dementsprechend die Schallenergie des zurückgeworfenen Echos. Zum Empfangen des zurückgeworfenen Echos wird der direkte Piezoeffekt genutzt: Die piezoelektrischen Keramikelemente des Schallkopfes wandeln die eintreffende mechanische Schallenergie in elektrische Energie um und erzeugen eine messbare Spannung (Kaps et al., 2017).

Aus dem empfangenen Echo können nun verschiedene Informationen gewonnen werden: Da die Schallgeschwindigkeit im Gewebe relativ konstant ist, kann über die registrierte

Laufzeit zwischen Aussenden und Empfangen der Ultraschallwelle die Tiefe der reflektierenden Struktur bestimmt werden. Über die Laufzeitmessung erfolgt so eine zweidimensionale Darstellung aller reflektierenden Strukturen (Kaps et al., 2017; Widder et al., 2018).

In der B-Bild-Sonographie (B = „brightness“) wird zusätzlich an jeder Struktur die Echostärke durch Zuteilung verschiedener Graustufen dargestellt. Die Echostärke wird über die Amplitude der empfangenen Schallenergie bestimmt. Je höher die gemessene Amplitude, desto stärker wurden die Schallwellen an der Struktur reflektiert und desto heller erfolgt deren Darstellung im B-Bild (Leitman et al., 2004; Tuma et al., 2016; Støylen, 2019).

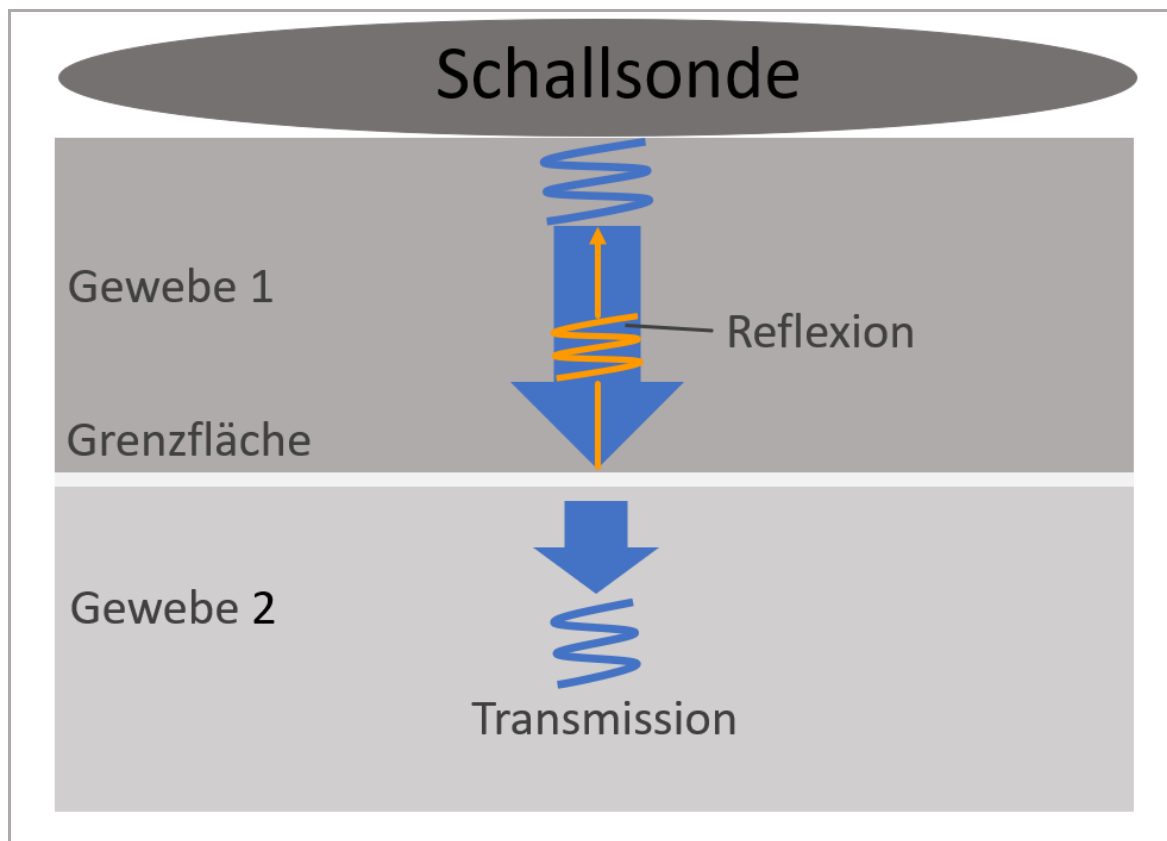


Abbildung 2: Prinzip der Reflexion von Ultraschallwellen

Die oben beschriebene Reflexion ist lediglich für das senkrechte Auftreffen von Ultraschallwellen an einer glatten Grenzfläche gültig, was im biologischen Gewebe nur in den seltensten Fällen gegeben ist. Trifft eine Schallwelle auf eine raue Fläche mit

Unebenheiten in derselben Größenordnung wie die Wellenlänge, so werden die Schallwellen nicht im 180°-Winkel reflektiert, sondern diffus in alle Richtungen gestreut (Kaps et al., 2017).

Ein Teil der gestreuten Schallwellen gelangt als Rückstreuung zurück zur Schallsonde und trägt ebenfalls zum Bildaufbau bei (Tuma et al., 2016; Kaps et al., 2017).

Da im biologischen Gewebe die Grenzflächen nur im seltensten Fall optimal glatt sind, ermöglichen rückgestreute Echos eine kontinuierliche Darstellung von Organkonturen. Auch die charakteristische Textur von Organen wird durch Rückstreuung erzeugt (Kaps et al., 2017).

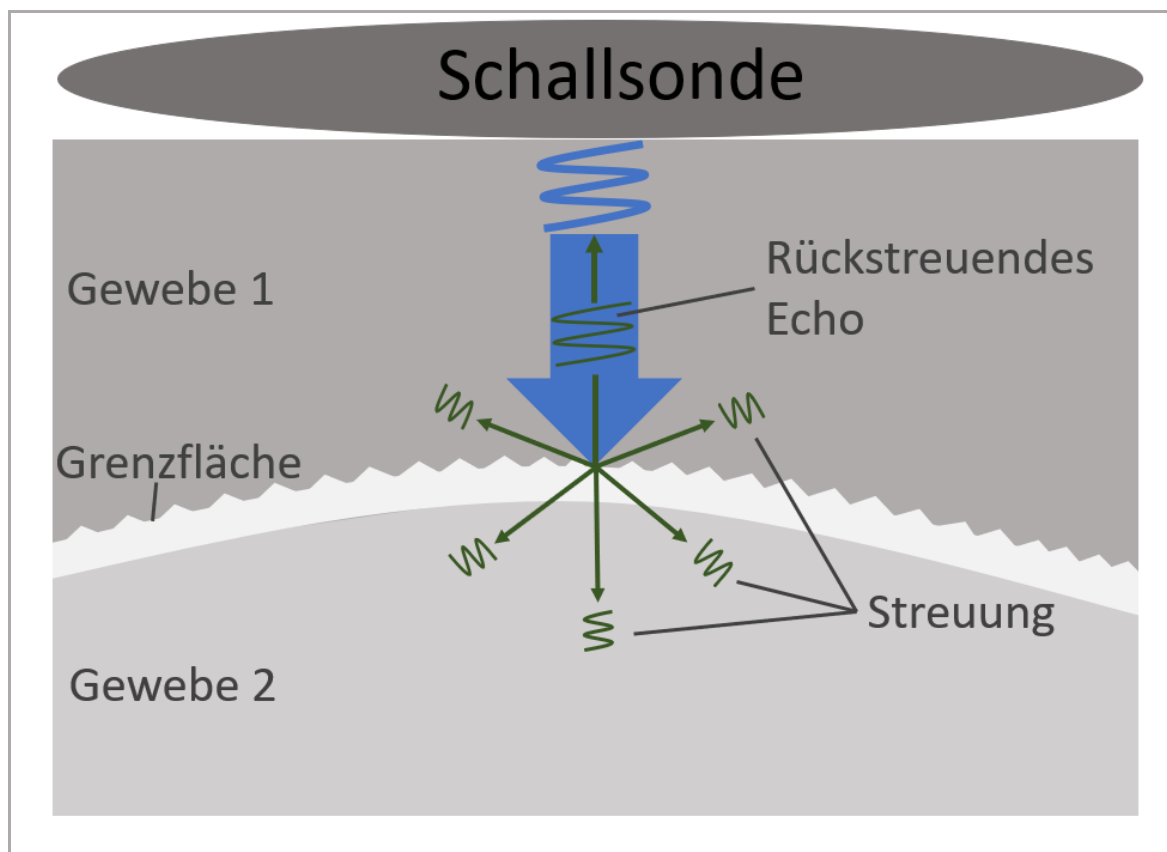


Abbildung 3: Prinzip der Streuung von Ultraschallwellen

2.5.2 Speckle Noise

Die Speckle Noise ist ein Interferenzmuster, welches für die körnige Darstellung in der Sonographie verantwortlich ist. Speckle Noise entsteht, wenn Schallwellen auf dem Weg vom Schallkopf durch das Gewebe auf kleinste anatomische Strukturen treffen und von diesen mehrfach gestreut werden. Diese anatomischen Strukturen können durch ihre

geringe Größe im Ultraschallbild nicht direkt abgebildet werden. Dennoch entsteht durch eine Vielzahl der rückgestreuten Echos dieser Strukturen ein Interferenzmuster, welches im B-Bild als akustisches Rauschen sichtbar wird. Dieses Interferenzmuster entspricht der „Speckle noise“ (Lutz, 2007; Tuma et al., 2016; Kaps et al., 2017).

Die „Speckle noise“ stellt sich im Ultraschallbild als ein Muster eng beieinanderliegender dunkler und heller Flecken (engl. „Speckle“ = Fleck) dar. Einzelne Speckles bestehen aus ca. 20-40 Pixelelementen und sind in *Abbildung 4* dargestellt (Leitman et al., 2004).

Speckle Noise reduziert das örtliche Auflösungsvermögen und sorgt für einen schlechteren Gewebekontrast, weshalb es für einige Fragestellungen sinnvoll ist, die Speckle Noise durch Reduktionsalgorithmen weitestgehend zu unterdrücken (Tuma et al., 2016).

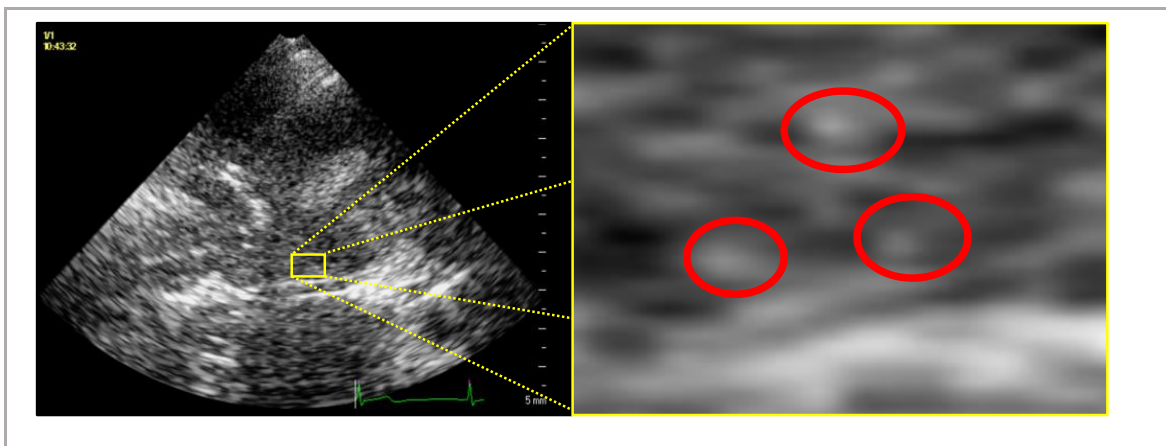


Abbildung 4: Darstellung von Speckles im Ultraschall-B-Bild

2.5.3 Speckle Tracking

Beim Speckle Tracking wird die Speckle Noise genutzt, um in Ultraschallvideos Gewebebewegungen zu erfassen. Grundlegend für die Methode ist, dass Specklemuster für jede Geweberegion einzigartig sind (Curiale et al., 2016; Reckefuß et al., 2019).

Specklemuster lassen sich unter den gleichen Aufnahmebedingungen zeitlich relativ stabil darstellen und bewegen sich mit den jeweils zugehörigen Geweberegionen mit. Durch diese Eigenschaften können Specklemuster genutzt werden, um die Bewegungen der zugehörigen Geweberegion im Ultraschall-B-Bild nachzuvollziehen (Curiale et al., 2016).

Beim Speckle Tracking werden im Ultraschall-B-Bild durch den Anwender sogenannte Regions of Interest (ROIs) definiert, deren charakteristische Speckle-Muster anschließend mithilfe eines Mustererkennungsalgorithmus über die gesamte Dauer des Ultraschallvideos nachverfolgt werden. Der Mustererkennungsalgorithmus versucht das Specklemuster der definierten ROIs des Ausgangsbilds zum Zeitpunkt t_0 im folgenden Bild des Videos zum Zeitpunkt t_1 wiederzufinden. Da sich die Specklemuster nicht perfekt reproduzieren, geschieht die Erkennung über einen Algorithmus der die Summe der absoluten Differenzen (SAD) berechnet. Der Algorithmus bildet die Summe der Differenzen einzelner Pixelwerte im Specklemuster der definierten ROIs des Ausgangsbilds (t_0) und von Specklemustern im folgenden Bild (t_1). Das Specklemuster in t_1 , welches die geringste SAD mit dem Specklemuster in t_0 bildet, entspricht diesem statistisch gesehen am wahrscheinlichsten. Da die Specklemuster den Bewegungen des Gewebes folgen, kann so ein Rückschluss über die Bewegung der ROIs gezogen werden (Støylen, 2019).

Um die Genauigkeit der Mustererkennung über den gesamten zeitlichen Verlauf möglichst hochzuhalten, geschieht die Verfolgung der Specklemuster generell nur von Bild zu Bild. Das bedeutet, dass die SAD immer aus Specklemustern zum Zeitpunkt t_n und dem zuvor errechneten Specklemuster zum Zeitpunkt t_{n-1} bestimmt wird (Støylen, 2019).

Die Bild-zu-Bild Erkennung ist nötig, da Veränderungen im Specklemuster über eine längere Zeitspanne zu groß sind, um sie verlässlich mit dem Algorithmus verfolgen zu können (Støylen, 2019).

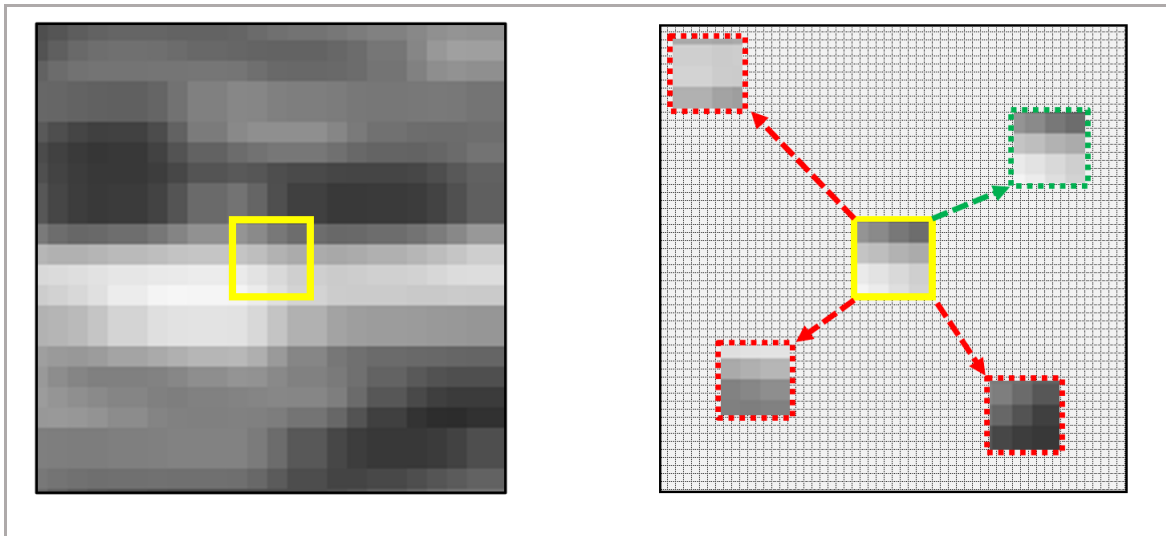


Abbildung 5: Prinzip des Speckle Trackings. Links dargestellt: Manuelle Auswahl eines Speckles (gelb) im Ultraschall-B-Bild zum Zeitpunkt t_0 ; rechts dargestellt: Die Speckle-Tracking-Software berechnet Bewegung des Specklemusters mit Hilfe eines Mustererkennungsalgorithmus. Das grün umrahmte Specklemuster aus dem Ultraschall-B-Bild zum Zeitpunkt t_1 (grün) hat die höchste Übereinstimmung mit dem Speckle aus dem Ausgangsbild (gelb). Hieraus kann die als grüner Pfeil dargestellte Vektorbewegung errechnet werden.

2.5.4 Relative Deformation (Strain)

Der Speckle-Tracking-Algorithmus erlaubt eine Darstellung der relativen Gewebedeformation (Strain). Um die Deformation mittels Speckle Tracking darzustellen, müssen für die Software zunächst zwei ausgewählte Geweberegionen als ROIs definiert und zu einem Faden (Thread) verbunden werden. Der Thread bildet die Strecke zwischen den beiden Geweberegionen ab. Die Bewegung der beiden ROIs werden dann, wie oben beschrieben, anhand ihres Specklemusters über die Dauer des Videos verfolgt. Mit der Bewegung der ROIs erfasst die Software auch für jeden Zeitpunkt die Länge des Threads und damit die Distanz zwischen den beiden Regionen.

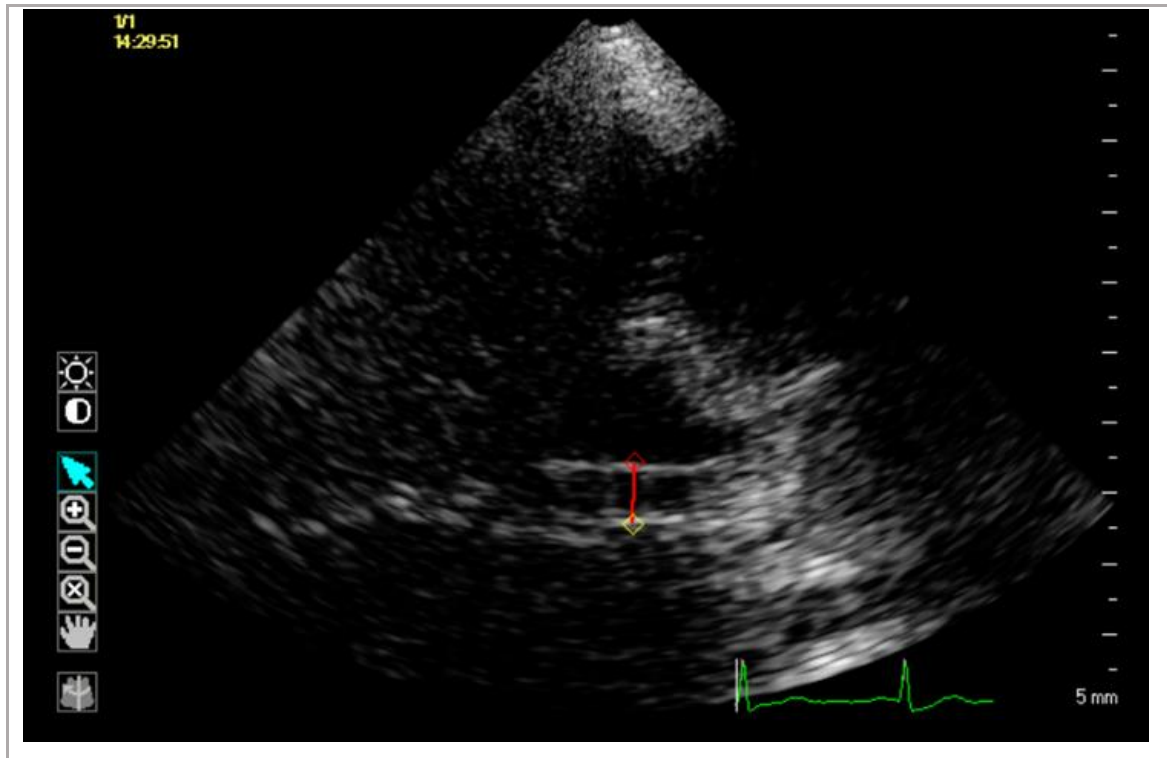


Abbildung 6: Definieren eines Threads. Hierfür werden zwei ROIs (rotes und gelbes Viereck) auf gegenüberliegende Seiten der Ventrikelwände definiert. Der Thread wird als rote Linie dargestellt.

Unter der relativen Deformation ε versteht man die relative Verformung einer Strecke L_t zum Zeitpunkt t in Relation zu ihrer Ausgangslänge L_0 .

Die Ausgangslänge L_0 entspricht der Länge des Threads zum Zeitpunkt t_0 und damit der Distanz zwischen den ROIs im Ausgangsbild. Die relative Deformation wird meist in % zu ihrer Ausgangsgröße angegeben (Collier et al., 2017; Støylen, 2019).

Für die zeitabhängige relative Deformation $\varepsilon(t)$ ergibt sich folgende Formel:

$$\varepsilon(t) = \frac{L_t - L_0}{L_0}$$

Formel 3: Formel der Deformation, ε = relative Deformation, L_t = Länge zum Zeitpunkt t , L_0 = Ausgangslänge

2.5.5 Klinische Anwendungen des Speckle Trackings

2.5.5.1 Echokardiographie

Die Nutzung von Speckle Tracking in der Echokardiographie wurde 2004 erstmals von Leitman et al. erprobt (Leitman et al., 2004).

In ihrer Studie nutzen die Autoren Speckle Tracking zur Analyse der Deformation der Herzwände, um die regionale myokardiale Funktion abzuschätzen. Zum Zeitpunkt der Studie war mit dem Gewebsdoppler bereits ein echokardiographisches Verfahren zur Deformations-Bildgebung vorhanden. In der Arbeit konnten Leitman et al. zeigen, dass Speckle Tracking und Gewebsdoppler vergleichbare Resultate für die myokardiale Deformation lieferten, Speckle Tracking jedoch im Gegensatz zum Gewebsdoppler weniger störanfällig ist und eine winkelunabhängige Analyse der myokardialen Deformation erlaubt (Curiale et al., 2016; Leitman et al., 2004).

In den folgenden Jahren konnte Speckle Tracking auch anhand anderer bereits etablierter Methoden zur Deformations-Bildgebung validiert werden (Collier et al., 2017).

Auch wenn es bisher keinen klaren Goldstandard gibt, so ist die Speckle Tracking Echokardiographie aktuell die am häufigsten angewendete Methode in der myokardialen Deformations-Bildgebung (Collier et al., 2017).

Speckle Tracking in der Kardiologie kommt in der Diagnostik von Ischämien, Kardiomyopathien und Arrhythmien, sowie zur Überwachung nach Herztransplantation zum Einsatz (Curiale et al., 2016).

2.5.5.2 Weitere Anwendungen

Speckle Tracking hat bisher nur in der Echokardiographie Einzug in den klinischen Alltag gefunden. Prinzipiell eignet sich die Methode aber für alle Fragestellungen, bei welchen die zweidimensionale Bewegung einer im Ultraschall darstellbaren Struktur analysiert werden soll. Die Methode wurde daher bereits von diversen Forschungsgruppen anderer Fachrichtungen genutzt, um verschiedenste Fragestellungen zu untersuchen.

So wurde Speckle Tracking beispielsweise für die Deformationsanalyse der Skelettmuskulatur angewendet (Frich et al., 2019; Gijbertse et al., 2017; Peterson et al., 2019).

Auch die Deformation von Gefäßen zur Evaluation von Arteriosklerose wurde bereits in Studien erprobt (Larsson et al., 2015; Podgórski et al., 2018).

Weitere Arbeiten nutzen Speckle Tracking zur Bewegungsanalyse des Diaphragmas und der Lunge (Dori and Jakobson, 2016; Duclos et al., 2019; Oppersma et al., 2017), dem

Kontraktionsverhalten des Uterus (Sammali et al., 2019), oder der Verschieblichkeit von Sehnen (Korstanje et al., 2010; Bandaru et al., 2019; Schrier et al., 2019).

Da die Methode selbst noch relativ jung ist und die meisten hier zitierten Arbeiten erst kürzlich erschienen sind, ist davon auszugehen, dass in den nächsten Jahren weitere Fragestellungen auch in anderen medizinischen Fachgebieten mittels Speckle Tracking untersucht werden.

3 Motivation und Zielsetzung

Die intrakranielle Dynamik ist ein komplexes Zusammenspiel aus pulsatilen Blut-, Liquor- und Hirnbewegungen, welches an die Gesetzmäßigkeiten der Monroe-Kellie-Doktrin gebunden ist (vgl. 2.2.2 und 2.3.1).

Beim nicht-kommunizierenden Hydrozephalus kommt es zu einer Störung des Gleichgewichts der intrakraniellen Dynamik und damit verbunden zu einem Anstieg des ICPs (vgl. 2.3.1). Ein erhöhter ICP ist bei Patienten mit einem nicht-kommunizierenden Hydrozephalus sowohl für die Symptomatik als auch für schwerwiegende Komplikationen verantwortlich (vgl. 2.3.3).

Eine adäquate ICP-Messung ist bislang jedoch nur invasiv möglich und wird aufgrund der Komplikationsrisiken nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt (vgl. 2.4.1).

Da der ICP als Parameter jedoch großes Potenzial hat, um breiter in Diagnostik und Überwachung eingesetzt zu werden, besteht ein großer Bedarf an einer nicht-invasiven, komplikationslosen und möglichst einfach einsetzbaren Messmethode.

Trotz vielfältiger Ansätze konnte bislang kein nicht-invasives Verfahren den hohen Ansprüchen an eine solche Methode gerecht werden (vgl. 2.4.2).

Einige Autoren konnten zeigen, dass im Zuge der intrakraniellen Dynamik auch an den Wänden des dritten Ventrikels pulsatile Bewegungen stattfinden (Hodel et al., 2009; Nakib et al., 2010; Würzer et al., 2018).

Die in 2.5 vorgestellte Methode des Speckle Trackings ermöglicht es, Gewebestrukturen anhand ihres akustischen Rückstreumusters zeitkontinuierlich über die Dauer eines sonographischen Videos zu verfolgen (vgl. 2.5.2 und 2.5.3).

Definiert man der Speckle-Tracking-Software zwei Gewebestrukturen, so kann der Algorithmus die relative Abstandsänderung dieser beiden Punkte über die Zeit errechnen und so eine Aussage über den zeitlichen Verlauf der Deformation des Gewebes liefern (vgl. 2.5.3 und 2.5.4).

Anhand von transkraniellen Ultraschallvideos könnte so auch die Deformation des dritten Ventrikels und damit auch die Pulsationen der Ventrikelwände erfasst werden.

In der Annahme, dass diese Pulsationen der Ventrikelwände biomechanisch eng an die intrakranielle Dynamik gekoppelt sind, könnte dies auch Rückschlüsse auf den ICP erlauben.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Deformation des dritten Ventrikels mittels Speckle Tracking zu erfassen und zu evaluieren, ob sich Unterschiede zwischen den erfassten Deformationskurven von Normalprobanden und von Patienten mit einem nicht-kommunizierendem Hydrozephalus darstellen lassen. Sinn dieses Vorhabens ist es, herauszufinden, ob das Speckle Tracking des dritten Ventrikels ein sinnvolles nicht-invasives Verfahren zur Abschätzung von Veränderungen des ICPs darstellen könnte.

Die vorliegende Arbeit lässt sich in zwei Phasen gliedern:

Phase 1: Untersuchung eines Normalkollektivs

Da Vorerfahrungen in der Anwendung von Speckle Tracking des dritten Ventrikels bisher nur innerhalb der eigenen Arbeitsgruppe bestehen (Würzler et al., 2018), wurde zunächst an einem Normalkollektiv geprüft, welche Stelle des Ventrikels die optimale Messposition für die Speckle-Tracking-Analyse ist. Kriterien für eine optimale Messposition waren zum einen die praktikable Darstellbarkeit im Ultraschallvideo und zum anderen eine möglichst geringe technisch bedingte Variabilität an der Messposition. Hierfür wurden die Deformationskurven des dritten Ventrikels an neun verschiedenen Messpositionen ermittelt und anschließend statistisch ausgewertet.

Die Deformationskurven des Normalkollektivs an der ermittelten „optimalen“ Messposition wurden zudem für den späteren Vergleich mit den Deformationskurven des Patientenkollektivs genutzt.

Phase 2: Untersuchung von Patienten mit einem nicht-kommunizierenden Hydrozephalus

Mit den aus der ersten Phase gewonnenen Erkenntnissen über die optimale Messposition wurden die Deformationskurven von Patienten mit einem nicht-kommunizierenden Hydrozephalus prä- und postoperativ erfasst und analysiert. Abschließend fand ein Vergleich zwischen den prä- und postoperativen Deformationskurven und den Deformationskurven des Normalkollektivs statt.

4 Material und Methoden

4.1 Ethikvotum & Einverständniserklärungen

Dem Ethikantrag 281/13 „Untersuchung zur Anwendbarkeit einer Speckle Tracking Software für neurologische Fragestellungen“ wurde durch die zuständige Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen stattgegeben.

Vor der Teilnahme an der Studie wurden alle Teilnehmer über den Ablauf der Studie informiert und aufgeklärt. Anschließend gaben diese Teilnehmer eigenmächtig oder vertreten durch einen Vorsorgebevollmächtigten ihr Einverständnis zur Durchführung der Untersuchung und Speicherung der Daten in pseudonymisierter Form. Jedem Studienteilnehmer wurde das Recht eingeräumt, ohne Angaben von Gründen aus der Studie auszuschneiden.

4.2 Kollektive und Studienablauf

Die Teilnehmer der Studie können in 2 Gruppen eingeteilt werden.

1. Normalkollektiv (n = 25)
2. Patientenkollektiv (n = 9)

Es wurden von allen Teilnehmern Ultraschallvideosequenzen (Runs) des dritten Ventrikels mittels transkranieller Sonographie aufgenommen und diese offline mit einer Speckle Tracking Software ausgewertet.

4.2.1 Normalkollektiv

Das Normalkollektiv besteht aus 25 gesunden Studierenden. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren anamnestisch bei keinem der Probanden eine akute, chronische oder zurückliegende Erkrankung bekannt, die in Zusammenhang mit einer Störung der Liquorzirkulation stehen könnten.

Der Studienablauf im Normalkollektiv ist in *Abbildung 7* dargestellt.

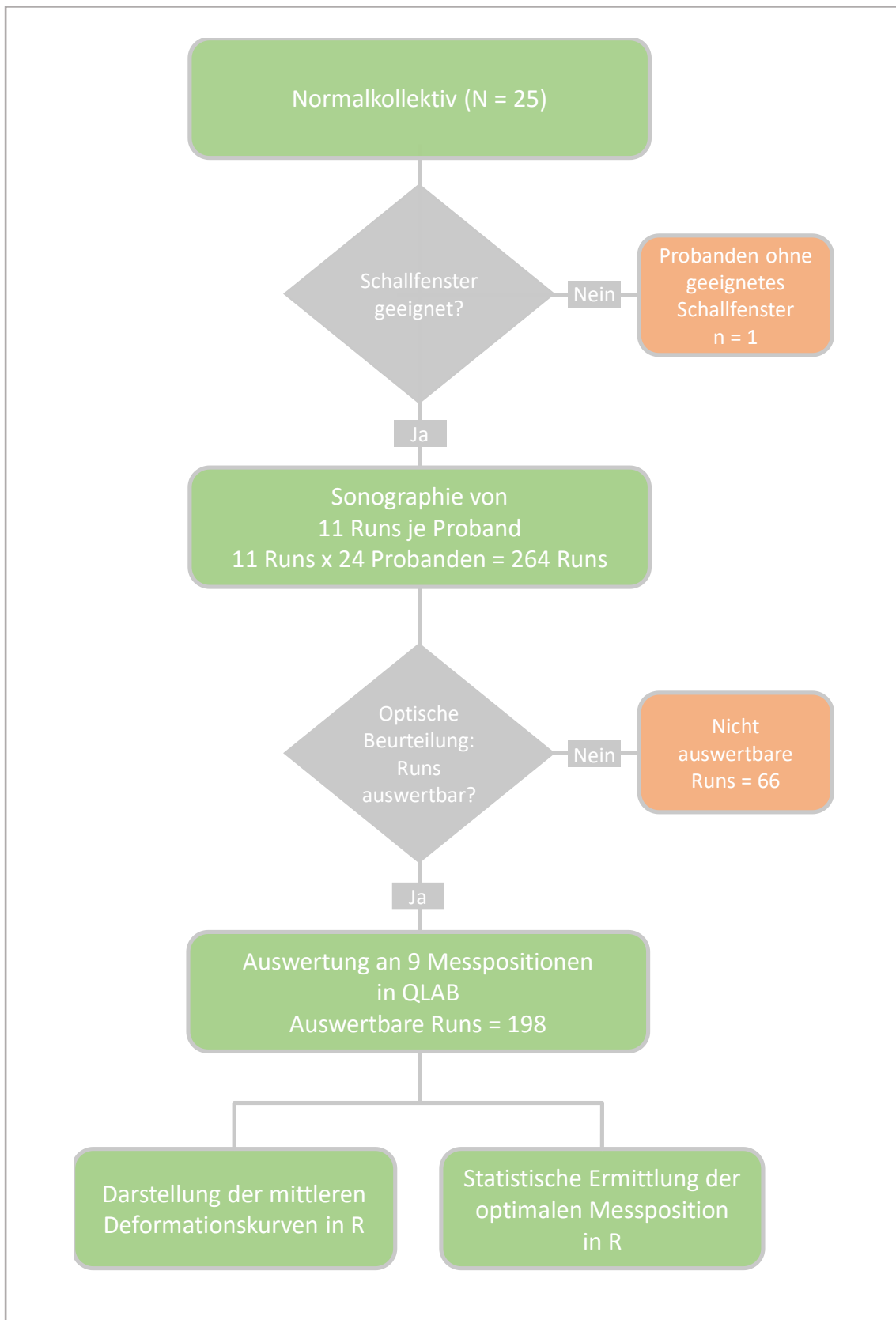


Abbildung 7: Arbeitsablauf in Phase 1 (Normalkollektiv); Run = Ultraschallvideosequenz über 15-20 Herzzyklen; QLAB = Software zur Speckle Tracking Analyse, R = Software zur statistischen Analyse

4.2.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 9 Patienten mit einem nicht-kommunizierendem Hydrozephalus zusammen. Jeder der Patienten erhielt eine Behandlung des Hydrozephalus in Form eines operativen Eingriffs. Die Ultraschalluntersuchungen wurden sowohl präoperativ als auch postoperativ durchgeführt und fanden wenige Tage vor beziehungsweise nach der Operation statt. Zur besseren Übersicht findet eine Beschreibung des heterogenen Patientenkollektivs erst im Ergebnisteil statt. Der Studienablauf im Patientenkollektiv ist in *Abbildung 8* dargestellt.

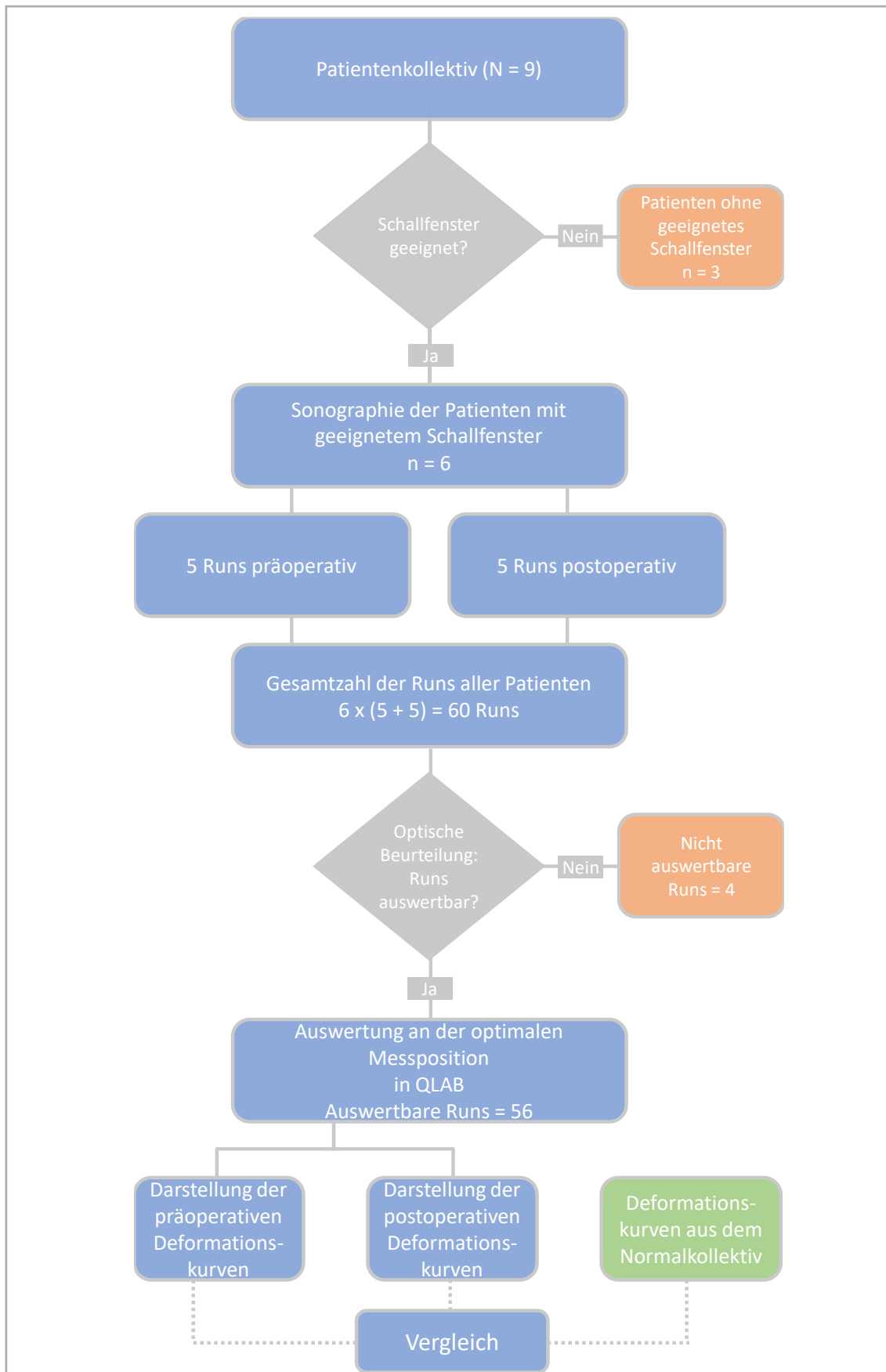


Abbildung 8: Arbeitsablauf in Phase 2 (Patientenkollektiv); Run = Ultraschallvideosequenz über 15-20 Herzzyklen; QLAB = Software zur Speckle Tracking Analyse, R = Software zur statistischen Analyse, optimale Messposition = aus der ersten Phase ermittelte Messposition innerhalb des dritten Ventrikels

4.3 Versuchsaufbau und Durchführung

4.3.1 Geräte und Einstellungen

Sonographiert wurde mit Hilfe des Ultraschallgeräts iU22 (Philips iU-22, Philips Ultrasound, Bothell, Washington) und eines S5-1 Schallkopfes (Philips S5-1, Part Number 21314A). Für die Bildeinstellungen wurden ein Preset mit folgenden Parametern gewählt: Schallfrequenz 1,3 – 3,2 MHz, Frame Rate von 47/s, Dynamikbereich von 50 dB. Die Einstellung für Gain und Brightness wurden vom Untersucher manuell eingestellt, um eine möglichst gute Darstellbarkeit des dritten Ventrikels zu erreichen. Simultan zur Sonographie wurde am Patienten ein 3-Kanal EKG abgeleitet und auf das Ultraschallgerät übertragen.

4.3.2 Versuchsaufbau

Bei den Normalprobanden fand die Untersuchung sitzend auf einem Stuhl statt. Beim Patientenkollektiv erfolgte die Untersuchung in sitzender Position im Bett mit hochgestelltem Kopfteil. Die sitzende Position wurde gewählt, da bei einigen Studienteilnehmern aus dem Patientenkollektiv die Untersuchung im Liegen aufgrund von starken Kopfschmerzen nicht möglich war. Um die Untersuchungsbedingungen möglichst gleich zu halten, wurden alle Teilnehmer der Studie im Sitzen untersucht und auf die in der transkraniellen Sonographie übliche liegende Position verzichtet. Alle Teilnehmer wurden dazu aufgefordert, sich während der Ultraschalluntersuchung möglichst wenig zu bewegen, um ein Verrutschen des Schallkopfes zu vermeiden.

4.3.3 Sonographie des dritten Ventrikels

Die Sonographie des dritten Ventrikels erfolgte über das transtemporale Schallfenster. Die Wahl zwischen der rechten und der linken Seite konnte durch den Untersucher anhand des besseren Schallfensters frei gewählt werden.

Zum Auffinden des dritten Ventrikels wird der Schallkopf zunächst an der Schläfe aufgesetzt und der Hirnstamm in einem horizontalen Transversalschnitt aufgesucht (Seidel et al., 1995; Walter et al., 2007). Der Hirnstamm stellt sich sonographisch als schmetterlingsförmige, hypoechogene Struktur dar (vgl. *Abbildung 9*), welche von den echoreichen basalen Zisternen umgeben wird (Walter et al., 2007).

Zum Auffinden des Hirnstamms kann es hilfreich sein, die Tiefe des Ultraschallbildes kurzzeitig zu vergrößern, wodurch die kontralaterale Schädelkalotte sichtbar wird. Der Hirnstamm ist in der Transversalebene zentral im Schädel lokalisiert und befindet sich damit in etwa auf mittlerer Distanz zwischen Schallkopf und gegenüberliegender Schädelkalotte. Nach Auffinden des Hirnstamms im Transversalschnitt, wird der Schallkopf um 10° - 15° nach kranial anguliert. Der dritte Ventrikel befindet sich unmittelbar kranial des Hirnstamms und wird durch das Kippen des Schallkopfes sichtbar. Die Wände des dritten Ventrikels stellen sich im Ultraschallbild als orthogonal zur Schallrichtung verlaufende hyperechogene Linien dar (Seidel et al., 1995).

Die Glandula pinealis und die beiden Thalami können als Leitstrukturen genutzt werden, welche ebenfalls in dieser Ebene zu erkennen sind. Die Glandula pinealis ist durch ihre meist starke Verkalkung als hyperechogene Struktur unmittelbar posterior des dritten Ventrikels zu identifizieren. Die beiden Thalami liegen als hypoechogene ovale Strukturen beidseits lateral der Seitenwände des dritten Ventrikels (vgl. *Abbildung 10*) (Walter, 2012).

Vor der Aufnahme der Videosequenzen (Runs) wurde durch Dreh- und Kippbewegungen versucht, die Wände des dritten Ventrikels möglichst langstreckig und mit hohem Kontrast zum umliegenden Gewebe darzustellen. Im Optimalfall kommt es zur sanduhrförmigen Darstellung des Ventrikels mit durchgängigen hyperechogenen Ventrikelwänden und einem echoarmen Lumen. In einigen Fällen war, wie auch in der Literatur vorbeschrieben, kein suffizientes Schallfenster vorhanden und die Untersuchung konnte nicht durchgeführt werden (Walter et al., 2007).

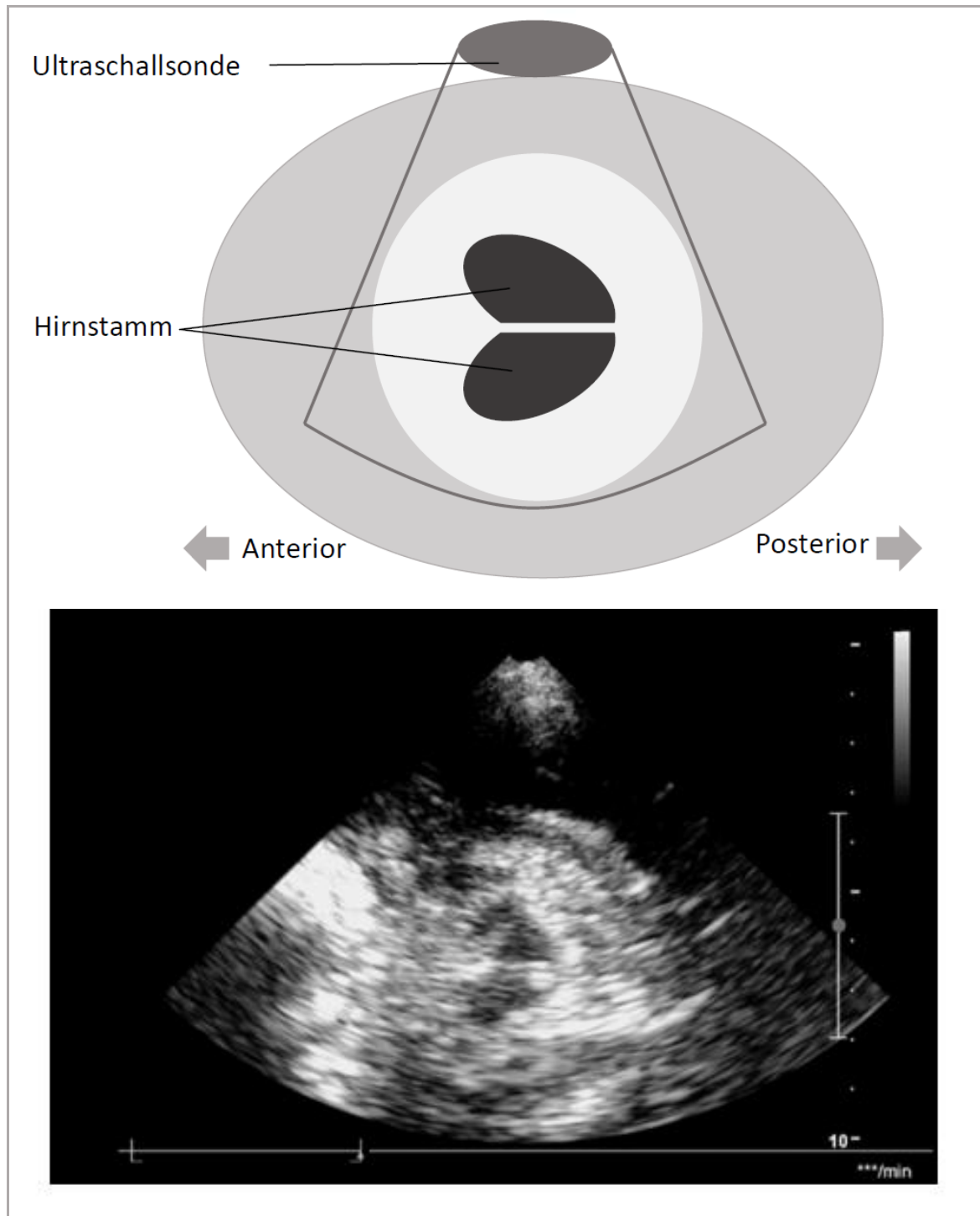


Abbildung 9: Sonographische Darstellung des Hirnstamms. Der Hirnstamm stellt sich in der sonographischen Darstellung als hypoechogene, schmetterlingsförmige Struktur dar und wird von den hyperechogenen basalen Zisternen umgeben.

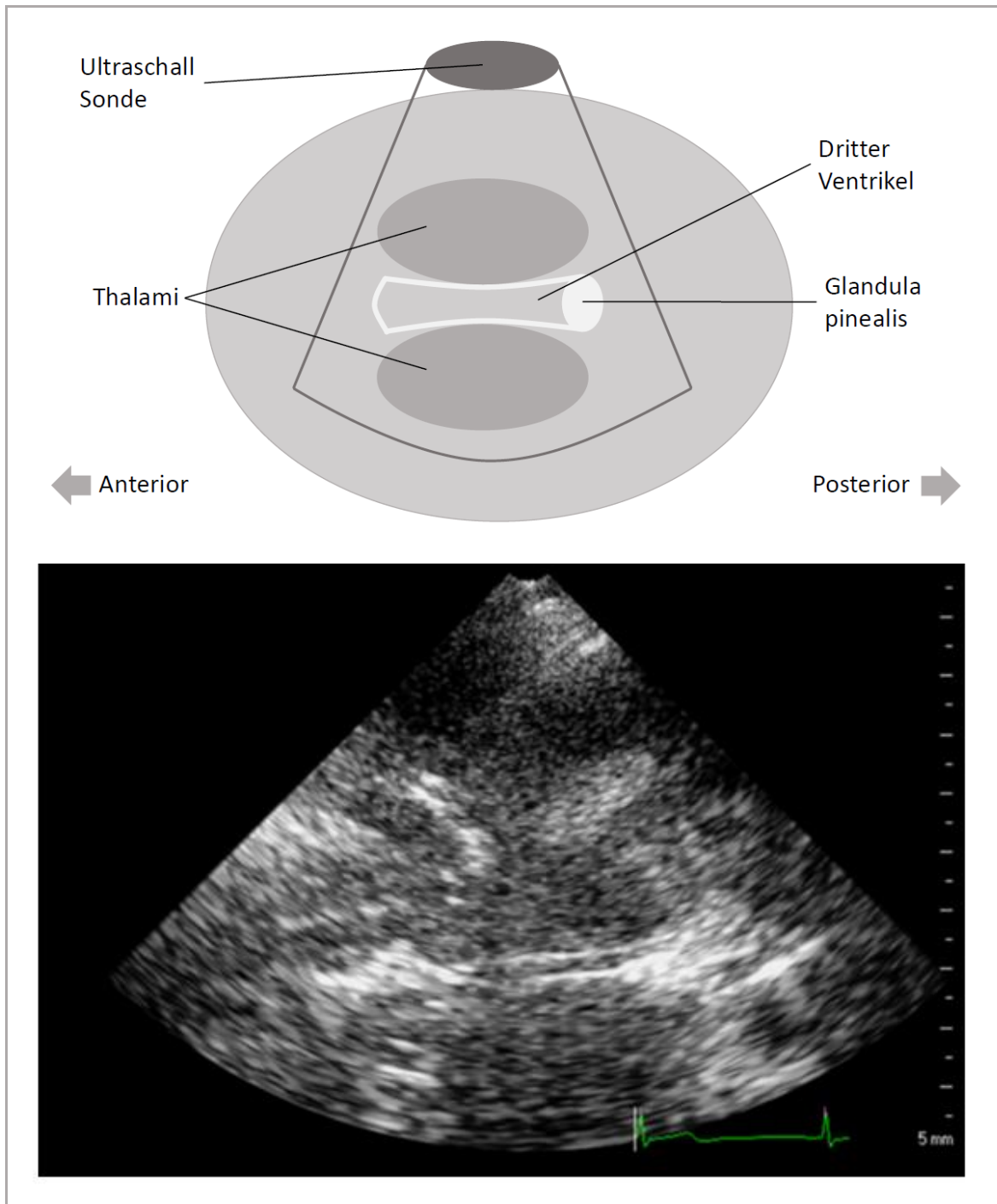


Abbildung 10: Sonographische Darstellung des dritten Ventrikels auf Höhe des Thalamus. Der dritte Ventrikel wird posterior von der hyperechogenen Glandula pinealis und lateral von den hypoechogenen Thalami begrenzt.

4.3.4 Aufzeichnung der Videosequenzen (Runs)

Nach Auffinden des dritten Ventrikels wurde zunächst eine Einzelaufnahme angefertigt und an der schmalsten Stelle der transversale Ventrikeldurchmesser gemessen. Die Aufaufnahme diente als Orientierung für die anstehenden Videoaufzeichnungen. Anschließend wurde der Schallkopf wieder angesetzt und der

Ventrikel erneut aufgesucht. Sobald die richtige Ebene aufgefunden war, wurde die Videoaufzeichnung begonnen. Die Videoaufzeichnung wird durch die EKG R-Zackenerkennung des Ultraschallgeräts automatisch nach maximal 20 Herzzyklen beendet. Bei Probanden mit bradykarder Herzfrequenz war die Speicherkapazität für eine einzelne Videoaufnahme des Ultraschallgeräts bereits vor Beendigung der 20 Herzzyklen erreicht, sodass bei einigen Aufnahmen die Videoaufzeichnung bereits nach 15 - 19 Herzzyklen automatisch beendet wurde. Ein solcher Ultraschallvideo über 15 - 20 Herzzyklen entspricht in dieser Studie einem Run. In der Gruppe der Normalprobanden wurden jeweils 11 Runs pro Teilnehmer angefertigt. In der ersten Studienphase am Normalkollektiv hatte sich gezeigt, dass die Aufnahme von 11 Runs mit einer langen Untersuchungszeit einhergeht, welche bei den präoperativen Patienten aufgrund der bestehenden Hirndrucksymptomatik nicht zumutbar erschien, sodass die Anzahl der Runs im Patientenkollektiv reduziert wurde. Beim Patientenkollektiv wurde sowohl präoperativ als auch postoperativ eine Untersuchung mit jeweils 5 Runs durchgeführt. Die gewonnenen Runs wurden auf dem Ultraschallgerät abgespeichert und im Digital-Imaging-and-Communications-in-Medicine-(DICOM)-Dateiformat auf einen offline bereitgestellten Computer übertragen, welcher für die folgende Auswertung genutzt wurde.

4.3.5 Auswertung der Ultraschallvideos (Runs) mit QLAB

Die Auswertung der Ultraschallvideos (Runs) erfolgte mit der Analysesoftware QLAB advanced image quantification Software 8.1 (Philips Ultrasound, Bothell, Washington). Im ersten Schritt der Auswertung wurden die aufgezeichneten Runs vom Untersucher erneut betrachtet und entschieden, welche Runs für die Auswertung geeignet sind. Kriterien für einen auswertbaren Run waren dabei, dass der dritte Ventrikel sicher abgrenzbar war und es im Verlauf des Videos zu keinem Verrutschen der Schallebene kam. Nicht geeignete Videos wurden verworfen.

Anschließend wurde bei den auswertbaren Runs mit Speckle Tracking die transversale relative Deformation des Ventrikels gemessen. Je nach Gruppe wurden diese an einer (Patientenkollektiv) oder neun (Normalkollektiv) Messpositionen ausgewertet.

Für jede Messposition musste zunächst ein Thread definiert werden. Zum Erstellen eines Threads wurden im „free Strain“-Modus jeweils zwei gegenüberliegende Punkte der lateralen Ventrikelwände per Mausklick als ROIs definiert und zu einer Strecke verbunden. Ein Thread stellte somit einen transversalen Durchmesser des Ventrikels an der jeweiligen Messposition dar. Die definierten ROIs werden anschließend vom Speckle Tracking Algorithmus über die Dauer des Videos verfolgt und die relative Deformation des Threads (d.h. dessen relative Längenänderung über den gesamten Zeitverlauf des Runs) errechnet (vgl. 2.5.3 und 2.5.4).

QLAB ermöglicht pro Run simultan mehrere Threads zu definieren und deren Deformation zu berechnen. Bei den Normalprobanden ging es zunächst um das Auffinden der optimalen Messposition innerhalb des Ventrikels. Hier wurden insgesamt neun Threads an verschiedenen Messpositionen definiert und ausgewertet (s.u.). Die Analyse im Patientenkollektiv erfolgte nur an derjenigen Messposition, die sich bei den Normalprobanden am geeignetsten herausgestellt hatte, weshalb hier nur ein Thread definiert und berechnet wurde. Die Arbeitsmaske der QLAB-Software sind in *Abbildungen 11* dargestellt.

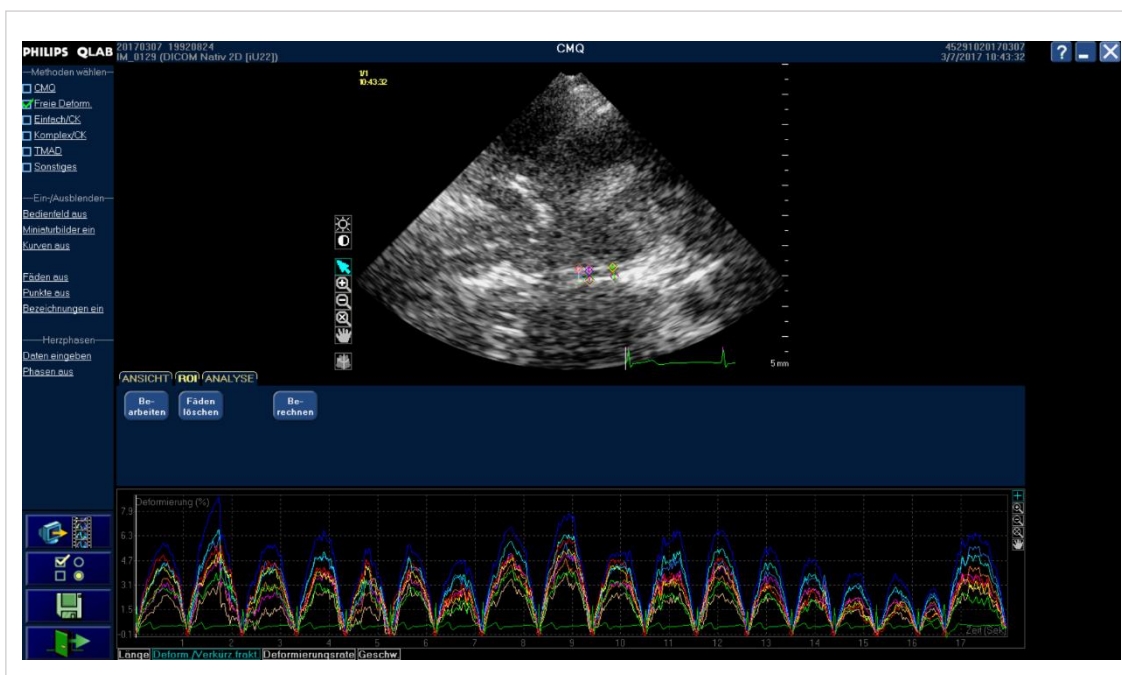


Abbildung 11: Arbeitsmaske der QLAB-Software: Per Mausklick lassen sich im Ultraschallbild die ROIs auf die Wandstrukturen des dritten Ventrikels setzen und so die Threads definieren; Unten ist die von der Software graphisch dargestellte relative Deformation des Ventrikels über einen Run von 17 Herzzyklen an den 9 Messpositionen zu erkennen.

4.3.5.1 Auswertung des Normalkollektivs

Bei den Normalprobanden wurden pro Run neun Threads an unterschiedlichen Messpositionen simultan ausgewertet. Die neun Messpositionen ergaben sich daher, dass die Deformationsanalyse des dritten Ventrikels an drei anatomischen Lokalisationen (anatomische Position) des Ventrikels mit jeweils drei unterschiedlichen Positionierungen der ROIs innerhalb der Ventrikelwand (Wandposition) durchgeführt wurde. Die anatomische Position stellte dabei unterschiedliche Abschnitte des Ventrikels dar: den anterioren (vgl. *Abb. 12 rot*), den mittleren (vgl. *Abb. 12 blau*) und den posterioren (vgl. *Abb. 12 grün*) Abschnitt.

Bei der Wandposition wurden die Punkte auf unterschiedliche Positionen innerhalb der ventrikulären Wandstruktur im Ultraschall-B-Bild gesetzt: auf die Innenkante (vgl. *Abb. 12 heller Farbton*), in die Wandmitte (vgl. *Abb. 12 mittlerer Farbton*) und auf die Außenkante (vgl. *Abb. 12 dunkler Farbton*). Bei den Ultraschallaufnahmen war es nicht immer möglich, alle anatomischen Positionen darzustellen, sodass die nicht dargestellten Positionen auch nicht mittels QLAB ausgewertet werden konnten. Wie häufig es dazu kam, dass eine Position nicht ausgewertet werden konnte, wurde erfasst, um später die Praktikabilität der einzelnen Messpositionen im Hinblick auf ihre Darstellbarkeit zu prüfen. Nachdem die Threads definiert waren, wurde von der Software die relative Deformation der Threads über die Dauer des Runs berechnet. Für jeden Run wurden die Ergebnisse der Berechnungen aller Threads in einer Datentabelle ausgegeben und gespeichert.

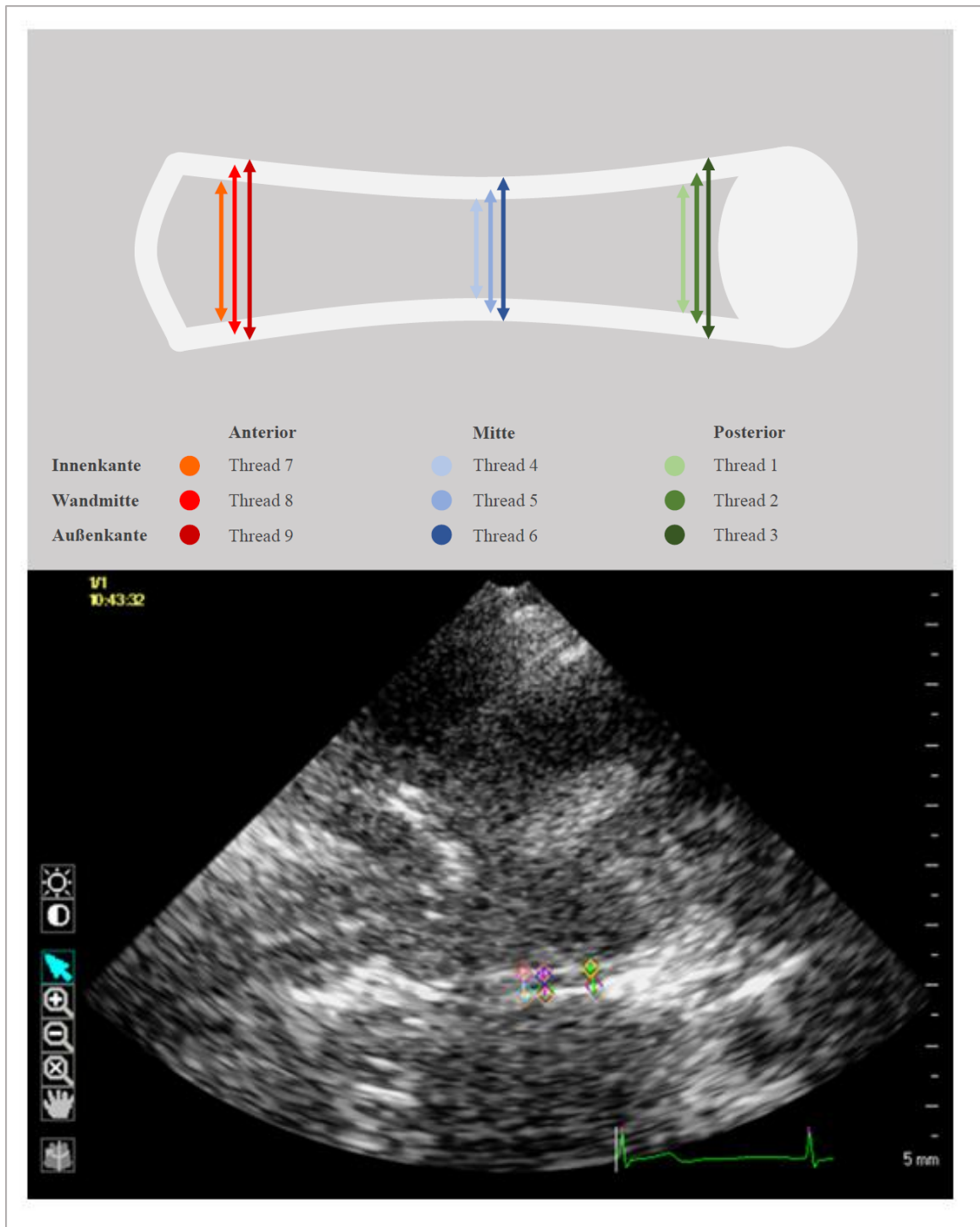


Abbildung 12: Definieren der neun Threads in QLAB. Oben: Schematische Darstellung. Unten Darstellung in der QLAB-Arbeitsmaske. Zur besseren Darstellbarkeit wurde in den Schemazeichnungen eine andere Farbkodierung verwendet als in QLAB

4.3.5.2 Auswertung des Patientenkollektivs

Bei den Patienten mit nicht-kommunizierendem Hydrozephalus erfolgte die Berechnung der Deformation nur an Thread 6, der sich in Phase 1 als der zuverlässigste Thread herausgestellt hatte. Thread 6 verläuft im mittleren Teil des Ventrikels und verbindet die beiden äußeren Kanten der Ventrikelwände. Nach Bestimmung der Deformation durch

die Software wurde analog zu den Normalprobanden für jeden Run eine Datentabelle mit den Deformationswerten ausgegeben und abgespeichert. Die Auswertung an Thread 6 ist in *Abbildung 13* dargestellt.

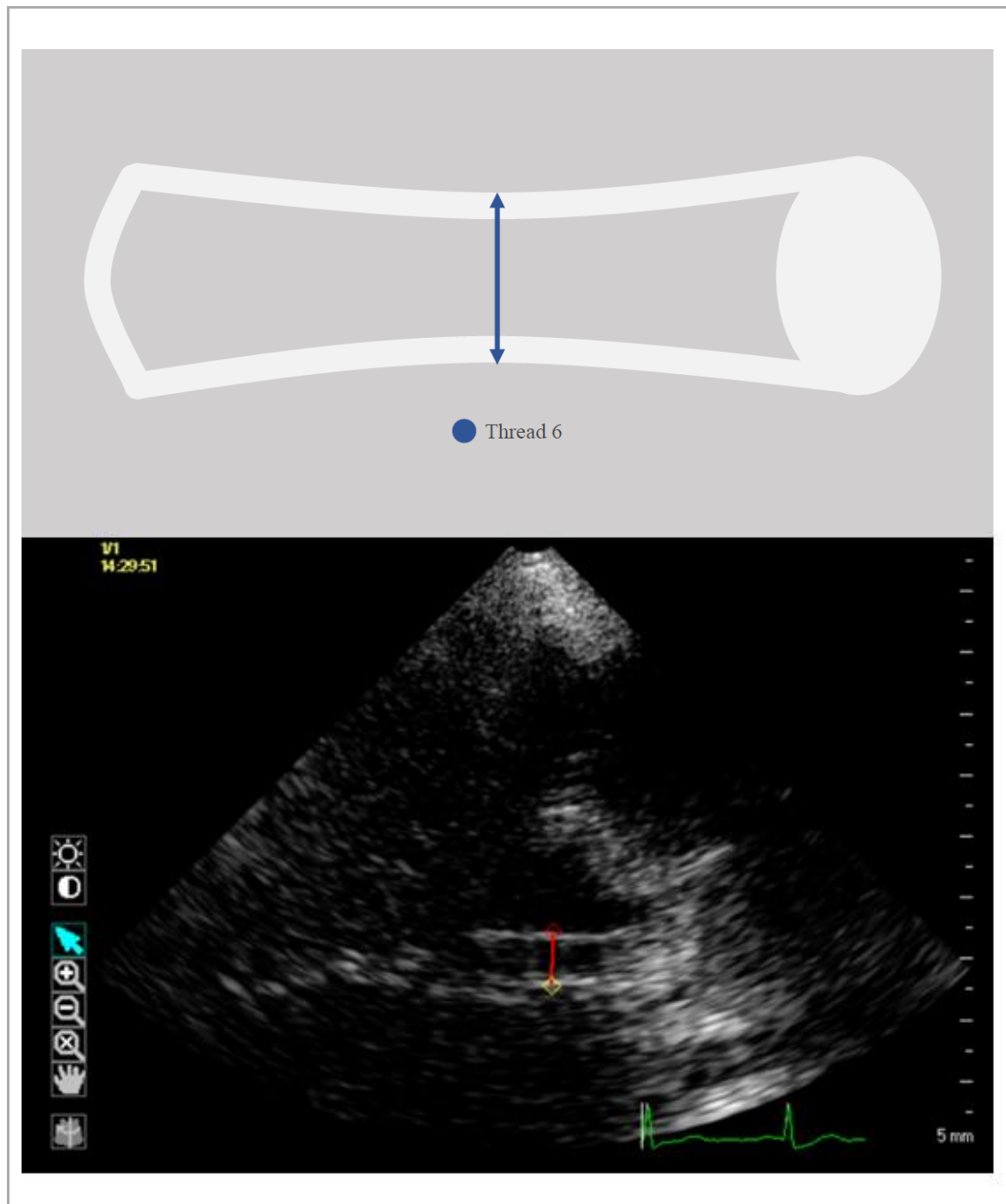


Abbildung 13: Definieren des Thread 6 im Patientenkollektiv

4.4 Verarbeitung der Daten

In dieser Arbeit wird die relative Längenänderung jedes Threads über die Dauer eines Videos errechnet. In QLAB wird ein Herzzyklus in 100 Einzelzeitpunkte aufgeteilt und für jeden dieser Zeitpunkte aus der Längenänderung eines Threads der relative Deformationswert errechnet (vgl. 2.5.4. *Formel 3*).

Die Zeit ist deshalb immer ein relativer Wert des Herzzyklus und wird als Prozentwert des Herzzyklus (%CC) angegeben. Die Daten der relativen Deformation werden dabei von der QLAB-Software auf 100 Zeitpunkte interpoliert. Die aus QLAB extrahierten Datentabellen eines Runs enthalten für jeden Einzelzeitpunkt neben dem Deformationswert noch die Information über Messposition, Herzzyklus innerhalb des Runs und die Herzzykluslänge.

Die Ergebnistabellen aller Runs wurden für jeden Studienteilnehmer in einer Datentabelle zusammengefasst und zu einem gestapelten Datensatz formatiert, sodass jeder relative Zeitwert in einer eigenen Zeile steht. Ergänzt wurde die Datentabelle durch die sonographisch gemessene Ventrikelweite aus dem Ausgangsbild.

4.5 Statistik

Die statistische Auswertung dieser Arbeit erfolgte im Statistikprogramm R. Es wurden die Erweiterungspakete `readxl`, `ggplot2`, `tidyverse`, `dplyr` und `lme4` (Details s. 11.2) verwendet. Alle Datentabellen wurden in einen gemeinsamen R Workspace eingelesen und zu einem gestapelten Datensatz zusammengeführt. Der erste Herzzyklus und die letzten beiden Herzzyklen aller Runs wurden aus dem Datensatz entfernt, da sich bei Betrachtung der Deformationskurven in QLAB hier besonders häufig Artefakte zeigten. Die Artefakte im jeweils ersten Herzzyklus gehen wahrscheinlich auf ein leichtes Verrutschen der Schallsonde beim Bedienen des Ultraschallgeräts zurück. Artefakte in den letzten beiden Herzzyklen sind höchstwahrscheinlich in der nachlassenden Muskelkraft des Untersuchers begründet.

4.5.1 Statistik Normalkollektiv

4.5.1.1 Darstellung der Deformationskurven

Zunächst wurden im Normalkollektiv für jeden Probanden die Mittelwerte der relativen Deformation an allen Messpositionen graphisch dargestellt. Anschließend fand ein deskriptiver Vergleich der Kurvenverläufe statt.

4.5.1.2 Statistische Evaluation der optimalen Messposition mit einem Mixed-Effects-Modell

In der statistischen Auswertung der Normalprobanden ging es zunächst darum, aus Threads von neun definierten Messpositionen, eine optimale Messposition zu finden die für die Methode am geeignetsten ist. Hierfür wurden die Messpositionen zum einen bezüglich ihrer Praktikabilität in der Ultraschalldarstellung überprüft. Es wurde ermittelt, in wie vielen der auswertbaren Runs die jeweiligen Messpositionen abgebildet werden konnten. Zum anderen sollten die Ergebnisse der Messpositionen möglichst frei von nicht-biologischen Störsignalen sein, weshalb die Messposition mit dem geringsten technisch-bedingten Einfluss auf die Ergebnisse ermittelt wurde. Hierfür wurden die Daten mittels eines Mixed-Effects-Modells modelliert und im Anschluss eine Varianzkomponentenanalyse (s.u.) durchgeführt (Pinheiro and Bates, 2000).

Mixed-Effects-Modelle sind eine Erweiterung der klassischen linearen Modelle und erlauben die Modellierung von Daten, die sowohl feste als auch zufällige Effekte enthalten. Sie werden eingesetzt, um hierarchische, verschachtelte oder wiederholte Messdaten zu analysieren. Feste Effekte repräsentieren systematische, reproduzierbare Einflüsse, die auf alle Individuen oder Gruppen gleich wirken. Zufällige Effekte modellieren Variationen zwischen Individuen, Gruppen oder anderen Einheiten, die als zufällig angesehen werden. Sie erlauben es, Abweichungen vom Gruppeneffekt oder individuelle Unterschiede in der Reaktion zu erfassen. Um den Einfluss der zufälligen Effekte auf die abhängige Variable abzuschätzen, kann eine Varianzkomponentenanalyse durchgeführt werden. Hierfür werden die Anteile der einzelnen Komponenten (zufällige Effekte) an der Gesamtvarianz errechnet. (Pinheiro and Bates, 2000; Bates et al., 2015)

Um aus den Threads an den neun definierten Messpositionen, jene Messposition zu finden, welche möglichst frei von nicht-biologischen Störsignalen ist, wurde ein Mixed-Effects-Modell erstellt und mit Hilfe einer Varianzkomponentenanalyse der Anteil der einzelnen Messpositionen an der Gesamtvarianz abgeschätzt. Dabei sollte die Variabilität der Messgröße bei wiederholten Messungen, die Variabilität der aufeinanderfolgenden Herzzyklen und die der verschiedenen Runs berücksichtigt werden. Mittels der Varianzkomponentenanalyse wurde dann jene Messposition mit dem geringsten Anteil an der Gesamtvarianz ermittelt.

Die Erstellung des Modells erfolgte in R mittels der *lmer()*-Funktion aus dem lme4-Paket. Mithilfe der *predict()*-Funktion können anhand des Modells Schätzwerte für jeden

Datenpunkt aus unserem Datensatz erstellt werden. Die Varianzanalyse der Effekte des Modells erfolgte mit der *summary()*- Funktion. (Bates et al., 2015)

4.5.2 Statistik Patientenkollektiv

4.5.2.1 Darstellung der Deformationskurven

Beim Patientenkollektiv fand die Auswertung der relativen Deformation des dritten Ventrikels nur an der Messposition statt, die aus der statistischen Evaluation der Messpositionen im Normalkollektiv als optimale Messposition hervorging. Es wurden die Mittelwertkurven der präoperativen und postoperativen Deformation graphisch dargestellt und deskriptiv miteinander verglichen. Anschließend erfolgte ein Vergleich der Kurven mit dem Normalkollektiv.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse des Normalkollektivs

5.1.1 Übersicht der Ergebnisse des Normalkollektivs

Das Normalkollektiv umfasste insgesamt 25 Probanden, die sich in 13 Männer (52%) und 12 Frauen (48%) aufteilten. Alle Probanden waren zwischen 21 und 30 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 24,0 Jahre (SD: $\pm 2,0$ Jahre). Insgesamt hatten 24 der 25 Probanden (96%) ein suffizientes transtemporales Schallfenster. Bei einem Probanden war das Schallfenster nicht ausreichend, um die Strukturen des dritten Ventrikels zu identifizieren. Die folgenden Angaben beziehen sich alle auf die 24 Probanden mit suffizientem transtemporalem Schallfenster.

Die sonographisch gemessene Weite des dritten Ventrikels lag bei den Probanden im Mittel bei 0,18 cm (SD: $\pm 0,12$ cm).

Bei jedem der 24 Probanden wurden jeweils 11 Runs aufgezeichnet, was über alle Probanden eine Gesamtzahl von 264 Runs ergibt. Diese 264 Runs wurden in QLAB erneut betrachtet und dabei deren Auswertbarkeit geprüft. 198 von 264 Runs (75%) bildeten mindestens eine anatomische Position über die Länge des Videos kontinuierlich ab und waren somit für die Auswertung geeignet. Bei den verbleibenden 25% zeigte sich bei der Betrachtung der Runs, dass entweder der dritte Ventrikel nachträglich nicht sicher zu identifizieren war oder ein Verrutschen des Schallkopfes innerhalb des Videos eine Auswertung unmöglich machte.

5.1.2 Deformationskurven des Normalkollektivs

Die über alle Runs und Herzzyklen gemittelten relativen Deformationskurven jedes einzelnen Normalprobanden sind unter Angabe der 9 Messpositionen in den *Abbildungen 14 - 16* dargestellt.

Bei den Deformationskurven wird die relative Deformation ε des dritten Ventrikels (in % auf der y-Achse) im zeitlichen Verlauf des Herzzyklus (in %CC auf der x-Achse) aufgetragen.

Die relative Deformation wird prozentual angegeben, da sie auf die Ausgangslänge der Threads normiert ist (vgl. 2.5.4 *Formel 3*). Der Herzzyklus wird normiert als Prozentwert wiedergegeben (%CC). Die durchschnittliche Dauer eines Herzzyklus lag bei 854 ms.

Die unterschiedlichen Threads sind farblich abgebildet. Grün entspricht dabei der posterioren, Blau der mittleren und Rot der anterioren anatomischen Position. Die Wandpositionen werden über den Farbton angegeben: ein heller Farbton stellt die innere Wandposition, ein mittlerer Farbton die mittlere Wandposition und ein dunkler Farbton die äußere Wandposition dar. Eine Übersicht dazu findet sich in der *Tabelle B*.










Messposition	Anatomische Position	Wandposition	Farbe
Thread 1	Posterior	Innen	
Thread 2	Posterior	Mitte	
Thread 3	Posterior	Außen	
Thread 4	Mitte	Innen	
Thread 5	Mitte	Mitte	
Thread 6	Mitte	Außen	
Thread 7	Anterior	Innen	
Thread 8	Anterior	Mitte	
Thread 9	Anterior	Außen	

Tabelle B: Übersicht der Threads mit anatomischer Position, Wandposition und farblicher Darstellung

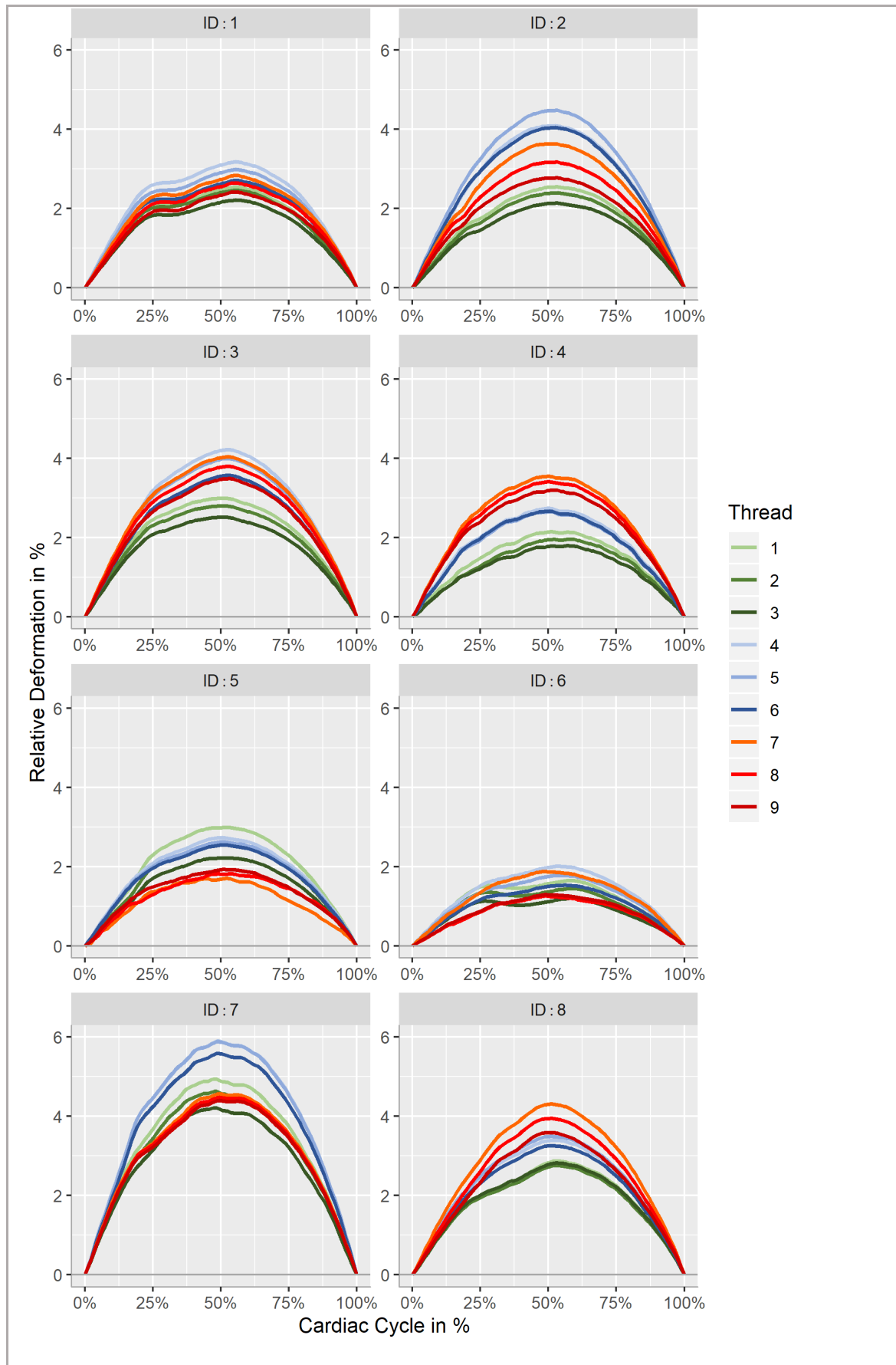


Abbildung 14: Gemittelte relative Deformationskurven der Probanden-IDs 1 bis 8. Die unterschiedlichen Threads sind farblich markiert (siehe Legende rechts).

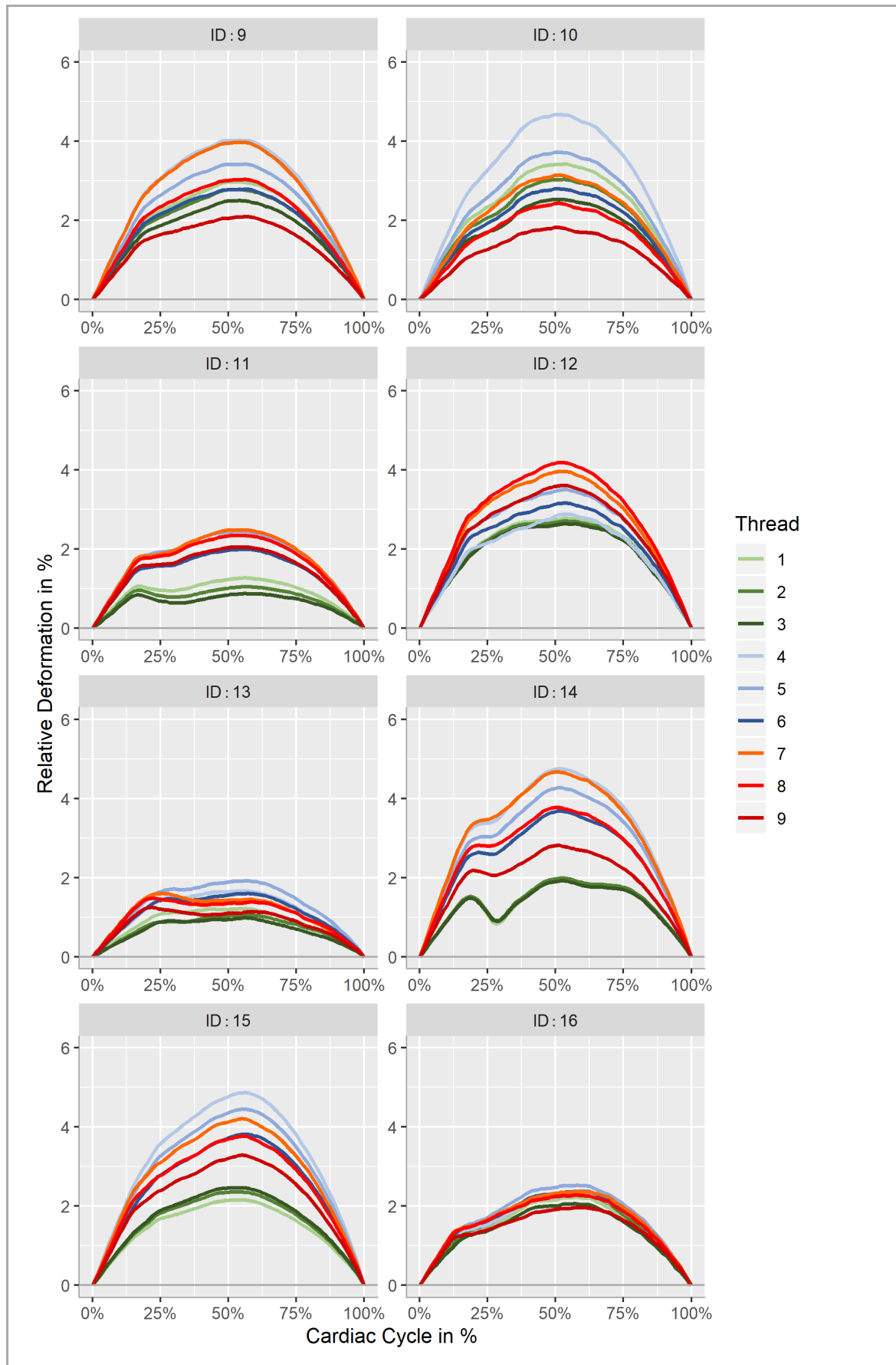


Abbildung 15: Gemittelte relative Deformationskurven der Probanden-IDs 9 bis 16. Die unterschiedlichen Threads sind farblich markiert (siehe Legende rechts).

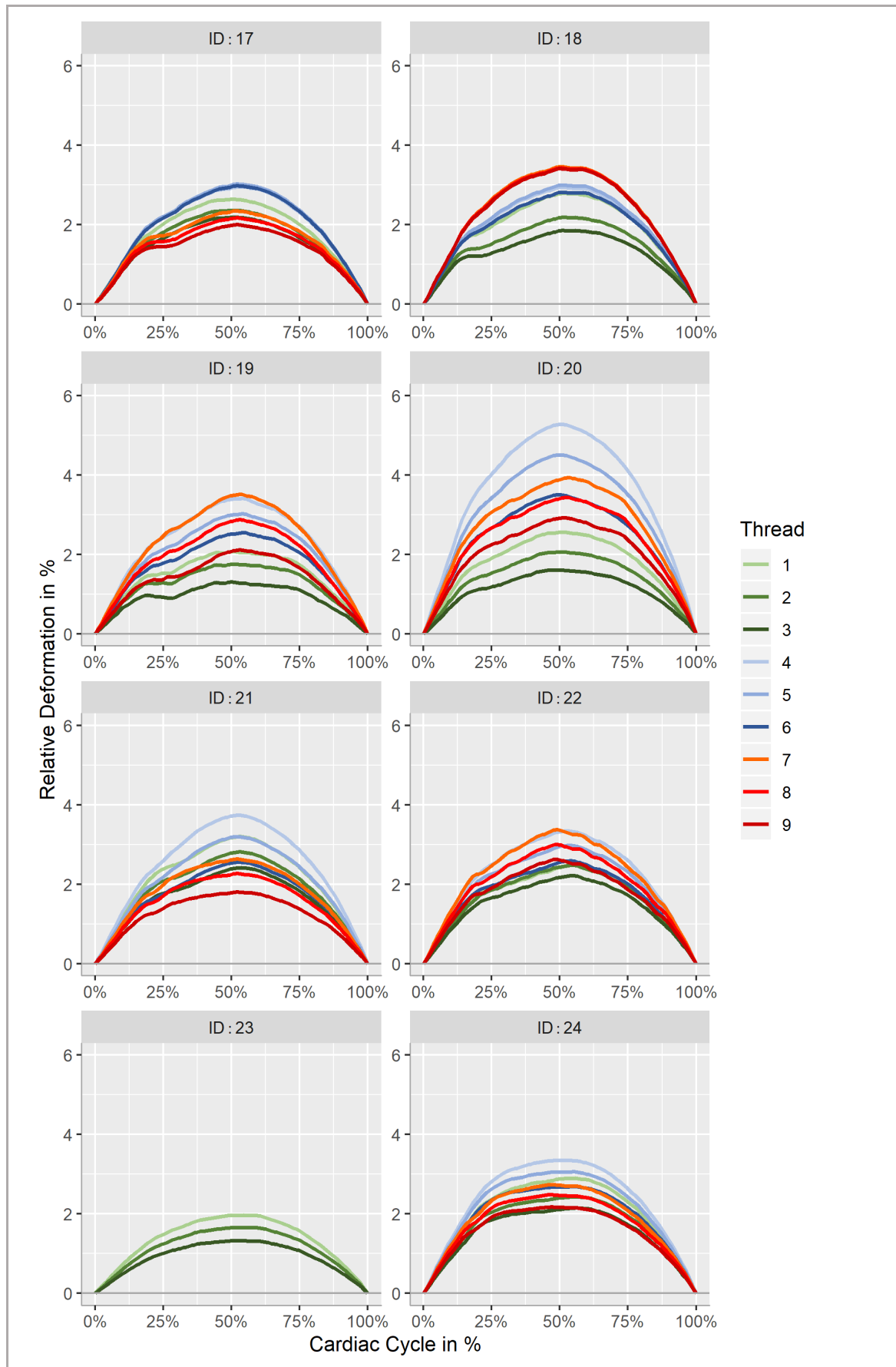


Abbildung 16: Gemittelte relative Deformationskurven der Probanden-IDs 17 bis 24. Die unterschiedlichen Threads sind farblich markiert (siehe Legende rechts).

5.1.3 Kurvenverlauf des Normalkollektivs

Sämtliche Deformationskurven der Normalprobanden zeigten positive Werte über den gesamten zeitlichen Verlauf der Herzzyklen. Die Kurvenform entspricht dabei am ehesten einer Parabel mit negativen Vorzeichen. Einzelne Probanden zeigten in der späten Systole (20 %CC – 30 %CC) einen kurzzeitigen Abfall der Deformationskurve (Probanden-IDs 1, 11 und 14).

Der Maximalwert der relativen Deformation lag im Schnitt bei 2,83 % (SD: $\pm 0,77$ %). Die maximale relative Deformation war am größten an der mittleren anatomischen Position (blau; 3,27 %), gefolgt von der anterioren (rot; 2,92 %) und der posterioren (grün; 2,32 %) Position.

Zeitlich trat der Maximalwert der relativen Deformation im Durchschnitt bei 52,87 %CC auf. Im Vergleich der anatomischen Positionen wurde die maximale Deformation anterior etwas früher (51,28 %CC) als in der Mitte (53,47 %CC) und posterior (53,82 %CC) erreicht (s. *Tabelle C*).

Dieser Unterschied entspricht unter Berücksichtigung der durchschnittlichen Herzzyklusdauer etwa 20 ms. Bei der Betrachtung der Wandposition zeigten sich von innerer (Messposition 1,4,7), mittlerer (Messposition 2,5,8) und äußerer (Messposition 3,6,9) Position abnehmende Werte für die Deformation (s. *Tabelle D*).

Anatomische Position Messposition	Maximale relative Deformation (in %)	Latenz der maximalen Deformation (Mittelwert) im Herzzyklus (in %CC)
Posterior	2,32	53,82
Thread 1 ●	2,55	53,67
Thread 2 ●	2,33	53,96
Thread 3 ●	2,09	53,83
Mitte	3,27	53,47
Thread 4 ●	3,52	53,09
Thread 5 ●	3,34	53,61
Thread 6 ●	2,95	53,74
Anterior	2,92	51,28
Thread 7 ●	3,26	51,22
Thread 8 ●	2,93	51,39
Thread 9 ●	2,57	51,22
Gesamt	2,83	52,87

Tabelle C: Ergebnisse der gemittelten Deformationskurven im Normalkollektiv an den 9 Threads. Gruppirt nach anatomischer Position.

Wandposition	Maximale relative Deformation in %	Latenz der maximalen Deformation (Mittelwert) im Herzzyklus (%CC)
Innere	2,32	53,82
Thread 1 ●	2,55	53,67
Thread 4 ●	3,52	53,09
Thread 7 ●	3,26	51,22
Mittlere	3,27	53,47
Thread 2 ●	2,33	53,96
Thread 5 ●	3,34	53,61
Thread 8 ●	2,93	51,39
Äußere	2,92	51,28
Thread 3 ●	2,09	53,83
Thread 6 ●	2,95	53,74
Thread 9 ●	2,57	51,22
Gesamt	2,83	52,87

Tabelle D: Ergebnisse der gemittelten Deformationskurven im Normalkollektiv an den 9 Threads. Gruppirt nach Wandposition.

5.1.4 Ermittlung der optimalen Messposition

5.1.4.1 Darstellbarkeit der Messpositionen in den auswertbaren Runs

Gemessen an den 198 auswertbaren Runs war die posteriore Position zu 100,00 %, die mittlere Position zu 96,97 % und anteriore Position zu 91,92 % abgebildet (siehe *Tabelle E*). Betrachtet man die Untersuchbarkeit der verschiedenen Probanden, war die posteriore Position bei allen, die mittlere und anteriore jeweils bei 23 der 24 Probanden (95,83 %) in mindestens einem Run auswertbar.

	Anzahl der auswertbaren Runs	Anteil der auswertbaren Runs	Anteil der Patienten mit wenigstens einem auswertbaren Run an der jeweiligen Messposition (n=24)
Posterior (Thread 1-3)	198	100,00 %	100,00 %
Mitte (Thread 4-6)	192	96,97 %	95,83 %
Anterior (Thread 6-9)	182	91,92 %	95,83 %

Tabelle E: Auswertbarkeit der Runs an den anatomischen Positionen

5.1.4.2 Statistisches Modell zur Ermittlung der optimalen Messposition

Die Formel des Mixed-Effects-Modell lautet:

$$y_{ijklm} = \beta_0 + \beta_1 t_j + \beta_2 t_j^2 + u_{i1} + u_{i2} t_j + \beta_{3k} + \beta_{4l} + \beta_{5m} + \epsilon_{ijklm}$$

y_{ijklm} - Zufallsvariable für Person i , zum Zeitpunkt t , an Messposition k , Cycle l und Run m

β_0 - Achsenabschnitt (Intercept)

t_j - j -ter fester, bekannter Zeitpunkt

$\beta_1 t_j$ - linearer Effekt von t_j

$\beta_2 t_j^2$ - quadratischer Effekt von t_j

u_{i1} - zufälliger Effekt der i -ten Person

u_{i2} - zufälliger Steigungsparameter der i -ten Person

β_{3k} - zufälliger Effekt der Threads

β_{4l} - zufälliger Effekt der Cycles

β_{5m} - zufälliger Effekt der Runs

ϵ_{ijklm} - Zufallsfehler

In das statistische Modell flossen die 198 auswertbaren Runs ein, die nach Verwerfen der störanfälligen ersten und zwei letzten Herzzyklen (vgl. 4.5), jeweils ca. 15-17 aufeinanderfolgende Herzzyklen enthielten. In der Gesamtheit flossen im Normalkollektiv so 3121 Herzzyklen (Cycles) in die Auswertung ein. Jeder Herzzyklus beinhaltet dabei Deformationswerte für 100 interpolierte Zeitpunkte.

Wie in 4.5.1.2 beschrieben wurde der Datensatz in einem Mixed-Effects-Modell modelliert. Die relative Zeit wurde im Modell als fester Effekt betrachtet. Für die zufälligen Effekte wurden die Gruppen Probanden-ID, Thread, Cycle und Runs definiert. Für die Gruppen der zufälligen Effekte wurde in der Varianzkomponentenanalyse der Anteil an der Gesamtvarianz berechnet. Bei den Messpositionen wurden die Varianzkomponenten für jede Variable einzeln errechnet. Für das Schätzverfahren des Modells wurde auf die Maximum-Likelihood-Methode zurückgegriffen.

Bei der Analyse der Varianzkomponenten zeigte sich, dass 5,02 % der Varianz durch die ID erklärt sind. Cycle (0,03 %) und Run (0,42 %) sorgen nur für einen geringen Anteil an der Varianz im Datensatz und nehmen somit keinen großen Einfluss auf die Variabilität der Deformationskurven (s. *Tabelle F*).

In der Gruppe der Messposition wurde jede Variable einzeln betrachtet. Wie unter 4.5.1.2 beschrieben galt die Annahme, dass eine Messposition mit einem hohen Anteil an der Gesamtvarianz viele nicht-biologische Artefakte enthalten muss. Da für den Vergleich zwischen den einzelnen Runs bzw. zwischen den Studienteilnehmer untereinander aber ein möglichst geringer Einfluss nicht-biologischer Artefakte angestrebt wurde, müsste demnach die Messposition mit dem geringsten Anteil an der Gesamtvarianz am geeignetsten sein und bildet somit die optimale Messposition für die Methode.

In der Varianzkomponentenanalyse des Mixed-Effects-Modells zeigte sich, dass die Messposition 6 mit 3,97 % den geringsten Anteil an der Gesamtvarianz aller Messposition hat und somit unter o.g. Annahmen am geeignetsten für die Speckle-Tracking-Analyse ist.

Ein Anteil von 31,79 % der Varianz in unserem Modell verbleibt als Residualvarianz und kann nicht durch das Modell erklärt werden.

Gruppe	Subgruppe	Varianz	Standard- abweichung	Anteil an der Gesamtvarianz in %
ID		0,17	0,41	5,02
Zeit		0,01	0,09	0,22
Thread	Thread 1	0,14	0,38	4,30
	Thread 2	0,19	0,44	5,81
	Thread 3	0,32	0,57	9,82
	Thread 4	0,44	0,66	13,41
	Thread 5	0,27	0,52	8,26
	Thread 6	0,13	0,36	3,97
	Thread 7	0,23	0,48	6,94
	Thread 8	0,15	0,39	4,66
	Thread 9	0,18	0,42	5,36
Cycle		0,00	0,03	0,03
Run		0,01	0,12	0,42
Residual		1,05	1,02	31,79
		Gesamtvarianz: 3,29		100,00 %

Tabelle F: Ergebnistabelle der Varianzkomponenten im Mixed-Effects-Modell

5.2 Ergebnisse des Patientenkollektivs

5.2.1 Übersicht der Ergebnisse des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden neun Patienten mit einem nicht-kommunizierenden Hydrozephalus im Zeitraum zwischen 04/2016 und 02/2018 für diese Studie rekrutiert. Bei sechs der neun Patienten (66,7 %) konnten adäquate Videoaufnahmen des dritten Ventrikels angefertigt werden. Bei den verbleibenden drei Patienten lag kein ausreichendes Schallfenster vor, so dass der dritte Ventrikel nicht sicher identifiziert werden konnte. In der weiteren Arbeit wird nur auf die sechs Patienten, bei welchen auch tatsächlich eine Messung durchgeführt werden konnte, eingegangen.

Von den sechs Patienten wurden sowohl präoperativ als auch postoperativ fünf Runs

aufgezeichnet, was einer Gesamtzahl von 60 Runs entspricht. Von diesen 60 Runs waren 56 (93,3 %) für die Auswertung geeignet.

5.2.2 Fallbeschreibung des Patientenkollektivs

Eine Übersicht der sechs ausgewerteten Patienten mit nicht-kommunizierendem Hydrozephalus ist in *Tabelle G* dargestellt.

Das Alter der Patienten lag im Durchschnitt bei 40,8 Jahren (SD: $\pm 16,4$ Jahre). Ätiologisch war der Hydrozephalus bei drei Patienten auf eine benigne Raumforderung (Melanozytom, Pinealzyste und Epidermoidtumor) und bei zwei Patienten auf eine maligne Raumforderung (Medulloblastom, Hirnmetastase eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms) im Bereich des Aqudukts zurückzuführen. Bei einem Patienten lag eine idiopathische Aquduktstenose vor.

Auch gab es Unterschiede in der angewendeten Operationstechnik: Bei vier Patienten mit Raumforderung wurde der vorliegende Tumor entfernt. Der Patient mit der Pinealzyste erhielt eine VP-Shunt Implantation. Beim Patienten mit der idiopathischen Aquäduktstenose wurde eine Ventrikulozisternostomie durchgeführt. Der sonographisch gemessene Durchmesser des dritten Ventrikels für die Patienten ist in *Tabelle H* dargestellt. Im Durchschnitt betrug der Durchmesser des dritten Ventrikels präoperativ 0,96 cm (SD: 0,37 cm) und postoperativ 0,55 cm (SD: 0,32 cm).

Patienten-ID	Alter in Jahren	Symptomatik	Akuität	Diagnose	Operationsverfahren
101	44	Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen	Wochen	Melanozytom	Tumorresektion
102	38	Papillenödem, Kopfschmerzen	Tage	Pinealzyste	VP-Shunt
103	18	Papillenödem, Kopfschmerzen, Gangstörung, Endstellnystagmus	Monate	Medulloblastom im 4. Ventrikel mit Metastase im 3. Ventrikel	Tumorresektion
104	57	Kopfschmerzen, Schwindel	Wochen	Infratentorielle Hirnmetastase mit Begleitödem	Tumorresektion
105	64	Gangstörung	Jahre	Aqueduktstenose	Ventrikulozisternostomie (ETV)
106	24	Papillenödem, beidseitige Abduzensparese, Anisokorie	Wochen	Epidermoidtumor	Tumorresektion

Tabelle G: Falldarstellung des Patientenkollektivs

Patienten-ID	Ventrikeldurchmesser präoperativ in cm	Ventrikeldurchmesser postoperativ in cm	Veränderung des Ventrikeldurchmessers in cm	Reduktion des Ventrikeldurchmessers in %
101	0,92	0,38	0,54	58,70
102	0,64	0,45	0,19	29,69
103	0,59	0,32	0,27	45,76
104	0,49	0,35	0,14	28,57
105	1,51	1,25	0,26	17,22
106	1,23	0,57	0,66	53,66

Tabelle H: Veränderung des Ventrikeldurchmessers präoperativ und postoperativ

5.2.3 Deformationskurven des Patientenkollektivs

In *Abbildung 17* sind die Mittelwertkurven der relativen Ventrikeldeformation der sechs Patienten mit nicht-kommunizierendem Hydrozephalus vor und nach dem operativen Eingriff dargestellt. Die präoperativen Mittelwertkurven sind dabei in Rot, die postoperativen Mittelwertkurven in Blau abgebildet.

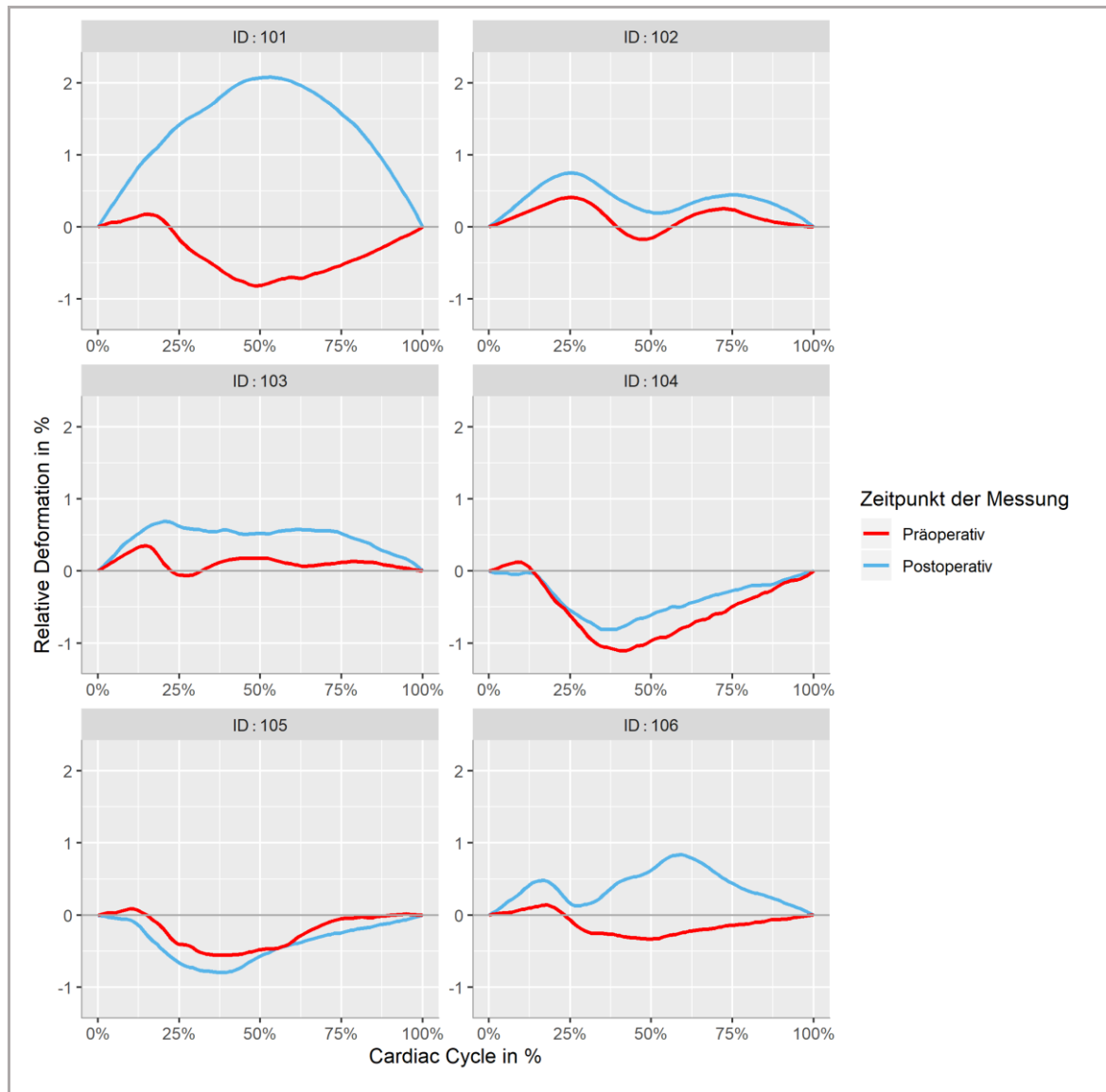


Abbildung 17: Vergleich der prä- und postoperativen Mittelwertkurven im Patientenkollektiv. Jeder Patient (ID 101 -106) ist in einem eigenen Schaubild dargestellt.

5.2.4 Kurvenverlauf des Patientenkollektivs

5.2.4.1 Präoperativer Kurvenverlauf

Allen präoperativen Kurven ist ein kurzer positiver Ausschlag zwischen 0 und 30 %CC gemeinsam.

Bei 4 Patienten (ID 101, 104, 105 und 106) zeigt sich über den restlichen Herzzyklus ein insgesamt negativer Kurvenverlauf. Bei den zwei verbleibenden Patienten (ID 102 und 103) folgt dem ersten positiven Ausschlag ein kurzer Nadir im negativen Bereich mit anschließend erneut positivem Verlauf der Deformationskurve.

Die Deformationskurven bewegten sich präoperativ in einem Bereich von +0,41 % und -1,11 %.

5.2.4.2 Postoperativer Kurvenverlauf

Postoperativ zeigte sich bei vier Patienten ein durchgehend positiver Verlauf der Deformationskurven. Darunter befanden sich zwei Patienten (ID 102 und 103), die bereits präoperativ überwiegend positive Kurvenverläufe aufwiesen, sowie zwei weitere Patienten (ID 101 und 106), deren Kurvenverläufe präoperativ negativ waren. Die verbleibenden zwei Patienten (ID 104 und 105) zeigten sowohl präoperativ als auch postoperativ negative Verläufe der Deformationskurven. Die postoperativen Deformationskurven lagen insgesamt in einem Bereich zwischen -0,81 % und +2,08 %.

5.2.5 Vergleich des Patientenkollektivs mit dem Normalkollektiv

In *Abbildung 18* und *Abbildung 19* werden die Deformationskurven präoperativ (*Abb. 18, rot*) und postoperativ (*Abb. 19, blau*) jeweils mit den Deformationskurven des Normalkollektivs (*grün*) verglichen. Neben den Kurvenverläufen einzelner Studienteilnehmer (gepunktete Linien) sind auch Mittelwertkurven (durchgezogene Linie) der jeweiligen Gruppen (Normalprobanden, Patienten präoperativ, Patienten postoperativ) dargestellt.

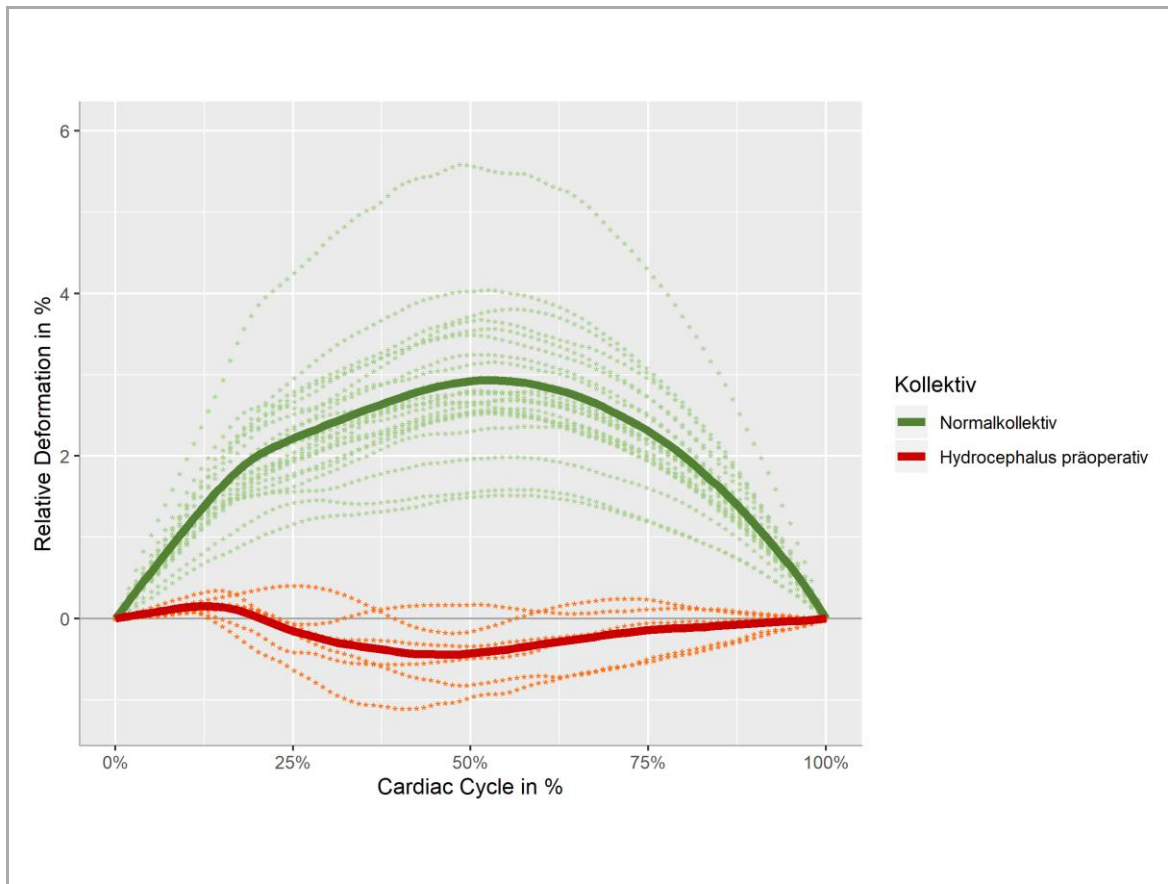


Abbildung 18: Vergleich zwischen dem Normalkollektiv (grün) und dem Patientenkollektiv präoperativ (rot). Die gepunkteten Linien stellen jeweils die Mittelwertkurven für die relative Deformation des dritten Ventrikels der einzelnen IDs im jeweiligen Kollektiv dar. Die beiden dickeren durchgezogenen Linien zeigen eine Mittelwertkurve für die Deformation des dritten Ventrikels des gesamten Kollektivs.

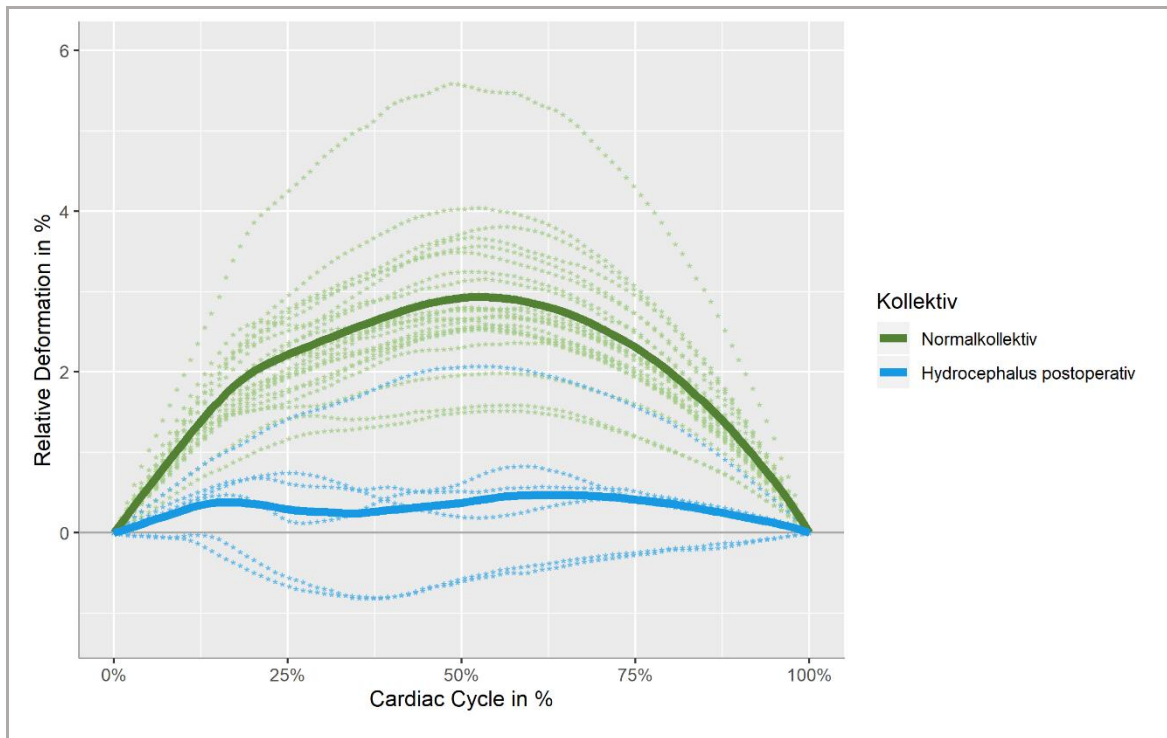


Abbildung 19: Vergleich zwischen dem Normalkollektiv (grün) und dem Patientenkollektiv postoperativ (blau). Die gepunkteten Linien stellen jeweils die Mittelwertkurven für die relative Deformation des dritten Ventrikels der einzelnen IDs im jeweiligen Kollektiv dar. Die beiden dickeren durchgezogenen Linien zeigen eine Mittelwertkurve für die Deformation des dritten Ventrikels des gesamten Kollektivs.

6 Diskussion

In dieser Arbeit wurde durch Speckle Tracking die relative Deformation des dritten Ventrikels bei einem Normalkollektiv und einer Fallserie von Patienten mit nicht-kommunizierendem Hydrozephalus analysiert.

In der ersten Phase der Studie wurde ein Normalkollektiv untersucht, um einerseits grundlegende Erkenntnisse über die Methodik zu erlangen und andererseits Daten für den späteren Vergleich mit den Hydrozephalus-Patienten zu sammeln.

Es wurden 25 Normalprobanden rekrutiert, von denen 24 ein ausreichendes Schallfenster hatten, um eine Messung durchzuführen. Bei diesen 24 Normalprobanden wurden insgesamt 3121 Herzzyklen (Cycles) an 9 verschiedenen Messpositionen ausgewertet. Es zeigten alle Normalprobanden durchweg positive Werte ihrer gemittelten Deformationskurven des dritten Ventrikels, die einem parabolischen Kurvenverlauf mit negativem Vorzeichen ähneln. Die maximale Deformation lag im Mittel bei 2,83 % und ereignete sich nach 52,87 % des Herzzyklus. Durch simultane Erfassung an verschiedenen Messpositionen konnte die Messposition gefunden werden, welche vermeintlich am wenigsten durch nicht biologische Artefakte beeinflusst und daher optimal für die Methode des Speckle Trackings zu sein scheint.

Im zweiten Teil der Studie wurde die Deformation des dritten Ventrikels bei 6 Patienten mit nicht-kommunizierendem Hydrozephalus untersucht. Die Messungen fanden dabei sowohl prä- als auch postoperativ statt. Beim Patientenkollektiv wurde an der aus der ersten Phase ermittelten optimalen Messposition die Deformation des dritten Ventrikels erfasst und wiederum in einer gemittelten Deformationskurve dargestellt.

Präoperativ wich die Kurvenform aller sechs Patienten deutlich von der Kurvenform des Normalkollektivs ab. Bei vier Patienten waren die präoperativen Deformationswerte vornehmlich negativ. Die zwei verbleibenden Patienten hatten präoperativ einen positiven, aber doppelgipfligen Kurvenverlauf. Postoperativ zeigten zwei Patienten mit zuvor negativem Kurvenverlauf eine Änderung in den positiven Wertebereich und damit eine Anpassung an das Normalkollektiv. Bei den verbliebenen vier Patienten änderte sich der Verlauf der Deformationskurven nur geringfügig.

Im Folgenden werden die Methoden und Ergebnisse der Arbeit diskutiert, Schlussfolgerungen gezogen und ein Ausblick in die Zukunft der Methode gegeben.

6.1 Ergebnisdiskussion Normalkollektiv

6.1.1 Optimale Messposition

Im ersten Teil der Arbeit wurden zunächst Messungen an einem Normalkollektiv durchgeführt, um die optimale Messposition für unsere Methode zu finden. Hierbei ging es um die Frage, an welcher Messposition im sonographischen Bild die ROIs definiert werden müssen, um möglichst reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten. Es wurden insgesamt neun verschiedene Messpositionen untersucht, die sich aus jeweils drei verschiedenen anatomischen Positionen und drei verschiedenen Wandpositionen innerhalb der ventrikulären Wandstruktur zusammensetzen.

Um gut reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, sollte die Messposition möglichst wenig durch nicht-biologische Artefakte beeinflusst werden. Unter der Annahme das ein Großteil der Varianz an den einzelnen Messpositionen durch nicht-biologische Artefakte entsteht, wäre die Messposition mit dem geringsten Anteil an der Gesamtvarianz am geeignetsten. Anhand des Mixed-Effects-Modells konnte ermittelt werden, dass die Messposition 6 den geringsten Anteil an der Gesamtvarianz unter den Messpositionen aufweist. Darüber hinaus erwies sich Messposition 6 auch in der Analyse der Auswertbarkeit der Runs als praktikabel, da eine Auswertung an 97 % der Runs durchgeführt werden konnte.

Die Messposition 6 befindet sich anatomisch in der Ventrikelmitte, wo der Durchmesser des Ventrikels am geringsten ist. Die Messpunkte werden dabei an die äußeren Grenzen der Wandstrukturen gesetzt.

Aufgrund dieser Kombination aus Praktikabilität und geringem Anteil an erzeugter Messvarianz ist die Messposition 6 am geeignetsten und sollte daher als „optimale Messposition“ für zukünftige Untersuchungen genutzt werden.

6.1.2 Liquorflussdynamik und Erklärungsmodell der Deformationskurven

Die in dieser Arbeit gemessene relative Deformation des dritten Ventrikels am Normalkollektiv weist darauf hin, dass es während des Herzzyklus zu einer periodischen Erweiterung des Durchmessers des dritten Ventrikels kommt. Die Deformationskurve steigt dabei zunächst kontinuierlich an und erreicht durchschnittlich bei 52,87 %CC ihren Höhepunkt, bevor sie anschließend wieder auf ihren Ausgangswert zurückgeht.

Wie genau die gemessene relative Deformation des dritten Ventrikels mit den Vorgängen der intrakraniellen Dynamik in Zusammenhang steht, wird anhand der Theorie von

Würzer et al. (2018) beschrieben und ist mit den von Sweetman und Linninger (2011) mittels MRT-Studien ermittelten Flussraten im dritten Ventrikel gut in Einklang zu bringen. Im Folgenden werden o.g. Ergebnisse der Normalprobanden anhand der physiologischen Liquorflussdynamik erörtert (vgl. *Abbildung 20*).

Wie unter 2.2.2.2 beschrieben verläuft der kraniokaudale Liquorfluss (Bulk flow) von den Seitenventrikeln zum äußeren Liquorraum. Dieser Bulk Flow wird durch einen Druckgradienten angetrieben, der durch einen hohen Druck in den Seitenventrikeln und einen vergleichsweise niedrigeren Druck im äußeren Liquorraum entsteht. (Linninger et al., 2009; Würzer et al., 2018)

Der Bulk flow ist dabei kein stetiger Fluss, sondern enthält ein komplexes Pulsationsmuster, welches durch die Herzzyklus-abhängige intrakranielle Dynamik entsteht (Greitz, 2004; Hodel et al., 2009; Kurtcuoglu et al., 2005; Linninger et al., 2009, 2016; Würzer et al., 2018).

Der hohe Druck in den Seitenventrikeln besteht vor allem systolisch (vgl. Zeitpunkt ① bei 15 %CC links unten in *Abbildung 20*) und wird maßgeblich durch die arterielle Pulswelle beeinflusst, welche mit ihrem Eintreffen in den zerebralen Kapillaren eine Ausdehnung des periventrikulären Hirngewebes und damit eine Kompression der Seitenventrikel bewirkt (Linninger et al., 2009; Sweetman and Linninger, 2011; Würzer et al., 2018).

Im äußeren Liquorraum herrscht im Vergleich zu den Seitenventrikeln ein niedrigeres Druckniveau. Am kraniozervikalen Übergang kann Liquor vom intrakraniellen Kompartiment in das spinale Kompartiment des äußeren Liquorraums verschoben werden. Der spinale äußere Liquorraum ist, im Gegensatz zum intrakraniellen Kompartiment, nicht knöchern begrenzt und besitzt daher eine höhere Compliance, was den Volumenübertritt am kraniozervikalen Übergang begünstigt (Linninger et al., 2009; Sweetman and Linninger, 2011; Würzer et al. 2018)).

Bezogen auf den dritten Ventrikel wird der Druckgradient ΔP in der Systole durch den höheren Druck P_1 rostral des dritten Ventrikels und dem im Vergleich dazu niedrigeren Druck P_2 kaudal des dritten Ventrikels gebildet. (vgl. *Abbildung 20* Schemazeichnung rechts)

Entlang des Druckgradienten kommt es in der frühen Systole im dritten Ventrikel zu einem kraniokaudalen Liquorfluss (vgl. Zeitpunkt ① bei 15 %CC in *Abbildung 20*).

Wie in *Abbildung 20* zu erkennen, fließt dabei Liquor von den Seitenventrikel in den

dritten Ventrikel (positive Werte der Flusskurve von 0 -50 %CC). Am kaudalen Ende des dritten Ventrikels passiert der kraniokaudale Liquorfluss dann die engste Stelle des Ventrikelsystems, den Aqueductus mesencephali, und gelangt von dort in den vierten Ventrikel und das äußere Liquorsystem (Greitz et al., 1992; Kurtcuoglu et al., 2007).

Gleichsam mit dem steigenden Liquorfluss in den dritten Ventrikel kommt zu einer Erweiterung des dritten Ventrikels, welche sich in den positiven Werten der relativen Deformationskurven widerspiegelt (vgl. *Abbildung 20* links oben 0- 50 %CC).

Der Druckgradient ΔP im dritten Ventrikel wird im Verlauf der Systole immer geringer und ist zu Beginn der Diastole bei etwa 50 %CC ausgeglichen (vgl. *Abbildung 20* Schemazeichnung rechts zum Zeitpunkt ②). Etwa zu diesem Zeitpunkt ② lassen sich sowohl eine Flussumkehr in der von Sweetmann und Linninger (2011) ermittelten Flusskurve als auch die maximale Ausdehnung des dritten Ventrikels in der Deformationskurve nachweisen.

Im weiteren Verlauf (50 – 100 %CC) erweitern sich die zuvor komprimierten Seitenventrikel wieder und es entsteht ein rostral gerichteter Liquorfluss aus dem dritten Ventrikel in die Seitenventrikel (vgl. *Abbildung 20* Zeitpunkt ③ bei 80 %CC) (Lee et al., 1989; Zhu et al., 2006; Linninger et al., 2009; Würzer et al., 2018).

In der Schemazeichnung auf der rechten Seite der *Abbildung 20* sind Größenänderung des Liquorsystems, die Liquorflussvektoren sowie die Druckverhältnisse über dem dritten Ventrikel zu den Zeitpunkten ①, ② und ③ abgebildet.

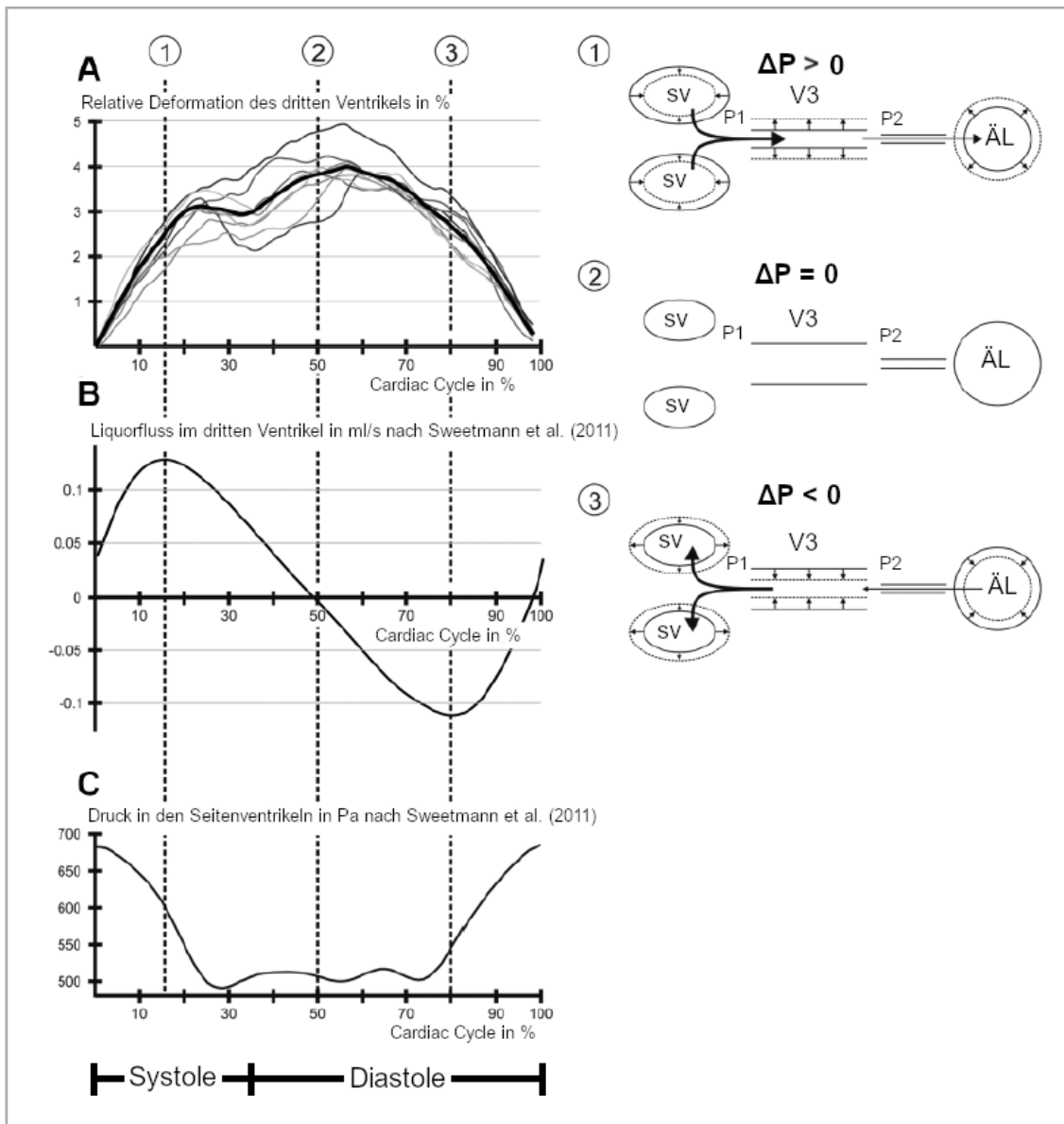


Abbildung 20: Einordnung der Deformationskurven des dritten Ventrikels in die physiologische Liquordynamik nach Würzner et al. (2018) im Vergleich mit Daten von Sweetman und Linninger (2011). Links oben: Deformationskurve des dritten Ventrikels eines repräsentativen Normalprobanden aus der Studie von Würzner et al. (2018). Dargestellt sind 9 Herzzyklen (dünne, schwarze Linien) sowie die zugehörige Mittelwertkurve (fettmarkierte, grüne Linie);

Links mitte: Liquorflussrate im dritten Ventrikel unterhalb des Foramen monroi nach Sweetman und Linninger (2011). Positive Werte der Kurve zeigen einen kraniokaudalen Liquorfluss durch den Aqueductus mesencephali in Richtung des äußeren Liquorraums, negative Werte einen kaudokranialen Liquorfluss in Richtung der Seitenventrikel an.

Links unten: Druck in den Seitenventrikeln nach Sweetman und Linninger (2011)

Rechts: schematische Darstellung des Ventrikelsystems und des Liquorflusses zu den Zeitpunkten ①, ② und ③ der Abbildungen auf der linken Seite. Die Pfeile an den Ventrikelwänden stellen die Wandbewegung in der jeweiligen Phase da. Die Pfeile innerhalb des Ventrikelsystems geben die Richtung des Liquorflusses zum jeweiligen Zeitpunkt an. Je dicker der Pfeil, desto höher die Liquorflussrate. SV= Seitenventrikel, V3= dritter Ventrikel, A= Aqueductus mesencephali, ÄL= Äußerer Liquorraum, ΔP = Druckgradient im Liquorsystem, P1 und P2= Druck in den Kompartimenten ober- und unterhalb des dritten Ventrikels. Das Verhältnis von Systole zu Diastole ist im physiologischen Maßstab von 1:2 dargestellt.

Verwendung bzw. Integration der Abbildungen mit Erlaubnis von „Annals of Biomedical Engineering“ und „Ultrasonic Imaging“ (näheres s. 11.3)

Gemäß der Deformationskurven vergrößert sich der Durchmesser des dritten Ventrikels in der ersten Hälfte des Herzzyklus und sinkt in der zweiten Hälfte wieder auf seinen Ursprungswert ab. Diese Beobachtung könnte durch die bereits erläuterte Liquorflussdynamik erklärt werden. Wie oben beschrieben, kommt es in der Systole und der frühen Diastole im Ventrikelsystem zu einem kaudal gerichteten Liquorfluss. Da dieser Liquorfluss beim Übergang in den vierten Ventrikel auf den hohen Flusswiderstand des Aqueductus mesencephali trifft, könnte es dort zu einer Aufstauung von Liquor und dadurch zu einer Erweiterung des dritten Ventrikels kommen (Würzer et al., 2018).

Nach der Flussumkehr bei ca. 50 – 60 %CC verlässt Liquor den dritten Ventrikel in Richtung der Seitenventrikel und der Durchmesser verkleinert sich wieder (Linninger et al., 2009; Würzer et al., 2018; Zhu et al., 2006).

Laut diesem Erklärungsmodell wäre die in dieser Studie gefundene Deformation dadurch erklärt, dass der pulsatile kraniokaudale Liquorfluss aus den Seitenventrikeln auf den erhöhten Ausflusswiderstand im Aqueductus mesencephali trifft und dadurch den dritten Ventrikel erweitert. Der dritte Ventrikel könnte nach diesem Erklärungsmodell eine Art Windkesselfunktion einnehmen (Würzer et al., 2018).

Gestützt durch die Resultate anderer Arbeitsgruppen erlaubt die Theorie von Würzer et al. (2018) eine Einordnung der Deformation des dritten Ventrikels in den Zusammenhang der intrakraniellen Dynamik.

Jedoch sind die Resultate dieser Arbeit und die Einordnung in die intrakranielle Flüssigkeitsdynamik nicht mit allen Ergebnissen aus der Literatur vereinbar. So konnte in den Deformationskurven kein Hinweis auf eine kurzzeitige frühsystolische Kompression des dritten Ventrikels gefunden werden, die ebenfalls durch die eintreffende arterielle Pulswelle entstehen soll (Kurtcuoglu et al., 2007; Linninger et al., 2009; Schroth and Klose, 1992).

Auch für die Erweiterung des dritten Ventrikels in der späten Systole gibt es in der Literatur keine eindeutigen Ergebnisse. Zwar wird von dieser Erweiterung in einigen MRT-Studien berichtet, der Zeitpunkt der Erweiterung stimmt jedoch nicht exakt mit den Ergebnissen dieser Arbeit überein. Demnach ist eine Erweiterung des dritten Ventrikels nur im ersten Drittel des Herzzyklus zu finden und nicht auch in der frühen Diastole (ca 33%CC – ca. 50%CC wie in dieser Arbeit ermittelt (Greitz et al., 1993; Lee et al., 1989).

Andere MRT-Studien zeigten diesbezüglich sogar gänzlich andere Resultate, da sie von einer Verringerung des Durchmessers des dritten Ventrikels im Laufe der Systole berichten (Adams et al., 2019; Michaeli and Rappaport, 2002).

Zu beachten ist, dass mit unserer Methode zwar keine Absolutwerte gemessen werden können, anhand der durchschnittlichen Ventrikelweite (0,18 cm) und der durchschnittlichen relativen Deformation (2,83 %) jedoch eine ungefähre Größenordnung wiedergegeben werden kann. So entspricht das Maximum der Deformation in den Deformationskurven des Normalkollektiv durchschnittlich rund 50 μm , was damit unterhalb der räumlichen Auflösung der Methoden in anderen Arbeiten liegt (Kurtcuoglu et al., 2005).

Somit könnten durch die Speckle Tracking Methode Deformationen des dritten Ventrikels erfasst werden, welche durch andere Methoden nicht nachzuweisen waren.

6.2 Patientenkollektiv

Im Patientenkollektiv gilt es grundlegend zu beachten, dass zwar alle Patienten einen nicht-kommunizierenden Hydrozephalus aufwiesen, sich die individuellen Krankheitsbilder aber in Ätiologie, Akuität und Therapie grundlegend unterschieden. Es handelt sich daher nur um eine Fallserie, in der die unterschiedlichen Fälle strenggenommen nur als einzelne Kasuistiken betrachtet werden sollten und eine gemeinsame Eingruppierung nur unter Vorbehalten stattfinden kann.

6.2.1 Ergebnisdiskussion präoperativ

Nach Würzer et al. (2018), nimmt der dritte Ventrikel eine Art Windkesselfunktion ein, die die herzyklusabhängigen Druckunterschiede im Liquorsystem dämpft und die im Normalkollektiv beschriebene temporäre Volumenvergrößerung des Ventrikels erklärt (Würzer et al., 2018).

Diese Windkesselfunktion wird jedoch bei Patienten mit nicht-kommunizierendem Hydrozephalus durch eine Obstruktion kaudal des dritten Ventrikels unterbrochen. Dies hat erhebliche Auswirkungen auf die Liquordynamik und kann anhand der herzyklusabhängigen Volumenverhältnisse des dritten Ventrikels erörtert werden.

Zur herzyklusabhängigen Veränderung des dritten Ventrikels bei Hydrozephaluspatienten gibt es in der Literatur bisher nur einzelne Beschreibungen und anhand dieser ist nur bedingt eine Aussage über die Ergebnisse dieser Arbeit möglich.

Dass die Interaktionen aus Druck- und Volumenänderungen als Antrieb des pulsatilen Liquorflusses im obstruierten Ventrikelsystem eine andere Dynamik hat als im physiologischen (vgl. 6.1.2), erscheint aber in mehrfacher Hinsicht plausibel:

Zum einen besteht ein ausgeprägtes Druckgefälle zwischen dem obstruierten Ventrikelsystem und dem druckarmen äußeren Liquorraum. Aufgrund der fehlenden Verbindung kann dieses Gefälle nicht durch einen kraniokaudalen Liquorfluss ausgeglichen werden (Linninger et al., 2009).

Zum anderen kommt es durch den fehlenden Liquorabfluss zu einer Volumenzunahme des obstruierten Ventrikelsystems (Greitz, 2004).

Im Patientenkollektiv zeigten 4 Hydrozephaluspatienten (Patienten-ID 101, 104, 105 und 106) präoperativ einen leicht verzögerten negativen Verlauf der Deformationskurve. Dies würde einer transienten Volumenabnahme des dritten Ventrikels über den Herzzyklus

entsprechen. In der *Abbildung 21* wird diese Beobachtung beispielhaft anhand der präoperativen Deformationskurven von Patienten ID-101 (*Abbildung 21* links oben) erläutert und mit den von Zhu et al (2006) durch Phasen-Kontrast-MRT ermittelten Volumenänderung der Seitenventrikel bei einem Patienten mit obstruktivem Hydrozephalus (*Abbildung 21* links unten) verglichen. In der Schemazeichnung auf der rechten Seite der *Abbildung 21* sind die Größenänderung des Liquorsystems, die Liquorflussvektoren sowie die Druckverhältnisse über dem dritten Ventrikel zu den Zeitpunkten ①, ② und ③ dargestellt.

In der frühen Systole (Zeitpunkt ①) bleibt der Durchmesser des dritten Ventrikels gemäß der Deformationskurven zunächst konstant, was gut mit der fehlendem Druckgradienten im Liquorsystem in Einklang zu bringen ist, der den kraniokaudalen Bulk flow antreibt ($\Delta P \approx 0$) und im physiologischen Modell maßgeblich zu Volumenänderung des dritten Ventrikels verantwortlich ist. In der frühen Diastole (Zeitpunkt ②) stellt sich zunächst eine negative Deformation des dritten Ventrikels dar, was für eine Volumenabnahme des dritten Ventrikels spricht, ehe dieser sich im weiteren Verlauf der Diastole (Zeitpunkt ③) wieder auf seine Ausgangsgröße erweitert.

Die Volumenabnahme des dritten Ventrikels ließe sich bei einer fehlenden Abflussmöglichkeit nach kaudal nur durch einen kranialen Liquorfluss in Richtung der Seitenventrikel erklären und wäre auch mit der von Zhu et al. ermittelten Volumenzunahme der Seitenventrikel vereinbar. Gestützt wird diese Beobachtung darüber hinaus von den Ergebnissen einzelner MRT-Studien, die bei Patienten mit nicht-kommunizierenden Hydrozephalus ebenfalls einen kaudokranielen Liquorfluss oberhalb der Obstruktion nachweisen konnten (Kunz et al., 1994; Bock et al., 2019).

Es scheint sich ein kaudokranieles Druckgefälle ($\Delta P < 0$) aufzubauen, dessen Ursprung bislang noch nicht erklärbar ist. In der Diastole kehrt sich dieses Druckgefälle dann wieder um ($\Delta P > 0$), es fließt Liquor von den Seitenventrikel in den dritten Ventrikel und die Ventrikel gehen wieder auf ihre Ausgangsgröße zurück (Würzer et al., 2018; Zhu et al., 2006).

Durch dieses Erklärungsmodell ließen sich die negativen Kurvenverläufe der 4 Patienten in unserer Studie gut erklären und die anhand dessen hypothetisierte Volumenänderung der Seitenventrikel weist eine hohe Übereinstimmung mit den von Zhu et al. ermittelten Werten auf (Zhu et al., 2006).

Die zwei verbleibenden Patienten (Patienten-ID 102 und 103) zeigten zwar einen positiven Kurvenverlauf jedoch mit mehrgipfligen Deformationskurven. Die Deformationskurven dieser Patienten lassen sich mit den wenigen in der Literatur vorbeschriebenen Fallbeschreibungen pathophysiologisch nicht plausibel erklären. Dennoch weichen die Deformationskurven des dritten Ventrikels grundlegend von denen des Normalkollektivs ab, sodass sie als Ausdruck einer pathologischen Liquordynamik interpretiert werden können.

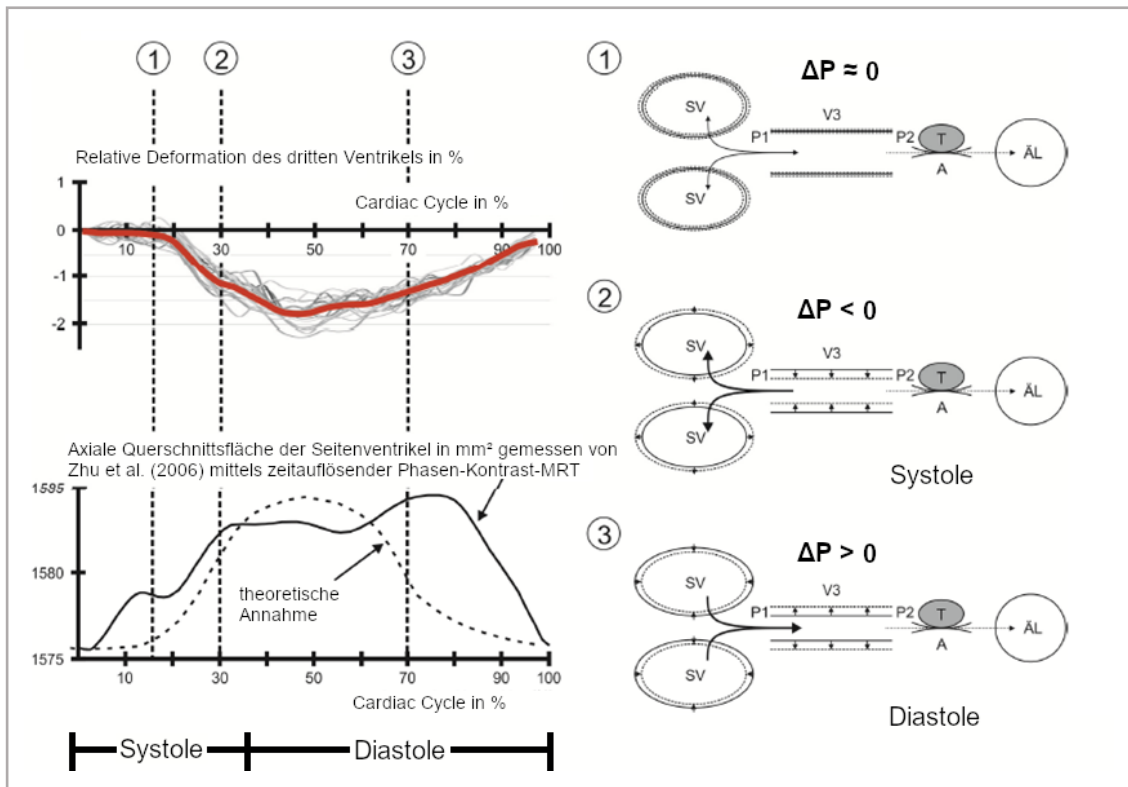


Abbildung 21: Einordnung der Deformationskurven des dritten Ventrikels eines Patienten mit nicht-kommunizierendem Hydrozephalus mit einem Tumor im Bereich des Aqueductus mesencephali als Obstruktionsursache im Vergleich mit Daten zur Veränderung des Durchmessers der Seitenventrikel nach Zhu et al. (2006).

Links oben: Deformationskurve des dritten Ventrikels des Patienten mit der ID 101. Dargestellt sind 9 Herzzyklen (dünne, graue Linien) sowie die zugehörige Mittelwertkurve (fettmarkierte, rote Linie); nach Würzer et al (2018).

Links unten: axialer Durchmesser der Seitenventrikel über die Länge eines Herzzyklus nach Zhu et al. (2006). Positive Werte der Kurve zeigen eine Zunahme des Durchmessers an.

Rechts: schematische Darstellung des Ventrikelsystems und des Liquorflusses zu den Zeitpunkten ①, ② und ③ der Abbildungen auf der linken Seite. Die Pfeile an den Ventrikelwänden stellen die Wandbewegung in der jeweiligen Phase da. Die Pfeile innerhalb des Ventrikelsystems geben die Richtung des Liquorflusses zum jeweiligen Zeitpunkt an. Je dicker der Pfeil, desto höher die Liquorflussrate. SV= Seitenventrikel, V3= dritter Ventrikel, A= Aqueductus mesencephali, T = Tumor als Ursache für die Obstruktion, ÄL= Äußerer Liquorraum, ΔP = Druckgradient im Liquorsystem, P1 und P2= Druck in den Kompartimenten ober- und unterhalb des dritten Ventrikels. Das Verhältnis von Systole zu Diastole ist im physiologischen Maßstab von 1:2 dargestellt.

Verwendung/Integration der Abbildungen mit Erlaubnis des „Journal of Magnetic Resonance Imaging“ und „Sage Publications“. (s. 11.3)

6.2.2 Ergebnisdiskussion postoperativ

Tabelle I fasst die qualitativen Änderungen im Kurvenverlauf der einzelnen Patienten knapp zusammen.

Von den 4 Patienten mit präoperativ negativem Kurvenverlauf zeigte sich bei zwei Patienten (ID 101 und 106) eine postoperative Änderung in einen positiven Kurvenverlauf. Bei ID 101 entsprach der postoperative Kurvenverlauf dabei wieder dem einer umgedrehten Parabel, vergleichbar mit dem Normalkollektiv. Bei ID 106 gab es eine zusätzliche Einkerbung im ersten Viertel des Herzzyklus, welche allerdings auch im Normalkollektiv bei einigen Probanden zu erkennen war (vgl. ID 1, 11 und 14).

Die beiden weiteren Patienten mit präoperativ negativem Kurvenverlauf (ID 104 und 105) zeigten keine Veränderung und behielten den negativen Verlauf auch postoperativ bei. Auch die verbleibenden zwei Patienten (ID 102 und 103), welche präoperativ einen positiven, jedoch mehrgipfligen Kurvenverlauf zeigten, wiesen nach der Operation nur geringfügige Veränderungen auf. Mit Ausnahme der ID 105 war bei allen Teilnehmern ein Trend zu einer postoperativen Änderung ins Positive zu erkennen.

ID	Kurvenverlauf präoperativ	Kurvenverlauf postoperativ
101	negativ	positiv, ähnlich dem Normalkollektiv
102	positiv, mehrgipflig	positiv, mehrgipflig
103	positiv, mehrgipflig	positiv, mehrgipflig
104	negativ	negativ
105	negativ	negativ
106	negativ	positiv, ähnlich dem Normalkollektiv

Tabelle I: Beschreibung des Kurvenverlauf der Deformationskurven prä- und postoperativ

Wie in 6.2.1. beschrieben, würde das Angleichen der Deformationskurve an das Normalkollektiv, welches bei ID 101 und 106 zu beobachten war, für eine Wiederherstellung des „Windkesselleffekts“ des dritten Ventrikels sprechen.

Postoperativ veränderte Wandbewegungen des dritten Ventrikels bei Patienten mit nicht-kommunizierendem Hydrozephalus konnten bereits von Hodel et al. gezeigt werden

(Hodel et al., 2009). In einer MRT-Studie stellten Hodel et al. fest, dass bei einer Fallserie von 10 Patienten mit nicht-kommunizierendem Hydrozephalus präoperativ keine Bewegungen der Lamina terminalis des dritten Ventrikels nachweisbar war. Postoperativ, nach ETV-Behandlung, konnten sie jedoch zeigen, dass die Bewegungen der Lamina terminalis wieder denen eines Normalkollektivs entsprachen. Ziel der Arbeit war es, eine diagnostische Möglichkeit für die Durchgängigkeit der ETV und damit den Therapieerfolg der Behandlung zu ermitteln. Hodel et al. wiesen die Bewegungen der Lamina terminalis im Gegensatz zu der in dieser Studie untersuchten relativen Deformation des dritten Ventrikels nicht in der horizontalen, sondern in der sagittalen Ebene nach (Hodel et al., 2009).

Dennoch lässt sich ihre Erkenntnis, dass es im distendierten präoperativen Ventrikelsystem zu einem Bewegungsstillstand einer Wandstruktur des dritten Ventrikels (in diesem Fall der anteriorkaudalen Lamina terminalis) kommt, welcher sich nach der operativen Entlastung durch die ETV wieder aufhebt, gut auf die in dieser Arbeit postulierte Wiederherstellung der Windkesselfunktion des dritten Ventrikels übertragen. Ob man anhand der ermittelten Deformationskurven dieser Arbeit eine Aussage dazu treffen kann, ob eine Änderung im Verlauf der Deformationskurven auf einen Therapieerfolg der Behandlung hinweist, geht aufgrund der niedrigen Fallzahlen und der nicht einheitlichen postoperativen Ergebnisse der Patienten über das Ziel dieser Studie hinaus. Zudem kann keine Aussage über längerfristige Therapieerfolge in dieser Studie gemacht werden, da keine Follow-up Untersuchungen der Patienten stattfanden.

Betrachtet man nur die Patienten mit präoperativ negativem Kurvenverlauf (ID 101, 104, 105 und 106) so lassen sich einige Merkmale aufzeigen, die möglicherweise ausschlaggebend für eine Veränderung des Verlaufs der Deformationskurven waren:

So zeigte sich bei den beiden Patienten mit Änderung des Kurvenverlaufs relativ gesehen auch die größte postoperative Reduktion der Ventrikelweite (ID 101: 59 % und ID 106: 53 %). Bei den beiden Patienten ohne Änderung des Kurvenverlaufs war die relative Reduktion der Ventrikelweite hingegen am geringsten (ID 104: 29 % und ID 105: 17 %). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Behandlung bei Patienten mit großer postoperativer Reduktion der Ventrikelweite (ID 101 und 106) besonders effektiv ist und es deshalb auch in der Deformationskurve zu einer Veränderung gekommen war.

Zudem wäre dies auch mit der von Würzer et al. beschriebenen Windkesselfunktion in Einklang zu bringen, die bei deutlicher Abnahme der Vordehnung des dritten Ventrikels wieder zum Tragen kommen könnte.

Weiterhin waren die Patienten mit Änderung des Kurvenverlaufs deutlich jünger (ID 101: 44 Jahre und ID 106: 24 Jahre) als die Patienten ohne Änderung des Kurvenverlaufs (ID 104: 57 Jahre und ID 105: 64 Jahre). Eine mögliche Erklärung für diesen Zusammenhang wäre, dass die fehlende Wiederherstellung der Windkesselfunktion durch eine reduzierte intrakranielle Compliance in höherem Lebensalter bedingt sein könnte. So wurde eine reduzierte intrakranielle Compliance des Hirngewebes mit steigendem Lebensalter bereits durch andere Autoren bei Patienten mit Hydrozephalus und Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma nachgewiesen (Czosnyka et al., 2001; Kiening et al., 2005).

Insbesondere mit dem Aufkommen der hydrodynamischen Theorie wird der intrakraniellen Compliance eine immer größere Rolle in der Pathophysiologie des Hydrozephalus beigemessen (Greitz, 2004).

In Anbetracht der Tatsache, dass das zum Vergleich herangezogene Normalkollektiv dieser Studie aus Probanden zwischen 21 und 30 Jahren gebildet wurde, bleibt es jedoch letztlich unklar, ob es nicht auch generelle Veränderungen in der Deformationskurve des dritten Ventrikels bei Patienten mit höherem Alter gibt.

Zusammengefasst lieferten die postoperativen Ergebnisse im Patientenkollektiv keine eindeutigen Ergebnisse, was aufgrund der Diversität des Kollektivs auch nicht zu erwarten war. Dennoch konnte gezeigt werden, dass sich mit unserer Methode Unterschiede zwischen Hydrozephaluspatienten und Normalprobanden aufzeigen lassen. Es bedarf jedoch größerer und einheitlicherer Patientenkollektive, um Ursachen des Deformationsverhaltens des dritten Ventrikels, die hier durch das Speckle Tracking dargestellt werden, besser benennen zu können.

6.3 Methodenkritik

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden mittels unterschiedlicher Methoden gewonnen. Hierzu zählen die transkranielle Sonographie, das Speckle Tracking und statistische Methoden. In diesem Teil der Arbeit wird auf Vor- und Nachteile der einzelnen Methoden eingegangen.

6.3.1 Transkranielle Sonographie

Die transkranielle Sonographie ist ein etabliertes Verfahren zur Darstellung des dritten Ventrikels, welches vor allem in der Diagnostik eines Hydrozephalus oder einer Hirnatrophie genutzt wird (Walter, 2012; Wollenweber et al., 2011).

In Vergleichsstudien konnte eine gute Korrelation der gemessenen Weite des dritten Ventrikels zwischen Sonographie und Computertomographie gezeigt werden (Oliveira et al., 2017; Seidel et al., 1995).

Die transkranielle Sonographie erfüllt die praktischen Anforderungen an ein nicht-invasives Verfahren zur ICP-Messung (vgl. 2.4.2) und stellt damit eine potenziell geeignete diagnostische Methode dar (Nag et al., 2019). Sie ist mobil einsetzbar, kosteneffizient und frei von Nebenwirkungen. Darüber hinaus weisen sonographische Verfahren eine hohe Akzeptanz bei Patienten auf (Walter, 2012).

Neben besagten Vorteilen weist die transkranielle Sonographie jedoch auch einige Limitationen auf. Ein mangelhaftes temporales Schallfenster macht die transkranielle Sonographie bei 10-20 % der Untersuchten unmöglich (Walter et al., 2007).

So konnten in dieser Studie ein Proband des Normalkollektivs (entsprechend 4 % des Kollektivs) und drei Probanden des Patientenkollektivs (entsprechend 33,3 % des Kollektivs) nicht sonographisch untersucht werden.

Die in dieser Studie aufgezeichneten Videosequenzen (Runs) stellten für den Untersucher eine zusätzliche Schwierigkeit dar. Um brauchbare Videoaufnahmen für die Auswertung aufzunehmen, musste die sonographische Darstellung des dritten Ventrikels über die gesamte Videoaufnahme konstant gehalten werden. Verrutschte während der Aufnahme eines Runs der Schallkopf, so waren die Videos nicht mehr für die Auswertung geeignet und mussten verworfen werden. Im Normalkollektiv waren mit 75 % der Aufnahmen deutlich weniger Aufnahmen auswertbar als im Patientenkollektiv, wo immerhin 93,3 % der Aufnahmen auswertbar waren. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass im Normalkollektiv versucht wurde, mehrere anatomische Positionen gleichzeitig abzubilden und in derselben Ebene zu halten, wodurch das Risiko aus der Bildebene zu

rutschen erhöht war.

Um das Verrutschen des Schallkopfes innerhalb eines Runs zu vermeiden, könnten in zukünftigen Untersuchungen die Dauer der Videos reduziert werden. So könnte einer nachlassenden Muskelkraft des Untersuchers entgegengewirkt werden. Dies hätte jedoch auch zur Folge, dass pro Run weniger Daten gesammelt werden könnten und dadurch die Gesamtzahl der Runs erhöht werden müsste, um die Anzahl der gemessenen Herzzyklen konstant zu halten.

Eine weitere Lösung könnte eine Haltevorrichtung zur Befestigung der Schallsonde sein.

6.3.2 Speckle Tracking

Speckle Tracking hat zur Bestimmung der myokardialen Deformation in der Echokardiographie bereits Eingang in den klinischen Alltag gefunden. Die Anwendung des Speckle Tracking Algorithmus zur Deformationsanalyse ist prinzipiell jedoch bei allen sonographischen Videos möglich.

In der transkraniellen Sonographie wurde diese Technik bisher nur für wenige Fragestellungen angewendet (Amar et al., 2010; Kvåle, 2014; Selbekk et al., 2010; Würzer et al., 2018).

Analog zur Studie von Würzer et al. konnten in dieser Arbeit durch Speckle Tracking die Wandstrukturen des dritten Ventrikels verfolgt und daraus Deformationskurven des Ventrikels errechnet werden. Die Speckle Tracking Software benötigt für das Erkennen der Wandstrukturen Videoaufnahmen mit einer hohen Bildqualität, weshalb die Auswahl geeigneter Aufnahmen durch den Untersucher stattfand (Reckefuß et al., 2019).

In der Handhabung schränkt Speckle Tracking die unter 6.3.1. vorbeschriebenen Vorteile der transkraniellen Sonographie kaum ein. Es wird lediglich eine zusätzliche EKG-Aufzeichnung benötigt.

Die Mobilität der Methode ist in unserer Arbeit dadurch eingeschränkt, dass das eigentliche Speckle Tracking nach der Untersuchung der Studienteilnehmer an einer separaten Workstation stattfand. Eine bettseitige Anwendung wäre jedoch durch die Integration entsprechender Software in das Ultraschallgerät möglich, wie es bei kardiologischen Ultraschallgeräten bereits der Fall ist (Reckefuß et al., 2019).

Auch wenn Speckle Tracking in der Ausführung viele Vorteile bietet, bleiben einige Details der Methode ungeklärt. Unklar ist beispielsweise, inwieweit die durch die Methode ermittelte axiale Bewegung der Ventrikelwände deren Bewegung in der Realität

widerspiegelt, da beim Definieren der ROIs zwar Punkte auf die anatomischen Strukturen im Ultraschall-B-Bild gesetzt werden, die Software aber letztlich nicht diese Strukturen selbst, sondern nur deren reproduzierbares Artefaktmuster (Speckle Noise) im Sinne einer Mustererkennung verfolgt (vgl. 2.5).

Es ist darüber hinaus noch nicht erwiesen, ob die Genauigkeit des Speckle Trackings ausreichend ist, um die in dieser Arbeit ermittelten Bewegungen der Ventrikelwände abzubilden, da die Methode ursprünglich für die weitaus größere Bewegungsamplitude der Herzwand in der Echokardiographie entwickelt wurde (Lepagnet et al., 2013). Schätzt man anhand des gemessenen Ventrikeldurchmessers und der durch Speckle Tracking ermittelten Deformation des dritten Ventrikels die Absolutwerte ab, dann beläuft sich die maximale Veränderung des Ventrikeldurchmessers über den Herzzyklus im Normalkollektiv auf ca. 5 μm und liegt damit unter dem axialen Auflösungsvermögen der transkraniellen Sonographie (Würzer et al., 2018).

Da beim Speckle Tracking jedoch nicht die Ventrikelwände selbst, sondern nur ihr reproduzierbares Artefaktmuster im Ultraschallvideo verfolgt wird, ist die tatsächliche physikalische Auflösung des Ultraschalls nicht entscheidend, sondern vielmehr die Präzision und Rausch-Unempfindlichkeit der nachverarbeitenden Mustererkennungssoftware.

Darüber hinaus muss bedacht werden, dass laut Herstellerangaben die errechneten Deformationswerte ohnehin nur auf etwa 20 % genau sind (QLAB advanced image quantification Software 8.1 User Manual, Philips Ultrasound, 2011).

Da die Ergebnisse der relativen Deformationswerte in dieser Arbeit lediglich dazu genutzt wurden, um Tendenzen im Verlauf der Deformationskurven aufzuzeigen, ist der Einfluss dieser Ungenauigkeiten für die hier vorgenommenen qualitativen Vergleiche von Deformationskurven nicht entscheidend.

Wesentlich schwerer wiegt die Tatsache, dass der Berechnungsalgorithmus von QLAB mit dem die Deformationswerte ermittelt werden, nicht frei zugänglich und somit nicht weiter beurteilbar ist. QLAB erstellt offensichtlich einen interpolierten Datensatz, da die Anzahl an Datenpunkten im errechneten Datensatz (durchschnittlich ein Datenpunkt alle 8,54 ms), die Anzahl an Einzelbilder im Ultraschallvideo überschreitet (ein Einzelbild alle 20 ms, entsprechend 50 Hz). Dieses Missverhältnis legt nahe, dass der Algorithmus die Deformation Bild für Bild errechnet und die dazwischenliegenden Zeitpunkte mit interpolierten Daten füllt. Genauere Aussagen können ohne Kenntnis des Berechnungsalgorithmus der Software jedoch nicht getroffen werden.

Des Weiteren kehrt die Deformation zu Beginn jedes neuen Herzzyklus (entsprechend der R-Zacke im EKG) wieder auf den Wert 0 zurück, sodass die Werte zu Beginn und am Ende der Herzzyklen wahrscheinlich durch Glättungsalgorithmen beeinflusst werden.

Weiterhin sind grundlegende Fragen in der Vergleichbarkeit der Ergebnisse ungeklärt. Inwieweit Speckle Tracking anfällig für eine hohe Intrarater- und Interratervariabilität ist, kann anhand der vorliegenden Arbeit nicht beantwortet werden, da alle Auswertungen durch einen Rater durchgeführt wurden.

Das Vorhandensein einer Intrarater- und Interratervariabilität ist jedoch sowohl aus der transkraniellen Sonographie als auch aus dem echokardiographischen Speckle Tracking bekannt, sodass die Intrarater- und Interraterreliabilität dieser Methode in zukünftigen Arbeiten überprüft werden sollte (Collier et al., 2017; Curiale et al., 2016).

Aus der Echokardiographie ist außerdem eine Intervendorvariabilität bekannt. Dies bedeutet, dass sich die Speckle Tracking Algorithmen verschiedener Hersteller unterscheiden und unterschiedliche Ergebnisse für die hier bestimmte relative Deformation liefern könnten (Collier et al., 2017; Curiale et al., 2016).

6.3.3 Statistische Methoden

Im ersten Teil der Arbeit wurde anhand eines Normalkollektivs die beste Messposition ermittelt. Für diese Fragestellung wurde eine Varianzkomponentenanalyse an einem Mixed-Effects-Modell durchgeführt und die Darstellbarkeit der Messpositionen in den Ultraschallvideos geprüft.

Für den Datensatz dieser Studie und die Fragestellung dieser Arbeit war der Einsatz eines Mixed-Effects-Modells sinnvoll, da es die wiederholten Messungen eines Studienteilnehmers einbezieht und eine Analyse von Clusterdaten (Messpositionen) erlaubt (Grace-Martin, 2018).

Des Weiteren stellen fehlende Werte, wie sie in dieser Arbeit durch die nicht-auswertbaren Runs und Messpositionen entstanden, in der Analyse von gemischten Modellen kein Problem dar (Grace-Martin, 2018).

Für das Schätzverfahren des Modells wurde auf die Maximum-Likelihood-Methode zurückgegriffen. Diese tendiert dazu, die Varianzkomponenten zu unterschätzen (Knapp, 2019).

Im erstellten Modell wurde die relative Zeit als fester Effekt betrachtet, während die Variablen ID, Thread, Cycles und Runs als zufällige Effekte modelliert wurden. Anhand

des Modells kann bestimmt werden, welcher Anteil an der Gesamtvarianz auf die einzelnen zufälligen Effekte zurückgeht. Für die Messposition wurde der Anteil an der Gesamtvarianz für jede Variable einzeln bestimmt. Die Messungen an Thread 6 hatten dabei den geringsten Anteil an der Gesamtvarianz und wurde deshalb als die geeignetste Messposition für die Methode ermittelt. Dies beruhte auf der Annahme, dass ein geringer Anteil an der Gesamtvarianz durch den geringen Anteil an nicht-biologischen Artefakten bedingt ist. Die Annahme ist zwar naheliegend lässt sich jedoch nicht beweisen.

Darüber hinaus wurden die Messpositionen anhand ihrer Praktikabilität in der Ultraschalldarstellung bewertet. Die Messposition 6 (wie auch die anderen mittleren anatomischen Messpositionen: Messposition 4 und 5) ließ sich in 97 % der auswertbaren Runs und bei 23 von 24 Probanden darstellen. Die posterioren anatomischen Messposition (Messposition 1, 2 und 3) ließen sich mit 100 % der auswertbaren Runs und bei 24 von 24 Probanden zwar noch häufiger gut darstellen, wiesen in der Varianzkomponentenanalyse aber einen jeweils höheren Anteil an der Gesamtvarianz auf. In der Kombination aus beiden Kriterien wurde Messposition 6 als optimal bestimmt.

Das statistische Modell lässt 31,79 % der Gesamtvarianz unerklärt (Residuen). Eine Minimierung dieser residuellen Varianz ist nur durch eine weitere Anpassung des Modells mittels weiterer Effekte möglich. Dies geht jedoch mit der Gefahr des „overfittings“ einher, d.h. das Modell wird nicht an die realen Gegebenheiten, sondern an den vorliegenden Datensatz angepasst. Zur Beurteilung, ob eine weitere Anpassung des Mixed-Effects-Modells sinnvoll ist, wurden die Residuen einer Normalverteilungsprüfung unterzogen.

Die Ergebnisse der Residualanalyse, wie in *Abbildung 22* dargestellt, zeigen eine annähernde Normalverteilung der Residuen. Zudem ergaben sich keine systematischen Muster, die auf eine Misspezifikation des Modells hinweisen würden.

Da die Residuenverteilung die Modellannahmen weitgehend erfüllt und eine weitere Ausdifferenzierung in zufällige Effekte für die Beantwortung der Fragestellung nicht plausibel erschien, wurde auf eine weitere Anpassung des Modells verzichtet.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde das Normalkollektiv mit dem Patientenkollektiv verglichen. Da der Stichprobenumfang im Patientenkollektiv mit sechs auswertbaren Patienten sehr klein war, erfolgte die Auswertung rein deskriptiv, indem für jeden Patienten die prä- und postoperative Mittelwertkurve graphisch dargestellt wurden.

Das Patientenkollektiv stellt eine sehr heterogene Gruppe dar, in der sich die Patienten in Bezug auf Alter, perioperativer Ventrikelweite, sowie Akuität und Ätiologie des zugrundeliegenden Hydrozephalus unterscheiden. Vergleiche zwischen unterschiedlichen Versuchspersonen sind deshalb nur begrenzt möglich.

Beim Vergleich zwischen Patientenkollektiv und Normalkollektiv sollte bedacht werden, dass die Normalprobanden mit durchschnittlich 24,0 Jahren deutlich jünger waren als die Patienten mit 40,8 Jahren. Bisher gibt es jedoch keine Anhaltspunkte, dass sich die Deformationskurve in verschiedenen Altersgruppen grundlegend unterscheidet.

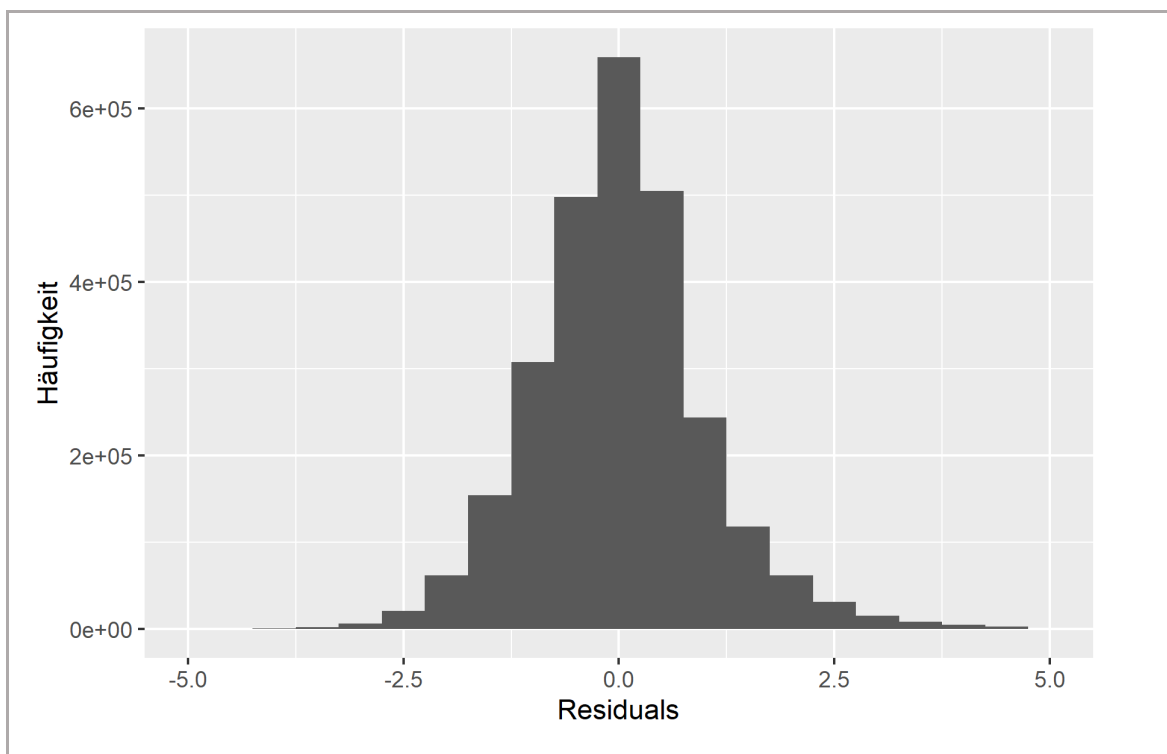


Abbildung 22: Darstellung der residuellen Varianz (Residuals)

6.4 Schlussfolgerung

Im ersten Teil dieser Arbeit konnten bei einem Normalkollektiv mit Hilfe des Speckle-Tracking-Verfahrens herzyklusabhängige Deformationen des dritten Ventrikels aufgezeichnet werden, welche eine große Übereinstimmung mit den Daten von Würzer et al. zeigen.

Die Ergebnisse der Deformationskurven im Normalkollektiv, bei denen sich der dritte Ventrikel systolisch vergrößert und diastolisch wieder auf seine Ausgangsgröße zurückkehrt, stimmen gut mit dem in der Literatur beschriebenen pulsatilen Liquorfluss überein und lassen sich schlüssig in ein Modell der physiologischen Liquorflusssdynamik integrieren.

Zur Untersuchung der Reproduzierbarkeit der Deformationskurven wurden die Daten des Normalkollektivs in einem Mixed-Effects-Modell analysiert und dabei eine Messposition (Messposition 6) als optimal identifiziert, bei der die ROIs von der anatomischen Mitte des dritten Ventrikels in der Sagittalebene (mittlere anatomische Position) auf die äußeren Begrenzungen der Ventrikelwand (äußere Wandposition) gesetzt werden.

Im zweiten Teil der Arbeit konnten Unterschiede zwischen den Deformationskurven bei Patienten mit einem nicht-kommunizierenden Hydrozephalus und dem Normalkollektiv aufgezeigt werden.

Präoperativ weisen vier der sechs untersuchten Patienten negative Deformationskurven auf, bei der sich die Ventrikelgröße während des Herzyklus zunächst verringert, bevor sie auf ihre Ausgangsgröße zurückkehrt. Diese Veränderungen lassen sich plausibel mit denen in der Literatur beschriebenen Liquorflussprofilen beim nicht-kommunizierenden Hydrozephalus in Einklang bringen. Zwei dieser Patienten zeigen postoperativ einen positiven Kurvenverlauf, was ein Angleichen an das Normalkollektiv und damit einer Wiederherstellung der physiologischen Liquorflußdynamik entspricht. Bei den verbleibenden zwei Patienten bleibt der pathologische Verlauf der Deformationskurven durch die erfolgte Operation weitgehend unbeeinflusst.

Darüber hinaus zeigen zwei der sechs Patienten sowohl prä- als auch postoperativ eine ungewöhnliche, mehrgipflige Deformationskurve, welche durch multiple Phasen der Ventrikelgrößenzunahme und -abnahme während des Herzyklus gekennzeichnet ist.

Insgesamt konnte mit der hier verwendeten Methode des Speckle Trackings bei allen Patienten mit einem nicht-kommunizierenden Hydrozephalus präoperativ eine veränderte Ventrikeldeformation im Vergleich zum Normalkollektiv nachgewiesen werden. Die

Kurvenverläufe sowie die postoperativen Veränderungen der Deformationsmuster zeigen jedoch keine einheitliche Ausprägung. Als mögliche Einflussfaktoren können die Operationsmethode, unterschiedliche Ausgangswerte der Ventrikeldurchmesser oder individuelle Patientencharakteristika (z. B. das Alter der Patienten) hypothetisiert werden. Aufgrund des kleinen und heterogenen Patientenkollektivs sind hierzu jedoch keine eindeutigen Aussagen möglich.

Mit dieser Arbeit konnte ein erster wichtiger Schritt zur Beantwortung der Leitfrage gemacht werden, ob das Speckle Tracking des dritten Ventrikels zur nicht-invasiven Messung des ICPs geeignet ist. Die tatsächliche Analyse des ICPs wurde in dieser Arbeit zunächst außen vorgelassen. Vielmehr sollte in einer Art Proof-of-Concept-Experiment gezeigt werden, dass es Unterschiede in der intrakraniellen Dynamik zwischen einem Normalkollektiv und Patienten mit einem nicht-kommunizierenden Hydrozephalus gibt und diese sonographisch erfassbar sind. Die durch Speckle Tracking am dritten Ventrikel gewonnenen Deformationskurven konnten in ein (patho-)physiologisches Konzept der Liquorflussdynamik plausibel eingeordnet werden. Dennoch bestehen sowohl hinsichtlich der Methode des Speckle Trackings als auch in Bezug auf die intrakraniellen (Liquorfluss-)Dynamiken noch zahlreiche Unklarheiten, die weiterer Forschungsarbeit bedürfen. Eine umfassende Untersuchung dieser Aspekte ist notwendig, um die vielversprechende Aussagekraft und das enorme Potenzial der Methodik vollständig erfassen zu können.

6.5 Ausblick

Um das Speckle Tracking des dritten Ventrikels und die damit verbundene Deformationsanalyse zur nicht-invasiven Erfassung des intrakraniellen Drucks (ICP) weiterzuentwickeln, sollten zukünftige Forschungen sowohl die Methodik selbst als auch die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen intensiver untersuchen.

1. Erweiterte Erkenntnisse zur Liquorflussdynamik und Pathophysiologie des Hydrozephalus

- Um die Ergebnisse dieser Arbeit besser in die noch nicht abschließend geklärten (patho-)physiologischen Mechanismen der Liquorflussdynamik und des Hydrozephalus einordnen zu können, sind weitere Untersuchungen erforderlich. Insbesondere zur pathologisch veränderten Liquorflussdynamik bei Patienten mit einem nicht-kommunizierenden Hydrozephalus existieren in der Literatur bislang nur wenige Einzelfallberichte. Daher konnte ein Teil der in dieser Arbeit ermittelten Deformationskurven im Patientenkollektiv nicht näher eingeordnet werden. Zur Liquorflussdynamik bei Normalprobanden gibt es zwar eine breitere Datenlage, diese ist in den verschiedenen Studien jedoch nicht immer kongruent, sodass sich nicht alle in der Literatur vorbeschriebenen Phänomene in den Ergebnissen dieser Arbeit widerspiegeln.
- Der herzyklusabhängige Liquorfluss und die damit verbundenen Bewegungen der Ventrikelwände sollten mithilfe anderer bildgebender und experimenteller Methoden genauer erforscht werden.
- Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse basieren auf Studien mit geringen Fallzahlen; daher sind größere Kohortenstudien notwendig, um fundiertere Aussagen zu ermöglichen.

2. Reproduzierbarkeit der Methode

- Die Intra- und Interraterreliabilität des Speckle-Tracking-Verfahrens sollte systematisch überprüft werden.
- Um mögliche Einflussfaktoren zu identifizieren, sollte die Methode an heterogenen Kollektiven mit unterschiedlichen demografischen und klinischen Merkmalen getestet werden. Ein besonderer Fokus sollte auf dem Einfluss des Alters der Probanden liegen, da die bisher untersuchten Normalkollektive (z. B. in der Arbeit von Würzer et al. und in dieser

Studie) auf Personen zwischen 20 und 30 Jahren beschränkt waren. So könnten in Zukunft physiologische altersbedingte Einflüsse der Ventrikeldeformation von pathologischen Mustern bei Liquorzirkulationsstörungen unterschieden werden.

- Im Patientenkollektiv sollte die Anzahl der Patienten erhöht und Subgruppen gebildet werden, die beispielsweise nach Ätiologie, Operationsmethode oder Schweregrad der Erkrankung differenziert werden.

3. Validierung der Ergebnisse mittels anderer Methoden

- Die Deformation des Ventrikelsystems sollte beim gleichen Kollektiv vergleichend mittels Speckle Tracking und anderen Methoden (bspw. der MRT) untersucht werden.

4. Korrelation mit dem intrakraniellen Druck (ICP)

- Um das ursprüngliche Ziel, die Etablierung eines Verfahrens zur nicht-invasiven Erfassung des ICPs, zu erreichen, sind Studien erforderlich, die die Ergebnisse des Speckle Trackings mit simultanen ICP-Messungen miteinander vergleichen. Zum Beispiel könnte Speckle Tracking bei Patienten angewendet werden, die ohnehin ein invasives ICP-Monitoring erhalten, sodass die nicht-invasiv gemessenen Deformationskurven mit dem invasiv gemessenen ICP-Wert korreliert werden können. Da invasive ICP-Messungen nur bei entsprechender klinischer Indikation durchgeführt werden, wäre dies vorerst auf Einzelfälle beschränkt und würde ausschließlich pathologische Bedingungen erfassen. Dennoch könnten diese Untersuchungen wertvolle Erkenntnisse zur Validierung der Methode liefern.
- Darüber hinaus könnte die Korrelation der durch Speckle Tracking ermittelten Deformationskurven mit dem Liquordruck analysiert werden, der bei bestimmten Erkrankungen, wie der idiopathischen intrakraniellen Hypertension, in enger Beziehung zum intrakraniellen Druck (ICP) steht. Da bei Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension im Rahmen der diagnostischen Abklärung und Therapieeinleitung routinemäßig eine Lumbalpunktion zur Liquordruckmessung und gegebenenfalls auch eine therapeutische Lumbaldrainage zur Drucksenkung durchgeführt werden, bietet sich die Möglichkeit, mittels

Speckle Tracking eine Deformationsanalyse des dritten Ventrikels unter variierenden Liquordruckniveaus systematisch durchzuführen, ohne dass für die Patienten eine nennenswerte zusätzliche Belastung entsteht.

Sollten die oben aufgeführten Aspekte in zukünftigen Studien weiter untersucht werden und sich die Deformationsanalyse des dritten Ventrikels mittels Speckle Tracking als ein geeignetes Verfahren zur Detektion von Liquorzirkulationsstörungen oder eines erhöhten ICPs erweisen, könnte Speckle Tracking ein wertvolles diagnostisches Instrument für die klinische Praxis darstellen.

Ein praktischer Nutzen bestünde beispielsweise darin, dass die häufig unspezifischen und diffusen Symptome – wie Kopfschmerzen, Vigilanzminderung und Übelkeit –, die mit einem erhöhten intrakraniellen Druck (ICP) oder einer gestörten Liquorzirkulation assoziiert sind, zunächst nicht-invasiv mittels Speckle Tracking präziser eingeschätzt werden könnten. Dies würde ermöglichen, die Indikationsstellung für weiterführende bildgebende Verfahren oder diagnostische Prozeduren gezielter zu steuern und potenzielle Nachteile für die Patienten, wie die Strahlenbelastung einer Computertomographie oder das periprozedurale Risiko einer Lumbalpunktion, zu minimieren.

Eine weitere Einsatzmöglichkeit der Methode könnte die Überwachung von Patienten mit bekannten Liquorzirkulationsstörungen oder ICP-Erhöhungen auf Intensivstationen darstellen, insbesondere wenn deren klinische Beurteilbarkeit durch den Einsatz von sedierenden Medikamenten eingeschränkt ist. So könnten mittels bettseitigem Speckle Tracking des dritten Ventrikels Veränderungen der Liquorzirkulation oder des ICPs erkannt werden, was eine dynamischere Therapiesteuerung ermöglicht und zugleich die Notwendigkeit risikobehafteter und personalintensiver Transporte zur diagnostischen Bildgebung verringern könnte.

Es bleibt ein langer Weg mit vielen noch zu klärenden Fragen, bevor das Speckle Tracking des dritten Ventrikels als nicht-invasive Methode zur Diagnostik und Überwachung von Liquorzirkulationsstörungen oder der Bestimmung des intrakraniellen Drucks etabliert werden kann.

Diese Arbeit konnte aber bereits grundlegende Erkenntnisse liefern: Zum einen wurde gezeigt, dass das Speckle Tracking die Deformation des dritten Ventrikels als Ausdruck eines pulsatilen Liquorflusses präzise erfasst. Zum anderen konnte nachgewiesen werden, dass mit dieser Methode pathologische Veränderungen der Liquorflussdynamik bei

Patienten mit einem nicht-kommunizierenden Hydrozephalus identifiziert werden können.

7 Zusammenfassung

7.1 Deutsche Zusammenfassung

Einleitung: Die intrakranielle Dynamik beschreibt das komplexe Zusammenspiel aus pulsatilen Blut-, Liquor- und Hirnparenchymbewegungen, die den Gesetzmäßigkeiten der Monroe-Kellie-Doktrin unterliegen. Liquorzirkulationsstörungen wie der nicht-kommunizierende Hydrozephalus gehen mit einem erhöhten intrakraniellen Druck (ICP) einher, dessen Überwachung bislang nur mittels invasiver Methoden möglich ist. Ausgehend von der Annahme, dass pulsatile Bewegungen der Wandstrukturen des dritten Ventrikels biomechanisch eng mit der intrakraniellen (Liquor-)Dynamik und somit auch mit dem ICP gekoppelt sind, wurde in dieser Arbeit untersucht, ob die ultraschallbasierte Methode des Speckle Trackings zur Gewebsdeformationsanalyse als nicht-invasives Verfahren geeignet ist, Veränderungen in der intrakraniellen (Liquor-)Dynamik nachzuweisen, die zukünftig Rückschlüsse auf den ICP ermöglichen könnten.

Material und Methoden: Bei allen Studienteilnehmern wurden transkraniale Ultraschallvideos aufgenommen und anschließend die relative Deformation des dritten Ventrikels mithilfe einer Speckle-Tracking-Software analysiert. Die Studie erfolgte in zwei Phasen: In Phase 1 wurde ein Normalkollektiv aus 25 gesunden Probanden untersucht und die physiologische relative Deformation des dritten Ventrikels quantifiziert. Aus 9 Messpositionen im dritten Ventrikel wurde eine optimale Messposition für die Methode ermittelt. In Phase 2 wurde ein Kollektiv aus sechs Patienten mit nicht-kommunizierendem Hydrozephalus prä- und postoperativ untersucht und deren (pathologisch) veränderte relative Deformation des dritten Ventrikels aufgezeigt.

Ergebnisse: Die optimale Messposition für eine zuverlässige Analyse konnte mithilfe eines Mixed-Effects-Modells identifiziert werden. Die Speckle-Tracking-Analyse zeigte Unterschiede in den Deformationsmustern zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Hydrozephalus. Bei einigen Hydrozephalus-Patienten waren postoperative Veränderungen der Deformationsmuster erkennbar, die sich teilweise dem physiologischen Zustand annäherten.

Diskussion: Die ermittelten Deformationsmuster lassen sich in die Erkenntnisse anderer Arbeitsgruppen zur intrakraniellen Dynamik einordnen. Der Vergleich zwischen Normal- und Patientenkollektiv zeigt, dass Speckle Tracking pathologische Veränderungen in den Pulsationsmustern des dritten Ventrikels erkennen kann. Dies unterstreicht das Potenzial

dieser Methode als nicht-invasives Verfahren zur Erkennung und Überwachung von Liquorzirkulationsstörungen im klinischen Alltag. In Zukunft könnten hieraus Rückschlüsse auf den ICP gezogen werden. Weitere Studien sind erforderlich, um die klinische Anwendbarkeit und den diagnostischen Nutzen des Speckle Trackings des dritten Ventrikels umfassend zu bestätigen.

7.2 Englische Zusammenfassung

Introduction: Intracranial dynamics describe the complex interplay of pulsatile blood, cerebrospinal fluid (CSF), and brain movements, governed by the principles of the Monroe-Kellie doctrine. CSF circulation disorders, such as non-communicating hydrocephalus, are associated with elevated intracranial pressure (ICP), which currently can only be monitored using invasive methods. Based on the assumption that pulsatile movements of the third ventricle wall structures are biomechanically closely linked to intracranial (CSF) dynamics and thereby to ICP, this study investigated whether the ultrasound-based method of speckle tracking - a sonographic method for tissue deformation analysis - could serve as a non-invasive approach to detect changes in intracranial (CSF) dynamics, potentially allowing future inference of ICP.

Materials and Methods: Transcranial ultrasound videos were recorded for all study participants, and the relative deformation of the third ventricle was subsequently analyzed using speckle tracking software. The study was conducted in two phases: Phase 1 involved a normal cohort of 25 healthy volunteers, in which the physiological relative deformation of the third ventricle was quantified. From nine measurement positions within the third ventricle, the optimal position for analysis was determined. In Phase 2, a cohort of six patients with non-communicating hydrocephalus was examined pre- and postoperatively, and their (pathologically) altered relative deformation patterns of the third ventricle were identified.

Results: The optimal measurement position for reliable analysis was identified using a mixed-effects model. The Speckle tracking analysis revealed significant differences in the deformation patterns between healthy volunteers and patients with non-communicating hydrocephalus. Postoperative changes in the deformation patterns were observed in some patients, showing partial alignment with the physiological state.

Discussion: The identified deformation patterns can be integrated into the context of intracranial dynamics. The comparison between the normal and patient cohorts demonstrated that speckle tracking is capable of detecting pathological changes in the

pulsation patterns of the third ventricle. This highlights the potential of this method as a non-invasive tool for diagnosing and monitoring CSF circulation disorders in clinical practice. In the future, it may enable inferences about the ICP. Further studies are required to comprehensively confirm the clinical applicability and diagnostic utility of this promising approach.

8 Glossar

%CC	Prozentwert des Herzzyklus beginnend mit der R-Zacke
CBF	Zerebralen Blutflusses (engl. cerebral blood flow)
CPP.....	Zerebralen Perfusionsdruck (engl. cerebral perfusion pressure)
CT.....	Computertomographie
Cycle.....	In dieser Arbeit: Herzzyklus
DICOM.....	Digital-Imaging-and-Communications-in-Medicine-Dateiformat
EKG.....	Elektrokardiographie
ETV	Endoskopische Ventrikulostomie (engl. Endoscopic third ventriculostomy)
EVD.....	Externe Ventrikeldrainage
ICP.....	Intrakranieller Druck (engl. intracranial pressure)
MAP	Mittlerer arterieller Druck (engl. mean arterial pressure)
MRT	Magnetresonanztomographie
nICP.....	Nicht-invasiver intrakranieller Druck (engl non-invasive intracranial pressure)
ONSD	Durchmesser der Sehnervenscheide (engl. Optic nerve sheath diameter)
PI	Pulsatilitätsindex nach Gosling
ROI.....	Region of Interest
Run	In dieser Arbeit: Ultraschallvideo über 15-20 Herzzyklen
SAD.....	Summe der absoluten Differenzen
SD.....	Stadartabweichung (engl. standard deviation)
TCD.....	Transkranielle Duplexsonographie/Dopplersonographie
Thread.....	In dieser Arbeit: Strecke zwischen zwei Regions of Interest
VP-Shunt.....	Ventrikulo-peritonealer Shunt
ZNS	Zentrales Nervensystem

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das Liquorsystem und die Liquorzirkulation in sagittaler Ansicht	3
Abbildung 2: Prinzip der Reflexion von Ultraschallwellen	21
Abbildung 3: Prinzip der Streuung von Ultraschallwellen	22
Abbildung 4: Darstellung von Speckles im Ultraschall-B-Bild.....	23
Abbildung 5: Prinzip des Speckle Trackings	25
Abbildung 6: Definieren eines Threads	26
Abbildung 7: Arbeitsablauf in Phase 1 (Normalkollektiv)	32
Abbildung 8: Arbeitsablauf in Phase 2 (Patientenkollektiv).....	34
Abbildung 9: Sonographische Darstellung des Hirnstamms.....	37
Abbildung 10: Sonographische Darstellung des dritten Ventrikels	38
Abbildung 11: Arbeitsmaske der QLAB-Software	40
Abbildung 12: Definieren der 9 Threads in QLAB.....	42
Abbildung 13: Definieren des Thread 6 im Patientenkollektiv.....	43
Abbildung 14: Gemittelte relative Deformationskurven der Probanden-IDs 1 bis 8.....	49
Abbildung 15: Gemittelte relative Deformationskurven der Probanden-IDs 9 bis 16....	50
Abbildung 16: Gemittelte relative Deformationskurven der Probanden-IDs 17 bis 24..	51
Abbildung 17: Vergleich der prä- und postoperativen Mittelwertkurven im Patientenkollektiv.....	60
Abbildung 18: Vergleich zwischen dem Normalkollektiv und dem Patientenkollektiv präoperativ.....	62
Abbildung 19: Vergleich zwischen dem Normalkollektiv und dem Patientenkollektiv postoperativ	63
Abbildung 20: Einordnung der Deformationskurven des dritten Ventrikels in die physiologische Liquordynamik nach Würzer et al. im Vergleich mit Daten von Sweetman und Linninger (2011).	68

Abbildung 21: Einordnung der Deformationskurven des dritten Ventrikels bei Patienten mit nicht-kommunizierendem Hydrozephalus mit einem Tumor im Bereich des Aqueductus mesencephali als Obstruktionsursache im Vergleich mit Daten zur Veränderung des Durchmessers der Seitenventrikel nach Zhut et al. (2006).....	73
Abbildung 22: Darstellung der residuellen Varianz.....	82

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle A: Ätiologie des nicht-kommunizierenden Hydrozephalus	12
Tabelle B: Übersicht der Threads.....	48
Tabelle C: Ergebnisse der gemittelten Deformationskurven im Normalkollektiv an den neun Threads. Gruppirt nach anatomischer Position.....	53
Tabelle D: Ergebnisse der gemittelten Deformationskurven im Normalkollektiv	54
Tabelle E: Auswertbarkeit der Runs an den anatomischen Positionen.....	55
Tabelle F: Ergebnistabelle der Varianzkomponenten im Mixed-Effects-Modell	57
Tabelle G: Falldarstellung des Patientenkollektivs	59
Tabelle H: Veränderung des Ventrikeldurchmessers präoperativ und postoperativ	59
Tabelle I: Beschreibung des Kurvenverlauf der Deformationskurven prä- und postoperativ	74

11 Quellenverzeichnis

11.1 Literatur

- Adams, A.L., Kuijf, H.J., Viergever, M.A., Luijten, P.R., Zwanenburg, J.J.M., 2019. Quantifying cardiac-induced brain tissue expansion using DENSE. *NMR Biomed* 32, 4050. <https://doi.org/10.1002/nbm.4050>
- Amar, M.E.H., Patat, F., Remenieras, J.P., 2010. Brain tissue motion estimation: 2D speckle tracking using synthetic lateral phase technique.
- Aschoff, A., Kremer, P., Hashemi, B., Kunze, S., 1999. The scientific history of Hydrocephalus and its treatment. *Neurosurgical Review* 22, 67–93. <https://doi.org/10.1007/s101430050035>
- Bandaru, R.S., Evers, S., Selles, R.W., Thoreson, A.R., Amadio, P.C., Hovius, S.E., Bosch, J.G., 2019. Speckle Tracking of Tendon Displacement in the Carpal Tunnel: Improved Quantification Using Singular Value Decomposition. *IEEE J Biomed Health Inform* 23, 817–824. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2018.2822548>
- Bates, D., Mächler, M., Bolker, B., Walker, S., 2015. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J. Stat. Soft.* 67. <https://doi.org/10.18637/jss.v067.i01>
- Betts, J.G., DeSaix, P., Johnson, E., Johnson, J.E., Korol, O., Kruse, D.H., Poe, B., Wise, J.A., Womble, M., Young, K.A., 2017. *Anatomy and physiology*, Open textbook library. OpenStax College, Rice University, Houston, Texas.
- Bock, H.C., Dreha-Kulaczewski, S.F., Alaid, A., Gärtner, J., Ludwig, H.C., 2019. Upward movement of cerebrospinal fluid in obstructive Hydrocephalus-revision of an old concept. *Childs Nerv Syst* 35, 833–841. <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04119-x>
- Bothwell, S.W., Janigro, D., Patabendige, A., 2019. Cerebrospinal fluid dynamics and intracranial pressure elevation in neurological diseases. *Fluids Barriers CNS* 16, 9. <https://doi.org/10.1186/s12987-019-0129-6>
- Collier, P., Phelan, D., Klein, A., 2017. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 69, 1043–1056. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.012>
- Curiale, A.H., Vegas-Sánchez-Ferrero, G., Aja-Fernández, S., 2016. Influence of ultrasound speckle tracking strategies for motion and strain estimation. *Med Image Anal* 32, 184–200. <https://doi.org/10.1016/j.media.2016.04.002>
- Czosnyka, M., Czosnyka, Z.H., Whitfield, P.C., Donovan, T., Pickard, J.D., 2001. Age dependence of cerebrospinal pressure-volume compensation in patients with Hydrocephalus. *J Neurosurg* 94, 482–486. <https://doi.org/10.3171/jns.2001.94.3.0482>
- Dori, G., Jakobson, D.J., 2016. Speckle tracking technology for quantifying lung sliding. *Med Hypotheses* 91, 81–83. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.04.019>
- Duclos, G., Bobbia, X., Markarian, T., Muller, L., Cheyssac, C., Castillon, S., Resseguier, N., Boussuges, A., Volpicelli, G., Leone, M., Zieleskiewicz, L., 2019. Speckle tracking quantification of lung sliding for the diagnosis of pneumothorax: a

- multicentric observational study. *Intensive Care Med* 45, 1212–1218. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05710-1>
- Freeman, W.D., 2015. Management of Intracranial Pressure. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 21, 1299–1323. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000235>
- Frich, L.H., Lambertsen, K.L., Hjarbaek, J., Dahl, J.S., Holsgaard-Larsen, A., 2019. Musculoskeletal application and validation of speckle-tracking ultrasonography. *BMC Musculoskeletal Disord* 20, 192. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2562-8>
- Fried, H.I., Nathan, B.R., Rowe, A.S., Zabramski, J.M., Andaluz, N., Bhimraj, A., Guanci, M.M., Seder, D.B., Singh, J.M., 2016. The Insertion and Management of External Ventricular Drains: An Evidence-Based Consensus Statement: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care* 24, 61–81. <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0224-8>
- Geeraerts, T., Merceron, S., Benhamou, D., Vigué, B., Duranteau, J., 2008. Non-invasive assessment of intracranial pressure using ocular sonography in neurocritical care patients. *Intensive Care Med* 34, 2062–2067. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1149-x>
- Gijsbertse, K., Goselink, R., Lassche, S., Nillesen, M., Sprengers, A., Verdonschot, N., van Alfen, N., Korte, C., 2017. Ultrasound Imaging of Muscle Contraction of the Tibialis Anterior in Patients with Facioscapulohumeral Dystrophy. *Ultrasound Med Biol* 43, 2537–2545. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.06.016>
- Grace-Martin, K., 2018. Six Differences Between Repeated Measures ANOVA and Linear Mixed Models. *The Analysis Factor*.
- 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, 487–9. <https://doi.org/10.1007/s00381-007-0303-z>
- Greitz, D., 2004. Radiological assessment of Hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurg Rev* 27, 145–65166–7. <https://doi.org/10.1007/s10143-004-0326-9>
- Greitz, D., Franck, A., Nordell, B., 1993. On the Pulsatile Nature of Intracranial and Spinal CSF-Circulation Demonstrated by MR Imaging. *Acta Radiol* 34, 321–328.
- Greitz D, Wirestam R, Franck A, Nordell B, Thomsen C, Stahlberg N., 1992. Pulsatile brain movement and associated hydrodynamics studied by magnetic resonance phase imaging: The Monoro-Kellie doctrine revisited. *Neuroradiology* 370–380.
- Harary, M., Dolmans, R.G.F., Gormley, W.B., 2018. Intracranial Pressure Monitoring-Review and Avenues for Development. *Sensors (Basel)* 18, 465. <https://doi.org/10.3390/s18020465>
- Hodel, J., Decq, P., Rahmouni, A., Bastuji-Garin, S., Maraval, A., Combes, C., Jarraya, B., Le Guérinel, C., Gaston, A., 2009. Brain ventricular wall movement assessed by a gated cine MR trueFISP sequence in patients treated with endoscopic third ventriculostomy. *Eur Radiol* 19, 2789–97. <https://doi.org/10.1007/s00330-009-1477-4>
- Huttner et al., 2018. Intrakranieller Druck (ICP), S1-Leitlinie [WWW Document]. URL <https://dgn.org/leitlinie/intrakranieller-druck-icp> (accessed 11.10.24).

- Jiang, L., Gao, G., Zhou, Y., 2018. Endoscopic third ventriculostomy and ventriculoperitoneal shunt for patients with noncommunicating Hydrocephalus: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 97, 12139. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012139>
- Kaps, M., Reutern, G.-M., Stolz, E., Büdingen, H.J. (Eds.), 2017. *Sonografie in der Neurologie, 3., aktualisierte und überarbeitete Auflage.* ed, RRN Referenz-Reihe Neurologie Methoden. Georg Thieme Verlag, Stuttgart; New York.
- Kiefer, M., 2012. Therapie des Hydrocephalus. *Radiologe* 52, 833–9. <https://doi.org/10.1007/s00117-012-2328-x>
- Kiening, K.L., Schoening, W., Unterberg, A.W., Stover, J.F., Citerio, G., Enblad, P., Nilssons, P., Brain-IT Group, 2005. Assessment of the relationship between age and continuous intracranial compliance. *Acta Neurochir Suppl* 95, 293–297. https://doi.org/10.1007/3-211-32318-x_60
- Klöppel, G., Kreipe, H.H., Remmele, W., Paulus, W., Schröder, J.M. (Eds.), 2012. *Pathologie.* Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-02324-8>
- Knapp, G., 2019. *Gemischte Modelle in R. Begleitskriptum zur Weiterbildung. [Mixed models in R. Companion script to continuing education.]*
- Korstanje, J.-W.H., Selles, R.W., Stam, H.J., Hovius, S.E.R., Bosch, J.G., 2010. Development and validation of ultrasound speckle tracking to quantify tendon displacement. *J Biomech* 43, 1373–9. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2010.01.001>
- Krankenhausreport. 2017, 2017. , Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. Asgard-Verlagsservice GmbH, Siegburg.
- Kunz, U., Goldmann, A., Karras, U., Bader, C., 1994. CSF pulsation patterns in occlusive Hydrocephalus. *Eur. Radiol.* 4. <https://doi.org/10.1007/BF00231199>
- Kurtcuoglu, V., Soellinger, M., Summers, P., Boomsma, K., Poulidakos, D., Boesiger, P., Ventikos, Y., 2007. Computational investigation of subject-specific cerebrospinal fluid flow in the third ventricle and aqueduct of Sylvius. *J Biomech* 40, 1235–45. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2006.05.031>
- Kurtcuoglu, V., Soellinger, M., Summers, P., Boomsma, K., Poulidakos, D., Boesiger, P., Ventikos, Y., 2005. Reconstruction of Cerebrospinal Fluid Flow in the Third Ventricle Based on MRI Data. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 8, 786–793. https://doi.org/10.1007/11566465_97
- Kvåle, K.F., 2014. *Investigation of Methods for 2D Strain Imaging of Brain Tumors.*
- Langner, S., Fleck, S., Baldauf, J., Mensel, B., Kühn, J.P., Kirsch, M., 2017. Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Hydrocephalus beim Erwachsenen. *Rofo* 189, 728–739. <https://doi.org/10.1055/s-0043-108550>
- Larsson, M., Verbrugge, P., Smoljkić, M., Verhoeven, J., Heyde, B., Famaey, N., Herijgers, P., D'hooge, J., 2015. Strain assessment in the carotid artery wall using ultrasound speckle tracking: validation in a sheep model. *Phys Med Biol* 60, 1107–23. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/3/1107>
- Lee, E., Wang, J.Z., Mezrich, R., 1989. Variation of lateral ventricular volume during the cardiac cycle observed by MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 10, 1145–9.

- Leitman, M., Lysyansky, P., Sidenko, S., Shir, V., Peleg, E., Binenbaum, M., Kaluski, E., Krakover, R., Vered, Z., 2004. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 17, 1021–9. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2004.06.019>
- Lepagnot, J., Nakib, A., Oulhadj, H., Siarry, P., 2013. Brain Cine-MRI Registration Using MLSDO Dynamic Optimization Algorithm, in: Di Gaspero, L., Schaerf, A., Stützle, T. (Eds.), *Advances in Metaheuristics, Operations Research/Computer Science Interfaces Series*. Springer New York; Imprint; Springer, New York, NY, pp. 99–111. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6322-1_6
- Linninger, A.A., Sweetman, B., Penn, R., 2009. Normal and hydrocephalic brain dynamics: the role of reduced cerebrospinal fluid reabsorption in ventricular enlargement. *Ann Biomed Eng* 37, 1434–47. <https://doi.org/10.1007/s10439-009-9691-4>
- Linninger, A.A., Tangen, K., Hsu, C.-Y., Frim, D., 2016. Cerebrospinal Fluid Mechanics and Its Coupling to Cerebrovascular Dynamics. *Annu. Rev. Fluid Mech.* 48, 219–257. <https://doi.org/10.1146/annurev-fluid-122414-034321>
- Lutz, H., 2007. *Ultraschallfibel Innere Medizin, 3. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage*. ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- Michaeli, D., Rappaport, Z.H., 2002. Tissue resonance analysis; a novel method for noninvasive monitoring of intracranial pressure. Technical note. *J Neurosurg* 96, 1132–7. <https://doi.org/10.3171/jns.2002.96.6.1132>
- Mortazavi, M.M., Adeeb, N., Griessenauer, C.J., Sheikh, H., Shahidi, S., Tubbs, R.I., Tubbs, R.S., 2014. The ventricular system of the brain: A comprehensive review of its history, anatomy, histology, embryology, and surgical considerations. *Childs Nerv Syst* 30, 19–35. <https://doi.org/10.1007/s00381-013-2321-3>
- Nag, D.S., Sahu, S., Swain, A., Kant, S., 2019. Intracranial pressure monitoring: Gold standard and recent innovations. *World J Clin Cases* 7, 1535–1553. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i13.1535>
- Nakib, A., Aiboud, F., Hodel, J., Siarry, P., Decq, P., 2010. Third brain ventricle deformation analysis using fractional differentiation and evolution strategy in brain cine-MRI, in: Dawant, B.M., Haynor, D.R. (Eds.), *Medical Imaging 2010: Image Processing*, SPIE Proceedings. SPIE, p. 76232. <https://doi.org/10.1117/12.840620>
- Oliveira, R.A.G., Oliveira Lima, M., Paiva, W.S., Sá Malbouisson, L.M., Teixeira, M.J., Bor-Seng-Shu, E., 2017. Comparison between Brain Computed Tomography Scan and Transcranial Sonography to Evaluate Third Ventricle Width, Perimesencephalic Cistern, and Sylvian Fissure in Traumatic Brain-Injured Patients. *Front Neurol* 8, 44. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00044>
- Oppersma, E., Hatam, N., Doorduyn, J., van der Hoeven, J.G., Marx, G., Goetzenich, A., Fritsch, S., Heunks, L.M.A., Bruells, C.S., 2017. Functional assessment of the diaphragm by speckle tracking ultrasound during inspiratory loading. *J Appl Physiol* 123, 1063–1070. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00095.2017>
- Peterson, G., Leary, S.O., Nilsson, D., Moodie, K., Tucker, K., Trygg, J., Peolsson, A., 2019. Ultrasound imaging of dorsal neck muscles with speckle tracking analyses

- the relationship between muscle deformation and force. *Sci Rep* 9, 13688. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49916-1>
- Philips Ultrasound, 2011. QLAB advanced image quantification Software 8.1 User Manual.
- Pinheiro, J.C., Bates, D.M., 2000. *Mixed-Effects Models in S and S-PLUS*, Statistics and Computing. Springer-Verlag New York Inc, New York, NY. <https://doi.org/10.1007/b98882>
- Podgórski, M., Grzelak, P., Kaczmarska, M., Polguy, M., Łukaszewski, M., Stefańczyk, L., 2018. Feasibility of two-dimensional speckle tracking in evaluation of arterial stiffness: Comparison with pulse wave velocity and conventional sonographic markers of atherosclerosis. *Vascular* 26, 63–69. <https://doi.org/10.1177/1708538117720047>
- Rangel-Castilla, L., Gopinath, S., Robertson, C.S., 2008. Management of intracranial hypertension. *Neurol Clin* 26, 521–541, x. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.02.003>
- Reckefuß, N., Heuer, J.F., Butz, T., 2019. Speckle-Tracking-Echokardiografie – ein neues Tool für die Intensivstation? *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2019, 356–363.
- Rekate, H.L., 2008. The definition and classification of Hydrocephalus: a personal recommendation to stimulate debate. *Cerebrospinal Fluid Res* 5, 2. <https://doi.org/10.1186/1743-8454-5-2>
- Rekate, H.L., 2007. Comments on the article by D. Greitz “Paradigm shift in Hydrocephalus research in legacy of Dandy’s pioneering work: rationale for third ventriculostomy in communicating Hydrocephalus.” *Childs Nerv Syst* 23, 1227–81229–31. <https://doi.org/10.1007/s00381-007-0442-2>
- Rickert, C.H., 2012. Hydrozephalus und Liquorzirkulationsstörungen, in: Klöppel, G., Kreipe, H.H., Remmele, W., Paulus, W., Schröder, J.M. (Eds.), *Pathologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 87–96. https://doi.org/10.1007/978-3-642-02324-8_4
- Sakka, L., Coll, G., Chazal, J., 2011. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 128, 309–16. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2011.03.002>
- Sammali, F., Kuijsters, N.P.M., Huang, Y., Blank, C., Rabotti, C., Schoot, B.C., Misch, M., 2019. Dedicated Ultrasound Speckle Tracking for Quantitative Analysis of Uterine Motion Outside Pregnancy. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 66, 581–590. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2018.2867098>
- Schrier, V.J.M.M., Evers, S., Bosch, J.G., Selles, R.W., Amadio, P.C., 2019. Reliability of ultrasound speckle tracking with singular value decomposition for quantifying displacement in the carpal tunnel. *J Biomech* 85, 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2019.01.022>
- Schroth, G., Klose, U., 1992. Cerebrospinal fluid flow. I. Physiology of cardiac-related pulsation. *Neuroradiology* 35, 1–9. <https://doi.org/10.1007/bf00588270>
- Seidel, G., Kaps, M., Gerriets, T., Hutzelmann, A., 1995. Evaluation of the Ventricular System in Adults by Transcranial Duplex Sonography. *Journal of Neuroimaging*.

- Selbekk, T., Brekken, R., Solheim, O., Lydersen, S., Hernes, T.A.N., Unsgaard, G., 2010. Tissue motion and strain in the human brain assessed by intraoperative ultrasound in glioma patients. *Ultrasound Med Biol* 36, 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2009.05.007>
- Spennato, P., Cinalli, G., Cianciulli, E., d'Armiento, M., 2018. Aqueductal Stenosis and Hydrocephalus, in: Cinalli, G., Ozek, M.M., Sainte-Rose, C. (Eds.), *Pediatric Hydrocephalus*. Springer International Publishing, Cham, pp. 1–30. https://doi.org/10.1007/978-3-319-31889-9_19-1
- Støylen, A., 2019. Strain Rate Imaging [WWW Document]. URL <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/>
- Stratchko, L., Filatova, I., Agarwal, A., Kanekar, S., 2016. The Ventricular System of the Brain: Anatomy and Normal Variations. *Semin Ultrasound CT MR* 37, 72–83. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2016.01.004>
- Sweetman, B., Linninger, A.A., 2011. Cerebrospinal fluid flow dynamics in the central nervous system. *Ann Biomed Eng* 39, 484–96. <https://doi.org/10.1007/s10439-010-0141-0>
- Symss, N.P., Oi, S., 2013. Theories of cerebrospinal fluid dynamics and Hydrocephalus: historical trend. *J Neurosurg Pediatr* 11, 170–7. <https://doi.org/10.3171/2012.3.PEDS0934>
- Tuma, J., Jensen, C., Möller, K., Cui, X.W., Kinkel, H., Uebel, S., Dietrich, C.F., 2016. Artefakte in der Sonografie und ihre Bedeutung für die internistische und gastroenterologische Diagnostik - Teil 1: B-Mode-Artefakte. *Z Gastroenterol* 54, 433–50. <https://doi.org/10.1055/s-0042-103247>
- Walter, U., 2012. Transcranial sonography of the cerebral parenchyma: Update on clinically relevant applications. *Perspectives in Medicine* 1, 334–343. <https://doi.org/10.1016/j.permed.2012.02.014>
- Walter, U., Behnke, S., Eyding, J., Niehaus, L., Postert, T., Seidel, G., Berg, D., 2007. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: State of the art. *Ultrasound Med Biol* 33, 15–25. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2006.07.021>
- Wang, J., Li, K., Li, H., Ji, C., Wu, Z., Chen, H., Chen, B., 2020. Ultrasonographic optic nerve sheath diameter correlation with ICP and accuracy as a tool for noninvasive surrogate ICP measurement in patients with decompressive craniotomy. *Journal of Neurosurgery* 133, 514–520. <https://doi.org/10.3171/2019.4.JNS183297>
- Widder, B., Hamann, G., Hamann, G.F., 2018. *Duplexsonographie der Hirnversorgenden Arterien*, 7th ed. ed. Springer Berlin / Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- Wollenweber, F.A., Schomburg, R., Probst, M., Schneider, V., Hiry, T., Ochsenfeld, A., Mueller, M., Dillmann, U., Fassbender, K., Behnke, S., 2011. Width of the third ventricle assessed by transcranial sonography can monitor brain atrophy in a time- and cost-effective manner--results from a longitudinal study on 500 subjects. *Psychiatry Res* 191, 212–6. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2010.09.010>
- Würzer, B., Laza, C., Pons-Kühnemann, J., Kaps, M., Junge, B., Roessler, F.C., 2018. Speckle Tracking in Transcranial Ultrasound Allows Noninvasive Analysis of Pulsation Patterns of the Third Ventricle. *Ultrason Imaging* 40, 127–138. <https://doi.org/10.1177/0161734617745670>

- Yamada, S., Kelly, E., 2016. Cerebrospinal Fluid Dynamics and the Pathophysiology of Hydrocephalus: New Concepts. *Semin Ultrasound CT MR* 37, 84–91. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2016.01.001>
- Zhang, B., Li, S., 2012. Cine-PC MR in assessment of cerebrospinal fluid velocity in the aqueduct of the midbrain correlated with intracranial pressure – Initial study. *Medical Hypotheses* 78, 227–230. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.10.031>
- Zhang, X., Medow, J.E., Iskandar, B.J., Wang, F., Shokouejad, M., Koueik, J., Webster, J.G., 2017. Invasive and noninvasive means of measuring intracranial pressure: a review. *Physiol Meas* 38, 143–182. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aa7256>
- Zhu, D.C., Xenos, M., Linninger, A.A., Penn, R.D., 2006. Dynamics of lateral ventricle and cerebrospinal fluid in normal and hydrocephalic brains. *J Magn Reson Imaging* 24, 756–70. <https://doi.org/10.1002/jmri.20679>

11.2 Digitale Quellen

- R- Software: R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
- readxl-R-Paket: Hadley Wickham and Jennifer Bryan (2018). readxl: Read Excel Files. R package version 1.1.0. <https://CRAN.R-project.org/package=readxl>
- ggplot2-R-Paket: H. Wickham. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. Springer-Verlag New York, 2016
- tidyverse-R-Paket: Hadley Wickham (2017). tidyverse: Easily Install and Load the 'Tidyverse'. R package version 1.2.1. <https://CRAN.R-project.org/package=tidyverse>)
- dplyr-R-Paket: Hadley Wickham, Romain François, Lionel Henry and Kirill Müller (2019). dplyr: A Grammar of Data Manipulation. R package version 0.8.3. <https://CRAN.R-project.org/package=dplyr>
- lme4-R-Paket: Douglas Bates, Martin Maechler, Ben Bolker, Steve Walker (2015). Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. Journal of Statistical Software, 67(1), 1-48. doi:10.18637/jss.v067.i01.

11.3 Erlaubnis zur Nutzung von Abbildungen anderer Arbeiten

- Erlaubnis für die Nutzung im Rahmen einer Dissertation/Thesis der „Figure 5“ aus „Speckle Tracking in Transcranial Ultrasound Allows Noninvasive Analysis of Pulsation Patterns of the Third Ventricle“ von Würzer et al. (2018), s. Literaturverzeichnis. Lizenz erworben am 10.03.2025 beim Journal „Ultrasonic Imaging“ vertreten durch den Herausgeber „Sage Publications“. Nutzung in *Abbildung 20* und *21* dieser Arbeit.
- Erlaubnis für die Nutzung im Rahmen einer Dissertation/Thesis der „Figure 3“ aus „Cerebrospinal Fluid Flow Dynamics in the Central Nervous System“ von Sweetmann et al. (2011), s. Literaturverzeichnis. Lizenz erworben am 03.02.2025 beim Journal „Annals of Biomedical Engineering“ vertreten durch den Herausgeber „Springer Nature“. Nutzung in *Abbildung 20* dieser Arbeit.
- Erlaubnis für die Nutzung im Rahmen einer Dissertation/Thesis der „Figure 13“ aus „Dynamics of lateral ventricle and cerebrospinal fluid in normal and hydrocephalic brains“ von Zhu et al. (2006), s. Literaturverzeichnis. Lizenz erworben am 03.02.2025 beim „Journal of Magnetic Resonance Imaging“ vertreten durch den Herausgeber „John Wiley and Sons“. Nutzung in *Abbildung 21* dieser Arbeit.

12 Anhang

12.1 Einverständniserklärungen Normalprobanden

Prüfstelle: Neurologische Klinik
Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen
Klinikstraße 33, 35392 Gießen
Tel.: 0049 – 641 – 985 – 45300 / 01
Fax: 0049 – 641 – 985 – 45309

Prüfärzte: Prof. Dr. med. Manfred Kaps
Dr. med. Dr. rer. medic. Florian Roessler
Dr. med. Benjamin Würzer

Untersuchung zur Anwendbarkeit einer *Speckle Tracking*-Software für neurologische Fragestellungen

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen wissenschaftlichen Studie teilzunehmen.

Wissenschaftliche Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von medizinischen Behandlungsmethoden zu gewinnen oder zu erweitern. Die wissenschaftliche Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Diese wissenschaftliche Prüfung wird in Gießen durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr 50 Personen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch die Neurologische Klinik des Universitätsklinikums Gießen. Herr Professor Dr. M. Kaps ist der Verantwortliche für diese Studie.

Ihre Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der wissenschaftlichen Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfungsarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Mit der Studie soll geprüft werden, ob ein bislang in der Kardiologie eingesetztes diagnostisches Verfahren, die sogenannte *Speckle Tracking*-Methode, auch für neurologische Fragestellungen einsetzbar ist.

Die *Speckle Tracking*-Methode ist nicht-invasiv und könnte zukünftig dazu genutzt werden, invasive Verfahren zur Bestimmung eines erhöhten intrakraniellen Drucks zu ersetzen. Für die betroffenen Patienten würde somit eine nebenwirkungslose neue Untersuchungsmethode zur Verfügung stehen.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Die geplante Studie findet im Rahmen einer routinemäßigen Ultraschalluntersuchung des Gehirns und dessen blutzuführenden Gefäße statt. Dabei werden Videosequenzen definierter Hirnstrukturen für eine Dauer von insgesamt 3 Minuten aufgenommen. Anschließend wird die Untersuchung unter Einfluss eines Kipptischversuchs wiederholt. Dazu werden Sie nach einer Minute durch Kippen des Untersuchungsstuhls für eine Minute in die horizontale Rückenlage überführt. Danach wird der Stuhl langsam für eine weitere Minute wieder in die aufrechte (sitzende) Position gestellt. Zur Kontrolle des Blutdrucks wird Ihnen für diesen Versuchsteil eine Oberarmblutdruckmanschette angelegt.

Mit Hilfe der *Speckle Tracking*-Software werden nach Beendigung der Untersuchung bestimmte Punkte innerhalb der aufgezeichneten Strukturen markiert und deren Abstandsänderung automatisch im zeitlichen Verhältnis zum ebenfalls aufgezeichneten Herzschlag gemessen. Dafür bedarf es keiner speziellen Vorbereitung oder Voruntersuchung. Nachuntersuchungen sind ebenfalls nicht erforderlich. Der eingesetzte Ultraschall ist nebenwirkungslos.

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Sie selbst werden durch die Teilnahme an dieser Studie keinen persönlichen Gesundheitsnutzen haben. Die Ergebnisse der Studie können aber möglicherweise dazu beitragen, die zukünftige Behandlung von Patienten mit einem erhöhten intrakraniellen Druck zu verbessern und risikoärmer zu gestalten.

4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Im Rahmen des Kipptischversuchs kann es im Fall eines niedrigen Blutdrucks bei Aufrichten aus der liegenden Position vorübergehend zu Schwindel, Übelkeit, einem Anstieg der Herzfrequenz und noch seltener zu einer Bewusstlosigkeit kommen. In der Regel hält dieser Zustand nur wenige Sekunden lang an. Sollte dies nicht der Fall sein, kann durch eine erneute Rückenlagerung mit Anheben der Beine eine schnelle Besserung erzielt werden. Da das Aufrichten aus der liegenden Position

jedoch langsam geschieht, ist das Auftreten dieser Nebenwirkungen sehr unwahrscheinlich.

Der eingesetzte Ultraschall hat keine Nebenwirkungen.

5. Wer darf an dieser wissenschaftlichen Studie nicht teilnehmen?

Zur Teilnahme an der Studie sind keine weiteren Voraussetzungen zu erfüllen.

6. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie entstehen für Sie keine Kosten. Eine Aufwandsentschädigung wird nicht gezahlt.

7. Bin ich während der wissenschaftlichen Prüfung versichert?

Während der wissenschaftlichen Studie sind Sie gemäß der Betriebshaftpflichtversicherung des Klinikums versichert.

Wir weisen Sie darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zur Prüfungsstelle nicht unfallversichert sind.

8. Werden mir neue Erkenntnisse während der wissenschaftlichen Studie mitgeteilt?

Die Ergebnisse werden erst am Ende der Studie ausgewertet und veröffentlicht. Sofern Interesse besteht, werden Sie selbstverständlich über die Ergebnisse der Studie informiert.

9. Wer entscheidet, ob ich aus der wissenschaftlichen Studie ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der für die Studie verantwortliche Person entscheidet, Ihre Teilnahme an der wissenschaftlichen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z.B. sein:

- Ihre weitere Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie ist ärztlich nicht mehr vertretbar.

- Die gesamte wissenschaftliche Studie wird abgebrochen.

10. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der wissenschaftlichen Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in einer Datei elektronisch gespeichert. Die für die wissenschaftliche Studie wichtigen Daten werden in pseudonymisierter Form ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.

11. An wen wende ich mich bei Fragen?

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit einem der auf Seite 1 genannten Prüfarzte.

12. Informationen zum Datenschutz:

Die Neurologische Klinik verarbeitet Ihre personenbezogenen Daten im Rahmen Ihrer Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie „Untersuchung zur Anwendbarkeit einer Speckle Tracking-Software für neurologische Fragestellungen“. Der Zweck ist die Erforschung eines bestimmten diagnostischen Verfahrens in der Medizin. Rechtsgrundlage ist Art. 6 Abs. 1 (a) der Europäischen Datenschutzgrundverordnung.

Die Verwendung Ihrer Daten setzt vor der Teilnahme an der wissenschaftlichen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung können Sie nicht an der wissenschaftlichen Prüfung teilnehmen. Im Rahmen dieser wissenschaftlichen Studie werden personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über Ihre Gesundheit und medizinische Befunde, erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Klinik für Neurologie aufgezeichnet. An der Erfassung und Verarbeitung Ihrer noch nicht pseudonymisierten, d.h. direkt personenbezogenen Daten sind insbesondere Ärzte/Ärztinnen, medizinische Fachangestellte und ggf. Studenten/Studentinnen der Medizin beteiligt, die von den verantwortlichen der Studie damit beauftragt wurden.

Sie sind jederzeit berechtigt, über Ihre Daten Auskunft zu verlangen und unrichtige Daten berichtigen oder ihre Verarbeitung einschränken zu lassen (Art. 15, 16 und 18 der Europäischen Datenschutzgrundverordnung). Falls Sie die Datenverarbeitung für rechtswidrig halten, können Sie Beschwerde beim Hessischen Datenschutzbeauftragten erheben (Art. 77 der Europäischen Datenschutzgrundverordnung, § 55 des Hess. Datenschutz- und Informationsfreiheitsgesetzes). Darüber hinaus sind Sie berechtigt, Ihre Einwilligung in die Datenverarbeitung zu widerrufen und die Löschung Ihrer Daten zu verlangen, wobei die bis dahin erfolgte Datenverarbeitung rechtmäßig bleibt (Art. 7

Abs. 3 und Art. 17. EU-DSGVO). Im Fall eines solchen Widerrufs der Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erklären Sie sich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass Ihre schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden. Falls Sie Ihre Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufen, müssen alle Stellen, die Ihre personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten zu dem vorgenannten Zweck noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

Ferner können Sie verlangen, Ihre Daten in portabler Form übermittelt zu bekommen oder an einen anderen Verantwortlichen übermitteln zu lassen (Art. 20 EU-DSGVO).

Verantwortlich für die Datenverarbeitung ist die Justus-Liebig-Universität Gießen, Ludwigstraße 23, 35390 Gießen, vertreten durch ihren Präsidenten. Datenschutzbeauftragte sind:

Axel P. Globuschütz, Ludwigstraße 23, Raum 227, 35390 Gießen
Datenschutz@uni-giessen.de, Tel. 0641-99 12230

Dr. Robert Pfeffer, Ludwigstraße 23, Raum 221, 35390 Gießen
Datenschutz@uni-giessen.de, Tel. 0641-99 12250

Der Hess. Datenschutzbeauftragte, Gustav-Stresemann-Ring 1, 65189 Wiesbaden
poststelle@datenschutz.hessen.de, Tel. 0611-140 80

Die erhobenen Daten werden pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben. Empfänger sind die Verantwortlichen der Studie oder eine von diesen beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung. Diese wissenschaftliche Auswertung kann mehrfach und auch im Ausland erfolgen. Insbesondere werden ggf. pseudonymisierte Daten zur Überprüfung durch Gutachter oder zur Veröffentlichung in Fachzeitschriften weitergegeben. Dies betrifft ggf. auch pseudonymisierte, medizinische Bilddaten, z.B. MRT-Bilder, die von Ihnen erfasst wurden.

Die erhobenen Daten können durch autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie durch die zuständigen Überwachungsbehörden eingesehen werden, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist.

Sie sind bereits darüber aufgeklärt worden, dass Sie jederzeit die Teilnahme an der wissenschaftlichen Prüfung beenden können.

Die pseudonymisierten Daten bleiben gespeichert, so lange dies für die Erfüllung der genannten Zwecke erforderlich ist. Ihre personenbezogenen Daten werden nach Beendigung oder Abbruch der Studie mindestens zehn Jahre aufbewahrt. Danach werden sie gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen. Wir weisen darauf hin, dass Ihre medizinischen Unterlagen (Krankenakten) in der Neurologischen Klinik ggf. genau solchen gesetzlichen oder vertraglichen Bestimmungen unterliegen.

Prüfstelle: Neurologische Klinik
 Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen
 Klinikstraße 33, 35392 Gießen
 Tel.: 0049 – 641 – 985 – 45300 / 01
 Fax: 0049 – 641 – 985 – 45309

Prüfärzte: Prof. Dr. med. Manfred Kaps
 Dr. med. Dr. rer. medic. Florian Roessler
 Dr. med. Benjamin Würzer

Untersuchung zur Anwendbarkeit einer *Speckle Tracking*-Software für neurologische Fragestellungen

Einwilligungserklärung

.....
 Name des Probanden in Druckbuchstaben

geb. am Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

Dr. Würzer Dr. Dr. Roessler Prof. Dr. Kaps

ausführlich und verständlich über die zu prüfende Behandlungsmethode und die Vergleichsmethode sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der wissenschaftlichen Studie aufgeklärt worden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der wissenschaftlichen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte der Neurologischen Klinik sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir irgendwelche Nachteile entstehen.

**Ich erkläre mich bereit,
an der oben genannten wissenschaftlichen Studie
freiwillig teilzunehmen.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.



.....
Datum

.....
Unterschrift des **Probanden**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....
Datum

.....
Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes / der
PrüfPrüfärztin**

12.2 Einverständniserklärung Patienten

Prüfstelle: Neurologische Klinik
 Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen
 Klinikstraße 33, 35392 Gießen
 Tel.: 0049 – 641 – 985 – 45300 / 01
 Fax: 0049 – 641 – 985 – 45309

Prüfärzte: Prof. Dr. med. Manfred Kaps
 Dr. med. Dr. rer. medic. Florian Roessler
 Dr. med. Benjamin Würzer

Untersuchung zur Anwendbarkeit einer *Speckle Tracking*-Software für neurologische Fragestellungen

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen wissenschaftlichen Studie teilzunehmen.

Wissenschaftliche Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von medizinischen Behandlungsmethoden zu gewinnen oder zu erweitern. Die wissenschaftliche Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Diese wissenschaftliche Prüfung wird in Gießen durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr 50 Personen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch die Neurologische Klinik des Universitätsklinikums Gießen. Herr Professor Dr. M. Kaps ist der Verantwortliche für diese Studie.

Ihre Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der wissenschaftlichen Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Mit der Studie soll geprüft werden, ob ein bislang in der Kardiologie eingesetztes diagnostisches Verfahren, die sogenannte *Speckle Tracking*-Methode, auch für neurologische Fragestellungen einsetzbar ist.

Die *Speckle Tracking*-Methode ist nicht-invasiv und könnte zukünftig dazu genutzt werden, invasive Verfahren zur Bestimmung eines erhöhten intrakraniellen Drucks zu ersetzen. Für die betroffenen Patienten würde somit eine nebenwirkungslose neue Untersuchungsmethode zur Verfügung stehen.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Die geplante Studie findet im Rahmen einer routinemäßigen Ultraschalluntersuchung des Gehirns und dessen blutzuführenden Gefäße statt. Dabei werden Videosequenzen definierter Hirnstrukturen für die Dauer von maximal 3 Minuten aufgenommen. Zusätzlich erfolgt die Ableitung eines Elektrokardiogramms (EKG) mittels dreier Klebeelektroden. Dies ist schmerzfrei.

Mit Hilfe der *Speckle Tracking*-Software werden nach Beendigung der Untersuchung bestimmte Punkte innerhalb der aufgezeichneten Strukturen markiert und deren Abstandsänderung automatisch im zeitlichen Verhältnis zum ebenfalls aufgezeichneten Herzschlag gemessen. Dafür bedarf es keiner speziellen Vorbereitung oder Voruntersuchung. Nachuntersuchungen sind ebenfalls nicht erforderlich. Der eingesetzte Ultraschall ist nebenwirkungslos.

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Sie selbst werden durch die Teilnahme an dieser Studie keinen persönlichen Gesundheitsnutzen haben. Die Ergebnisse der Studie können aber möglicherweise dazu beitragen, die zukünftige Behandlung von Patienten mit einem erhöhten intrakraniellen Druck zu verbessern und risikoärmer zu gestalten.

4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Da der eingesetzte Ultraschall keine Nebenwirkungen hat, ergeben sich aus der Teilnahme an der Studie keinerlei Risiken.

5. Wer darf an dieser wissenschaftlichen Studie nicht teilnehmen?

Zur Teilnahme an der Studie sind keine weiteren Voraussetzungen zu erfüllen.

6. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie entstehen für Sie keine Kosten. Eine Aufwandsentschädigung wird nicht gezahlt.

7. Bin ich während der wissenschaftlichen Prüfung versichert?

Während der wissenschaftlichen Studie sind Sie gemäß der Betriebshaftpflichtversicherung des Klinikums versichert.

Wir weisen Sie darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zur Prüfstelle nicht unfallversichert sind.

8. Werden mir neue Erkenntnisse während der wissenschaftlichen Studie mitgeteilt?

Die Ergebnisse werden erst am Ende der Studie ausgewertet und veröffentlicht. Sofern Interesse besteht, werden Sie selbstverständlich über die Ergebnisse der Studie informiert.

9. Wer entscheidet, ob ich aus der wissenschaftlichen Studie ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der für die Studie verantwortliche Person entscheidet, Ihre Teilnahme an der wissenschaftlichen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z.B. sein:

- Ihre weitere Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie ist ärztlich nicht mehr vertretbar.
- Die gesamte wissenschaftliche Studie wird abgebrochen.

10. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der wissenschaftlichen Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in einer Datei elektronisch gespeichert. Die für die wissenschaftliche Studie wichtigen Daten werden in pseudonymisierter Form ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Num-

mern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.

11. An wen wende ich mich bei Fragen?

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit einem der auf Seite 1 genannten Prüfarzte.

12. Informationen zum Datenschutz:

Die Neurologische Klinik verarbeitet Ihre personenbezogenen Daten im Rahmen Ihrer Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie „Untersuchung zur Anwendbarkeit einer Speckle Tracking-Software für neurologische Fragestellungen“. Der Zweck ist die Erforschung eines bestimmten diagnostischen Verfahrens in der Medizin. Rechtsgrundlage ist Art. 6 Abs. 1 (a) der Europäischen Datenschutzgrundverordnung.

Die Verwendung Ihrer Daten setzt vor der Teilnahme an der wissenschaftlichen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung können Sie nicht an der wissenschaftlichen Prüfung teilnehmen. Im Rahmen dieser wissenschaftlichen Studie werden personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über Ihre Gesundheit und medizinische Befunde, erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Klinik für Neurologie aufgezeichnet. An der Erfassung und Verarbeitung Ihrer noch nicht pseudonymisierten, d.h. direkt personenbezogenen Daten sind insbesondere Ärzte/Ärztinnen, medizinische Fachangestellte und ggf. Studenten/Studentinnen der Medizin beteiligt, die von den verantwortlichen der Studie damit beauftragt wurden.

Sie sind jederzeit berechtigt, über Ihre Daten Auskunft zu verlangen und unrichtige Daten berichtigen oder ihre Verarbeitung einschränken zu lassen (Art. 15, 16 und 18 der Europäischen Datenschutzgrundverordnung). Falls Sie die Datenverarbeitung für rechtswidrig halten, können Sie Beschwerde beim Hessischen Datenschutzbeauftragten erheben (Art. 77 der Europäischen Datenschutzgrundverordnung, § 55 des Hess. Datenschutz- und Informationsfreiheitsgesetzes). Darüber hinaus sind Sie berechtigt, Ihre Einwilligung in die Datenverarbeitung zu widerrufen und die Löschung Ihrer Daten zu verlangen, wobei die bis dahin erfolgte Datenverarbeitung rechtmäßig bleibt (Art. 7 Abs. 3 und Art. 17. EU-DSGVO). Im Fall eines solchen Widerrufs der Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erklären Sie sich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass Ihre schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden. Falls Sie Ihre Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufen, müssen alle Stellen, die Ihre personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten zu dem vorgenannten Zweck noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

Ferner können Sie verlangen, Ihre Daten in portabler Form übermittelt zu bekommen oder an einen anderen Verantwortlichen übermitteln zu lassen (Art. 20 EU-DSGVO).

Verantwortlich für die Datenverarbeitung ist die Justus-Liebig-Universität Gießen, Ludwigstraße 23, 35390 Gießen, vertreten durch ihren Präsidenten. Datenschutzbeauftragte sind:

Axel P. Globuschütz, Ludwigstraße 23, Raum 227, 35390 Gießen
Datenschutz@uni-giessen.de, Tel. 0641-99 12230

Dr. Robert Pfeffer, Ludwigstraße 23, Raum 221, 35390 Gießen
Datenschutz@uni-giessen.de, Tel. 0641-99 12250

Datenschutz-Aufsichtsbehörde:

Der Hess. Datenschutzbeauftragte, Gustav-Stresemann-Ring 1, 65189 Wiesbaden
poststelle@datenschutz.hessen.de, Tel. 0611-140 80

Die erhobenen Daten werden pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben. Empfänger sind die Verantwortlichen der Studie oder eine von diesen beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung. Diese wissenschaftliche Auswertung kann mehrfach und auch im Ausland erfolgen. Insbesondere werden ggf. pseudonymisierte Daten zur Überprüfung durch Gutachter oder zur Veröffentlichung in Fachzeitschriften weitergegeben. Dies betrifft ggf. auch pseudonymisierte, medizinische Bilddaten, z.B. MRT-Bilder, die von Ihnen erfasst wurden.

Die erhobenen Daten können durch autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie durch die zuständigen Überwachungsbehörden eingesehen werden, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist.

Sie sind bereits darüber aufgeklärt worden, dass Sie jederzeit die Teilnahme an der wissenschaftlichen Prüfung beenden können.

Die pseudonymisierten Daten bleiben gespeichert, so lange dies für die Erfüllung der genannten Zwecke erforderlich ist. Ihre personenbezogenen Daten werden nach Beendigung oder Abbruch der Studie mindestens zehn Jahre aufbewahrt. Danach werden sie gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen. Wir weisen darauf hin, dass Ihre medizinischen Unterlagen (Krankenakten) in der Neurologischen Klinik ggf. genau solchen gesetzlichen oder vertraglichen Bestimmungen unterliegen.

Prüfstelle: Neurologische Klinik
 Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen
 Klinikstraße 33, 35392 Gießen
 Tel.: 0049 – 641 – 985 – 45300 / 01
 Fax: 0049 – 641 – 985 – 45309

Prüfärzte: Prof. Dr. med. Manfred Kaps
 Dr. med. Dr. rer. medic. Florian Roessler
 Dr. med. Benjamin Würzer

Untersuchung zur Anwendbarkeit einer *Speckle Tracking*-Software für neurologische Fragestellungen

Einwilligungserklärung

.....
 Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

Dr. Würzer Dr. Dr. Roessler Prof. Dr. Kaps

ausführlich und verständlich über die zu prüfende Behandlungsmethode und die Vergleichsmethode sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der wissenschaftlichen Studie aufgeklärt worden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der wissenschaftlichen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte der Neurologischen Klinik sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir irgendwelche Nachteile entstehen.

**Ich erkläre mich bereit,
an der oben genannten wissenschaftlichen Studie
freiwillig teilzunehmen.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....
Datum

.....
Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....
Datum

.....
Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes / der Prüf-
ärztin**

12.3 Einverständniserklärung Patienten für gesetzliche Betreuer und Vorsorgebevollmächtigte

Aufklärungsformular für gesetzliche Betreuer und Vorsorgebevollmächtigte

Prüfstelle: Neurologische Klinik
Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen
Klinikstraße 33, 35392 Gießen
Tel.: 0049 – 641 – 985 – 45300 / 01
Fax: 0049 – 641 – 985 – 45309

Prüfärzte: Prof. Dr. med. Manfred Kaps
Dr. med. Dr. rer. medic. Florian Roessler
Dr. med. Benjamin Würzer

Untersuchung zur Anwendbarkeit einer *Speckle Tracking*-Software für neurologische Fragestellungen

Sehr geehrte Betreuerin, sehr geehrter Betreuer,

wir möchten Sie um Ihr Einverständnis bitten, Daten aus der Krankenakte sowie Daten von Ultraschalluntersuchungen, der von Ihnen betreuten Person in die nachfolgend beschriebene wissenschaftliche Studie aufnehmen zu dürfen.

Wissenschaftliche Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von medizinischen Behandlungsmethoden oder diagnostischen Verfahren zu gewinnen oder zu erweitern.

Die wissenschaftliche Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Das zu untersuchende Ultraschallverfahren ist nebenwirkungsfrei. Diese wissenschaftliche Prüfung wird in Gießen durchgeführt. Sie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch die Neurologische Klinik des Universitätsklinikums Gießen. Herr Professor Dr. M. Kaps ist der Verantwortliche für diese Studie.

Die Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie ist freiwillig. Die Daten von Patienten werden also nur dann in die Studie eingeschlossen, wenn sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht wünschen, dass die von Ihnen betreute Person an der wissenschaftlichen Studie teilnimmt, erwachsen ihr daraus keine Nachteile. Die bis dahin erhobenen Ultraschalldaten werden dann gelöscht.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Mit der Studie soll geprüft werden, ob ein bislang in der Kardiologie eingesetztes diagnostisches Verfahren, die sogenannte *Speckle Tracking*-Methode, auch für neurologische Fragestellungen einsetzbar ist.

Die *Speckle Tracking*-Methode ist nicht-invasiv und könnte zukünftig dazu genutzt werden, invasive Verfahren zur Bestimmung eines erhöhten intrakraniellen Drucks zu ersetzen. Für die betroffenen Patienten würde somit eine nebenwirkungslose neue Untersuchungsmethode zur Verfügung stehen.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Die geplante Studie findet im Rahmen einer routinemäßigen Ultraschalluntersuchung des Gehirns und dessen blutzuführenden Gefäße statt. Dabei werden Videosequenzen definierter Hirnstrukturen aufgenommen. Zusätzlich erfolgt die Ableitung eines Elektrokardiogramms (EKG) mittels dreier Klebeelektroden. Dies ist schmerzfrei.

Mit Hilfe der *Speckle Tracking*-Software werden nach Beendigung der Untersuchung bestimmte Punkte innerhalb der aufgezeichneten Strukturen markiert und deren Abstandsänderung automatisch im zeitlichen Verhältnis zum ebenfalls aufgezeichneten Herzschlag gemessen. Dafür bedarf es keiner speziellen Vorbereitung oder Voruntersuchung. Nachuntersuchungen aus Sicherheitsgründen sind ebenfalls nicht erforderlich. Der eingesetzte Ultraschall ist nebenwirkungsfrei.

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Der Patient selbst wird durch die Teilnahme an dieser Studie keinen direkten persönlichen Gesundheitsnutzen haben.

In Einzelfällen kann es vorkommen, dass außergewöhnliche Messwerte (z.B. Hinweise für einen drohenden Liquoraufstau) im Sinne der zusätzlichen Sicherheit des Patienten an die behandelnden Ärzte weitergeleitet werden. Die Ergebnisse der Studie sollen dazu beitragen, die zukünftige Behandlung von Patienten mit einem erhöhten intrakraniellen Druck zu verbessern und risikoärmer zu gestalten.

4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Da der eingesetzte Ultraschall keine Nebenwirkungen hat, ergeben sich aus der Teilnahme an der Studie keinerlei Risiken.

5. Wer darf an dieser wissenschaftlichen Studie nicht teilnehmen?

Zur Teilnahme an der Studie sind keine weiteren Voraussetzungen zu erfüllen.

6. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie entstehen für Sie keine Kosten. Eine Aufwandsentschädigung wird nicht gezahlt.

7. Bin ich während der wissenschaftlichen Prüfung versichert?

Während der wissenschaftlichen Studie ist der Patient / die Patientin gemäß der Betriebshaftpflicht-versicherung des Klinikums versichert.

8. Werden mir neue Erkenntnisse während der wissenschaftlichen Studie mitgeteilt?

Die Ergebnisse werden erst am Ende der Studie ausgewertet und veröffentlicht. Sofern Interesse besteht, werden Sie selbstverständlich über die Ergebnisse der Studie informiert.

9. Wer entscheidet, ob ich aus der wissenschaftlichen Studie ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, die Teilnahme des/der Betreuten beenden, ohne dass ihm/ihr dadurch irgendwelche Nachteile entstehen. Dann werden die für die Studie gewonnenen Daten gelöscht.
Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder die für die Studie verantwortliche Person entscheidet, die Teilnahme an der wissenschaftlichen Prüfung vorzeitig zu beenden.

10. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der wissenschaftlichen Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in einer Datei elektronisch gespeichert. Die für die wissenschaftliche Studie wichtigen Daten werden in pseudonymisierter Form ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.

11. An wen wende ich mich bei Fragen?

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit einem der auf Seite 1 genannten Prüfarzte.

12. Informationen zum Datenschutz:

Die Neurologische Klinik verarbeitet Ihre personenbezogenen Daten im Rahmen Ihrer Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie „Untersuchung zur Anwendbarkeit einer Speckle Tracking-Software für neurologische Fragestellungen“. Der Zweck ist die Erforschung eines bestimmten diagnostischen Verfahrens in der Medizin. Rechtsgrundlage ist Art. 6 Abs. 1 (a) der Europäischen Datenschutzgrundverordnung.

Die Verwendung Ihrer Daten setzt vor der Teilnahme an der wissenschaftlichen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung können Sie nicht an der wissenschaftlichen Prüfung teilnehmen. Im Rahmen dieser wissenschaftlichen Studie werden personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über Ihre Gesundheit und medizinische Befunde, erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Klinik für Neurologie aufgezeichnet. An der Erfassung und Verarbeitung Ihrer noch nicht pseudonymisierten, d.h. direkt personenbezogenen Daten sind insbesondere Ärzte/Ärztinnen, medizinische Fachangestellte und ggf. Studenten/Studentinnen der Medizin beteiligt, die von den verantwortlichen der Studie damit beauftragt wurden.

Sie sind jederzeit berechtigt, über Ihre Daten Auskunft zu verlangen und unrichtige Daten berichtigen oder ihre Verarbeitung einschränken zu lassen (Art. 15, 16 und 18 der Europäischen Datenschutzgrundverordnung). Falls Sie die Datenverarbeitung für rechtswidrig halten, können Sie Beschwerde beim Hessischen Datenschutzbeauftragten erheben (Art. 77 der Europäischen Datenschutzgrundverordnung, § 55 des Hess. Datenschutz- und Informationsfreiheitsgesetzes). Darüber hinaus sind Sie berechtigt, Ihre Einwilligung in die Datenverarbeitung zu widerrufen und die Löschung Ihrer Daten zu verlangen, wobei die bis dahin erfolgte Datenverarbeitung rechtmäßig bleibt (Art. 7 Abs. 3 und Art. 17. EU-DSGVO). Im Fall eines solchen Widerrufs der Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erklären Sie sich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass Ihre schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden. Falls Sie Ihre Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufen,

müssen alle Stellen, die Ihre personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten zu dem vorgenannten Zweck noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

Ferner können Sie verlangen, Ihre Daten in portabler Form übermittelt zu bekommen oder an einen anderen Verantwortlichen übermitteln zu lassen (Art. 20 EU-DSGVO).

Verantwortlich für die Datenverarbeitung ist die Justus-Liebig-Universität Gießen, Ludwigstraße 23, 35390 Gießen, vertreten durch ihren Präsidenten. Datenschutzbeauftragte sind:

Axel P. Globuschütz, Ludwigstraße 23, Raum 227, 35390 Gießen
Datenschutz@uni-giessen.de, Tel. 0641-99 12230

Dr. Robert Pfeffer, Ludwigstraße 23, Raum 221, 35390 Gießen
Datenschutz@uni-giessen.de, Tel. 0641-99 12250

Datenschutz-Aufsichtsbehörde:

Der Hess. Datenschutzbeauftragte, Gustav-Stresemann-Ring 1, 65189 Wiesbaden
poststelle@datenschutz.hessen.de, Tel. 0611-140 80

Die erhobenen Daten werden pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben. Empfänger sind die Verantwortlichen der Studie oder eine von diesen beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung. Diese wissenschaftliche Auswertung kann mehrfach und auch im Ausland erfolgen. Insbesondere werden ggf. pseudonymisierte Daten zur Überprüfung durch Gutachter oder zur Veröffentlichung in Fachzeitschriften weitergegeben. Dies betrifft ggf. auch pseudonymisierte, medizinische Bilddaten, z.B. MRT-Bilder, die von Ihnen erfasst wurden.

Die erhobenen Daten können durch autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie durch die zuständigen Überwachungsbehörden eingesehen werden, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist.

Sie sind bereits darüber aufgeklärt worden, dass Sie jederzeit die Teilnahme an der wissenschaftlichen Prüfung beenden können.

Die pseudonymisierten Daten bleiben gespeichert, so lange dies für die Erfüllung der genannten Zwecke erforderlich ist. Ihre personenbezogenen Daten werden nach Beendigung oder Abbruch der Studie mindestens zehn Jahre aufbewahrt. Danach werden sie gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen. Wir weisen darauf hin, dass Ihre medizinischen Unterlagen (Krankenakten) in der Neurologischen Klinik ggf. genau solchen gesetzlichen oder vertraglichen Bestimmungen unterliegen.

Prüfstelle: Neurologische Klinik
 Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen
 Klinikstraße 33, 35392 Gießen
 Tel.: 0049 – 641 – 985 – 45300 / 01
 Fax: 0049 – 641 – 985 – 45309

Prüfärzte: Prof. Dr. med. Manfred Kaps
 Dr. med. Dr. rer. medic. Florian Roessler
 Dr. med. Benjamin Würzer

Untersuchung zur Anwendbarkeit einer *Speckle Tracking*-Software für neurologische Fragestellungen

Einwilligungserklärung

.....
 Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

Dr. Würzer Dr. Dr. Roessler Prof. Dr. Kaps

ausführlich und verständlich über die zu prüfende Behandlungsmethode und die Vergleichsmethode sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der wissenschaftlichen Studie aufgeklärt worden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der wissenschaftlichen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte der Neurologischen Klinik sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme des von mir betreuten Patienten / der von mir betreuten Patientin an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass ihm / ihr irgendwelche Nachteile entstehen.

Ja, ich erkläre mich bereit, an der genannten wissenschaftlichen Studie (weiter) teilzunehmen bzw. genehmige die Nutzung der bereits von mir erhobenen Daten für die genannten wissenschaftlichen Zwecke.

Nein, ich wünsche, dass die bereits erhobenen Daten gelöscht werden und möchte nicht weiter an der Studie teilnehmen.

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....
Datum

.....
Unterschrift des **Patienten / der Patientin**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....
Datum

.....
Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes / der Prüfärztin**

13 Publikationsverzeichnis

13.1 Wissenschaftliche Publikationen

- Würzer B, **Radder M**, Pons-Kühnemann J, et al. (March 01, 2025) The Sonographic Motion Quantification of the Third Ventricle Wall in Occlusive hydrocephalus: A Dynamic Diagnostic Method. *Cureus* 17(3): e79872. doi:10.7759/cureus.79872
- Würzer B, Laza C, Pons-Kühnemann J, Kaps M, Junge B, Roessler FC. Speckle Tracking in Transcranial Ultrasound Allows Noninvasive Analysis of Pulsation Patterns of the Third Ventricle. *Ultrason Imaging*. 2018 Mar;40(2):127-138. doi: 10.1177/0161734617745670. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29207924.

13.2 Kongress- und Posterbeiträge

- Arbeitstagung NeuroIntensivMedizin ANIM 2019, Posterbeitrag:
Transcranial sonography detects spontaneous regression of obstructive hydrocephalus in a moribund stroke patient with infratentorial brain edema.
Radder M, Würzer B, Roessler FC
- Arbeitstagung NeuroIntensivMedizin ANIM 2017, Posterbeitrag:
Sonographische Darstellung von Pulsationen des III. Ventrikels zur Detektion von Liquorzirkulationsstörungen. *Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung*.
Würzer B, Laza C, Kaps M, Junge B, Roessler FC.
- 61. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN) 2017, Posterbeitrag:
Speckle tracking in the brain – transcranial ultrasound reveals pathological cerebrospinal fluid dynamics.
Würzer B, Laza C, Kaps M, Junge B, Roessler FC.

14 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Datum

Unterschrift

15 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. Dr. Florian Roessler, der mich mit seiner Expertise, Geduld und unermüdlichen Unterstützung durch die Herausforderungen dieser Arbeit geführt hat. Seine wissenschaftliche Weitsicht und seine konstruktiven Anregungen haben maßgeblich zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen.

Ebenso möchte ich meinem Betreuer, Herrn Dr. Benjamin Würzer, danken, der mich nicht nur in die Welt des neurologischen Ultraschalls eingeführt hat, sondern mir auch bei der praktischen Umsetzung meines Projekts stets zur Seite stand. Seine wertvollen fachlichen Impulse und der freundschaftliche Austausch waren für mich von unschätzbarem Wert.

Herrn Dr. Jörn Pons-Kühnemann möchte ich für die exzellente statistische Beratung, die Einführung in R und die Unterstützung bei der Analyse der Daten danken.

Mein Dank gilt darüber hinaus Herrn Prof. Dr. Kaps sowie den Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Gießen, die mein Projekt in vielfältiger Weise unterstützt haben.

Mona Jung-König möchte ich danken, die nicht nur maßgeblich zur Korrektur dieser Arbeit beigetragen hat, sondern mich auch durch ihre beständige Motivation und Unterstützung in meinem Vorhaben bestärkt hat.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern, Monika und Michael Radder, sowie meiner Schwester Simone Radder danken. Sie haben mich in schwierigen Zeiten unterstützt und immer an mich geglaubt. Ihr Rückhalt und ihre Ermutigung haben wesentlich dazu beigetragen, dass ich diese Dissertation abschließen konnte

Diese Arbeit ist Ihnen allen gewidmet. Vielen Dank!