



Fakultät für Medizin

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Kinderradiologie

Klinikum Schwabing

Direktor: Prof. Dr. Andreas Saleh

Wertigkeit der sonographischen Messung des
Optikusnervenscheidendurchmessers an einem
pädiatrischen Patientenkollektiv mit Hirndrucksymptomatik

Melanie Margit Friedmann

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Helmut B. Hahn

2. Prof. Dr. Stefan Burdach

Die Dissertation wurde am 20.09.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.07.2018 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	4
1.1 Bedeutung von Hirndruckdiagnostik in der Pädiatrie.....	4
1.2 Anatomische Grundlagen für die Sonographie des ONSD	8
1.3 Bisherige Literatur	10
1.4 Fragestellung.....	12
2. Patienten, Material und Methoden	13
2.1 Pathologisches Kollektiv	13
2.1.1 Definition der Kriterien für die Gruppeneinteilungen.....	14
2.2 Normkollektiv.....	18
2.3 Definition von Alterskategorien	18
2.4 Transbulbäre Sonographie	18
2.4.1 Untersuchungstechnik/ -ablauf.....	18
2.4.2 Sonographische Messpunkte.....	19
2.4.3 Qualität der Messungen.....	20
2.4.4 Stauungspapillen und Beschaffenheit des Subarachnoidalraumes.....	21
2.5 Auswertungen	22
2.5.1 Methodisches Vorgehen.....	22
2.5.2 Bildmaterial	23
2.5.3 Statistik.....	23
3. Ergebnisse	26
3.1 Allgemeine Ergebnisse	26
3.1.1 Interobserver Variabilität	28
3.2 Gruppe Hirndruck	29
3.3 Gruppe kein Hirndruck - mit struktureller ZNS-Pathologie.....	33
3.4 Gruppe kein Hirndruck – ohne strukturelle ZNS-Pathologie.....	35
3.5. Vergleich Gruppe Hirndruck/ Normkollektiv.....	36
3.6 Vergleich Gruppe Hirndruck/ Gruppen kein Hirndruck – ohne und mit strukturelle(r) ZNS-Pathologie	46
3.7 Patienten mit Idiopathischer Intrakranieller Hypertension innerhalb der Gruppe Hirndruck	49

3.8	ONSD, Pseudozysten und Stauungspapillen als diagnostisches Testverfahren	51
3.8.1	Perzentilen (ONSD)	51
3.8.2	Pseudozysten und Stauungspapillen.....	52
3.8.3	ONSD-Werte bei Patienten mit/ ohne Pseudozysten	52
3.8.4	ROC-Analyse der ONSD-Messung	54
3.8.5	ONSD, Pseudozysten und Stauungspapillen als diagnostisches Verfahrens	57
4.	Diskussion	62
4.1	Methodisches Vorgehen	62
4.2	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	63
4.3	Diskussion der Ergebnisse	64
	Patienten mit idiopathisch intrakranieller Hypertension.....	73
4.4	Limitationen und methodische Einschränkungen.....	75
4.5	Ausblick.....	77
5.	Zusammenfassung	79
	Literaturverzeichnis.....	81

Abkürzungsverzeichnis

HD	Hirndruck
ICP	Intrakranieller Druck
IIH	Idiopathische intrakranielle Hypertension
LR ⁻	Negatives Wahrscheinlichkeitsverhältnis
LR ⁺	Positives Wahrscheinlichkeitsverhältnis
LZS	Liquorzirkulationsstörung
MLS	Mittellinienshift
n.s.	Nicht signifikant
NK	Normkollektiv
ONSD	Optikusnervenscheidendurchmesser
PTC	Pseudotumor cerebri
PW ⁻	Negativ prädiktiver Wert
PW ⁺	Positiv prädiktiver Wert
RF	Raumforderung
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
SD	Standardabweichung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
STP	Stauungspapille
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Bedeutung von Hirndruckdiagnostik in der Pädiatrie

Erhöhter Hirndruck stellt einen potentiell lebensbedrohlichen neurologischen Notfall dar, der besonders bei Kindern eine frühe Diagnose und rasches therapeutisches Handeln erfordert. Der Erfolg der Therapie stützt sich in hohem Maße auf ein frühes Erkennen von Kindern mit Hirndruck, denn nur so können eine schwere neurologische Schädigung und ein tödlicher Ausgang verhindert werden. Die Ursachen eines erhöhten Hirndrucks sind vielfältig und im Kindesalter häufig Folge von schweren Schädel-Hirn-Traumata. Klinische Studien belegen den kausalen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Hirndruck und einem schlechten Outcome nach Schädel-Hirn-Trauma (Bouma & Muizelaar, 1992; Cantais, Paut, Giorgi, Viard, & Camboulives, 2001; Chambers et al., 2006; Keenan, Nocera, & Bratton, 2005; Narayan et al., 1981; Segal, Gallagher, Shefler, Crawford, & Richards, 2001).

Unfälle sind die führende Todesursache für Kinder in einem Alter von 1-19 Jahren in den USA (Hamilton, Hoyert, Martin, Strobino, & Guyer, 2013). Weitere mögliche Ursachen von Hirndruck im Kindesalter sind angeborene oder erworbene Formen eines Hydrozephalus, Hirntumoren oder Infektionen des zentralen Nervensystems; weiterhin vaskuläre und metabolische Ursachen sowie Kraniosynostosen.

Eine weitere Ursache von Hirndruck ist die idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH), auch Pseudotumor cerebri (PTC) genannt. Es handelt sich um eine seltene neurologische Erkrankung, bei der der Hirndruck erhöht ist, ohne dass ein Tumor oder eine andere hirnorganische Ursache vorliegen. In der MRT-Untersuchung gelten indirekte Zeichen, wie eine „leere Sella“, ein posterior abgeflachter Bulbus oculi oder auch eine Erweiterung des ONSD als typisch. Die Diagnosestellung gestaltet sich oft schwierig und ist daher verzögert (Brodsky & Vaphiades, 1998; Friedman & Jacobson, 2002; Portelli & Papageorgiou, 2016).

Unter Berücksichtigung all dieser Ätiologien kann Hirndruck entweder akut (wie beim Schädel-Hirn-Trauma) oder chronisch (wie bei IIH) auftreten und sich dabei in Form einer akuten, subakuten oder chronischen Symptomatik präsentieren. Insbesondere bei Patienten mit fraglicher Hirndrucksymptomatik werden Methoden benötigt, die im klinischen Alltag der Entscheidungsfindung bezüglich des therapeutischen Vorgehens dienen.

Am Anfang der Diagnostik steht eine gründliche Anamnese und körperliche Untersuchung. Typische klinische Zeichen von Hirndruck sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Bewusstseinsstörungen. Ist ein bestimmtes Ausmaß der Hirndruckerhöhung erreicht, können

derart hohe Druckgradienten entstehen, dass es zu einer Massenverschiebung (Herniation) des Gehirns mit jeweils charakteristischen Symptomen kommt. Entsteht durch eine akute supratentorielle Raumforderung eine diffuse Druckerhöhung, so kann es zur sogenannten zentralen Herniation kommen, bei der durch einen in kraniokaudal gerichteten Druckgradienten Hirnstammgewebe im Bereich des Tentoriumschlitzes herniert. Klinisch kann dies an einer in kraniokaudaler Richtung zunehmenden Beeinträchtigung von Hirnstammfunktionen beobachtet werden (Berlit, 2012). Es zeigt sich zunächst das Bild einer diencephalen Störung mit Somnolenz, motorisch ungerichteten Reaktionen und engen, aber prompt reagierenden Pupillen bis hin zu einem soporösen Patienten, der auf Schmerzreize mit Beugesynergismen reagiert und eine periodische Atmung durch Kompression des Atemzentrums beobachten lässt. Eine nur noch träge Lichtreaktion und fehlende Blickstabilisierung bei Kopffotation („frozen eyes“) sind Ausdruck der zunehmenden Schädigung des N. oculomotorius (Klingler & Dirks, 2007). Nimmt der Hirndruck weiter zu, kommt es durch die kaudale Verlagerung des Hirnstamms zu mesencephalen Dysfunktionen. Der Bewusstseinszustand wird komatös, die Pupillen mittelweit ohne Lichtreaktion und an die Stelle von Beugesynergismen treten nun Streckesynergismen. Charakteristisch sind zudem Hyperventilation und eine beginnende Divergenz der Bulbi. Bei der pontomedullären Einklemmung gehen die Streckesynergismen in einen schlaffen Muskeltonus über, die Pupillen sind weit, nicht lichtreagibel, die Bulbi divergieren vollständig und Herzfrequenz und Blutdruck fallen ab; Kornealreflex und Trachealreflex sind weitgehend erloschen. Liegt eine temporal lokalisierte Raumforderung vor, kann eine lateralisierte Druckerhöhung mit einem Druckgradienten von lateral zum Tentoriumschlitz resultieren und der Uncus bzw. Hippocampus des Temporallappens hernieren. Es kommt zur sogenannten uncalen Herniation, deren klinische Zeichen eine einseitige, ipsilateral weite, lichtstarre Pupille, Ptosis und eine Lateraldeviation des Bulbus sind (Bretschneider & Meisel, 2002). Gefährlich ist hierbei die häufig rasch zunehmende Progredienz von einer lateralisierten hin zur globalen Kompression des Hirnstammes (Berlit, 2012).

Obwohl es eindeutige klinische Hinweise für das Vorliegen von Hirndruck gibt, muss bedacht werden, dass viele dieser Symptome erst dann auftreten, wenn bereits ein lebensbedrohlicher Hirndruckanstieg erfolgt ist.

Zu den am häufigsten verwendeten nicht-invasiven diagnostischen Methoden zur Untersuchung auf das Vorliegen von Hirndruck gehören bildgebende Verfahren wie CT und MRT, die Funduskopie sowie die transkranielle Dopplersonographie. Besonders bei den bildgeben-

den Verfahren muss bedacht werden, dass diese meist mit einem Transport in die radiologische Abteilung verbunden sind. Dies stellt gerade bei Patienten in kritischem Zustand kein unerhebliches Risiko dar. Gerade die MRT-Untersuchung ist zudem mit einem hohen zeitlichen und technischen Aufwand verbunden und erfordert bei jüngeren Kindern eine Sedierung bzw. Narkose.

Eine CT-Untersuchung bei Kindern unterliegt aufgrund der damit verbundenen Strahlenbelastung einer strengen rechtfertigenden Indikation, bei der durch die Untersuchung zu erwartende Erkenntnis gegen das Risiko der Strahlenbelastung abzuwägen ist. Das Lebenszeit-Risiko einer Krebserkrankung nach einem kraniellen CT bei einem 1-jährigen Kind liegt bei 1/1500 (Brenner, Elliston, Hall, & Berdon, 2001). Bei beiden Untersuchungen ergibt sich aus o.g. Gründen auch das Problem der kurzfristigen Verlaufskontrollen.

Eine einfach durchzuführende nicht-invasive Methode zur Feststellung von Hirndruck ist die Spiegelung des Augenhintergrundes zur Evaluierung einer Stauungspapille. Gegenwärtig geht man davon aus, dass der bei erhöhtem Hirndruck in die Nervenscheide abgepresste Liquor zu einer Kompression des Nervus opticus führt, wodurch der schnelle und langsame axoplasmatische Fluss behindert wird und ein intraaxonales Ödem entsteht (Tso & Hayreh, 1977). Diese Theorie stützt sich auf die bereits 1911 beschriebene Erklärung von Schieck, der die Ursache der Papillenschwellung im Eindringen des durch Hirndruck verdrängten Liquors über die Optikusscheide und die perivaskulären Räume der Zentralgefäße in die Papille sah (Schieck, 1911). Allerdings führt ein akuter Anstieg des Hirndrucks erst mit einer zeitlichen Latenz von Stunden bis Tagen und in unterschiedlichem Maße zum Nachweis einer Stauungspapille. Bei Kindern wird eine Stauungspapille sogar nur in bis zu 35 % der Fälle sichtbar (Wilne et al., 2007; Wilne, Ferris, Nathwani, & Kennedy, 2006). Obwohl die Entzündungsvorgänge bei Meningitis zu einer gesteigerten Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke mit resultierendem Hirnödem und damit Hirndruck führen, tritt in nur < 1 % der Fälle ein Papillenödem auf (Weingessel B, Sacu S, Richter-Muksch S, Schmidt-Erfurth U, & Vecsei-Marlovits PV, 2005). Dieses bildet sich zudem, trotz des erhöhten Hirndrucks, erst nach 24 h bis 28 h aus (Shetty, Desselle, Craver, & Steele, 1999). Im Rahmen einer chronischen Hirndrucksteigerung blasst die Papille, als Ausdruck der Degeneration von Nervenfasern, zunehmend ab und wird atroph (Behr C, 1928; Miller, Newman, Hoyt, & Walsh, 1998). Bei akutem Hirndruck, z.B. bei Patienten mit Shunt-versorgten-Hydrozephalus, kann dann die Beurteilung von Hirndruck erschwert sein. Abgesehen von der Tatsache, dass es neben Hirndruck viele Ursachen für die Entstehung einer Papillenprominenz gibt, deren

Differenzierung manchmal schwierig sein kann und weiterer Diagnostik bedarf, ist also zu bedenken, dass eine Stauungspapille oft erst nach länger bestehendem Hirndruck oder gar nicht auftritt. In der Literatur ist eine Sensitivität zwischen 4 % und 14 % beschrieben (Nazir et al., 2009; Rangwala & Liu, 2007). Das Fehlen einer Stauungspapille schließt Hirndruck nicht aus (Steffen, Eifert, Aschoff, Kolling, & Völcker, 1996).

Eine weitere Methode, die im klinischen Alltag bei der Abklärung von Hirndruck eingesetzt wird, ist die dopplersonographische Untersuchung der zerebralen Gefäße. Zahlreiche Studien belegen, dass diese Untersuchung bei verschiedenen zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z.B. nach Schädel-Hirn-Trauma, auf Hirndruck hinweisende Befunde liefert (Chaddock, Crabtree, Blankenship, & Adametz, 1991; Melo et al., 2011; Robel-Tillig, 2009). So ist es möglich eine Differenzierung und Einteilung des Hirnödems in Schweregrade durch Beurteilung von Flussprofilen, Flussgeschwindigkeiten und Indices (Pulsatilitäts- und Resistance-Index) vorzunehmen (Deeg, Rupprecht, & Zeilinger, 1990). Zudem kommt die Dopplersonographie insbesondere bei der Beurteilung eines Hydrozephalus, v.a. in der Verlaufsbeobachtung und Therapiekontrolle und bei Meningitis zum Einsatz (Goh & Minns, 1993; Okten et al., 2002; van Alfen-van der Velden et al., 2007; Winkler, 1992). Allerdings bestehen vielfältige Einflussfaktoren auf die zerebrale Perfusion und damit auf die dopplersonographisch gemessenen Parameter: So führen eine Erhöhung des CO₂-Partialdrucks zu einer Abnahme der diastolischen Flussgeschwindigkeit (Jorch & Menge, 1985; Pryds, Tønnesen, Pryds, Knudsen, & Greisen, 2005) und hämodynamische Faktoren, wie Hypovolämie, zu einer verminderten zerebralen Perfusion (Liu, Li, & Gu, 2007; Munro, Walker, & Barfield, 2004). Insgesamt erscheint es besonders bei der dopplersonographischen Untersuchung der zerebralen Gefäße bedeutsam, sie im Kontext anderer Befunde zu bewerten.

Die genaueste Erfassung von Hirndruck erfolgt durch die verschiedenen Methoden der invasiven Druckmessung. „Goldstandard“ in der Bestimmung des intrakraniellen Drucks ist die intraventrikuläre Messung (Kochanek et al., 2012). Jedoch sind die Risiken dieser operativen Eingriffe, insbesondere das Infektionsrisiko, zu bedenken. Infektionen können dabei von harmlosen Hautinfektionen bis hin zu Ventriculitis, Meningitis und Septikämie reichen. Dabei wird die Häufigkeit einer Katheter-bedingten-Infektion bei intrakranieller Messung mit 1 – 2 % (Pople, Muhlbauer, Sanford, & Kirk, 1995) und bei der am häufigsten verwendeten intraventrikulären Messung, besonders ab einer Liegedauer von > 5 Tagen, mit 2 - 27 % angegeben (Arabi et al., 2005; Bogdahn et al., 1992; Hoefnagel, Dammers, Ter Laak-Poort, & Avezaat, 2008; Schade et al., 2005; Wyler & Kelly, 1972). Weiterhin besteht bei der Punktion

ein nicht unerhebliches Blutungsrisiko von 2 - 7 % (Schwab, Schellinger, Werner, Unterberg, & Hacke, 2012).

Anforderungen an eine geeignete Methode zur Bestimmung eines erhöhten Hirndrucks, besonders in der Akutdiagnostik, sollten demnach vor allem eine möglichst hohe Genauigkeit, eine schnelle Durchführbarkeit, eine geringe Belastung bzw. ein geringes Risiko für den Patienten, eine leicht Erlernbarkeit und eine ständige Verfügbarkeit sein.

1.2 Anatomische Grundlagen für die Sonographie des ONSD

Anatomie des Nervus opticus

Um zu verstehen, warum die Sonographie des Optikusnervenscheidendurchmessers (ONSD) ein sinnvolles Mittel zur Hirndruckdiagnostik sein kann, ist es wichtig ein grundlegendes anatomisches Verständnis über den Aufbau des Nervus opticus und seiner Hüllen zu erlangen. Aus der Erkenntnis, dass der Nervus opticus entwicklungsgeschichtlich eine vorgeschobene Bahn des Zwischenhirns darstellt, resultiert, dass die Hüllen des Nervus opticus eine Fortsetzung der Hirnhäute darstellen (Zilles & Tillmann, 2010). Demzufolge entspricht die äußerste Hülle des Nervus opticus, die *Vagina externa nervi optici*, der *Dura mater encephali*. Die der *Dura mater* innen anliegende *Arachnoidea*, am Nervus opticus *Arachnoidalscheide* genannt, ist durch einen physiologisch sehr schmalen Subarachnoidalraum, dem *Spatium intervaginale subarachnoidale*, von der der *Pia mater encephali* entsprechenden *Vagina interna nervi optici*, getrennt.

Die Methode der Vermessung des ONSD basiert auf der bereits 1870 beschriebenen Beobachtung von Schwalbe, dass der Subarachnoidalraum des Nervus opticus, d.h. das *Spatium intervaginale subarachnoidale* mit dem intrakraniellen Subarachnoidalraum kommuniziert (Schwalbe G, 1870). Dies konnte auch in späteren Arbeiten mehrfach bestätigt werden (Hayreh, 1968; Hayreh, 1984; Killer et al., 2007).

Der Nervus opticus ist demnach in seiner vollen Länge, bestehend aus einem bulbären, intra-orbitalen und kanalikulären Segment, von Liquor umgeben. Allerdings stellt der Subarachnoidalraum des Nervus opticus, wie es in einer Arbeit von Killer et al. beschrieben wurde, keinen homogen mit Liquor gefüllten Raum, sondern vielmehr ein, je nach Segment unterschiedlich ausgeprägtes System aus Trabekeln und Septen dar (Killer, Laeng, Flammer, & Groscurth, 2003). Das im Verlauf des Nervus opticus den größten Durchmesser aufweisende und für die Vermessung des ONSD entscheidende, bauchige bulbäre Segment beinhaltet ein feines Gerüst aus Trabekeln, die in *Arachnoidea* und *Pia* verankert sind (Hayreh, 1984). Zudem fin-

den sich zwischen den Trabekeln cytoplasmatische Erweiterungen (Siehe Abbildung 1.01) (Killer et al., 2003).

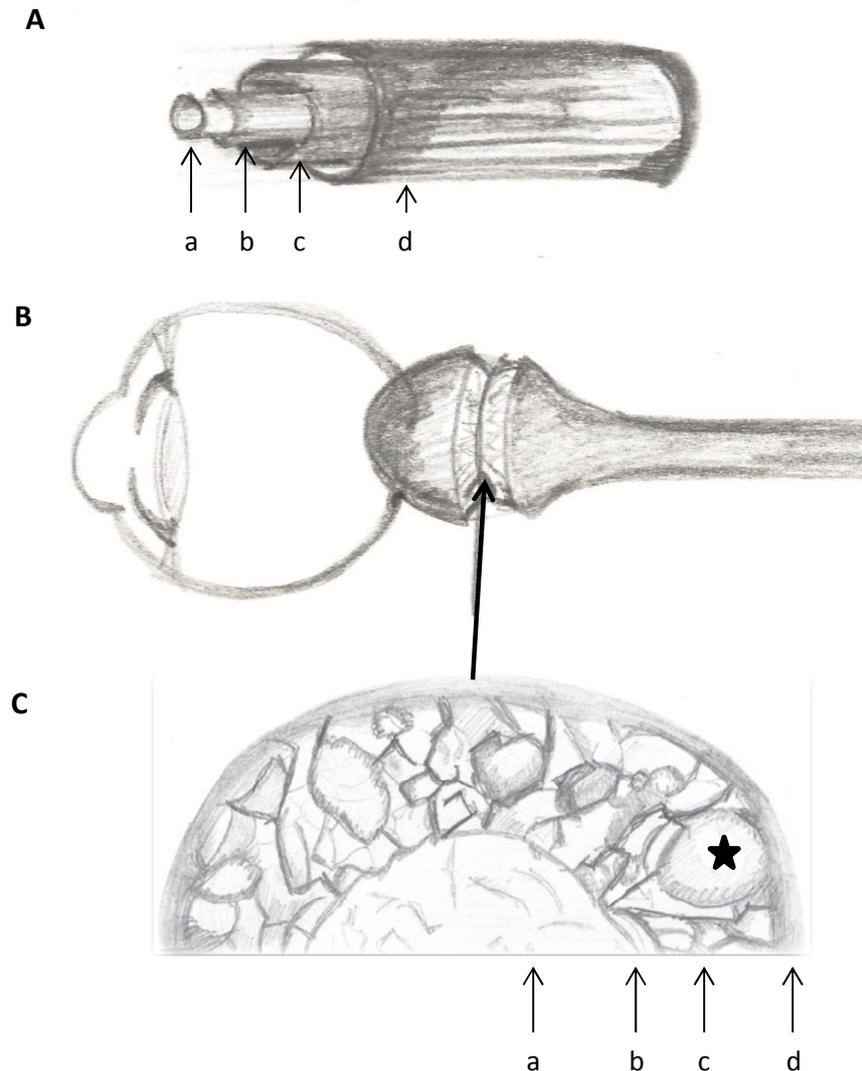


Abbildung. 1.01: **A** Schrägschnitt durch den N. opticus und seiner Hüllen: a N. opticus, b Pia mater, c Subarachnoidalraum und Arachnoidea, d Dura mater. **B** Schematische Darstellung des Bulbus oculi mit N. opticus; bulbäres Segment (Pfeil). **C** Querschnitt des Subarachnoidalraums des bulbären Segments des N. opticus. Trabekel und zyttoplasmatische Erweiterungen (Stern). a N. opticus, b Pia mater, c Subarachnoidalraum und Arachnoidea, d Dura mater. Die Abbildung orientiert sich an der Arbeit von Killer et al (2003).

Entwicklung der Sonographie des ONSD

Eine wichtige Beobachtung, die 1973 anhand eines Tierexperiments gewonnen werden konnte, war, dass Hirndruck mit dem Druck im Gewebe des Sehnerven positiv korreliert (Hedges & Zaren, 1973). Zudem konnte gezeigt werden, dass aus einer intrakraniellen Druckerhöhung eine Liquorverschiebung in die Sehnervenscheide resultiert (Liu & Kahn, 1993). Weiterhin konnten in den 80-er Jahren, zunächst unter Verwendung der A-Mode-Sonographie, erweiterte Sehnerven(scheiden) bei erhöhtem Hirndruck gemessen werden

(Gangemi, Cennamo, Maiuri, & D'Andrea, 1987; Schroeder & Guthoff, 1981). Eine direkte Abhängigkeit der Weite der Sehnervenscheide vom Hirndruck konnte schließlich sowohl durch in vitro als auch in vivo Studien belegt werden (Cennamo, Gangemi, & Stella, 1987; Hansen & Helmke, 1997; Helmke & Hansen, 1996a, 1996b). Die Messung des ONSD bei Kindern mit Hirndruck mittels transbulbärer Sonographie erfolgte erstmals 1996 durch Helmke und Hansen (Helmke & Hansen, 1996a).

Im Rahmen ihrer experimentellen Studie konnten Helmke und Hansen 1996 aufzeigen, welche Stelle im Verlauf des Nervus opticus sich am besten zur Vermessung des ONSD eignet (Helmke & Hansen, 1996b). Mit Hilfe von Gelatine Injektionen konnten sie zeigen, dass die Sehnervenscheide 3 mm hinter der Papille (bulbäres Segment) vor den Injektionen den größten Durchmesser aufweist und nach den Injektionen die größte druckabhängige Zunahme des Durchmessers erfährt. Demzufolge entspricht dieser Messpunkt dem Bereich, der auf Druck am empfindlichsten reagiert. Diese Beobachtung bildet seither die Grundlage für die Vermessung des ONSD 3 mm hinter der Papille.

1.3 Bisherige Literatur

Auf Helmke et al. sind die ersten Standards der sonographischen Vermessung des ONSD zurückzuführen. Die Arbeitsgruppe definierte Normwerte des ONSD bei Kindern unter 4 Jahre mit einem Range von 1,9 - 3,5 mm und einem Mittelwert von 2,7 mm; ältere Kinder bis zu einem Alter von 18 Jahren hatten Normwerte mit einem Range von 2,2 - 4,0 mm bei einem Mittelwert von 3,5 mm. Bei Kindern unter 4 Jahre wurden Werte $> 4,0$ mm, bei Kindern über 4 Jahre Werte > 5 mm als eindeutig pathologisch angesehen (Helmke & Hansen, 1996a).

Ballantyne et al. definierte sonographisch ermittelte Normwerte für Kinder in einer 1999 erschienenen Arbeit mit einem Mittelwert von 3,08 mm bei einem Range von 2,1 - 4,3 mm. Eine Altersunterteilung wurde mit einem cut-off bei einem Jahr gewählt. So wurden von Ballantyne et al. ONSD-Werte > 4 mm bei Kindern unter einem Jahr und Werte $> 4,5$ mm bei Kindern älter als ein Jahr als pathologisch definiert (Ballantyne et al., 1999).

Sonographische Normwerte des ONSD für Erwachsene wurden ebenfalls von Ballantyne et al. kurze Zeit darauf 2002 mit einem etwas größeren Mittelwert von 3,6 mm und einem Range von 2,4 mm - 4,7 mm definiert (Ballantyne, O'Neill, Hamilton, & Hollman, 2002). Im Verlauf der letzten Jahre hat die Qualität des Ultraschalls besonders durch den Einsatz hochauflösender Sonden deutlich zugenommen. Dies führt zu einer besseren Detailerkennbarkeit und dadurch einfacheren Festlegung der Messpunkte. So konnte in der

2007 veröffentlichten Arbeit von Geeraerts et al. ein Trend zu größeren ONSD-Werten bei Erwachsenen erkannt werden (Mittelwert links 4,8 mm/ rechts 4,9 mm) (Geeraerts et al., 2007).

Dass Patienten mit erhöhtem Hirndruck signifikant höhere Werte des ONSD aufweisen, wurde vielfach sowohl für Erwachsene als auch für Kinder gezeigt (Blaivas, Theodoro, & Sierzenski, 2003; Geeraerts, Merceron, Benhamou, Vigue, & Duranteau, 2008; Helmke & Hansen, 1996a; Kimberly, Shah, Marill, & Noble, 2008; Moretti & Pizzi, 2009; Shofty, Ben-Sira, Constantini, Freedman, & Kesler, 2011; Singhal, Yang, Sargent, & Cochrane, 2013; Soldatos et al., 2008; Watanabe, Kinouchi, Horikoshi, Uchida, & Ishigame, 2008). Häufige Krankheitsbilder waren hierbei: Schädel-Hirn-Trauma (Geeraerts et al., 2007; Geeraerts, Newcombe et al., 2008; Soldatos et al., 2008), Blutungen (Moretti & Pizzi, 2009; Watanabe et al., 2008), Hydrozephalus (McAuley, Paterson, & Sweeney, 2009; Singhal et al., 2013) und idiopathische intrakranielle Hypertension (Bauerle & Nedelmann, 2011; Shofty et al., 2011).

In den letzten Jahren wurden zur Vermessung des ONSD auch zunehmend Studien mittels MRT gemacht. Bei Betrachtung der Messungen des ONSD mittels MRT im Vergleich zur Sonographie fällt jedoch auf, dass eine Diskrepanz der Werte im Sinne von größeren Werten im MRT besteht. So bewegten sich die per MRT-Messung bestimmten Mittelwerte in einem Bereich zwischen 5,3 mm – 5,7 mm (Lagreze et al., 2007; Rohr et al., 2008; Seitz et al., 2002; Weigel, Lagrèze, Lazzaro, Hennig, Bley, 2006). Auch in einem direkten Vergleich zwischen Sonographie und MRT zeigten sich höhere Werte für die Messung mittels MRT (Lagreze et al., 2007).

Inzwischen gelang eine Validierung der Messung mittels Sonographie durch den Vergleich mit MRT unter Berücksichtigung einer strengen Messung an der Grenze des Subarachnoidalraumes. Eine einheitliche, exakt festgelegte Definition der Messpunkte fehlte bislang. Unter diesen Voraussetzungen konnte eine gute Korrelation der Messungen zwischen MRT und Sonographie herausgearbeitet werden (Steinborn, Fiegler, Ruedisser et al., 2011). Aufbauend auf diesen Messungen wurden neue sonographische Normwerte für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 5 Jahren mit einem Mittelwert von $5,75 \pm 0,52$ mm bei einem Range von 4,6 mm – 7,7 mm bestimmt (Steinborn et al., 2014).

Die ermittelten Normbereiche des ONSD für Kinder liegen damit deutlich höher als in früheren Arbeiten angenommen wurde. Die bisherigen Erkenntnisse hinsichtlich der diagnostischen Güte der ONSD-Messung bedürfen daher einer erneuten Betrachtung. Basierend auf

diesen neuen, mit MRT validierten Messwerten bzw. Messmethoden, sollte in der vorliegenden Arbeit die klinische Anwendung der sonographischen ONSD-Messung bei einem Patientenkollektiv von Kindern und Jugendlichen mit Hirndrucksymptomatik neu untersucht werden.

1.4 Fragestellung

Die transbulbäre Sonographie und sonographische ONSD-Messung soll an einem pathologischen Kollektiv angewendet und in ihrer Güte untersucht werden.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

Wie kann die diagnostische Güte der ONSD-Messung unter Berücksichtigung der mit MRT validierten Normwerte eingeschätzt werden? Gibt es signifikante Unterschiede der ONSD-Werte von Gesunden zu ONSD-Werten von Patienten mit Hirndruck? Gibt es außer der ONSD-Messung weitere Kriterien, die mit Hilfe der Sonographie erkannt werden können und auf einen erhöhten Hirndruck hinweisen?

2. Patienten, Material und Methoden

2.1 Pathologisches Kollektiv

In die retrospektive Studie eingeschlossen wurden zunächst 132 Patienten, die sich mit neu aufgetretener Hirndruck-verdächtiger Symptomatik in der Kinderklinik des städtischen Klinikums München-Schwabing in einem Zeitraum von Juni 2008 bis Juni 2013 vorstellten und bei denen im Rahmen der weiteren Abklärung des Vorliegens von Hirndruck eine sonographische Vermessung des ONSD vorgenommen worden war. Eingeschlossen wurden auch solche Patienten, bei denen bei Vorstellung bereits eine Pathologie des ZNS bekannt war (z.B. Tumor oder ventilversorgter Hydrozephalus), allerdings klinisch akut der Verdacht auf die Entwicklung von Hirndruck (z.B. neu aufgetretenes Nüchternerbrechen) bestand.

Von den 132 Patienten mit neurologischen Symptomen, die in dieser Arbeit untersucht wurden, waren verschiedene klinische Angaben für die Veranlassung einer sonographischen Bestimmung des ONSD entscheidend (siehe Abbildung 2.01). Der Hauptteil der Patienten, die eine ONSD-Messung erhielten, waren Patienten mit dem Symptom anhaltende, außergewöhnlich starke Kopfschmerzen ($n = 51$, 39 %). Am zweithäufigsten wurde eine Sonographie des ONSD bei solchen Patienten nach SHT durchgeführt, bei denen neurologische Auffälligkeiten einer weiteren diagnostischen Abklärung bedurften ($n = 20$, 15 %). Bei 18 Patienten (14 %) wurde im Rahmen der Abklärung von Krampfanfällen eine Sonographie des ONSD angeordnet. Die vierthäufigste Indikation für eine Sonographie des ONSD wurde bei Patienten nach hypoxischem Ereignis, die neurologisch auffällig wurden, gestellt ($n = 11$, 8 %).

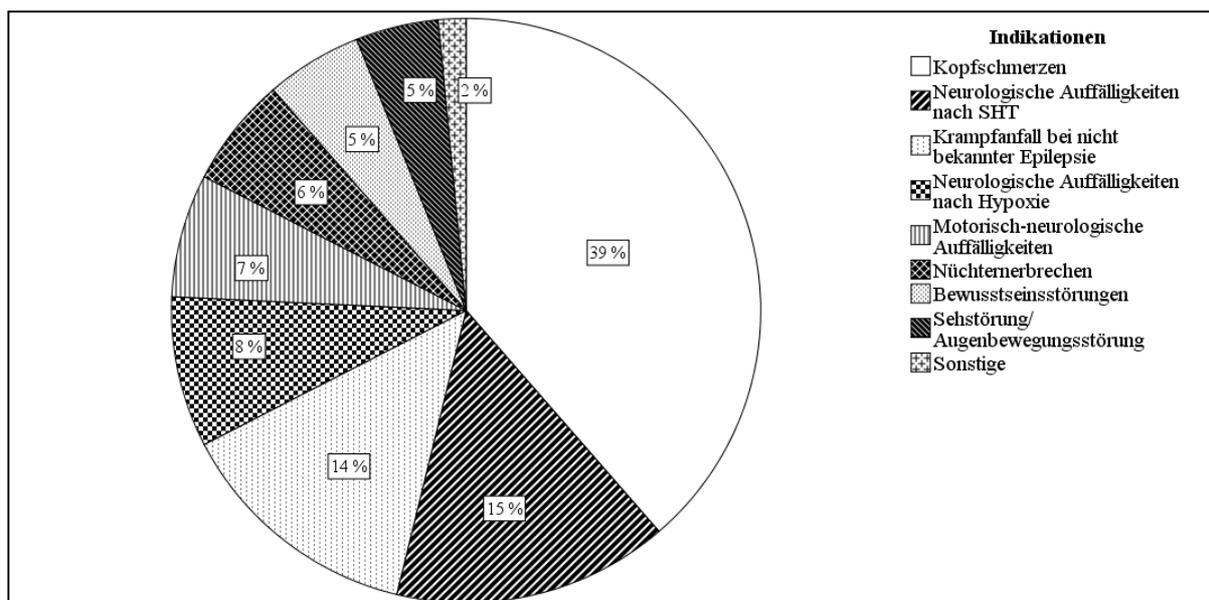


Abbildung 2.01: Indikationen für die Sonographie des ONSD. Bei mehr als einem Drittel der Patienten erfolgte die Sonographie im Rahmen der Abklärung von Kopfschmerzen.

Um mögliche Unterschiede des ONSD bei Patienten mit Hirndruck im Vergleich zu Patienten ohne Hirndruck zu untersuchen, sollte dieses Patientenkollektiv in verschiedene Untergruppen gemäß der Gruppeneinteilungen (Kapitel 2.1.1) eingeteilt werden. Insbesondere bei Patienten mit strukturellen Pathologien am ZNS sollte mit einer möglichst hohen Sicherheit festgelegt werden, ob zum Zeitpunkt der ONSD-Messung Hirndruck vorgelegen hatte oder nicht.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer unzureichenden, nicht auswertbaren Qualität der sonographischen Bilder (Kapitel 2.4.3), zum anderen wenn die in den Gruppeneinteilungen geforderte weitere Diagnostik nicht erfüllt war.

Zudem wurde definiert, dass bei Patienten mit Hirndruck die ONSD-Messung einen zeitlichen Abstand von maximal 48 Stunden zum Zeitpunkt der klinischen Diagnose von Hirndruck nicht überschreiten durfte. So wurde gefordert, dass Patienten mit effektiver interventioneller Hirndrucktherapie (z.B. Kraniektomie) innerhalb von 24 Stunden eine ONSD-Messung erhalten hatten, um einen möglichst engen zeitlichen Abstand zum Vorliegen von Hirndruck sicher zu gewährleisten. Andernfalls wurden diese Patienten ausgeschlossen.

Patienten mit spinalen ZNS-Pathologien sollten aufgrund der schwierig zu definierenden Gruppenzugehörigkeit ebenfalls ausgeschlossen werden.

Des Weiteren wurde festgelegt, dass solche Patienten mit Verletzungen des Auges oder Erkrankungen des Nervus opticus nicht in die Studie aufgenommen werden sollten.

2.1.1 Definition der Kriterien für die Gruppeneinteilungen

Um das bis auf den Verdacht auf Hirndruck ansonsten zunächst uneinheitliche Patientenkollektiv in Gruppen einzuteilen, wurden folgende Kriterien definiert. Es sollten Patienten mit Hirndruck von Patienten ohne Hirndruck sicher unterschieden werden. Zudem sollten Patienten ohne Hirndruck in Patienten mit und ohne strukturelle ZNS-Pathologie unterteilt werden.

Es wurden daher folgende Gruppen definiert:

1. Gruppe Hirndruck
2. Gruppen ohne Hirndruck
 - a) Gruppe kein Hirndruck - mit struktureller ZNS-Pathologie
 - b) Gruppe kein Hirndruck - ohne strukturelle ZNS-Pathologie.

1. Einschlusskriterien der Gruppe Hirndruck

a) **Am Tag der ONSD-Messung** wurde Hirndruck mit mindestens einem der folgenden Kriterien (a. - c.) nachgewiesen:

- a. Invasive Messung
- b. Cranielle Schnittbildgebung und mindestens eine der folgenden Untersuchungen
 - (1) Ophthalmologische konsiliarische Untersuchung (Funduskopie)
 - (2) Klinischer Status
 - (3) Dopplersonographische Untersuchung der zerebralen Gefäße
- c. Lag weder eine invasive Messung, noch eine cranielle Schnittbildgebung vor, so mussten alle der folgenden Untersuchungen Hinweise auf Hirndruck ergeben:
 - (1) Ophthalmologische konsiliarische Untersuchung (Funduskopie)
 - (2) Klinischer Status und
 - (3) Dopplersonographische Untersuchung der zerebralen Gefäße

Eine interventionelle Therapie zu Hirndrucksenkung durfte erfolgt sein.

b) Wenn am Tag der ONSD-Messung kein Hirndrucknachweis erbracht werden konnte, so musste dieser **in engem zeitlichem Abstand (< 48 h)** zur ONSD-Bestimmung anhand der Kriterien (d. - f.) nachgewiesen werden:

- d. Invasive Messung in zeitlichem Abstand < 48 h
- e. Cranielle Schnittbildgebung und mindestens eine der folgenden Untersuchungen in zeitlichem Abstand < 48 h
 - (1) Ophthalmologische konsiliarische Untersuchung (Funduskopie)
 - (2) Klinischer Status
 - (3) Dopplersonographische Untersuchung der zerebralen Gefäße
- f. Lag weder eine invasive Messung, noch eine cranielle Schnittbildgebung vor, so mussten alle der folgenden Untersuchungen in zeitlichem Abstand < 48 h Hinweise auf Hirndruck ergeben:
 - (1) Ophthalmologische konsiliarische Untersuchung (Funduskopie)
 - (2) Klinischer Status und

(3) Dopplersonographische Untersuchung der zerebralen Gefäße

Eine interventionelle Therapie zu Hirndrucksenkung durfte nicht erfolgt sein.

Die Kriterien a. - c. und d. - f. sind jeweils entsprechend ihrer diagnostischen Relevanz aufgeführt.

2. Einschlusskriterien der Gruppen ohne Hirndruck:

a) Gruppe kein Hirndruck - mit struktureller ZNS-Pathologie

Durch mindestens eine der folgenden Methoden wurde ein erhöhter Hirndruck ausgeschlossen:

- (1) Invasive Hirndruckmessung
- (2) Cranielle Schnittbildgebung
- (3) Ophthalmologische konsiliarische Untersuchung (Funduskopie)
- (4) Dopplersonographische Untersuchung der zerebralen Gefäße

Die Diagnose, sowie eine ZNS-Pathologie musste durch mindestens eine der folgenden Methoden gesichert sein:

- (1) Liquordiagnostik
- (2) Cranielle Schnittbildgebung

b) Gruppe kein Hirndruck - ohne strukturelle ZNS-Pathologie

Durch mindestens eine der folgenden Methoden wurde ein erhöhter Hirndruck ausgeschlossen:

- (1) Invasive Hirndruckmessung
- (2) Cranielle Schnittbildgebung
- (3) Ophthalmologische konsiliarische Untersuchung (Funduskopie)
- (4) Dopplersonographische Untersuchung der zerebralen Gefäße

Eine ZNS-Pathologie musste durch mindestens ein der folgenden Methoden ausgeschlossen sein:

- (1) Liquordiagnostik
- (2) Cranielle Schnittbildgebung

Erläuterung zu den Definitionen der Kriterien für die Gruppeneinteilungen

Invasive Diagnostik

Die Ergebnisse der invasiven intrakraniellen Druckmessungen wurden dann als pathologisch gewertet, wenn sie den von der Kochanek et al. definierten Wert von mindestens 20 mmHg annahmen. Bei diagnostischen Lumbalfunktionen wurde ein Wert von mindestens 28 cm H₂O gefordert (Avery et al., 2010; Kochanek et al., 2012).

Schnittbildgebung

Befunde wurden als Hirndruck-verdächtig gewertet, wenn sie folgende Kriterien umfassten: gesprengte Suturen, Hydrozephalus, Mittellinienshift, komprimierte Zisternen, komprimierter dritter Ventrikel, generalisiertes Hirnödem und Herniationen (Hiler et al., 2006; Miller et al., 2004; Shapiro & Marmarou, 1982; Toutant et al., 1984; Tuite et al., 1996). Zudem wurden Raumforderungen, die eine Größe > 2,5 cm einnahmen als Zeichen für Hirndruck angesehen (Marshall et al., 1992).

Funduskopie

Die ophthalmologischen konsiliarischen Untersuchungen wurden als pathologisch gewertet, wenn sie Hirndruckzeichen, wie randunscharfe Papille, Hyperämie, vermehrte Venenfüllung, radiäre Blutungen in der Nervenfaserschicht und ein retinales Ödem in der Nervenfaserschicht enthielten. Eine Stauungspapille lag definitionsgemäß bei einer Prominenz der Papille von 1 mm vor (Behr C, 1928; Chan, 2007; Reim, Kirchof, & Wolf, 2004).

Dopplersonographische Untersuchung der zerebralen Gefäße

Die enddiastolischen und endsystolischen Flussgeschwindigkeiten, der Pulsatilitäts- und Resistance-Index wurden als pathologisch gewertet, wenn sie nicht im altersentsprechenden Normbereich lagen (Bode, 1988).

Klinischer Status

Folgende Angaben in der Anamnese oder klinischen Untersuchung wurden als Hinweise für das Vorliegen eines erhöhten Hirndruck gewertet: Anhaltende, ungewöhnlich starke Kopfschmerzen verbunden mit Übelkeit/ Erbrechen, Bewusstseinsstörungen, Psychosyndrom, Krampfanfall bei nicht bekannter Epilepsie, motorische Auffälligkeiten im Sinne von Beuge- oder Strecksynergismen, einem schlaffen oder fehlendem Muskeltonus, vegetative Funktions-

störungen (insbesondere auffällige Atemmuster (periodische Atmung), Cushing-Reflex), Augenbewegungsstörungen (insbesondere eine Divergenz der Bulbi), pathologische Lichtreaktion der Pupillen (Klingler & Dirks, 2007).

Effektive interventionelle Therapie zur Hirndrucksenkung

Folgende Eingriffe wurden als effektive interventionelle Therapie zur Hirndrucksenkung definiert: Liquordrainage, Evakuation und Exstirpation einer akut raumfordernden Läsion, Dekompressionskraniotomie.

2.2 Normkollektiv

In dieser Studie sollten die ONSD-Messergebnisse der Patienten des pathologischen Kollektivs unter verschiedenen Aspekten miteinander verglichen werden. Es wurden die Daten eines Normkollektivs von 105 Patienten einer vorausgehenden Studie erfasst.

Die Daten der 23 Patienten im Alter 0 - 60 Monate wurden durch Vermessungen an durch MRT gewonnenen Bildern, die Daten der 82 Patienten im Alter > 60 Monate wurden sonographisch ermittelt. Grundlegend für dieses Vorgehen war, dass gezeigt werden konnte, dass die Werte der Messung mittels Sonographie und MRT gut miteinander korrelieren (Steinborn, Fiegler, Ruedisser et al., 2011).

2.3 Definition von Alterskategorien

In dieser Arbeit sollten zwei verschieden definierte Alterseinteilungen vorgenommen werden: Zum einen sollten die Patienten in zwei etwa gleich große Gruppen im Alter 0 – 60 Monate und > 60 Monate unterteilt werden. Zum anderen sollten die Patienten in Form einer zweiten Einteilung differenzierter auf altersabhängige Unterschiede untersucht werden. Bei dieser Alterseinteilung wurden die beiden zuvor definierten Alterskategorien jeweils nochmal in 2 Untergruppen aufgeteilt. Auf diese Weise entstand eine Einteilung, bei der die Kinder nach Kleinkindalter (0 – 24 Monate), Vorschulalter (25 – 60 Monate), Grundschulalter (61 – 120 Monate) und spätere Kindheit (> 120 Monate) untersucht werden konnten.

2.4 Transbulbäre Sonographie

2.4.1 Untersuchungstechnik/ -ablauf

Die transbulbäre Sonographie zur Vermessung des ONSD erfolgte an zwei Geräten. Zum einen an einem Gerät des Herstellers Philipps (IU 22, Philips Medical Systems, Best, Nieder-

lande) und zum anderen an einem Gerät von Toshiba (Aplio 500, Toshiba Medical Systems, Japan). Die Untersuchungen wurden bei dem Gerät von Philipps mit einem 17-5 MHz Linearschallkopf und bei dem Gerät von Toshiba mit einem 18-7 MHz Linearschallkopf vorgenommen. Es wurde ein spezielles Optikusprogramm verwendet, welches einen niedrigen Mechanischen Index ($MI < 0,1$) sowie einen niedrigen Thermischen Index ($TI < 0,1$) aufwies.

Die transbulbäre Sonographie erfolgte in liegender Position des Patienten. Für die Untersuchung wurde der Linearschallkopf von temporal nach mediaokaudal, nach Applikation von Ultraschallgel, auf das Oberlid des geschlossenen Auges positioniert. Ältere kooperationsfähige Kinder wurden gebeten, ihren Blick möglichst konstant geradeaus zu richten, um den Nerv und seine Hüllen gestreckt abbilden zu können. Nach optimaler Einstellung erfolgte die Speicherung des Bildmaterials in einem PACS (Picture Archiving and Communication System).

2.4.2 Sonographische Messpunkte

Die Messung des ONSD erfolgte analog der Methode von Helmke und Hansen 3 mm hinter der Bulbuswand innerhalb des sogenannten bulbären Segments (Helmke & Hansen, 1996a). Für die Vermessung des ONSD gilt es die in der transbulbären Sonographie abgrenzbaren Strukturen des von innen nach außen aus Nervenfaserbündeln, Pia mater, Arachnoidea mater, Subarachnoidalraum und Dura mater bestehenden Nervus opticus zu beachten. Betrachtet man das durch die Sonographie gewonnene Bild (siehe Abbildung 2.02) von zentral nach peripher, so kann als erste, kräftige Struktur der echoarme Nerv abgegrenzt werden. Dieser ist umgeben von einer Hülle, bestehend aus einer echoreichen, dem Nerven aufliegenden Hülle (Pia mater), welche sich jedoch meist nicht von der gemischt echoreichen Arachnoidea mit Subarachnoidalraum abgrenzen lässt. Die weiter peripher liegende Dura mater erscheint gewöhnlich echoreich und ist daher schwer vom ebenfalls echoreichen retrobulbären Fettgewebe abgrenzbar. Wird die Dura jedoch unter idealen Bedingungen in einem Winkel von 180° getroffen, lässt sich ein echoarmer innerer Durarandreflex abgrenzen.

Diese Strukturen werden in Tabelle 2.01 veranschaulicht. Die Messpunkte des ONSD wurden an der Grenze zwischen echoarmer äußerer Durabegrenzung und echoreicher Umgebung gesetzt.

Tabelle 2.01: Sonographisch darstellbare Strukturen des Nervus opticus unter idealen Bedingungen

Anatomische Grenzlinien	
1. Struktur	Zentral: echoarme Nervenfaserbündel
2. Struktur	Pia mater: echoreiche Schicht, die dem Nerven aufliegt
3. Struktur	Arachnoidea mater mit Subarachnoidalraum: gemischt echoreiche Schicht
4. Struktur	Echoarmer innerer Durareflex/ Durarandreflex

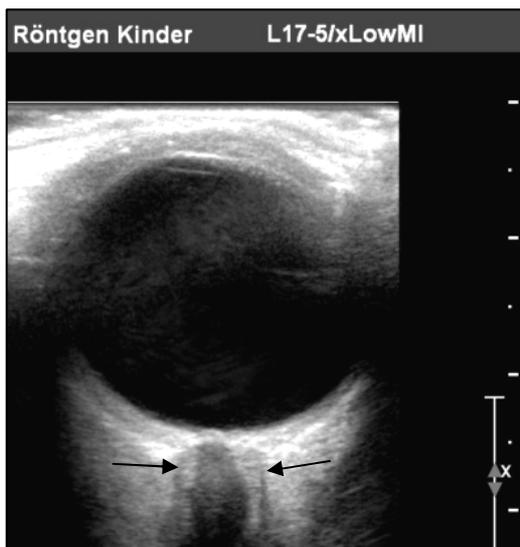


Abbildung 2.02: Messpunkte der transbulbären Sonographie (Steinborn et al. Eur J Ultrasound 2011; Aug 25)

2.4.3 Qualität der Messungen

Die Qualität der ONSD-Messungen wurde gemäß früherer Arbeiten der Arbeitsgruppe zum einen über den Nervenverlauf (retrobulbär gerade oder schräg zur Schallrichtung) und zum anderen über die Darstellbarkeit der Schichten (Kapitel 2.4.3) definiert. Für die beste Qualitätsstufe 1 musste sowohl ein gerader Nervenverlauf als auch ein Nerv, bei dem alle Schichten abgrenzbar waren, vorliegen. Waren zwar alle Schichten des Nerven abgrenzbar, der Nervenverlauf jedoch schräg, so lag die Qualitätsstufe 2 vor. Das gemeinsame Kriterium der Qualitätsstufen 3 - 6 waren nicht vollständig abgrenzbare Schichten bei geradem oder schrägem Nervenverlauf. Die weitere Einteilung basierte darauf, inwiefern sich die abgrenzbaren Schichten beider Seiten (medial und lateral) pro Nerv darstellen ließen (siehe Tabelle 2.02).

Ergebnisse von ONSD-Messungen, die die Qualitätsstufe 5 und 6 erfüllten, wurden in dieser Studie ausgeschlossen.

Tabelle 2.02: Definition der Qualitätsstufen.

Qualitätsstufe	Nervenverlauf	Abgrenzbare Schichten
1	Gerade	Nerv und Hüllen abgrenzbar.
2	Schräg	Nerv und Hüllen abgrenzbar
3	Gerade oder schräg	Durareflex beidseits gut abgrenzbar.
4	Gerade oder schräg	Durareflex einseitig gut abgrenzbar, andere Seite fraglich abgrenzbar.
5	Gerade oder schräg	Durareflex beidseits fraglich abgrenzbar.
6	Gerade oder schräg	Durareflex beidseits nicht abgrenzbar.

2.4.4 Stauungspapillen und Beschaffenheit des Subarachnoidalraumes

Stauungspapillen

Stauungspapillen wurden definiert als eine im sonographischen Bildmaterial messbare Prominenz der Papille von > 1 mm.

Beschaffenheit des Subarachnoidalraumes

Die Verwendung hochauflösender Ultraschallsonden führt zu einer besseren Auflösung als früher. In der transbulbären Sonographie führt dieser technische Fortschritt dazu, dass nun die unterschiedlichen Strukturen des Subarachnoidalraumes erkennbar werden. So können bei der transbulbären Sonographie an Zysten erinnernde Reflexe im Subarachnoidalraum des Nervus opticus dargestellt werden. Um die Relevanz dieser Beobachtung zu beurteilen, erfolgte gemäß dem Erscheinungsbild des Subarachnoidalraumes die folgende Einteilung (siehe Abbildung 2.03). Es wurden insgesamt drei Grade definiert, die sich von dem gewöhnlichen Zustand eines uniform, homogen echoreich erscheinenden Bildes des Subarachnoidalraumes unterscheiden. Bei Grad I ist zwar ein uniformes, jedoch aufgelockertes, heterogen echoreiches Bild des Subarachnoidalraumes zu erkennen. Sobald zystische Elemente abgrenzbar sind, liegt definitionsgemäß bei vereinzelt Vorkommen Grad II und bei überwiegend durch zystische Elemente geprägtem Bild Grad III vor. Da diese zystischen Strukturen anatomisch

keinen Zysten entsprechen, wurde diese bei der Auswertung ab Gad II als Pseudozysten bezeichnet.

Tabelle 2.03: Definition der Beschaffenheit des Subarachnoidalraumes

Grad	Erscheinungsbild des Subarachnoidalraumes
Normal	Uniformes, homogen echoreiches Bild
I	Uniform, aufgelockert echoreiches Bild
II	Aufgelockert echoreiches Bild mit vereinzelt zystischen Strukturen
III	Überwiegend zystische Strukturen



Abbildung 2.03: Beschaffenheit des Subarachnoidalraumes (Grad III)

2.5 Auswertungen

2.5.1 Methodisches Vorgehen

Die Vorgehensweise bei der sonographischen Vermessung des ONSD an sich, als auch die Vorgehensweise der Erstellung und Auswertung der Studie sollte nachvollziehbar und vergleichbar dargestellt werden. Aus diesem Grund orientierte sich die Auswertung der Studie an der 25 Punkte umfassenden, sogenannten STARD-Checkliste (,STAndards for Reporting of Diagnostic accuracy (STARD)-Statement'). Diese umfasst unter anderem eine genaue Beschreibung der untersuchten Patienten inkl. der Ein- und Ausschlusskriterien, der angewand-

ten Diagnostik, der verwendeten Statistik sowie die Darstellung der Ergebnisse (Bossuyt et al., 2003).

2.5.2 Bildmaterial

Die sonographischen Bilder wurden durch zwei unabhängige Kinderradiologen mit langjähriger Erfahrung in der Vermessung des ONSD verblindet am PC retrospektiv vermessen. Für die Untersucher war weder die Patientenanamnese noch deren Gruppenzugehörigkeit nachvollziehbar. Falls Messungen an mehreren sonographischen Bildern pro Patientenaugene vorgenommen wurden, so floss jeweils die Messung in die statistische Auswertung, bei der die beste Qualität des sonographischen Bildes vorlag. Wurden Messungen an Bildern mit gleicher Qualität vorgenommen, so wurde der Mittelwert der Messungen gebildet. Durch dieses Vorgehen ergab sich pro Untersucher je ein Wert pro Patientenaugene. In einem nächsten Schritt wurde aus den Werten beider Untersucher jeweils für das rechte und linke Patientenaugene der Mittelwert gebildet. In die endgültige statistische Analyse floss jeweils das Patientenaugene ein, bei dem sich der größte Mittelwert errechnet hatte. So konnte am ehesten dem klinischen Vorgehen entsprochen werden, die Untersuchung des Patienten bei Vorliegen mindestens eines auffälligen Auges als pathologisch zu werten. Jeder Patient ging also nur mit einem Auge in die Statistik ein. Neben der Vermessung des ONSD wurden ebenfalls die Beschaffenheit des Subarachnoidalraumes sowie das Vorhandensein von Stauungspapillen ausgewertet. Sobald diese an mindestens einem Patientenaugene nachweisbar waren, flossen diese als für den Patienten positiv in die Analyse ein. Aufgrund der retrospektiven Einschätzung von Stauungspapillen am nicht bewegten Bild, wurden diese immer nur dann als vorhanden gewertet, wenn beide Untersucher zum gleichen Ergebnis gekommen waren.

2.5.3 Statistik

Die Durchführung der statistischen Auswertung wurde eigenständig vom Doktoranden, ohne auswärtige statistische Hilfe, durchgeführt. Für die statistische Auswertung kam das Programm SPSS Statistics Version 20 (IBM, Armonk, USA) zur Anwendung. Die Darstellung kategorialer Merkmale wurde unter Verwendung von Kreisdiagrammen, die Darstellung metrischer Merkmale unter Verwendung von Boxplots ausgeführt. Die Interobserver-Variabilität wurde durch die bivariate Korrelation nach Pearson mit zweiseitigem Signifikanzniveau getestet. Die statistische Analyse der jeweiligen Vergleiche der Patientengruppen unter verschiedenen Aspekten wurde immer jeweils in drei aufeinander aufbauenden Schritten von der allgemeinen deskriptiven Statistik über die Testung der statistischen Signifikanz bis zur Dar-

stellung der Ergebnisse in graphischer Form durchgeführt. Dabei beinhaltete die allgemeine deskriptive Statistik als jeweils ersten Abschnitt die Behandlung von Median, Mittelwert, Range, 95 %- Konfidenzintervall, Varianz, Standardabweichung und Schiefe. Zudem wurden in diesem Abschnitt stets die Punkte der 25. und 75. Perzentile definiert, um die Grenzen der späteren Darstellung in Form von Boxplots besser nachvollziehen zu können. Um zu klären, welcher statistischer Test der geeignetste für die statistische Signifikanztestung darstellt, wurde stets sowohl unter Verwendung der Schiefe als auch des Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Tests geprüft, ob eine Normalverteilung vorliegt. Da dies in allen Gruppenvergleichen der Fall war, kam für die Auswertung der Signifikanz der t-Test für unabhängige Stichproben zur Anwendung. Ergebnisse mit einem $p < 0,05$ wurden als signifikant gewertet.

Zudem wurde eine Receiver-Operating-Characteristic-(ROC)-Analyse durchgeführt, um die Güte der sonographischen ONSD-Messung als diagnostisches Verfahren zu testen. Die Fläche unter der ROC-Kurve wurde bestimmt und anhand der Koordinaten ein Grenzwert gewählt, der das Youden-Kriterium optimal erfüllt.

Die Berechnung von Sensitivität und Spezifität, von positivem und negativem prädiktiven Wert, von positivem und negativem Wahrscheinlichkeitsverhältnis erfolgte gemäß den üblichen Definitionen (Formel 2.1 - 2.6) und Darstellungen in Form von Vierfeldertafeln (siehe Tabelle 2.04).

Tabelle 2.04: Vierfeldertafel zur Beurteilung der Validität

	Hirndruck	Kein Hirndruck	Summe
Test positiv*	a	B	a + b
Test negativ*	c	D	c + d
Summe	a + c	b + d	a + b + c + d

*Test ist definiert durch die drei sonographischen Marker ONSD, STP und Pseudozysten.

In dieser Arbeit wird mit der Sensitivität die Wahrscheinlichkeit (P) beschrieben, mit der der jeweilige sonographische Test (ONSD, STP, Pseudozysten) bei Patienten mit Hirndruck positiv ausfällt. Die verwendete Formel lautet:

Formel 2.1: **Sensitivität = P (positiver Test/ Hirndruck) = a/ (a + c)**

Durch Berechnung der Spezifität erhält man Auskunft darüber, mit welcher Wahrscheinlichkeit Patienten ohne Hirndruck richtig als gesund erkannt werden. Dies errechnet sich aus der Formel:

$$\text{Formel 2.2: Spezifität} = P(\text{negativer Test/ Kein Hirndruck}) = d / (b + d)$$

Die Wahrscheinlichkeit, dass bei Test-Positiven Hirndruck vorliegt, wird mit Hilfe des positiv prädiktiven Wertes unter Anwendung folgender Formel bestimmt:

$$\text{Formel 2.3: Positiv prädiktiver Wert} = PW^+ = P(\text{Hirndruck/ positiver Test}) = a / (a + b)$$

Entsprechend gibt der negativ prädiktive Wert darüber Auskunft, mit welcher Wahrscheinlichkeit bei Test-Negativen kein Hirndruck vorliegt:

$$\text{Formel 2.4: Negativer Vorhersagewert} = PW^- = P(\text{gesund/ negativer Test}) = d / (c + d)$$

Das positive Wahrscheinlichkeitsverhältnis gibt das Verhältnis der Wahrscheinlichkeiten wieder, wonach bei einem Patienten mit Hirndruck ein positives Testergebnis besteht. Je größer dieses Verhältnis ist, desto eher ist die sonographische Methode geeignet, einen Patienten mit Hirndruck zu erkennen.

$$\text{Formel 2.5: Positives Wahrscheinlichkeitsverhältnis} = LR^+ = P(\text{positiver Test bei Patient mit Hirndruck}) / P(\text{positiver Test bei Patient ohne Hirndruck}) = \text{Sensitivität} / (1 - \text{Spezifität})$$

Für das negative Wahrscheinlichkeitsverhältnis wird entsprechend das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit eines negativen Testergebnisses bei Patienten mit Hirndruck zu der Wahrscheinlichkeit eines negativen Testergebnisses bei Patienten ohne Hirndruck berechnet. Je kleiner dieses Verhältnis ist, desto besser ist die Güte des sonographischen Tests zu bewerten.

$$\text{Formel 2.6: Negatives Wahrscheinlichkeitsverhältnis} = LR^- = P(\text{negativer Test bei Patient mit Hirndruck}) / P(\text{negativer Test bei Patient ohne Hirndruck}) = (1 - \text{Sensitivität}) / \text{Spezifität}$$

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Ergebnisse

Ausschluss von Patienten anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien

Von den zunächst 132 Patienten wurden nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 19 Patienten ausgeschlossen. Bei 10 der 19 Patienten war nicht die geforderte Diagnostik zur Gruppeneinteilung durchgeführt worden. Zudem wurden Patienten zum einen aufgrund einer schlechten Qualität (Qualitätsstufe 5 und 6) des sonographischen Bildmaterials ($n = 4$), zum anderen aufgrund von Erkrankungen des N. opticus ($n = 4$) ausgeschlossen. Ein weiterer Patient wurde entsprechend der Ausschlusskriterien nicht in die Studie aufgenommen. Somit beziehen sich alle im Folgenden durchgeführten Analysen auf ein Kollektiv von 113 Patienten (siehe Abbildung 3.01).

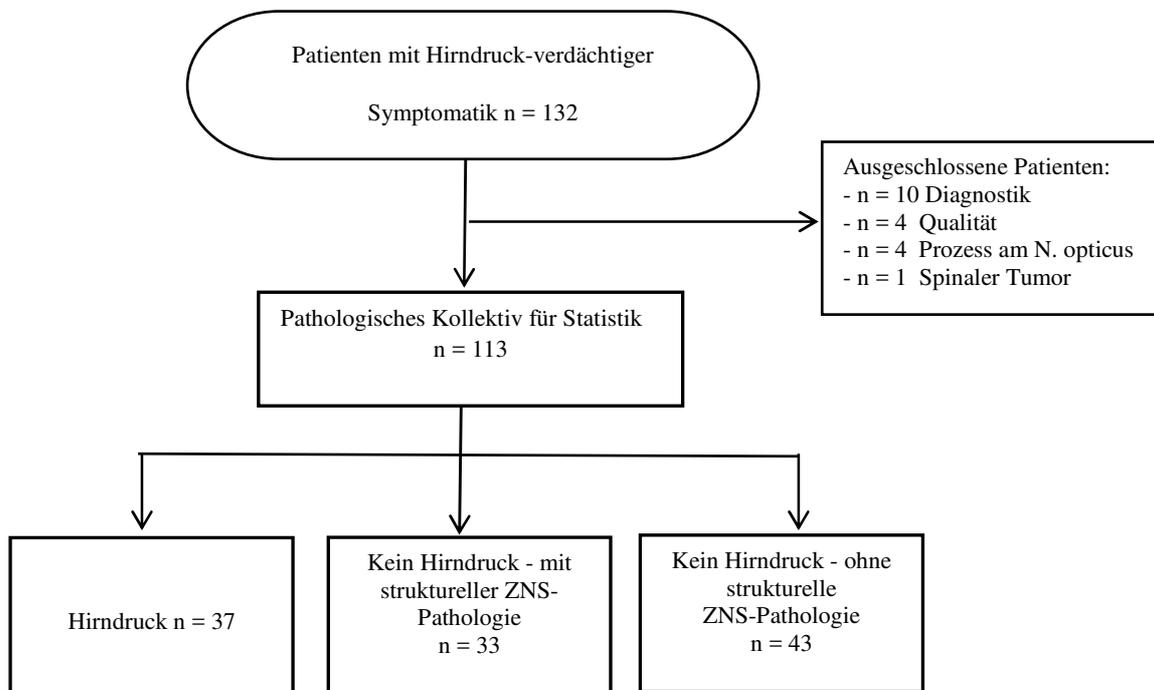


Abbildung. 3.01: Flussdiagramm zur Patientenauswahl gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien

Klinische und demographische Charakteristika

Anzahl, Geschlecht, Alter

In die vorliegende Studie wurde in einem Zeitraum von Juni 2008 bis Juni 2013 ein Gesamtkollektiv von 113 Patienten eingeschlossen (siehe Tabelle 3.01). Darunter waren 64 (57 %) männliche und 49 (43 %) weibliche Patienten, deren Alter sich zum Zeitpunkt der sonographischen Untersuchung zwischen 3 und 214 Monaten (Mittelwert 123 ± 58 Monate, Median

131 Monate) bewegte.

Tabelle 3.01: Geschlecht und Alter des untersuchten Gesamtkollektivs (n = 113).

Geschlecht	Männlich	64 (57 %)
	Weiblich	49 (43 %)
Alter (Monate)	Mittelwert ± SD	123 ± 58
	Median	131
	Range	3 - 214

SD, Standardabweichung.

Die demographischen Charakteristika der Verteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen können Tabelle 3.02 entnommen werden. Die Gruppe Hirndruck besteht aus annähernd gleich vielen Patienten jünger und älter als 60 Monate. In den beiden Gruppen ohne Hirndruck sind nur wenige Patienten jünger als 60 Monate. Bezogen auf die Patienten älter als 60 Monate kann zwischen den einzelnen Gruppen kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden, sodass bzgl. des Alters eine homogene Verteilung anzunehmen ist.

Tabelle 3.02: Anzahl, Geschlecht und Alter nach Gruppen.

		Hirndruck		Kein Hirndruck - mit struktureller ZNS-Pathologie		Kein Hirndruck - ohne strukturelle ZNS-Pathologie	
		n = 37 (33 %)		n = 33 (29 %)		n = 43 (38 %)	
Alterskategorie (Monate)		0 - 60	> 60	0 - 60	> 60	0 - 60	> 60
Anzahl nach Alter		17	20	3	30	1	42
Geschlecht	Männlich	12	14	2	17	0	19
	Weiblich	5	6	1	13	1	23
Alter (Monate)	Median	24	143	-*	132	-*	159
	Mittelwert	27	139	-*	135	-*	154
	Range	3 - 54	63 - 204	-*	61 - 214	-*	75 - 213

* Keine Auswertung aufgrund zu geringer Patientenzahl. Das Alter in Monaten der Patienten > 60 Monate unterscheidet sich zwischen den Gruppen nicht signifikant.

Eine Übersicht der Diagnosen der einzelnen Gruppen stellt Tabelle 3.03 dar. In den folgenden Kapiteln der einzelnen Gruppen soll genauer darauf eingegangen werden.

Tabelle 3.03: Auflistung der Diagnosen nach Gruppen.

	Hirndruck	Kein Hirndruck - mit struktureller ZNS-Pathologie	Kein Hirndruck - ohne strukturelle ZNS-Pathologie
	n = 37 (33 %)	n = 33 (29 %)	n = 43 (38 %)
Entzündung	0	5 (15 %)	0
Epilepsie	0	0	13 (30 %)
Hydrozephalus, ventilversorgt	0	9 (27 %)	0
Hypoxie	7 (19 %)	4 (12 %)	0
IIH	5 (14 %)	0	0
Migräne	0	0	17 (40 %)
Spannungskopfschmerz	0	0	9 (21 %)
SHT	12 (32 %)	8 (24 %)	0
Tumor	11 (30 %)	4 (12 %)	0
Sonstige	2 (5 %)	3 (9 %)	4 (9 %)

Die Ergebnisse sind als Anzahl der Patienten pro Diagnose angegeben. IIH, Idiopathische intrakranielle Hypertension; SHT, Schädel-Hirn-Trauma.

3.1.1 Interobserver Variabilität

Bei der Analyse der Variabilität der ONSD-Messungen der untersuchten 113 Patienten konnte errechnet werden, dass sich beide Untersucher im Mittel 0,05 mm mit einer Standardabweichung von 0,272 mm und einem 95 % Konfidenzintervall von 0,01 - 0,08 mm bezüglich ihrer Messungen unterscheiden. Mittels Streudiagramm (siehe Abbildung 3.02) soll der Zusammenhang zwischen den Messergebnissen der beiden Untersucher 1 und 2 dargestellt werden. In der Abbildung wurden die Messergebnisse beider Untersucher gegeneinander abgetragen, sodass jedes Wertepaar (ONSD-Messwert von Untersucher 1 und 2) eines Patientenauges einem Punkt entspricht. Als optische Referenz wurde eine Gerade eingezeichnet. Diese stellt

den Korrelationskoeffizienten 1,0, der einer perfekten linearen Korrelation entspricht, dar. Für das Patientenkollektiv konnte ein Korrelationskoeffizient nach Pearson in Höhe von $r = 0,983$ ermittelt werden. Für den linearen Zusammenhang zwischen beiden Untersuchern wurde ein Signifikanzwert von $< 0,001$ ausgewiesen, sodass ein linearer Zusammenhang zwischen den Ergebnissen beider Untersucher besteht.

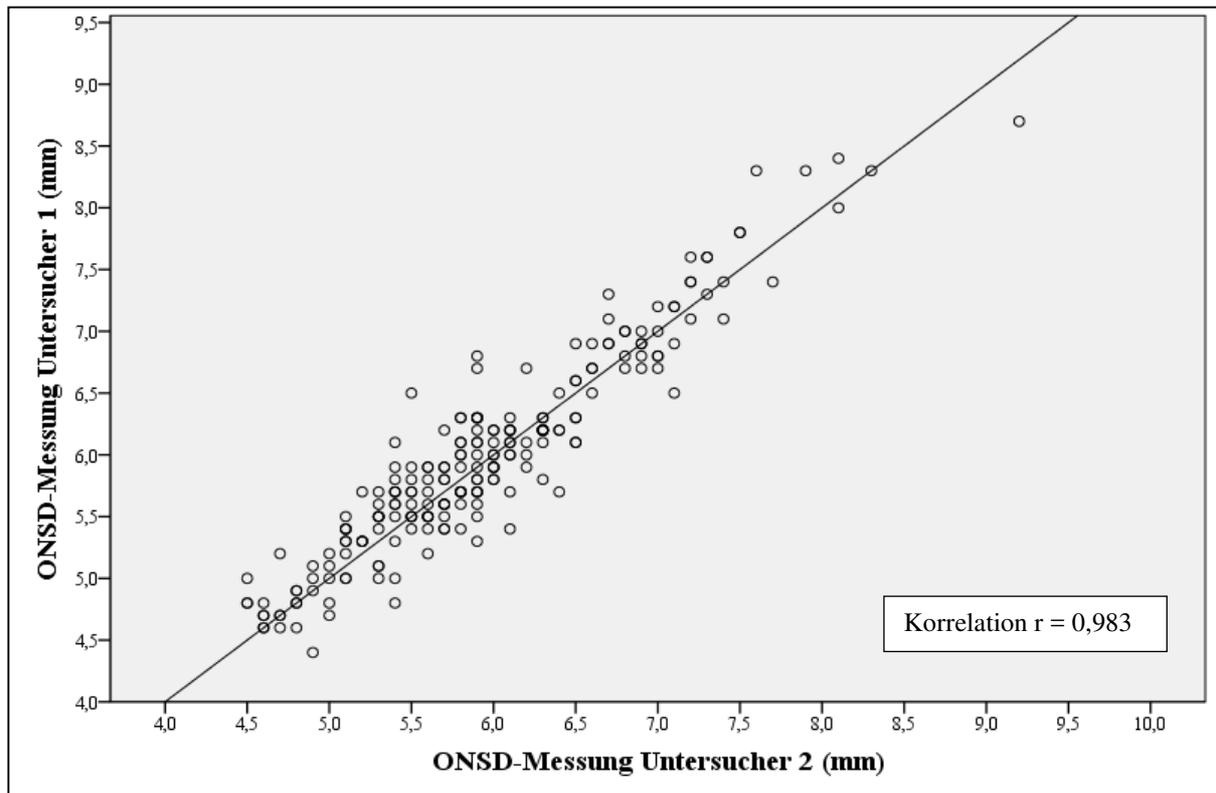


Abbildung 3.02: Korrelation der ONSD-Messergebnisse (mm) der beiden Untersucher 1 und 2. Die Abbildung zeigt einen positiv linearen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen beider Untersucher ($r = 0,983$). Als Orientierung dient die Gerade des optimalen linearen Zusammenhangs ($r = 1,0$).

3.2 Gruppe Hirndruck

Anwendung der Kriterien zur Gruppeneinteilung

Innerhalb der Gruppe Hirndruck sollen Patienten analysiert werden, bei denen mit möglichst hoher Wahrscheinlichkeit Hirndruck zum Zeitpunkt der Sonographie vorlag. Welche Kriterien zur Aufnahme in die Gruppe Hirndruck führten, kann Tabelle 3.04 entnommen werden. Eingeschlossen wurden insgesamt 37 Patienten. Die als Gold-Standard angesehene Methode der invasiven Hirndruckmessung wurde bei 21 Patienten (57 %) durchgeführt. Bei 15 von 21 Patienten erfolgte die Messung direkt (intrakraniell), bei 6 von 21 Patienten indirekt (Lumbalpunktion).

Tabelle 3.04: Anwendung der Kriterien für die Gruppe Hirndruck

Kriterium*	Gruppe Hirndruck (n = 37)	
	Patienten mit invasiver Messung (n = 21, 57 %)	Patienten ohne invasive Messung (n = 16, 43 %)
Invasive Messung	21	0
MRT/ CT + (Doppler ± Funduskopie ± Klinik)	0	14
Doppler + Funduskopie + Klinik	0	2

* Angabe jeweils des Kriteriums mit der größten diagnostischen Relevanz (Invasive Messung > MRT/ CT und (Doppler und/ oder Funduskopie und/ oder Klinik) > Doppler und Funduskopie und Klinik).

Tabelle 3.05 zeigt die im MRT/ CT diagnostizierten Hirndruckzeichen von den 14 Patienten der Gruppe Hirndruck, die keine invasive intrakranielle Messung erhalten hatten, auf.

Tabelle 3.05: MRT/ CT-Zeichen der Patienten ohne invasive Messung in der Gruppe Hirndruck (n =14)

Zisternen verlegt	MLS	Hirnödem	LZS	RF	Hypoxie	Tonsillientiefstand
3	3	9	10	7	3	4

MLS, Mittellinienshift; LZS, Liquorzirkulationsstörung; RF, Raumforderung > 2,5 cm

Die für jeden der 14 Patienten im Einzelnen vorhandenen Befunde können Tabelle 3.06 entnommen werden. Als zusätzliches Kriterium wiesen 8 Patienten (57 %) Hirndruckzeichen in der Funduskopie und 9 Patienten (64 %) eine pathologische dopplersonographische Untersuchung der zerebralen Gefäße auf.

Tabelle 3.06: MRT-Zeichen der einzelnen Patienten ohne invasive Messung in der Gruppe Hirndruck (n =14)

	Zisternen verlegt	MLS	Hirnödem	LZS	RF	Hypoxie	Tonsillentieftand
1	-	-	-	x**	x	-	-
2	-	-	x*	x**	x	-	x
3	x	-	x*	x	-	-	-
4	-	-	x	-	-	x	-
5	-	x	-	x**	x	-	-
6	-	-	x	x	x	-	x
7	-	x	x	x	x	-	
8	x	-	-	x	x	-	x
9	-	-	-	x	-	-	-
10	-	x	x	-	x	-	-
11	x	-	x*	-	-	-	x
12	-	-	-	x	-	-	-
13	-	-	x*	x	-	x	-
14	-	-	x	-	-	x	-

* Patienten mit generalisiertem Hirnödem, ** Patienten mit Hydrozephalus occlusus. MLS, Mittellinienshift; LZS, Liquorzirkulationsstörung; RF, Raumforderung > 2,5 cm. -, nicht nachweisbar; x, nachweisbar.

Bei zwei Patienten konnte Hirndruck eindeutig klinisch sowie in der Funduskopie und der dopplersonographische Untersuchung der zerebralen Gefäße entsprechend der Kriterien festgestellt werden.

Diagnosen

Von den 37 Patienten wurde der Großteil durch Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma (n = 12, 32 %), Tumor (n = 11, 30 %) sowie Hypoxie (n = 7, 19 %) gebildet (siehe Tabelle 3.03). Allen Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma war die Einteilung der Schwere in Grad 3 gemeinsam. Von den 11 Patienten mit Tumor konnte bei sechs Patienten ein supratentorieller und bei drei

Patienten ein infratentorieller Tumor festgestellt werden. Bei einem Patienten wurde ein Plexuspapillom diagnostiziert, welches einen Hydrozephalus internus hypersecretorius zur Folge hatte. Weiterhin wurde ein Patient unter der Diagnose Tumor aufgeführt, der eine raumfordernde Subarachnoidalblutung erlitt. Genaue Diagnosen der Patienten, die unter Hypoxie eingeordnet wurden, waren zwei Patienten mit Z.n. Asystolie, ein Patient mit Z.n. Strangulation, ein Patient mit Near-SIDS, ein Patient mit Hämolytisch-urämischem Syndrom mit neurologischer Beteiligung sowie ein Patient mit dekompenzierter Ahornsirup-Krankheit und multiplen cerebralen Infarkten. Bei 5 Patienten (14 %) konnte eine Idiopathische intrakranielle Hypertension diagnostiziert werden. Unter Sonstige (n = 2, 5 %) wurden ein Patient mit Sinusvenen-Thrombose und ein Patient mit Arnold-Chiari-Malformation und Hydrozephalus internus zusammengefasst.

Statistische Auswertung der Gruppe Hirndruck

Bei der Betrachtung der ONSD-Messergebnisse der Gruppe Hirndruck (siehe Tabelle 3.07) ließ sich bei den zwischen 4,7 mm bis 9,0 mm liegenden Werten ein Median von 6,9 mm bestimmen und ein Mittelwert von 6,6 mm mit einer Standardabweichung von 1,0 mm errechnen. Die Hälfte der Werte entfiel dabei auf einen Bereich zwischen 5,9 mm und 7,3 mm. Mit einer Schiefe in Höhe von - 0,006 lag eine symmetrische Verteilung der Messwerte vor, die sich sowohl bei Durchführung des Kolmogorov-Smirnov-Tests, als auch des Shapiro-Wilk-Tests in Form einer Normalverteilung ($p > 0,05$) bestätigte.

Tabelle 3.07: Statistische Kenngrößen für den ONSD der Patientengruppe Hirndruck

	Gruppe Hirndruck
Anzahl Patienten	37
Mittelwert ± SD*	6,6 ± 1,0
Median*	6,9
Range*	4,7 - 9,0
Erstes - Drittes Quartil*	5,9 - 7,3
95 % Konfidenzintervall*	6,2 - 7,0
Schiefe	- 0,006

* ONSD in (mm). SD, Standardabweichung

Die Gruppe Hirndruck wurde auf Verzerrungen, möglicherweise hervorgerufen durch die Wahl der Einschlusskriterien, untersucht. Bei nicht allen 37 Patienten in der Gruppe Hirndruck war eine invasive intrakranielle Druckmessung indiziert. Diese diagnostische Methode gilt jedoch als derzeit genaueste Methode (Gold-Standard) zur Feststellung von Hirndruck. Bei 21 Patienten (57 %) wurde eine invasive Messung durchgeführt. Es sollte geprüft werden, ob sich die ONSD-Werte der Patienten mit invasiver Messung von denen ohne invasive Messung unterscheiden. Dabei konnte unter Verwendung des t-Testes nach Testung auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test ($p > 0,05$)) kein signifikanter Unterschied errechnet werden ($p = 0,309$). Unter ergänzender Betrachtung der 95 % Konfidenzintervalle in Höhe von 6,2 - 7,2 mm und 5,9 - 6,9 mm kann ein nicht signifikanter Unterschied dahingehend interpretiert werden kann, dass beide Patientengruppen annähernd gleich sind.

3.3 Gruppe kein Hirndruck - mit struktureller ZNS-Pathologie

Es wurden 33 Patienten in diese Gruppe aufgenommen. Bei einem Patienten konnte unter Anwendung einer invasiven intrakraniellen Druckmessung sicher Hirndruck ausgeschlossen werden. Dabei handelte es sich um einen 16 Monate alten Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma Grad 3, bei dem intrakraniell ein Druck von 12 mmHg gemessen werden konnte. Entscheidend für die Aufnahme der anderen 32 Patienten waren ein pathologisches MRT/ CT in Ergänzung mit einer Funduskopie und/ oder einer dopplersonographischen Untersuchung der zerebralen Gefäße, wobei keine der Untersuchungen Hinweis auf Hirndruck ergeben durfte.

Diagnosen:

Die drei häufigsten Diagnosen der Patienten dieser Gruppe (siehe Tabelle 3.03) waren ventilversorgter Hydrozephalus ($n = 9$, 27 %), Schädel-Hirn-Trauma ($n = 8$, 24 %) und Entzündungen des ZNS ($n = 5$, 15 %). Von letztgenannten litten vier Patienten unter Meningitiden und einer unter einer Enzephalopathie im Rahmen einer Mykoplasmeninfektion. Die Schweregrade der Schädel-Hirn-Traumata waren drei Mal SHT Grad 1, drei Mal Grad 2 und zwei Mal Grad 3. Weiterhin konnten bei vier Patienten (12 %) strukturelle ZNS-Pathologien in Folge von Hypoxie festgestellt werden (Z.n. Ertrinkungsunfall, PRES, Z.n. Kammerflimmern). Die Diagnose eines Hirntumors ($n = 4$, 12 %) war in dieser Gruppe deutlich seltener vertreten, als in der Gruppe „Hirndruck“. Unter sonstige Diagnosen ($n = 3$, 9 %) wurden ein ehemaliges Frühgeborenes mit symptomatischer Epilepsie nach Kleinhirnblutung, ein Patienten mit Mediainfarkt bei Transienter zerebraler Arteriopathie und ein Patienten mit zerebraler Vaskulitis

bei small-vessel-disease zusammengefasst. Allen Patienten gemeinsam war, dass zwar Pathologien des ZNS nachweisbar waren, jedoch mit mindestens einer weiteren diagnostischen Methode Hirndruck ausgeschlossen werden konnte.

Statistische Auswertung der Gruppe kein Hirndruck - mit struktureller ZNS-Pathologie

Innerhalb dieser Gruppe (siehe Tabelle 3.08) konnte bei den zwischen 4,7 mm bis 7,3 mm liegenden ONSD-Werten ein Median von 6,0 mm und ein Mittelwert von $5,8 \pm 0,7$ mm errechnet werden. 50 % der Werte entfielen dabei auf einen Bereich zwischen 5,5 mm und 6,3 mm. Mit einer Schiefe in Höhe von - 0,015 lag eine symmetrische Verteilung der Messwerte vor, die sich sowohl bei Durchführung des Kolmogorov-Smirnov-Tests, als auch des Shapiro-Wilk-Tests in Form einer Normalverteilung ($p > 0,05$) bestätigte.

Tabelle 3.08: Statistische Kenngrößen für den ONSD der Gruppe kein Hirndruck - mit struktureller ZNS-Pathologie

	Gruppe kein Hirndruck – mit struktureller ZNS-Pathologie
Anzahl Patienten	33
Mittelwert \pm SD*	$5,8 \pm 0,7$
Median*	6,0
Range*	4,7 – 7,3
Erstes - Drittes Quartil*	5,5 - 6,3
95 % Konfidenzintervall*	5,6 - 6,0
Schiefe	- 0,015

* ONSD in (mm). SD, Standardabweichung

3.4 Gruppe kein Hirndruck – ohne strukturelle ZNS-Pathologie

Insgesamt 43 Patienten wurden anhand der Einschlusskriterien dieser Gruppe zugeteilt. Bei keinem der Patienten erfolgte eine invasive Druckmessung.

Diagnosen:

Über die Hälfte der Patienten dieser Gruppe erhielten die Diagnose einer Migräne (n = 17, 37 %) oder eines Spannungskopfschmerzes (n = 9, 20 %) (siehe Tabelle 3.03). Bei 13 Patienten (28 %), die sich mit erstmaligen Krampfanfällen vorstellten, konnten verschiedene Formen von Epilepsien diagnostiziert werden. Unter Sonstige (n = 4, 13 %) wurden zwei Patienten mit passageren Sehstörungen und zwei Patienten mit Schwindel unklarer Genese aufgeführt.

Statistische Auswertung der Gruppe kein Hirndruck - ohne strukturelle ZNS-Pathologie

Die ONSD-Werte dieser Gruppe nahmen einen Wertebereich zwischen 5,3 mm und 6,9 mm bei einem Median von 5,8 mm und einem Mittelwert von $5,9 \text{ mm} \pm 0,7 \text{ mm}$ ein. 50 % der Werte konnten einem Bereich zwischen 5,6 mm und 6,1 mm zugeordnet werden. Sowohl mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests, als auch mittels Shapiro-Wilk-Tests bestätigte sich eine Normalverteilung ($p > 0,05$). Weitere Kenngrößen können Tabelle 3.09 entnommen werden.

Tabelle 3.09: Statistische Kenngrößen für den ONSD der Gruppe Hirndruck - ohne strukturelle ZNS-Pathologie

	Gruppe kein Hirndruck - ohne strukturelle ZNS-Pathologie
Anzahl Patienten	43
Mittelwert \pm SD*	$5,9 \pm 0,7$
Median*	5,8
Range*	5,3 - 6,9
Erstes - Drittes Quartil*	5,6 - 6,1
95 % Konfidenzintervall*	5,7 - 6,0
Schiefe	0,78

* ONSD in (mm). SD, Standardabweichung

3.5. Vergleich Gruppe Hirndruck/ Normkollektiv

Altersunabhängiger Vergleich

Anhand dieses Gruppenvergleiches sollte überprüft werden, ob ein signifikanter Unterschied der ONSD-Werte der Gruppe Hirndruck im Vergleich zu denen des Normkollektivs dargestellt werden kann oder nicht. Ziel dieses Gruppenvergleiches sollte demnach sein, festzustellen, ob sich mit Hilfe der ONSD-Bestimmung Patienten mit Hirndruck grundsätzlich von gesunden Patienten unterscheiden lassen.

I. Deskriptive und analytische Statistik der Ergebnisse der ONSD-Messungen

Sowohl die Betrachtung der ONSD-Messergebnisse der Gruppe Hirndruck als auch des Normkollektivs (siehe Tabelle 3.10) zeigte eine symmetrische Verteilung im Sinne einer Normalverteilung. Es konnten Wertebereiche der Gruppe Hirndruck zwischen 4,7 mm bis 9,0 mm denen des Normkollektivs zwischen 4,4 mm und 7,0 mm gegenübergestellt werden.

Die Hälfte der Werte in der Gruppe Hirndruck entfiel dabei auf einen Bereich zwischen 5,9 mm und 7,3 mm, wohingegen die Hälfte der ONSD-Werte des Normkollektivs durch einen Bereich zwischen 5,4 mm und 6,2 mm definiert werden konnte. Die ermittelten 95 % Konfidenzintervalle mit 6,2 - 7,0 mm in der Gruppe Hirndruck und 5,7 - 5,9 mm im Normkollektiv verdeutlichen den Trend zu höheren Messwerten in der Gruppe Hirndruck.

Tabelle 3.10: Statistische Kenngrößen für den ONSD der beiden Patientengruppen Hirndruck und Normkollektiv

	Gruppe Hirndruck	Normkollektiv
Anzahl Patienten	37 (26 %)	105 (74 %)
Mittelwert ± SD*	6,6 ± 1,0	5,8 ± 0,6
Median*	6,9	5,9
Range*	4,7 - 9,0	4,4 - 7,0
Erstes - Drittes Quartil*	5,9 - 7,3	5,4 - 6,2
95 % Konfidenzintervall*	6,2 - 7,0	5,7 - 5,9
Schiefe	- 0,006	- 0,238

* ONSD in (mm). SD, Standardabweichung

II. Statistische Signifikanztestung

Da sowohl in der Gruppe Hirndruck als auch im Normkollektiv eine Normalverteilung nachgewiesen werden konnte, wurden im Folgenden zwei normalverteilte, unabhängige Stichproben statistisch ausgewertet. Dementsprechend eignete sich als Testverfahren insbesondere der T-Test, bei dessen Anwendung ein höchst signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen der Gruppe Hirndruck und dem Normkollektiv gezeigt werden konnte.

In Zusammenschau mit den im Vergleich zum Normkollektiv in der Gruppe Hirndruck in einem höheren Wertebereich gelegenen 95 % Konfidenzintervallen (siehe Tabelle 3.10) konnten in diesem Abschnitt signifikant höhere Werte in der Gruppe Hirndruck bewiesen werden.

III. Graphische Darstellung der Ergebnisse der ONSD-Messungen

Mit Hilfe von Abbildung 3.03 werden die Ergebnisse von Abschnitt I. und II. in graphischer Form (Boxplot) zusammengeführt. Die Grafik veranschaulicht nochmals die signifikant höheren ONSD-Werte der Gruppe Hirndruck.

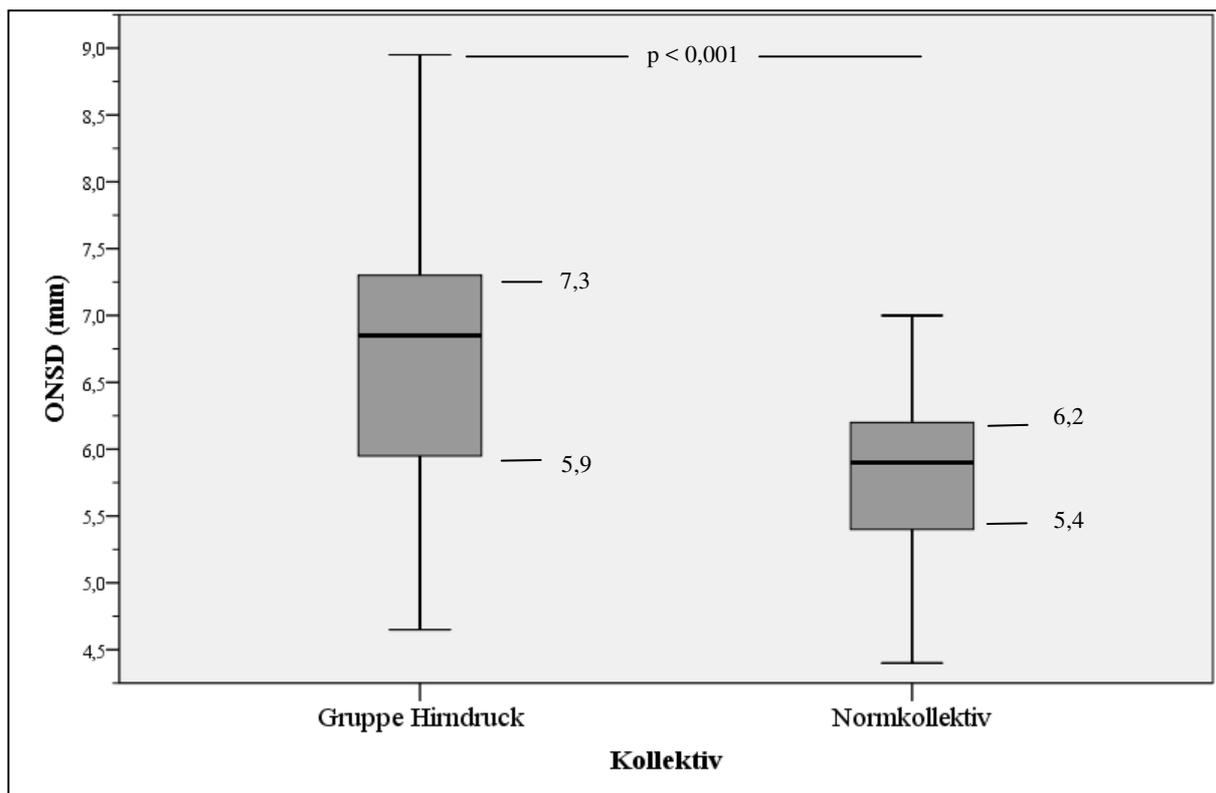


Abbildung 3.03: Graphische Darstellung der Verteilung/ Streuung des ONSD der beiden Patientengruppen Hirndruck und Normkollektiv. Die Abbildung veranschaulicht die signifikant größeren ONSD-Werte der Gruppe Hirndruck im Vergleich zum Normkollektiv ($p < 0,001$).

IV. Zusammenfassung

Patienten mit Hirndruck wiesen beim altersunabhängigen Vergleich signifikant höhere ONSD-Werte als Patienten des Normkollektivs auf.

Vergleich Gruppe „Hirndruck“/ Normkollektiv nach 2 Alterskategorien

Um die Ergebnisse des altersunabhängigen Vergleiches in ihrer klinischen Anwendbarkeit bei Patienten verschiedenen Alters besser zu untersuchen, wurden die beiden Patientengruppen Hirndruck und Normkollektiv im folgenden Abschnitt zunächst in zwei Alterskategorien unterteilt. Es sollte analysiert werden, in welchen Altersbereichen Patienten mit Hirndruck signifikant höhere ONSD-Werte im Vergleich zu gesunden Patienten zeigen.

Deskriptive und analytische Statistik

Alterskategorie 0 - 60 Monate:

Für Patienten jünger als 60 Monate konnten in der Gruppe Hirndruck ONSD-Werte zwischen 4,7 mm und 7,0 mm mit einem Median von 6,0 mm und einem Mittelwert in Höhe von $5,9 \pm 0,8$ mm erhoben werden. Dabei entfielen 50 % der Werte auf ein Intervall von 5,1 mm bis 6,6 mm. Die Hälfte der zwischen 4,4 mm und 6,3 mm gemessenen ONSD-Werte des bis 60 Monate alten Vergleichskollektivs lag in einem Bereich von 4,9 mm bis 5,7 mm mit einem Median von 5,4 mm und einem Mittelwert von $5,3 \pm 0,5$ mm. Mit Hilfe der 95 % Konfidenzintervalle der beiden Gruppen konnte bereits an dieser Stelle ein Trend zu höheren Werten in der Gruppe Hirndruck vermutet werden. Sowohl bei der Gruppe Hirndruck als auch dem Normkollektiv konnte von einer Normalverteilung ausgegangen werden (Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test ($p > 0,05$)). Weitere Kenngrößen können Tabelle 3.11 entnommen werden.

Alterskategorie > 60 Monate:

Die ONSD-Werte der Gruppe Hirndruck im Alter über 60 Monate wiesen einen Wertebereich zwischen 5,8 mm und 9,0 mm auf, wohingegen sich die des Normkollektivs zwischen 4,8 mm und 7,0 mm bewegten. Die Hälfte der Messwerte der Gruppe Hirndruck nahm einen Bereich zwischen 6,6 mm und 7,5 mm ein, wohingegen die Hälfte der Werte des Normkollektivs von einem geringeren, sich nicht überschneidenden Bereich von 5,6 mm bis 6,3 mm gebildet wurde. Das 95 % Konfidenzintervall sowie die größeren ONSD-Mittelwerten der Gruppe Hirndruck ließen ebenfalls signifikant höhere ONSD-Werte in der Gruppe Hirndruck im Vergleich

zum Normkollektiv erwarten. Die Messungen beider Gruppen verhielten sich gemäß einer Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test, $p > 0,05$). Weitere Kenngrößen können Tabelle 3.11 entnommen werden.

Tabelle 3.11: Altersabhängige statistische Kenngrößen für den ONSD der Patientengruppe Hirndruck und des Normkollektivs

	0 - 60 Monate	> 60 Monate
Anzahl Patienten_{HD}	17 (43 %)	20 (20 %)
Anzahl Patienten_{NK}	23 (57 %)	82 (80 %)
Mittelwert_{HD} ± SD_{HD}*	5,9 ± 0,8	7,2 ± 0,8
Mittelwert_{NK} ± SD_{NK}*	5,3 ± 0,5	6,0 ± 0,5
Median_{HD}*	6,0	7,2
Median_{NK}*	5,4	6,0
Range_{HD}*	4,7 – 7,4	5,8 – 9,0
Range_{NK}*	4,4 – 6,3	4,8 – 7,0
Erstes - Drittes Quartil_{HD}*	5,1 - 6,6	6,6 - 7,5
Erstes - Drittes Quartil_{NK}*	4,9 - 5,7	5,6 - 6,3
95 % Konfidenzintervalls_{HD}*	5,5 - 6,3	6,8 - 7,5
95 % Konfidenzintervalls_{NK}*	5,1 - 5,5	5,8 - 6,1
Schiefe_{HD}	0,106	0,323
Schiefe_{NK}	- 0,029	- 0,062

* ONSD in (mm). HD, Gruppe Hirndruck; NK, Normkollektiv; SD Standardabweichung

I. Statistische Signifikanztestungen

Wie bereits einzeln gezeigt wurde, konnte für alle ONSD-Werte der Altersgruppen 0 - 60 Monate bzw. > 60 Monate von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Da zudem zwei voneinander unabhängige Stichproben analysiert werden sollten, wurde im Folgenden der T-Test als geeignetes Testverfahren für die Mittelwertgleichheit angewandt.

Alterskategorie 0 – 60 Monate:

Der anhand der deskriptiven Analyse erkennbare Unterschied zwischen der Gruppe Hirndruck und dem Normkollektiv innerhalb dieser Alterskategorie konnte mit Hilfe der statistischen Testung als signifikant ($p = 0,015$) belegt werden. Demnach sind die ONSD-Werte der Gruppe Hirndruck signifikant größer als die ONSD-Werte des Normkollektivs.

Alterskategorie > 60 Monate:

Die statistische Testung innerhalb der Altersgruppe > 60 Monate bewies einen höchst signifikanten ($p < 0,001$) Unterschied zwischen der Gruppe Hirndruck und dem Normkollektiv. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der deskriptiven Analyse konnte dieser als signifikant höhere Werte in der Gruppe Hirndruck gedeutet werden.

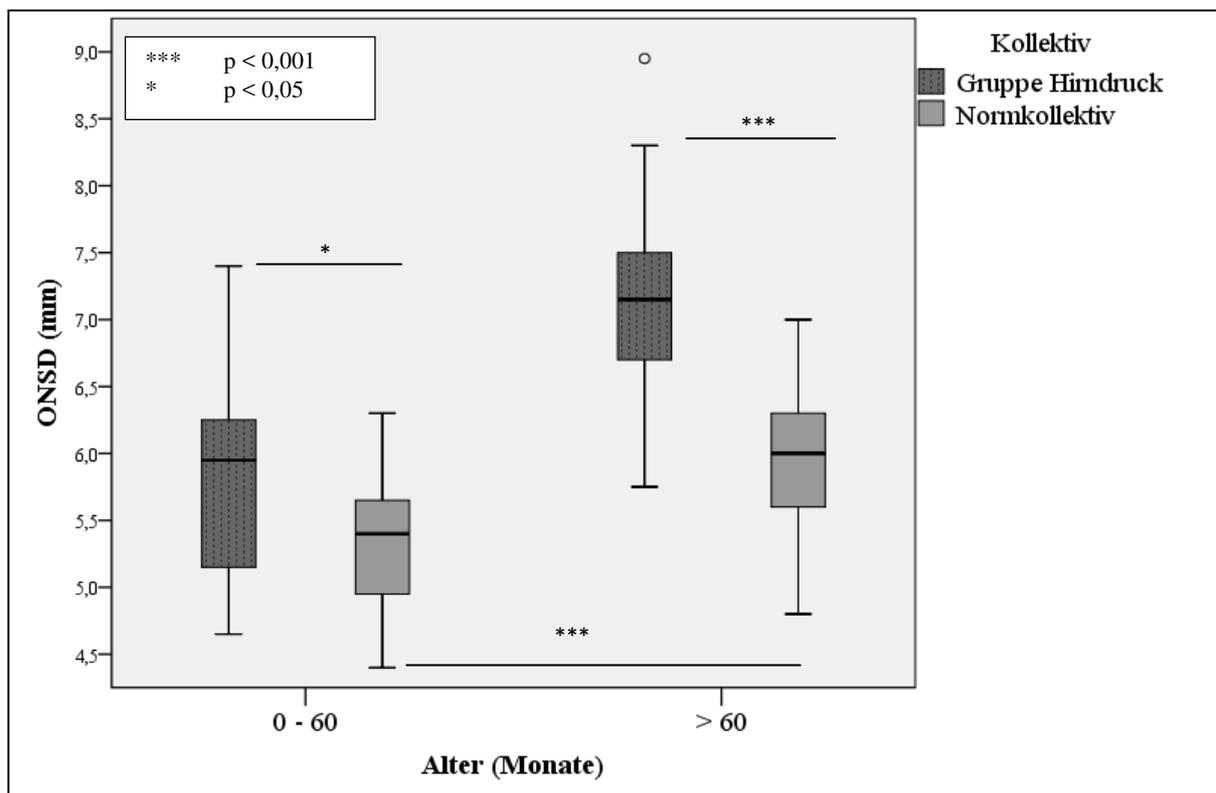
I. Graphische Darstellung

Abbildung 3.04: Darstellung der ONSD-Werte in Form von Boxplots in den Alterskategorien 0 – 60 Monate, > 60 Monate der Gruppe Hirndruck und des Normkollektivs. Die Abbildung verdeutlicht die signifikant größeren ONSD-Werte der Gruppe Hirndruck im Alter 0 – 60 Monate sowie > 60 Jahre im Vergleich zum gleichaltrigen Normkollektiv. Zudem ist der höchst signifikante Unterschied innerhalb des Normkollektivs bis 60 Monate versus über 60 Monate dargestellt.

II. Zusammenfassung

Zusammengefasst konnte in diesem Kapitel gezeigt werden, dass sowohl in der Alterskategorie 0 - 60 Monate als auch in der Alterskategorie > 60 Monate signifikant höhere ONSD-Werte in der Gruppe Hirndruck im Vergleich zum Normkollektiv vorliegen. Insbesondere waren die Werte innerhalb der Alterskategorie > 60 Monate höchst signifikant.

Vergleich Gruppe „Hirndruck“/ Normkollektiv nach 4 Alterskategorien

In dem vorangehenden Abschnitt konnte gezeigt werden, dass sich die Messergebnisse von Patienten mit Hirndruck im Vergleich zu gesunden Patienten im Alter bis 60 Monate sowie älter als 60 Monate unterscheiden. In diesem Abschnitt sollte überprüft werden, ob es innerhalb dieser beiden Altersgruppen weitere altersabhängige Unterschiede gibt. Dafür wurden sowohl die Patienten im Alter bis 60 Monate, als auch die Patienten älter als 60 Monate in jeweils zwei weitere Alterskategorien unterteilt. Es wurde untersucht, ob sich in jeder der vier Alterskategorien Patienten mit Hirndruck von gesunden Patienten anhand der ONSD-Messwerte unterscheiden lassen.

Deskriptive und analytische Statistik

Für jede der Alterskategorien konnte sowohl für die Gruppe Hirndruck, als auch das Normkollektiv eine symmetrische Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test und Shapiro-Wilk-Test nachgewiesen werden.

Alterskategorie 0 – 24 Monate:

Die Messungen des ONSD in der Gruppe Hirndruck innerhalb der Alterskategorie 0 - 24 Monate erstreckten sich zwischen 4,7 mm und 7,4 mm, wobei 50 % der Messungen zwischen 5,0 mm und 6,5 mm lagen. Daraus folgt, dass das Viertel der größten Werte einen Bereich von 6,5 mm bis 7,4 mm (Differenz 0,9 mm) einnahm. Im Vergleich mit dem dazugehörigen Normkollektiv, bei dem die ONSD-Messungen Werte zwischen 4,5 mm und 5,8 mm ergaben und 50 % der Werte zwischen 4,6 mm und 5,5 mm lagen, fiel auf, dass 25 % der größten Werte durch das im Vergleich zur Gruppe Hirndruck kleine Intervall von 5,5 mm bis 5,8 mm (Differenz 0,3 mm) definiert wurden. Zusammengefasst war die Spanne der Intervallgrenzen des größten Viertels in der Gruppe Hirndruck 3 Mal größer, als im Normkollektiv. Zudem ergab die Betrachtung der 95 % Konfidenzintervalle und der Mittelwerte beider Gruppen Hinweise auf einen Trend zu höheren Werten in der Gruppe Hirndruck. Weitere Kenngrößen

können Tabelle 3.12 entnommen werden.

Alterskategorie 25 - 60 Monate:

Innerhalb der Alterskategorie 25 - 60 Monate ergaben die ONSD-Messungen für die Gruppe Hirndruck Werte im Bereich von 4,7 bis 7,0 mm und für das Normkollektiv Werte im Bereich von 4,4 mm bis 7,3 mm. Während sich jedoch beim Normkollektiv 50 % der Werte zwischen 5,0 mm und 5,8 mm befanden, waren 50 % der Werte in der Gruppe Hirndruck innerhalb des sich nicht überschneidenden höheren Bereiches von 5,8 mm bis 6,6 mm zu finden. Aufgrund der bei allen Gruppen gezeigten Normalverteilung, konnte mit Hilfe des Mittelwertes und der Standardabweichung der Bereich abgeschätzt werden, durch den 68 % der Werte in beiden Gruppen definiert sind. Für die Gruppe Hirndruck ergab sich ein solcher Bereich bei einem Mittelwert von 6,1 mm und einer Standardabweichung von 0,7 mm in dem Intervall von 5,4 mm bis 6,8 mm. In Kombination mit der Folgerung (drittes Quartil 6,8 mm), dass ein Viertel der größten Werte der Gruppe Hirndruck zwischen 6,8 mm und 7,0 mm liegen muss, lag die Vermutung nahe, dass der untere Wert des Ranges der Gruppe Hirndruck mit 4,7 mm einen Ausreiser darstellt. Dies unterstrich nochmals den Verdacht von signifikant höheren Werten in der Gruppe Hirndruck. Weitere Kenngrößen sind der Tabelle 3.12 zu entnehmen.

Alterskategorie 61 - 120 Monate:

Wichtige Kenngrößen der Gruppe Hirndruck, wie ein Mittelwert von $7,6 \pm 0,9$ mm und ein Median von 7,4 mm im Vergleich zu einem Mittelwert von $6,0 \pm 0,4$ mm und einem Median von 6,1 mm des Normkollektivs sprachen für höhere Werte in der Gruppe Hirndruck. Zudem umfassten die ONSD-Messungen des Normkollektivs Werte von 5,4 mm bis 7,0 mm, die der Gruppe Hirndruck Werte von 6,6 mm bis 9,0 mm. Es lag daher lediglich eine Überschneidung am unteren Rand der Gruppe Hirndruck zwischen 6,6 mm und 7,0 mm vor. Dieser Unterschied bestätigte sich ebenfalls in der Betrachtung der Quartile, wonach sich die Hälfte der Messwerte des Normkollektivs zwischen 5,7 mm und 6,2 mm und die der Gruppe Hirndruck zwischen 6,8 mm und 8,5 mm befand. Des Weiteren ergab sich im 95 % Konfidenzintervall (6,6 - 8,5 mm) der Gruppe Hirndruck im Vergleich zum 95 % Konfidenzintervall (5,8 - 6,2 mm) des Normkollektivs keine Überschneidung. Dies spricht für höhere Werte in der Gruppe Hirndruck. Weitere Kenngrößen können Tabelle 3.12 entnommen werden.

Alterskategorie > 120 Monate:

Bei den Patienten älter als 120 Monate mit Hirndruck wurden ONSD-Werte von 5,8 bis 8,3

mm erfasst, wobei ein Median von 7,2 mm und ein Mittelwert von $7,0 \pm 0,7$ mm errechnet werden konnte. Im Vergleich dazu ergaben die Messungen des Normkollektivs im Alter über 120 Monate ONSD-Werte zwischen 4,8 und 7,0 mm, mit einem Median von 6,0 mm und einem Mittelwert in Höhe von $5,9 \pm 0,5$ mm. Sowohl hinsichtlich des 95 % Konfidenzintervalls als auch der Grenzen des ersten und dritten Quartils konnten in der Gruppe Hirndruck größere, sich nicht überschneidende Wertebereiche errechnet werden. Daher konnten anhand der deskriptiven Statistik auch in diesem Vergleich signifikant höhere Werte in der Gruppe Hirndruck angenommen werden. Weitere Kenngrößen können Tabelle 3.12 entnommen werden.

Tabelle 3.12: Altersabhängige statistische Kenngrößen für den ONSD der Patientengruppe Hirndruck und des Normkollektivs

	0 - 24 Monate	25 - 60 Monate	61 - 120 Monate	> 120 Monate
Anzahl Patienten_{HD}	9	8	6	14
Anzahl Patienten_{NK}	9	14	22	60
Mittelwert_{HD} ± SD_{HD}*	5,8 ± 0,9	6,1 ± 0,7	7,6 ± 0,9	7,0 ± 0,7
Mittelwert_{NK} ± SD_{NK}*	5,1 ± 0,5	5,4 ± 0,5	6,0 ± 0,4	5,9 ± 0,5
Median_{HD}*	5,6	6,1	7,4	7,2
Median_{NK}*	5,2	5,5	6,1	6,0
Range_{HD}*	4,7 - 7,4	4,7 - 7,0	6,6 - 9,0	5,8 - 8,3
Range_{NK}*	4,5 - 5,8	4,4 - 7,3	5,4 - 7,0	4,8 - 7,0
Erstes - Drittes Quartil_{HD}*	5,0 - 6,5	5,8 - 6,8	6,8 - 8,5	6,3 - 7,5
Erstes - Drittes Quartil_{NK}*	4,6 - 5,5	5,0 - 5,8	5,7 - 6,2	5,5 - 6,3
95 % Konfidenzintervall_{HD}*	5,0 - 6,5	5,5 - 6,7	6,6 - 8,5	6,6 - 7,4
95 % Konfidenzintervall_{NK}*	4,8 - 5,5	5,1 - 5,7	5,8 - 6,2	5,8 - 6,1
Schiefe_{HD}	0,754	- 0,750	0,572	- 0,224
Schiefe_{NK}	- 0,223	- 0,165	0,588	- 0,94

* ONSD in (mm). HD, Gruppe Hirndruck; NK, Normkollektiv; SD, Standardabweichung

I. Statistische Signifikanztestungen

Wie im I. Abschnitt bereits einzeln gezeigt wurde, konnte für alle ONSD-Werte der verschiedenen Alterskategorien von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Da bei der Untersuchung zudem zwei unabhängige Stichproben analysiert wurden, wurde im Folgenden der T-Test als geeignetes Testverfahren für die Mittelwertgleichheit angewandt.

Alterskategorie 0 - 24 Monate:

Bei Anwendung des T-Tests auf diese Patientengruppe ergab sich unter Anwendung des definierten Signifikanzniveaus von 0,05 mit einem $p = 0,101$ kein signifikanter Unterschied zwischen den ONSD-Werten der Gruppe Hirndruck und dem Normkollektiv. Folglich lagen die Messwerte der Gruppe Hirndruck im Alter bis 24 Monate, trotz der in Abschnitt I gezeigten Tendenz, nicht signifikant höher als im Normkollektiv.

Alterskategorie 25 - 60 Monate:

Unter Anwendung des T-Tests konnte ein signifikanter Unterschied ($p = 0,047$) zwischen den ONSD-Werten der Gruppe Hirndruck und dem Normkollektiv gezeigt werden. Anhand der Ausführungen von Abschnitt I konnte dieser Unterschied als signifikant höhere Werte in der Gruppe Hirndruck interpretiert werden.

Alterskategorie 61 - 120 Monate:

Auch innerhalb dieses Vergleiches zwischen der Gruppe Hirndruck und dem Normkollektiv bestätigt sich in der statistischen Testung zwischen beiden Gruppen ein höchst signifikanter Unterschied ($p < 0,001$), der anhand der deskriptiven Statistik als signifikant höhere Werte in der Gruppe Hirndruck zu werten war.

Alterskategorie > 120 Monate:

Bei den ONSD-Messungen der Patienten > 120 Monate konnte mit einem $p < 0,001$ ebenfalls ein höchst signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe Hirndruck und dem Normkollektiv nachgewiesen werden. Gleichmaßen wie in den anderen Alterskategorien ist der Unterschied entsprechend der Ausführungen Abschnitt I im Sinne von signifikant höheren Werten in der Gruppe Hirndruck zu verstehen.

Anmerkung: Beim isolierten Vergleich der ONSD-Werte des Normkollektivs in der Alterskategorie 0 - 24 Monate mit der Alterskategorie 25 - 60 Monate konnte mit einem $p =$

0,195 kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Dies galt besonders auch für den Vergleich der Alterskategorie 61 - 120 Monate mit der Alterskategorie > 120 Monate ($p = 0,495$). Hingegen bestand mit einem $p = 0,001$ ein sehr signifikanter Unterschied zwischen der Alterskategorie 25 - 60 Monate und der Alterskategorie 61 - 120 Monate. Dieser Unterschied ist als signifikant höhere Werte in der Alterskategorie 61 - 120 Monate zu verstehen. Die ONSD-Werte von Patienten > 60 Monate waren demnach signifikant größer als bei Patienten < 60 Monate. Ab einem Alter von > 60 Monate bis zum Erwachsenenalter nahmen die ONSD-Werte von Gesunden nicht mehr signifikant zu.

II. Graphische Darstellung

Abbildung 3.05 soll die Ergebnisse von Abschnitt I -II in graphischer Form in Form von Boxplots darstellen und die sich aus diesem Gruppenvergleich ergebende Schlussfolgerung veranschaulichen. Die signifikant höheren ONSD-Werte der Gruppe Hirndruck in den Alterskategorien 25 – 60 Monate, 61 – 120 Monate und > 120 Monate werden graphisch nachvollziehbar.

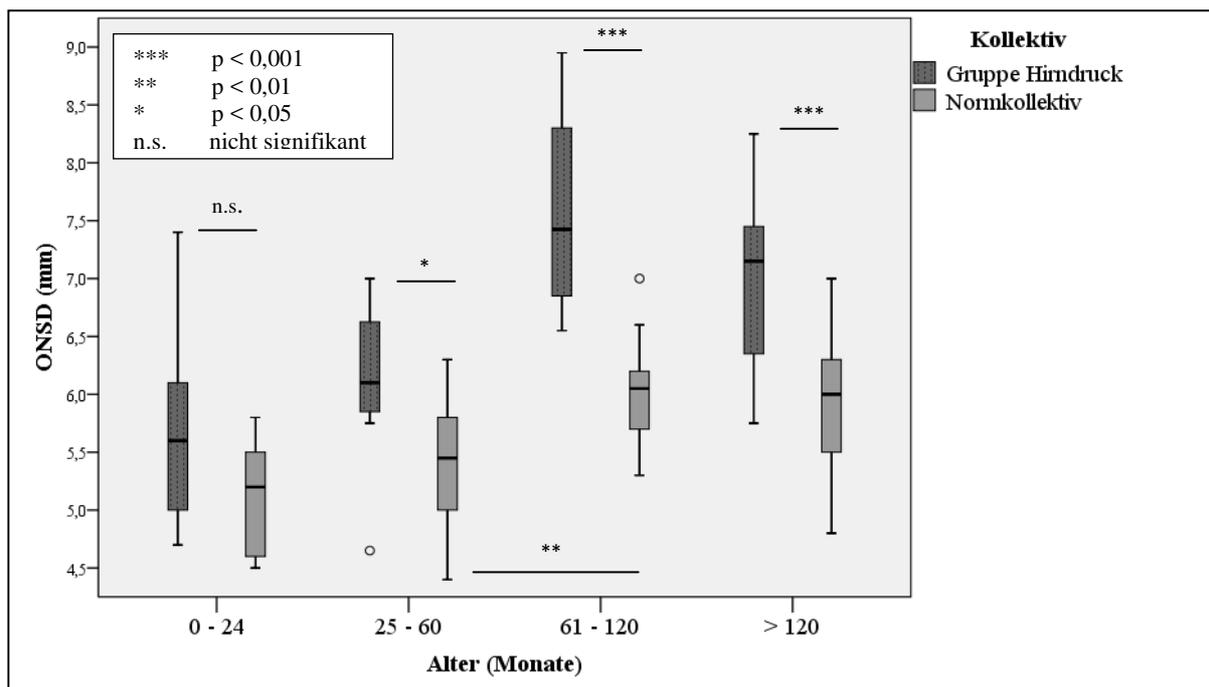


Abbildung 3.05: Darstellung des in den verschiedenen Alterskategorien gemessenen ONSD in der Gruppe Hirndruck im Vergleich zum Normkollektiv. Die Abbildung illustriert die signifikant höheren Werte in der Gruppe Hirndruck in den Alterskategorien 25 - 60 Monate, 61 - 120 Monate, >120 Monate. Der Vergleich innerhalb der Alterskategorie 0 - 24 Monate ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,101$). Die isolierte Signifikanztestung innerhalb des Normkollektivs zeigte einen hoch signifikanten Unterschied zwischen 25-60 Monate und 61-120 Monate.

III. Zusammenfassung

Zusammengefasst zeigten sich, bis auf den Vergleich innerhalb der Alterskategorie 0 - 24 Monate, in allen anderen Alterskategorien signifikant höhere Werte der ONSD-Messungen in der Gruppe Hirndruck im Vergleich zu denen des Normkollektivs.

3.6 Vergleich Gruppe Hirndruck/ Gruppen kein Hirndruck – ohne und mit strukturelle(r) ZNS-Pathologie

In diesem Abschnitt sollte herausgearbeitet werden, ob die Methode dabei helfen kann, Patienten mit Hirndruck von Patienten ohne Hirndruck zu unterscheiden oder nicht. Den Patienten ohne Hirndruck war gemeinsam, dass klinisch der V.a. Hirndruck bestand. Es fand eine Unterteilung statt, ob bei den Patienten ohne Hirndruck strukturelle Pathologien des ZNS vorlagen oder nicht.

Da in der Gruppe kein Hirndruck - ohne strukturelle ZNS-Pathologie nur ein Patient im Alter bis 60 Monate und in der Gruppe kein Hirndruck- mit struktureller ZNS-Pathologie nur drei Patienten im Alter bis 60 Monate untersucht wurden, wurden im Folgenden nur Patienten älter als 60 Monate miteinander verglichen.

I. Deskriptive und analytische Statistiken

Hirndruck vs. Kein Hirndruck - ohne strukturelle ZNS-Pathologie

Wie aus Tabelle 3.13 ersichtlich, wurden in der Gruppe kein Hirndruck - ohne strukturelle ZNS-Pathologie Werte zwischen 5,3 und 6,9 mm mit einem Median von 5,8 mm und einem Mittelwert von 5,9 mm erhoben. Sowohl der jeweilige Wertebereich, der die Hälfte der Messwerte (erstes bis drittes Quartil) einnimmt, als auch die 95 % Konfidenzintervalle der beiden Gruppen konnten stets in der Gruppe Hirndruck als höher und sich nicht überschneidend definiert werden. In beiden Gruppen zeigte sich eine Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test ($p > 0,05$)). Weitere Kenngrößen können Tabelle 3.13 entnommen werden.

Hirndruck vs. Kein Hirndruck - mit struktureller ZNS-Pathologie

Auch beim Gruppenvergleich der Gruppe Hirndruck zu Patienten ohne Hirndruck mit struktureller ZNS-Pathologie konnten bereits bei Betrachtung der deskriptiven Statistik signifikant höhere ONSD-Werte in der Gruppe Hirndruck angenommen werden (siehe Tabelle 3.13). So ließen sich jeweils 50 % der Messwerte einem sich deutlich nicht überschneidenden Intervall

von 6,6 - 7,5 mm zu 5,5 - 6,3 mm zuordnen. Weiterhin ließ der Vergleich der sich nicht überschneidenden 95 % Konfidenzintervalle auf höhere Werte in der Gruppe Hirndruck schließen. Innerhalb beider Gruppen lag eine symmetrische Normalverteilung vor. Weitere Kenngrößen können Tabelle 3.13 entnommen werden.

Tabelle 3.13: Statistische Kenngrößen der Gruppe Hirndruck und der Gruppen kein Hirndruck- ohne/ mit struktureller ZNS-Pathologie, jeweils im Alter > 60 Monate

	Gruppe Hirndruck	Gruppe kein Hirndruck- ohne strukturelle ZNS- Pathologie	Gruppe kein Hirndruck- mit struktureller ZNS- Pathologie
Anzahl Patienten	20	43	30
Mittelwert ± SD*	7,2 ± 0,8	5,9 ± 0,7	5,9 ± 0,7
Median*	7,2	5,8	6,0
Range*	5,8 - 9,0	5,3 - 6,9	4,7 - 7,3
Erstes - Drittes Quartil*	6,6 - 7,5	5,6 - 6,1	5,5 - 6,3
95 % Konfidenzintervalls*	6,8 - 7,5	5,7 - 6,0	5,6 - 6,1
Schiefe	0,323	0,764	- 0,150

* ONSD in (mm). SD, Standardabweichung

II. Statistische Signifikanztestungen

Hirndruck vs. Kein Hirndruck - ohne strukturelle ZNS-Pathologie

Da in den beiden hier zu vergleichenden Gruppen jeweils eine Normalverteilung bei zwei unabhängig untersuchten Stichproben vorlag, wurde die statistische Testung unter Verwendung des T-Testes durchgeführt. Es konnte ein höchst signifikanter ($p < 0,001$) Unterschied mit höheren Werten (deskriptive Statistik) in der Gruppe Hirndruck nachgewiesen werden.

Hirndruck vs. Kein Hirndruck - mit struktureller ZNS-Pathologie

Bei der statistischen Signifikanztestung unter Anwendung des T-Tests bestätigte sich ein höchst signifikanter ($p < 0,001$) Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen. In diesem Gruppenvergleich konnten demnach signifikant höhere ONSD-Werte in der Gruppe

Hirndruck bewiesen werden.

III. Graphische Darstellungen

Hirndruck vs. Kein Hirndruck - ohne strukturelle ZNS-Pathologie

Abbildung 3.06 veranschaulicht graphisch die höchst signifikant höheren ONSD-Werte der Gruppe Hirndruck im Vergleich zur Gruppe kein Hirndruck - ohne strukturelle ZNS-Pathologie.

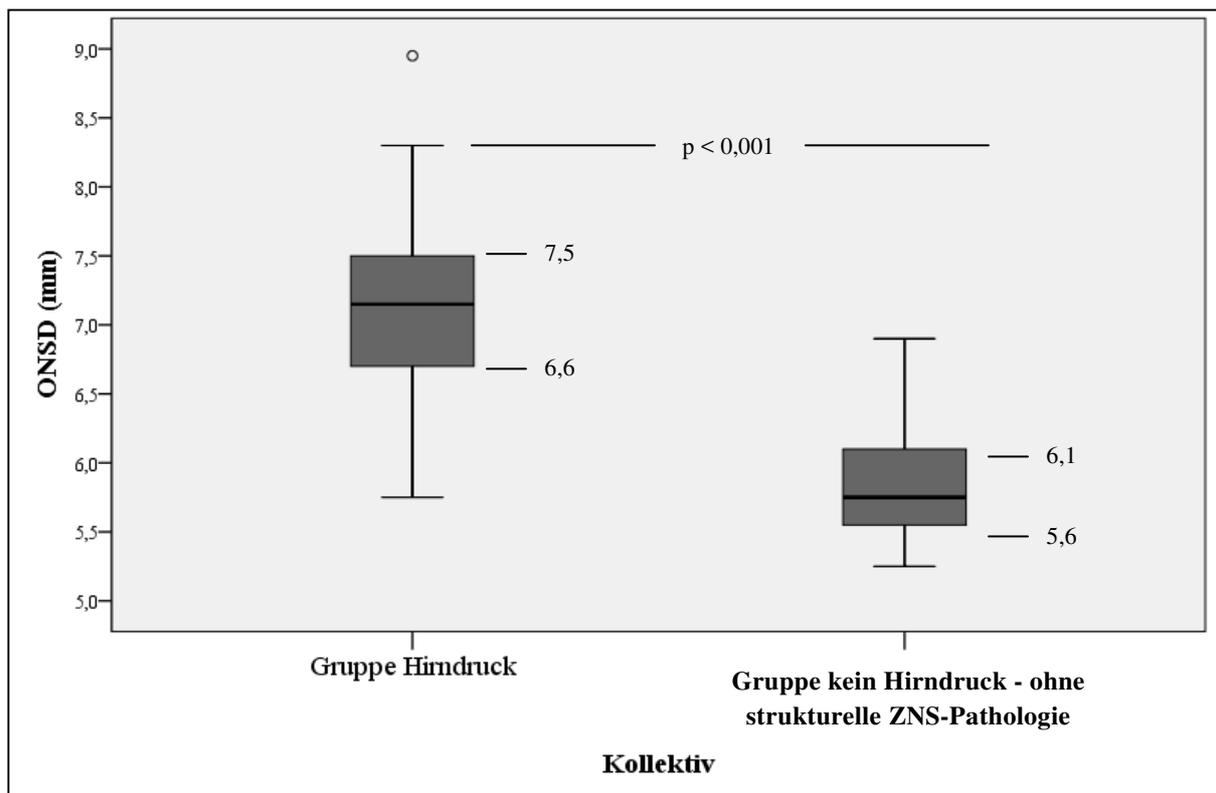


Abbildung 3.06: Graphische Darstellung der Verteilung/ Streuung des ONSD (mm) der beiden Patientengruppen Hirndruck und Kein Hirndruck - ohne strukturelle ZNS-Pathologie (jeweils im Alter > 60 Monate). Die Abbildung veranschaulicht die höchst signifikant ($p < 0,001$) höhere ONSD-Werte der Gruppe Hirndruck im Vergleich zur Gruppe kein Hirndruck – ohne strukturelle ZNS-Pathologie.

Hirndruck vs. Kein Hirndruck - mit struktureller ZNS-Pathologie

Insbesondere bei Betrachtung der Grenzen der Boxplots verdeutlicht sich graphisch der höchst signifikante Unterschied zwischen den beiden analysierten Gruppen (siehe Abbildung 3.07).

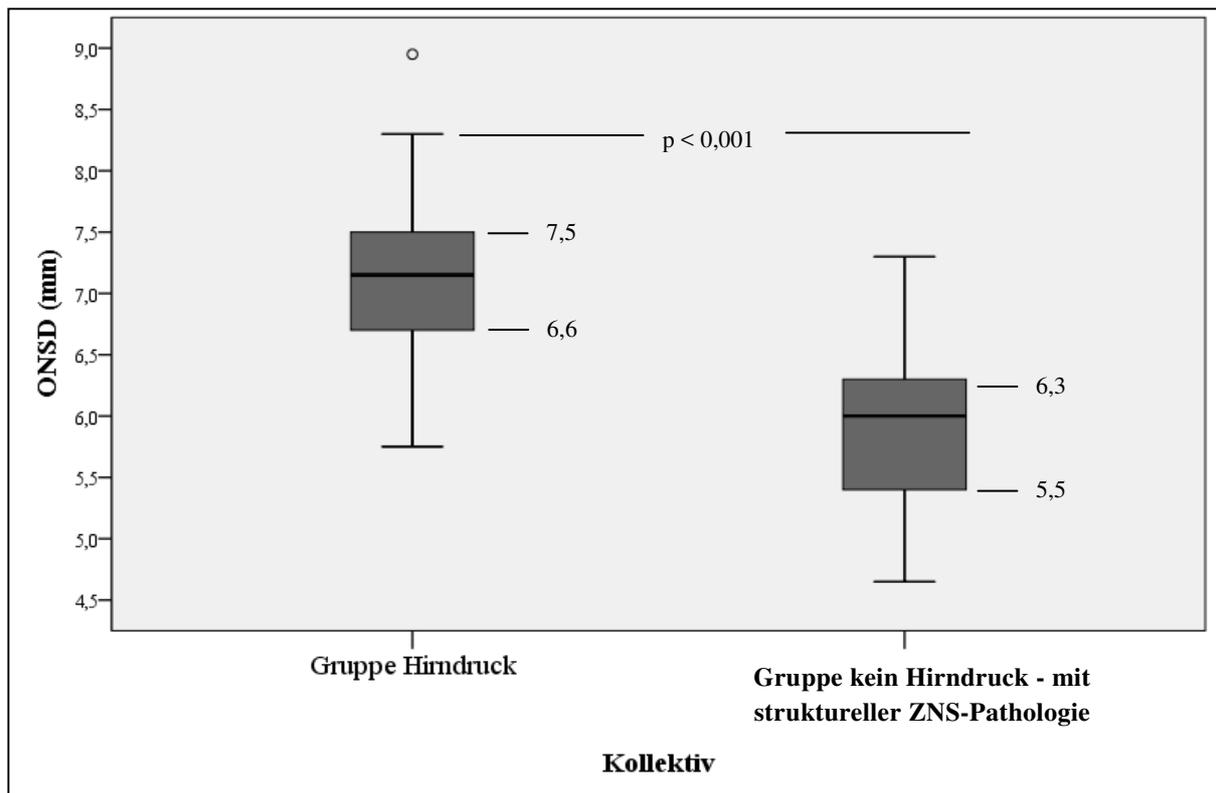


Abbildung 3.07: Graphische Darstellung der Verteilung/ Streuung des ONSD (mm) der beiden Patientengruppen Hirndruck und Kein Hirndruck - mit struktureller ZNS-Pathologie (jeweils im Alter > 60 Monate). Die Abbildung veranschaulicht die höchst signifikant ($p < 0,001$) größeren ONSD-Werte der Gruppe Hirndruck im Vergleich zur Gruppe kein Hirndruck mit struktureller ZNS-Pathologie.

Zusammenfassung

In diesem Abschnitt konnte gezeigt werden, dass sich Patienten mit Hirndruck von Patienten, bei denen lediglich der Verdacht auf Hirndruck bestand, unter Anwendung der ONSD-Messungen unterscheiden ließen. Es konnte ebenfalls gefolgert werden, dass die ONSD-Messung auch dann Patienten mit Hirndruck von Patienten ohne Hirndruck unterscheiden kann, wenn Pathologien des ZNS (möglicher Confounder) vorliegen.

Anmerkung: Die ONSD-Werte der beiden Gruppen ohne Hirndruck mit und ohne strukturelle ZNS-Pathologie sind nicht statistisch signifikant verschieden ($p = 0,879$). Patienten mit strukturellen ZNS-Pathologien haben daher keine signifikant höheren ONSD-Werte als Patienten ohne ZNS-Pathologien.

3.7 Patienten mit Idiopathischer Intrakranieller Hypertension innerhalb der Gruppe Hirndruck

Innerhalb der Gruppe Hirndruck soll die Patientengruppe mit der Diagnose einer Idiopathischen Intrakraniellen Hypertension (IIH), auch Pseudotumor cerebri (PTC) genannt, geson-

dert beurteilt werden. Eine Beschreibung dieser Erkrankung ist in Kapitel 1.1 erfolgt. Der Vergleich der Patienten mit der Diagnose einer Idiopathischen Intrakraniellen Hypertension ($n = 5$, 14 %) innerhalb der Gruppe Hirndruck ($n = 37$) unter Verwendung des t-Testes ergab signifikant höhere ONSD-Werte bei Patienten mit IIH ($p = 0,001$) (siehe Abbildung 3.08). Zudem konnte bei allen Patienten mit IIH Stauungspapillen und Pseudozysten nachgewiesen werden. ONSD-Werte der Patienten mit IIH bewegten sich zwischen 7,0 - 7,5 mm mit einem Median und Mittelwert von 7,3 mm und einer Standardabweichung von 0,2 mm. Dabei waren die Grenzen von Range und 95 % Konfidenzintervall identisch.

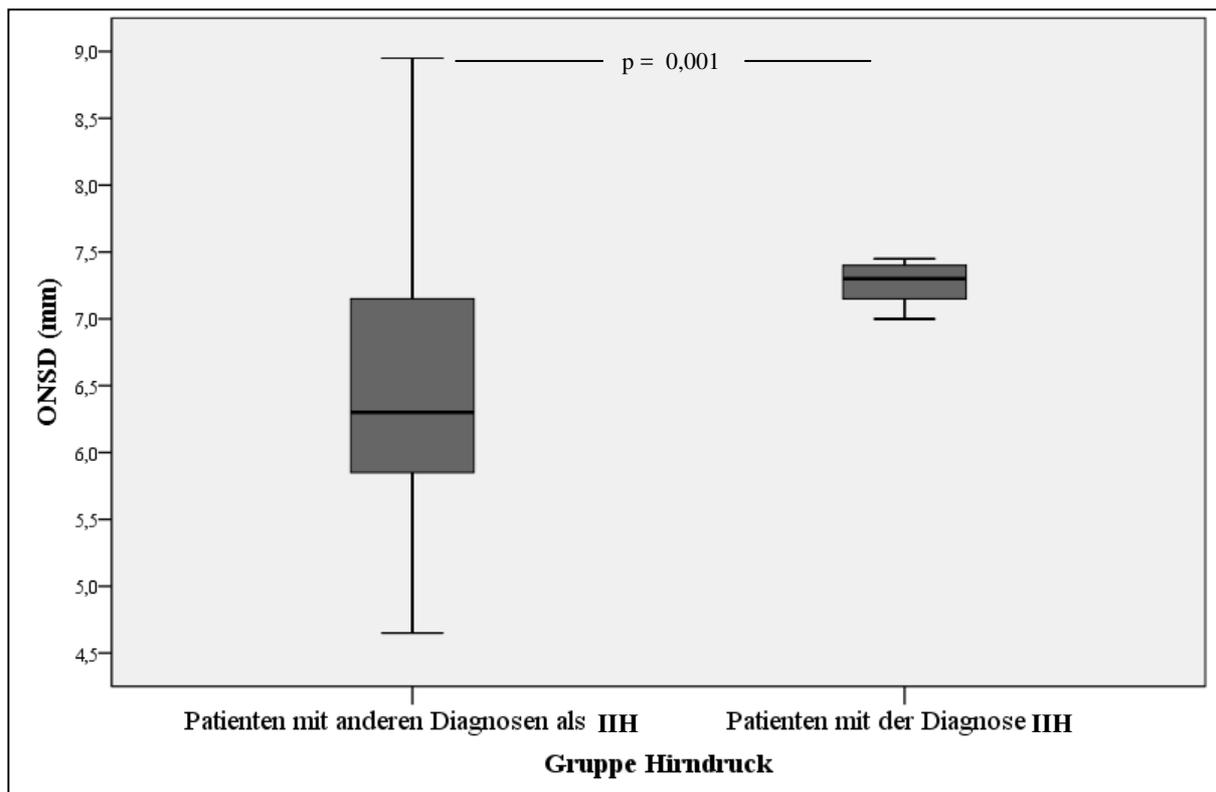


Abbildung 3.08: Graphische Darstellung der Verteilung der ONSD-Werte innerhalb der Gruppe Hirndruck unterschieden nach der Diagnose Idiopathisch Intrakranielle Hypertension (IIH). Patienten mit der Diagnose IIH unterscheiden sich hoch signifikant ($p = 0,001$) von Patienten mit anderen Diagnosen als IIH.

Es fällt auf, dass die Patienten mit IIH innerhalb der Gruppe Hirndruck sehr hohe ONSD-Werte aufwiesen. Die Gruppe Hirndruck wurde daher gesondert unter Ausschluss der Patienten mit IIH den anderen untersuchten Gruppen dieser Studie gegenübergestellt. Damit sollte ausgeschlossen werden, dass die Signifikanz höherer Werte in der Gruppe Hirndruck auf der Hinzunahme der Patienten mit IIH beruht. Der Vergleich der Gruppe Hirndruck unter Ausschluss der Patienten mit IIH war in allen Gruppen hoch signifikant (Gruppe Hirndruck ver-

sus Normkollektiv ($p = 0,001$), versus Kein Hirndruck- ohne strukturelle ZNS-Pathologie ($p = 0,003$) und versus Kein Hirndruck - mit struktureller ZNS-Pathologie ($p = 0,004$)).

Die ONSD-Werte der Patienten anderer Diagnosen als IIH der Gruppe Hirndruck, d.h. mit Hypoxie ($p = 0,291$), Schädel-Hirn-Trauma ($p = 0,090$) und Tumor ($P = 0,133$) unterschieden sich jeweils nicht signifikant voneinander.

Patienten mit IIH scheinen daher besonders hohe ONSD-Werte zu haben, stellen jedoch in der Auswertung keinen Bias dar.

3.8 ONSD, Pseudozysten und Stauungspapillen als diagnostisches Testverfahren

3.8.1 Perzentilen (ONSD)

Im Folgenden sollen die Gruppe kein Hirndruck - ohne strukturelle ZNS-Pathologie und die Gruppe kein Hirndruck - mit struktureller ZNS-Pathologie als eine Gruppe „Kein Hirndruck“ zusammengefasst werden. In Kapitel 3.6 errechnete sich statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Es wurden Perzentilen des ONSD für die Patienten der Gruppe „Kein Hirndruck“ im Alter > 60 Monate errechnet. Diese wurden den ebenfalls errechneten Perzentilen eines Normkollektivs gegenübergestellt. Hierbei konnten vergleichbare Ergebnisse der Perzentilen beobachtet werden. So zeigte sich die 90. Perzentile innerhalb dieses Vergleiches lediglich zu 0,1 mm different und die 95. Perzentile definierte sich in beiden Kollektiven bei 6,8 mm. Die Ergebnisse können Tabelle 3.14 entnommen werden.

Anmerkung: Als Vergleichskollektiv diente das bereits in einer vorangehenden Studie erstellte Normkollektiv (Kapitel 2.2).

Tabelle 3.14: Perzentilen zu den Ergebnissen der ONSD-Messung (Gruppe kein Hirndruck vs. Normkollektiv)

Perzentile ONSD							
	5	10	25	50	75	90	95
Gruppe kein Hirndruck	4,9 mm	5,3 mm	5,6 mm	5,9 mm	6,2 mm	6,5 mm	6,8 mm
Normkollektiv	5,2 mm	5,3 mm	5,6 mm	6,0 mm	6,3 mm	6,6 mm	6,8 mm
Differenz	0,3 mm	0,0 mm	0,0 mm	0,1 mm	0,1 mm	0,1 mm	0,0 mm

Die Angaben beziehen sich jeweils auf ein Alter > 60 Monate.

Schlussfolgerung:

In den vorangehenden Kapiteln konnte gezeigt werden, dass sich die Gruppe Hirndruck signifikant von den anderen Gruppen (Normkollektiv, Gruppen Kein Hirndruck) unterschied (Kapitel 3.5-3.6). Anhand des Vergleichs der Perzentilen des Normkollektivs zur Gruppe „Kein Hirndruck“ konnte gezeigt werden, dass die ONSD-Werte beider Kollektive annähernd gleich sind. Das heißt, sowohl gesunde Patienten, als auch Patienten mit Hirndruck-Symptomen und zum Teil strukturellen ZNS-Pathologien wiesen annähernd gleiche ONSD-Werte auf. Lediglich bei Hirndruck nahm der ONSD höhere Wertebereiche an. Daher kann mit der ONSD-Messung Hirndruck erkannt werden.

3.8.2 Pseudozysten und Stauungspapillen

In der Gruppe Hirndruck wurden bei 65 % der Patienten Pseudozysten und bei 70 % Stauungspapillen nachgewiesen. In den Gruppen kein Hirndruck mit und ohne strukturelle ZNS-Pathologien wiesen lediglich 12 % der Patienten Pseudozysten und 15 % bzw. 9 % Stauungspapillen auf (siehe Tabelle 3.15). Das Vorkommen von Pseudozysten und Stauungspapillen unterschied sich für die Gruppen ohne Hirndruck- mit/ ohne strukturelle(r) ZNS-Pathologie jeweils hoch signifikant von der Gruppe Hirndruck ($p < 0,001$).

Tabelle 3.15: Vorkommen von Pseudozysten und Stauungspapillen im altersunabhängigen Gruppenvergleich

	Hirndruck n = 37	Kein Hirndruck - mit struktureller ZNS- Pathologie n = 33	Kein Hirndruck - ohne strukturelle ZNS- Pathologie n = 43
Pseudozysten	24 (65 %)	4 (12 %)	5 (12 %)
Stauungspapillen	26 (70 %)	5 (15 %)	4 (9 %)

Schlussfolgerung:

Bei Patienten mit Hirndruck kommen signifikant häufiger Stauungspapillen und Pseudozysten vor.

3.8.3 ONSD-Werte bei Patienten mit/ ohne Pseudozysten

In diesem Vergleich wurden die ONSD-Messergebnisse aller Patienten mit Pathologien im

Alter > 60 Monate (Gruppe Hirndruck, Gruppen kein Hirndruck – mit und ohne strukturelle ZNS-Pathologie, n = 92) hinsichtlich des Auftretens von Pseudozysten untersucht. Während bei Patienten ohne Pseudozysten ONSD-Werte mit einem Mittelwert von 5,9 mm und einer Standardabweichung von 0,5 mm beobachtet werden konnten, ließen sich bei Patienten mit Pseudozysten ONSD-Werte mit einem höheren Mittelwert von 7,0 mm und einer Standardabweichung von 0,8 mm nachweisen. Unter Berücksichtigung des 95 % Konfidenzintervalls bei Patienten ohne Pseudozysten (5,7 - 6,0 mm) im Vergleich zu dem der Patienten mit Pseudozysten (6,6 - 7,3 mm) konnten signifikant höhere ONSD-Werte bei Patienten mit Pseudozysten angenommen werden (siehe Tabelle 3.16). Dies bestätigte sich nach Berechnung der statistischen Signifikanz unter Anwendung des t-Tests ($p < 0,001$). Zur graphischen Veranschaulichung dient Abbildung 3.09.

Schlussfolgerung:

Das Vorhandensein von Pseudozysten lässt auf erhöhte ONSD-Werte schließen.

Tabelle 3.16: Statistische Kenngrößen der ONSD-Werte der Patienten mit Pseudozysten im Vergleich zu den Patienten ohne Pseudozysten, jeweils im Alter > 60 Monate

	Pseudozysten	Keine Pseudozysten
Anzahl Patienten	24 (26 %)	68 (74 %)
Mittelwert ± SD*	7,0 ± 0,8	5,9 ± 0,5
Median*	6,9	5,9
Range*	5,5 - 9,0	4,7 - 7,5
Erstes - Drittes Quartil*	6,4 - 7,4	5,6 - 6,1
95 % Konfidenzintervall*	6,6 - 7,3	5,7 - 6,0
Schiefe	0,379	0,357

* ONSD in (mm). SD, Standardabweichung

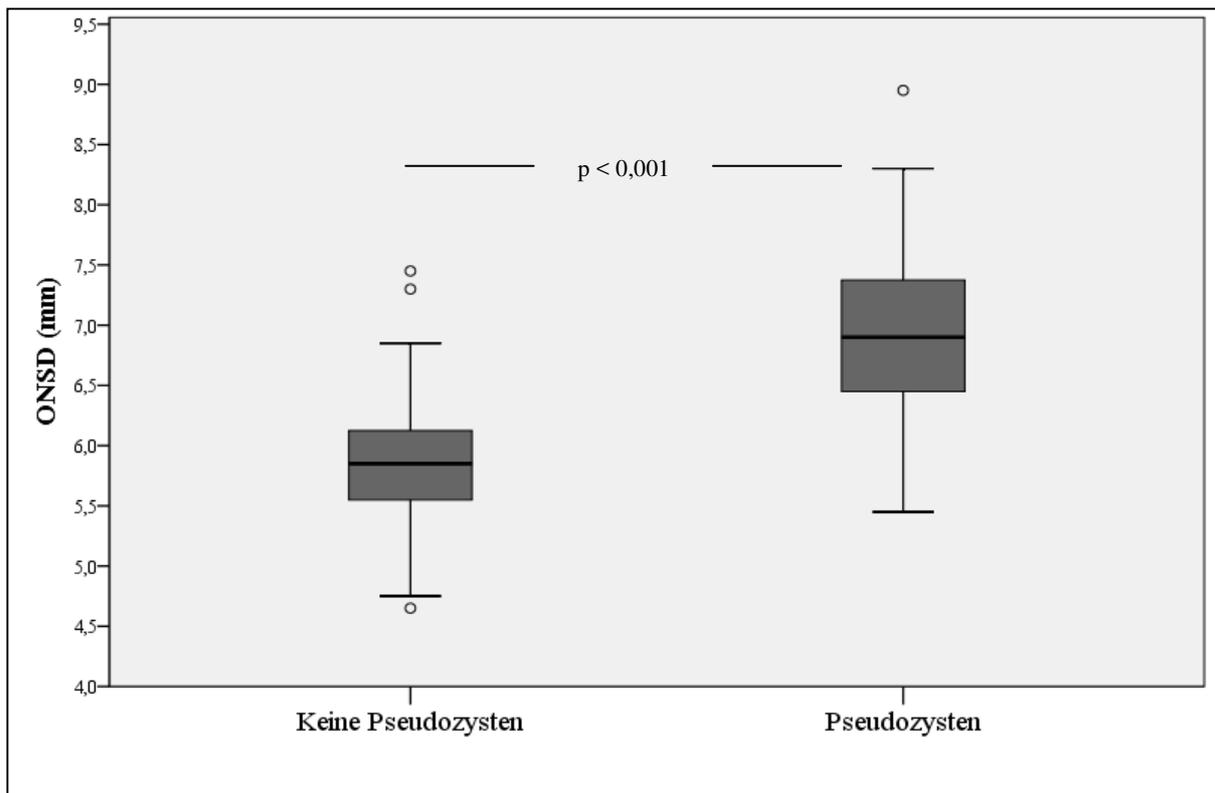


Abbildung 3.09: Graphische Darstellung der Verteilung/ Streuung des ONSD (mm) der Patienten ohne Pseudozysten im Vergleich zu den Patienten mit Pseudozysten, jeweils im Alter > 60 Monate. Die Abbildung zeigt die höchst signifikant ($p < 0,001$) größeren ONSD-Werte der Patienten mit Pseudozysten.

3.8.4 ROC-Analyse der ONSD-Messung

Um die Güte des diagnostischen Tests der ONSD-Messung herauszuarbeiten, wurde anhand der Daten der jeweils > 60 Monate alten Patienten der Gruppe Hirndruck ($n = 20$) im Vergleich zu den Gruppen ohne Hirndruck mit/ ohne strukturelle(r) ZNS-Pathologie ($n = 30 + 42 = 72$), eine ROC-Analyse durchgeführt. Wie aus Abbildung 3.10 ersichtlich, ergab sich dabei eine nahe bei 1 liegende Fläche unter der ROC-Kurve von 0,919 (95 % Konfidenzintervall 0,847 - 0,991). Demnach ließ sich die Güte der ONSD-Messung als diagnostischer Test auf Hirndruck mit einem Wert abbilden, der einer hervorragenden Diskrimination entspricht.

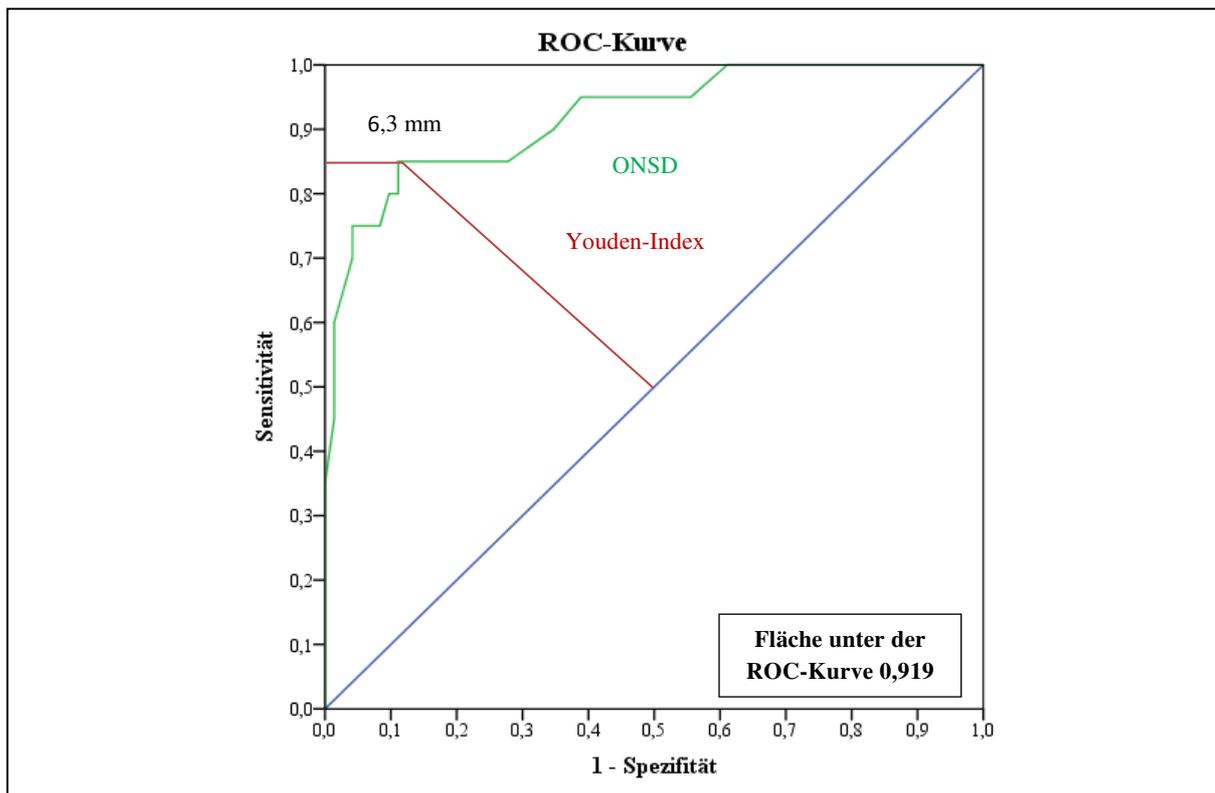


Abbildung 3.10: ROC-Kurve für die sonographische Methode der ONSD-Messung bei Patienten > 60 Monate. Die Genauigkeit der ONSD-Messung als diagnostischer Test auf Hirndruck ergibt eine nahe bei 1 liegende Fläche unter der ROC-Kurve von 0,919. Ein optimaler cut-off-Wert berechnet sich durch den Youden-Index als der am weitesten von der Diagonalen entfernte Punkt für einen ONSD von 6,3 mm. Sensitivität (Richtigpositivrate) und 1 - Spezifität (Falschpositivrate) beziehen sich auf den Vergleich der Gruppe Hirndruck ($n = 20$) zu den beiden Gruppen ohne Hirndruck- mit und ohne strukturelle ZNS-Pathologie ($n = 72$).

In einem nächsten Schritt sollte festgestellt werden, welcher ONSD-Messwert dem optimalen Cut-off-Wert entspricht, um möglichst viele Patienten hinsichtlich der Diagnose Hirndruck richtig einzuordnen. Hierzu wurden zunächst die Koordinaten der ROC-Kurve mit den jeweiligen Cut-off-Werten in Tabelle 3.17 aufgeführt und mit Hilfe des Youden-Index jener Wert ermittelt, der eine maximale Sensitivität mit einer maximalen Spezifität vereint. Hierfür ergab sich ein Wert von 6,3 mm.

Tabelle 3.17: Koordinaten der ROC-Kurve für die ONSD-Messung; Darstellung der Wechselbeziehung zwischen Sensitivität und Spezifität und Berechnung des Youden-Index

Cut-off-Wert ONSD (mm)	Sensitivität	1 -Spezifität (Falsch-Positiv- Rate)	Spezifität	Youden-Index*
5,7	1,00	0,61	0,39	0,39
5,8	0,95	0,54	0,46	0,41
5,9	0,95	0,46	0,54	0,49
6,0	0,95	0,39	0,61	0,56
6,1	0,90	0,35	0,65	0,55
6,2	0,85	0,24	0,76	0,61
6,3	0,85	0,11	0,89	0,74
6,4	0,80	0,11	0,89	0,69
6,5	0,80	0,10	0,90	0,70
6,6	0,75	0,08	0,92	0,67
6,7	0,75	0,07	0,93	0,68
6,8	0,75	0,04	0,96	0,71
6,9	0,70	0,04	0,96	0,66
7,0	0,60	0,01	0,99	0,59
7,2	0,45	0,01	0,99	0,44
7,4	0,35	0,00	1,00	0,35

*Youden-Index = max (Sensitivität + Spezifität – 1). Die hellgrau unterlegte Zeile entspricht den Ergebnissen des Cut-off-Wertes, für den der Youden-Index maximal ist.

Schlussfolgerung:

Die Güte der Klassifizierungsfähigkeit durch die ONSD-Messung hinsichtlich der Erkennung von Patienten mit und ohne Hirndruck ist als hervorragend einzustufen. Bei einem ONSD-Wert von 6,3 mm können mit der höchst möglichen Sensitivität von 85 % und einer Spezifität

von 89 % Patienten mit Hirndruck von Patienten ohne Hirndruck unterschieden werden.

3.8.5 ONSD, Pseudozysten und Stauungspapillen als diagnostisches Verfahren

Von den 92 Patienten dieser Analyse im Alter > 60 Monate (Gruppen Hirndruck, Kein Hirndruck - mit und ohne strukturelle(r) ZNS-Pathologie), wurde bei 20 Patienten Hirndruck nachgewiesen, sodass eine Vortestwahrscheinlichkeit von 22 % vorlag. Bei den restlichen 72 Patienten (Gruppen Kein Hirndruck – mit und ohne strukturelle(r) ZNS-Pathologie, n = 30 + 42) konnte Hirndruck ausgeschlossen werden.

ONSD

Zunächst sollte die Güte der sonographischen Vermessung des ONSD bei Patienten > 60 Monate bestimmt werden. Die 92 Patienten wurden in Patienten mit Hirndruck und Patienten ohne Hirndruck eingeteilt (siehe Tabelle 3.18). Bei einem Grenzwert des ONSD von 6,3 mm wurden 17 von 20 Patienten richtig als Hirndruck-Patienten erkannt und 8 von 72 Patienten fälschlicherweise als Hirndruck-verdächtig eingestuft. Die Diagnosen dieser 8 Patienten waren zwei Mal ventilversorgten Hydrozephalus (n = 2), zwei Mal Epilepsien (n = 2), komplizierte Migräne (n = 2) und jeweils ein Mal Herpesmeningitis und SHT.

Für die sonographische ONSD-Messung ergab sich somit eine Sensitivität von 85 % (17/ 20) und eine Spezifität von 89 % (64/ 72). Um die Auswirkungen der diagnostischen Anwendung der ONSD-Messung in der Praxis besser zu beschreiben, wurden zudem die prädiktiven Werte, d.h. die Wahrscheinlichkeiten errechnet, mit denen ein positives oder negatives Ergebnis richtig ist. Von 25 Test-positiven Patienten hatten 17 tatsächlich Hirndruck. Der positiv prädiktive Wert (PW^+) errechnete sich daher zu 68 % (17/ 25). Von 67 Test-negativen Patienten konnte bei 64 Hirndruck ausgeschlossen werden, jedoch waren 3 Patienten falsch negativ. In analoger Weise errechnete sich daraus ein negativ prädiktiver Wert (PW^-) zu 96 % (64/ 67). Mit Hilfe der positiven und negativen Wahrscheinlichkeitsverhältnisse ($LR^{+/-}$) sollte zudem das Verhältnis der Wahrscheinlichkeiten errechnet werden, dass bei einem Patienten mit Hirndruck ein positives (LR^+) oder negatives Testergebnis (LR^-) beobachtet wird, im Vergleich zur entsprechenden Wahrscheinlichkeit bei einem gesunden Patienten. Für das positive Wahrscheinlichkeitsverhältnis LR^+ ergab sich ein Wert von 7,7 (85 %/ (100 % - 89%)), für das negative Wahrscheinlichkeitsverhältnis LR^- ein Wert von 0,17 ((100 % - 85 %)/ 89 %).

Tabelle 3.18: Vierfeldertafel zu ONSD

ONSD	Patienten mit Hirndruck	Patienten ohne Hirndruck	Summe Patienten
Test positiv	17	8	25
Test negativ	3	64	67
Summe	20	72	92
	Sensitivität 85 %	Spezifität 89 %	

ONSD und Pseudozysten

In einem weiteren Vergleich sollte die Aussagekraft der sonographischen Vermessung des ONSD bei gleichzeitiger Beurteilung des Vorkommens von Pseudozysten erfasst werden (siehe Tabelle 3.19). Bei 15 von 20 Patienten mit Hirndruck lagen sowohl ein pathologisch erhöhter ONSD ($> 6,3$ mm), als auch Pseudozysten vor, woraus eine Sensitivität von 75 % (15/ 20) folgt. Da lediglich bei 3 von 72 Patienten ohne Hirndruck beide Bedingungen erfüllt waren, errechnete sich eine im Vergleich zur alleinigen Vermessung des ONSD höhere Spezifität von 96 % (69/ 72). Von 18 Patienten mit pathologischem ONSD und Pseudozysten hatten 15 tatsächlich Hirndruck ($PW^+ = 83$ %, 15/ 18). Von 74 Patienten, die nicht beide Kriterien erfüllten, hatten 69 tatsächlich keinen Hirndruck ($PW^- = 93$ %, 69/ 74). Für das positive Wahrscheinlichkeitsverhältnis LR^+ ergab sich ein Wert von 18,8 (75 %/ (100 % - 96%)), für das negative Wahrscheinlichkeitsverhältnis LR^- ein Wert von 0,26 ((100 % - 75 %)/ 96 %).

Tabelle 3.19: Vierfeldertafel zu ONSD und Pseudozysten

ONSD und Pseudozysten	Patienten mit Hirndruck	Patienten ohne Hirndruck	Summe Patienten
Test positiv	15	3	18
Test negativ	5	69	74
Summe	20	72	92
	Sensitivität 75 %	Spezifität 96 %	

ONSD und Stauungspapillen

In einem nächsten Schritt sollte die Güte der sonographischen Vermessung des ONSD bei gleichzeitiger Beurteilung des Vorkommens von Stauungspapillen erfasst werden (siehe Tabelle 3.20). Bei 13 von 20 Patienten mit Hirndruck konnte sowohl ein pathologisch erhöhter ONSD ($> 6,3$ mm) gemessen, als auch eindeutig Stauungspapillen festgestellt werden, woraus sich eine Sensitivität von 65 % (13/ 20) errechnete. 7 Patienten wurden unter diesen Bedingungen nicht als Patienten mit Hirndruck erkannt. Da nur bei 2 von 72 Patienten ohne Hirndruck beide Bedingungen zutrafen, errechnete sich auch hier eine im Vergleich zur alleinigen Vermessung des ONSD höhere Spezifität von 97 % (70/ 72). Von 15 Patienten mit pathologischem ONSD und Stauungspapillen hatten 13 tatsächlich Hirndruck ($PW^+ = 87$ %, 13/ 15). Von 77 Patienten, die nicht beide Kriterien erfüllten, konnte bei 70 Patienten Hirndruck ausgeschlossen werden ($PW^- = 91$ %, 70/ 77). Für das positive Wahrscheinlichkeitsverhältnis LR^+ ergab sich ein Wert von 22 (65 %/ (100 % - 97%)), für das negative Wahrscheinlichkeitsverhältnis LR^- ein Wert von 0,36 ((100 % - 65 %)/ 97 %).

Tabelle 3.20: Vierfeldertafel zu ONSD und Stauungspapillen

ONSD und STP	Patienten mit Hirndruck	Patienten ohne Hirndruck	Summe Patienten
Test positiv	13	2	15
Test negativ	7	70	77
Summe	20	72	92
	Sensitivität 65 %	Spezifität 97 %	

STP, Stauungspapillen

ONSD und Pseudozysten oder Stauungspapillen

Aufbauend auf den letzten beiden Abschnitten, sollte nun die Güte des diagnostischen Testes untersucht werden, wenn dieser dann als positiv gewertet wird, wenn sowohl ein pathologisch erhöhter ONSD, als auch Pseudozysten oder Stauungspapillen vorhanden sind. Erneut wurden die 92 Patienten unter diesen Bedingungen in Patienten mit Hirndruck und Patienten ohne Hirndruck eingeteilt (siehe Tabelle 3.21). Dabei hatten 16 von 20 Patienten einen pathologischen ONSD-Wert und Pseudozysten oder Stauungspapillen und wurden somit richtig als Hirndruck-Patienten erkannt. Lediglich 5 von 72 Patienten wurden auf diese Weise fälschli-

cherweise als Hirndruck-verdächtig eingestuft. Für diese Definition eines positiven Testergebnisses ergab sich somit eine Sensitivität von 80 % (16/ 20) und eine Spezifität von 93 % (67/ 72). Die Wahrscheinlichkeit PW^+ , mit der ein positives Testergebnis richtig ist, lag bei 74 % (16/ 21). Von 71 Test-negativen Patienten konnte bei 67 Hirndruck ausgeschlossen werden, sodass 4 Patienten fälschlicherweise nicht als Patienten mit Hirndruck erkannt wurden. Daraus errechnete sich ein negativ prädiktiver Wert (PW^-) zu 94 % (67/ 71). Das positive Wahrscheinlichkeitsverhältnis LR^+ lag bei einem Wert von 11,4 (80 %/ (100 % - 93%)), das negative Wahrscheinlichkeitsverhältnis LR^- bei einem Wert von 0,22 ((100 % - 80 %)/ 93 %).

Tabelle 3.21: Vierfeldertafel zu ONSD und Pseudozysten oder Stauungspapillen

ONSD und Pseudozysten oder STP	Patienten mit Hirndruck	Patienten ohne Hirndruck	Summe Patienten
Test positiv	16	5	21
Test negativ	4	67	71
Summe	20	72	92
	Sensitivität 80 %	Spezifität 93 %	

STP, Stauungspapillen

ONSD und Pseudozysten und Stauungspapillen

Definiert sich ein positives Testergebnis durch das gleichzeitige Vorhandensein eines pathologisch erhöhten ONSD, Pseudozysten und Stauungspapillen werden 12 von 20 Hirndruckpatienten richtig als krank erkannt (Sensitivität = 60 %, 12/ 20). Wichtiger erscheint jedoch, dass der Test auf diese Weise bei keinem der 72 Patienten ohne Hirndruck falsch positiv ausfiel, woraus sich sowohl eine Spezifität als auch ein positiv prädiktiver Wert von 100 % (72/ 72; 12/ 12) errechnen ließ. Die Wahrscheinlichkeit PW^- , mit der ein negatives Testergebnis richtig ist, lag bei 90 % (72/ 80). Das positive Wahrscheinlichkeitsverhältnis LR^+ errechnete sich aufgrund der maximalen Spezifität von 100 % theoretisch im Unendlichen (60 %/ (100 % - 100 %)), das negative Wahrscheinlichkeitsverhältnis LR^- nahm einen Wert von 0,40 ((100 % - 60 %)/ 100 %) an. Die Daten können Tabelle 3.22 entnommen werden.

Tabelle 3.22: Vierfeldertafel zu ONSD und Pseudozysten und Stauungspapillen

ONSD und Pseudozysten und STP	Patienten mit Hirndruck	Patienten ohne Hirndruck	Summe Patienten
Test positiv	12	0	12
Test negativ	8	72	80
Summe	20	72	92
	Sensitivität 60 %	Spezifität 100 %	

STP, Stauungspapillen

4. Diskussion

4.1 Methodisches Vorgehen

Die Auswertung der Arbeit orientierte sich an der sogenannten STARD-Checkliste („STANDards for Reporting of Diagnostic accuracy (STARD)-Statement“) (Bossuyt et al., 2003). Es wurde auf eine genaue Beschreibung des Recruitments geachtet. Ein Flussdiagramm verdeutlichte die definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Zudem erfolgte eine Beschreibung der Symptome der ausgewählten Patienten, der durchgeführten Diagnostik sowie der Diagnosen. Diverse potentielle Confounder, wie die Verteilung von Alter und Diagnosen innerhalb der Gruppen wurden analysiert. Bei der Auswahl der Bilder wurde die Qualität anhand definierter Qualitätsstufen mit berücksichtigt (Kapitel 2.4.3). Die Vergleichsgruppe Hirndruck wurde auf eine mögliche Verzerrung durch die angewandten Einschlusskriterien getestet. So konnte z.B. gezeigt werden, dass sich die ONSD-Werte von Patienten mit invasiver Messung nicht signifikant von denen ohne invasive Messung unterscheiden (Kapitel 3.2).

Eine genaue Beschreibung der erhobenen Daten in Form einer ausführlichen deskriptiven Statistik stellte die Basis der Auswertung dar. Die Angabe sowohl von Konfidenzintervallen als auch von p-Werten ermöglichte Aussagen zur statistischen Plausibilität und klinischen Relevanz der Ergebnisse. Die Darstellung von Vierfeldertafeln in absoluten Zahlen sorgte für eine entsprechende Nachvollziehbarkeit der Auswertung (Kapitel 3.8.5).

Bezüglich der inhaltlichen Gliederung der Ergebnisse wurde die Gruppe Hirndruck zunächst mit einem Normkollektiv (Kapitel 3.5) verglichen, um dann im Verlauf über die Betrachtung von Patienten mit Hirndruckverdacht (aber ohne Hirndruck) mit und ohne strukturelle(r) ZNS-Pathologie (Kapitel 3.6) die Anforderung an die Methode der ONSD-Messung hinsichtlich des selektiven Erkennens von Hirndruck schrittweise zu erhöhen. Um zu untersuchen, ob gesunde Patienten eines Normkollektivs annähernd gleiche Werte aufweisen, wie Patienten mit Hirndruck-verdächtiger Symptomatik (Gruppen kein Hirndruck- mit und ohne strukturelle(r) ZNS-Pathologie), wurden Perzentilen errechnet und verglichen (Kapitel 3.8.1). Eine alleinige Testung auf Vorliegen eines nicht signifikanten Unterschieds hätte keine Gleichheit bewiesen.

Um die ONSD-Messung in ihrer Güte als diagnostisches Testverfahren und damit deren klinische Bedeutung herauszuarbeiten, erfolgte eine ROC-Analyse. Ergänzend wurde ein cut-off-Wert, der die klinische Deutung der Untersuchung erleichtern soll, ermittelt (Kapitel 3.8.4).

Ferner wurde die ONSD-Messung als diagnostischer Test unter Berücksichtigung weiterer sonographischer Kriterien in Form von Stauungspapillen und Pseudozysten analysiert (Kapitel 3.8.2-3 und Kapitel 3.8.5). Hintergrund dieser Betrachtung sollte die Möglichkeit der Verbesserung des Abschätzens der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von Hirndruck im klinischen Diagnostikprozess unter Berücksichtigung zweier zusätzlicher Kriterien neben der ONSD-Messung sein.

4.2 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Insgesamt 113 Patienten mit Hirndruck-verdächtiger Symptomatik wurden in 37 Patienten mit nachgewiesenem Hirndruck und 76 Patienten ohne Hirndruck eingeteilt. 33 Patienten der 76 Patienten ohne Hirndruck wiesen strukturelle ZNS-Pathologien auf, 43 Patienten wiesen keine strukturellen Pathologien auf. Für Patienten ab einem Alter von 60 Monaten bestand in den einzelnen Gruppen eine gleichmäßige Altersverteilung, sodass das Alter der Patienten keinen verzerrenden Effekt/ Bias darstellt. Für die ONSD-Messungen der einzelnen Untersucher (Interobserver Variabilität) konnte eine sehr gute Korrelation ermittelt werden (Kapitel 3.1 und 3.2).

In der Gruppe Hirndruck wurde bei 21 von 37 Patienten das Vorliegen von Hirndruck invasiv bewiesen. Die ONSD-Werte dieser 21 Patienten waren annähernd gleich zu den ONSD-Werten der restlichen 16 Patienten der Gruppe Hirndruck. Patienten ohne invasive Messung wurden anhand definierter Einschlusskriterien (Bildgebung, Dopplersonographie, augenärztlicher/ klinischer Befund) aufgenommen.

Der altersunabhängige Vergleich von Patienten mit Hirndruck zum Normkollektiv erbrachte signifikant höhere Werte bei Patienten mit Hirndruck. Unter Berücksichtigung des Alters zeigte sich jedoch, dass im Alter von 0-24 Monaten anhand des ONSD keine ausreichende Unterscheidung ($p = 0,101$) möglich ist. Bei diesen sehr jungen Patienten konnten dementsprechend keine signifikant höheren ONSD-Werte bei Vorliegen von Hirndruck nachgewiesen werden. Bei älteren Patienten im Alter >24 Monate waren die ONSD-Werte bei Hirndruck signifikant erhöht (Kapitel 3.5).

Weiterhin konnten signifikante höhere ONSD-Werte der Gruppe Hirndruck im Vergleich zu den beiden Gruppen kein Hirndruck- mit/ ohne strukturelle(r) ZNS-Pathologie aufgezeigt werden. Die ONSD-Werte der beiden Gruppen kein Hirndruck- mit/ ohne strukturelle(r) ZNS-Pathologie waren nicht signifikant verschieden (Kapitel 3.6). Zudem erfolgte eine Einteilung der ONSD-Werte des Normkollektivs sowie der beiden Gruppen ohne Hirndruck in

Perzentilen (Kapitel 3.8.1).

Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension (IIH, Pseudotumor cerebri) wiesen innerhalb der Gruppe Hirndruck signifikant höhere ONSD-Werte auf als die übrigen Patienten mit Hirndruck. Patienten mit IIH stellten jedoch keinen Confounder in den Vergleichen zu den Gruppen Kein Hirndruck - mit/ ohne strukturelle(r) ZNS-Pathologie dar (Kapitel 3.7).

Auch konnte herausgearbeitet werden, dass Patienten mit Hirndruck signifikant häufiger einen inhomogenen Subarachnoidalraum und Stauungspapillen aufwiesen. Das Vorhandensein von Pseudozysten ließ auf erhöhte ONSD-Werte schließen (Kapitel 3.8.2 und Kapitel 3.8.3).

Anhand einer ROC-Analyse bestätigte sich eine exzellente Qualität der Methode der ONSD-Messung zur Diskriminierung von Patienten mit und ohne Hirndruck (Fläche unter der ROC-Kurve 0,919). Abschließend ließ sich ein cut-off-Wert für den ONSD von 6,3 mm, bei dem von der höchsten Sensitivität (85 %) und Spezifität (89 %) ausgegangen werden kann, errechnen (Kapitel 3.8.4).

In Abhängigkeit der klinischen Situation, ob möglichst sicher Hirndruck ausgeschlossen werden soll (hohe Spezifität) oder möglichst sicher Hirndruck erkannt werden soll (hohe Sensitivität) kann die ONSD-Messung um die beiden sonographischen Kriterien Pseudozysten und Stauungspapillen ergänzt werden (Kapitel 3.8.5).

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Die möglichst frühe und sichere Erkennung von Hirndruck spielt gerade bei Kindern eine wesentliche Rolle. Lediglich mit der intrakraniellen Druckmessung mittels parenchymaler oder intraventrikulärer Drucksonden, ist es möglich eine quantitative Bestimmung von Hirndruck zu erzielen. Aufgrund der Invasivität birgt diese Methode allerdings v.a. das Risiko von Infektionen und Blutungen (Dimitriou, Levivier, & Gugliotta, 2016; Luerssen, 1997; Rebuck, Murry, Rhoney, Michael, & Coplin, 2000). Die intrakranielle Messung obliegt demnach einer strengen Indikationsstellung. Eine etablierte Methode in der nicht-invasiven Hirndruckdiagnostik stellt die Spiegelung des Augenhintergrundes dar, allerdings kommt es bei erhöhtem Hirndruck nicht immer (z.B. bei Atrophie) oder oft erst verzögert zur Entwicklung einer Stauungspapille (Sajjadi et al., 2006). Eine Vielzahl anderer nicht invasiver Methoden zur Erfassung von Hirndruck mit verschiedener Güte existieren (Wiegand & Richards, 2007).

Eine nicht invasive Methode ist die Vermessung des ONSD (Opticus-Nerven-Scheiden-Durchmesser). Aus experimentellen Arbeiten an Kadavern konnte abgeleitet werden, dass

eine intrakranielle Druckerhöhung zu einer Erweiterung des Subarachnoidalraumes des N. opticus führt (Liu & Kahn, 1993). Grundlage hierfür ist die direkte Kommunikation von intrakraniell dem Subarachnoidalraum und dem Subarachnoidalraum des N. opticus (Schwalbe G, 1870). Anhand einer experimentellen Arbeit, bei der Gelatine an post mortem entnommenen Präparaten des N. opticus in den Subarachnoidalraum injiziert wurde, konnte die größte Zunahme des Subarachnoidalraumes des N. opticus im bulbären Segment nachgewiesen werden. Die maximale druckabhängige Größenzunahme des Subarachnoidalraumes des N. opticus konnte auf diese Weise einem Messpunkt 3 mm hinter der Papille zugeordnet werden (Helmke & Hansen, 1996b). Eine standardisierte Vermessung des ONSD mittels transbulbärer Sonographie wurde erstmals von Helmke et al. beschrieben. In dieser Arbeit wurden 39 Kinder, welche eine intensivmedizinische Versorgung benötigten und wovon 24 Kinder unter einem erhöhten intrakraniellen Druck (z.B. nach Schädel-Hirn-Trauma) litten, einem Kollektiv von gesunden Kindern gegenüber gestellt. Kinder mit Hirndruck wiesen signifikant höhere ONSD-Werte auf als das gesunde Vergleichskollektiv. Kinder ohne Hirndruck unterschieden sich hingegen nicht signifikant (Helmke & Hansen, 1996a). Zahlreiche nachfolgende Studien belegten eine Erhöhung des ONSD bei Vorliegen von Hirndruck sowohl für Erwachsene als auch für Kinder (Blaivas et al., 2003; Geeraerts, Merceron et al., 2008; Kimberly et al., 2008; Moretti & Pizzi, 2009; Shofty et al., 2011; Singhal et al., 2013; Soldatos et al., 2008; Watanabe et al., 2008).

Hinsichtlich der Festlegung von Norm- und Grenzwerten des ONSD fanden sich zum Teil große Unterschiede (Ballantyne et al., 1999; Ballantyne et al., 2002; Bäuerle, Lochner, Kaps, & Nedelmann, 2012; Geeraerts et al., 2007; Hansen, Helmke, & Kunze, 1994). Für gesunde Erwachsene wurden zunächst Werte für den ONSD bei Messung mittels transbulbärer Sonographie in einem Bereich zwischen 2,9 mm und 4,3 mm bei einem Mittelwert von 3,6 mm angegeben (Hansen et al., 1994). Vergleichbare Ergebnisse folgten (Ballantyne et al., 2002). Aufbauend auf den Ergebnissen von Hansen et al. wurde ein ONSD von über 5 mm als eindeutig pathologisch angesehen und in folgenden Arbeiten als Grenzwert herangezogen, um die diagnostische Qualität der Methode zu beurteilen (Blaivas et al., 2003; Hansen et al., 1994; Kimberly et al., 2008). In neueren Studien wurden höhere Werte für die transbulbäre Sonographie für Erwachsene ermittelt. In einer Studie von Moretti et al. wurden 53 erwachsene Patienten, bei denen aufgrund intrakranieller oder subduraler Blutungen eine invasive Hirndruckmessung notwendig war, untersucht. Dabei wurden invasive Hirndruckmessungen vor und 1 Minute nach der sonographischen ONSD-Messung durchgeführt. Ebenfalls erfolgten sonographische Messungen an einer Kontrollgruppe aus Intensivpatienten ohne intrakra-

nielle Pathologie (n = 53). Patienten mit einem invasiv gemessenen Hirndruck von < 20 mmHg wiesen vergleichbare Werte zur Kontrollgruppe auf ($5,0 \pm 0,5$ mm vs. $4,9 \pm 0,4$ mm). Um Patienten mit Hirndruck (ICP > 20 mmHg) mit einer Sensitivität von 94 % erkennen zu können, wurde ein idealer Wert des ONSD mit 5,2 mm angegeben (Moretti, Pizzi, Cassini, & Vivaldi, 2009). Eine ähnliche Arbeit von Geerearts et al. wandte die transbulbäre Sonographie bei 31 Patienten nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma an. Bei diesen Patienten wurden ebenfalls invasive intrakranielle Druckmessungen durchgeführt. Patienten mit Hirndruck (ICP > 20 mmHg) wiesen höhere ONSD-Werte ($6,3 \pm 0,6$ mm) als Patienten ohne Hirndruck (ICP < 20 mmHg, ONSD $5,1 \pm 0,7$ mm) auf. Als Kontrollgruppe dienten Intensivpatienten ohne Schädel-Hirn-Trauma (ONSD $4,9 \pm 0,3$ mm). Ein idealer Grenzwert mit einer Sensitivität von 100 % für die Erkennung von Patienten mit Hirndruck wurde mit 5,7 mm definiert (Geeraerts et al., 2007). Eine spätere Arbeit kam zu dem Ergebnis, dass auch Werte bis 6 mm bei einem Mittelwert von 5,4 mm für Erwachsene noch als hoch normal zu betrachten sind (ONSD $5,4 \pm 0,6$ mm) (Bäuerle et al., 2012). Zusammenfassend wurden für Erwachsene ONSD-Werte in einem Bereich zwischen 5,2 mm und 6,0 mm als ideale Werte zur Erkennung von Hirndruck definiert. Neuere Studien zeigten somit, dass für Erwachsene höhere Normbereiche und Grenzwerte für die transbulbäre Sonographie vorliegen als früher angenommen.

Ebenfalls wurden Norm- und Grenzwerte des ONSD für Kinder in der transbulbären Sonographie definiert. Erstmals verglichen Helmke et al. pädiatrische Patienten mit Hirndruck mit einem Kollektiv ohne Hirndruck. Anhand der Daten wurde festgelegt, dass ONSD-Werte über 5 mm bei Patienten über 4 Jahre pathologisch erhöht seien (Helmke & Hansen, 1996a). In einer Studie von Ballantyne und Kollegen wurden 102 Kinder bis 15 Jahre, die einer Betreuung im Krankenhaus bedurften, allerdings keinen Verdacht auf Hirndruck hatten, mittels transbulbärer Sonographie untersucht. Die ONSD-Werte lagen zwischen 2,1 - 4,3 mm bei einem Mittelwert von $3,08 \pm 0,36$ mm. ONSD-Werte über 4 mm bei Kindern unter einem Jahr und ONSD-Werte über 4,5 mm bei älteren Kindern waren als pathologisch gewertet worden (Ballantyne et al., 1999). Im Gegensatz zu den Erwachsenen, bei denen sich höhere ONSD-Werte gezeigt hatten, blieben weitere Untersuchungen zur Festlegung von Norm- und Grenzwerten für die transbulbäre Sonographie bei Kindern lange Zeit aus. Neuere Studien basierten jedoch weiterhin auf der Anwendung dieser länger zurückliegenden Referenzwerte.

In einer Studie von Le et al. wurde eine Untersuchung von 64 Kindern (Alter 0-18 Jahre) mit V.a. Hirndruck durchgeführt. Dabei konnte bei 24 Patienten Hirndruck durch eine cranielle Bildgebung bzw. invasive intrakranielle Messung diagnostiziert werden. Unter Anwendung

der Normwerte von Ballantyne et al. ergab sich für die Methode der transbulbären Sonographie Kinder lediglich eine Spezifität von 38 % und eine Sensitivität von 83 % (Ballantyne et al., 1999; Le et al., 2009).

Als weitere Methode zur Beurteilung intrakranieller Druckverhältnisse rückte zunehmend die Vermessung des ONSD im MRT in den Fokus (Rohr et al., 2010; Watanabe et al., 2008). Die Ergebnisse der Messungen im MRT wurden in weiteren Studien mit denen der transbulbären Sonographie verglichen. Hierbei zeigten sich im MRT signifikant höhere ONSD-Werte (5,72 mm) als in der Sonographie (4,16 mm). So wurden ONSD-Normwerte für Erwachsene bei Darstellung durch die MRT zwischen 5,3 mm und 5,7 mm angegeben (Lagreze et al., 2007; Rohr et al., 2008; Seitz et al., 2002; Weigel et al., 2006). Die im Vergleich zur transbulbären Sonographie höheren ONSD-Werte im MRT wurden durch eine exaktere Messung erklärt. So ist eine detaillierte anatomische Darstellung der retrobulbären Strukturen mittels T2-gewichteter Aufnahmen im MRT möglich. Der signalreiche Liquor cerebrospinalis erlaubt eine gute Abgrenzbarkeit der flüssigkeitsgefüllten Nervenscheide zur signalarmen Dura. Die äußere Begrenzung des ONSD ist daher als Messpunkt eindeutig definiert.

Einschränkungen der transbulbären Sonographie, die die Differenz zu den ONSD-Werten im MRT erklären könnten, liegen v.a. in einer verminderten lateralen Auflösung sowie in Streuungs- und Brechungsphänomenen begründet. Die Festlegung der äußeren Grenzen zur Vermessung des ONSD ist im Vergleich zur MRT daher erschwert. Eine Ursache der niedrigen ONSD-Werte in der transbulbären Sonographie könnten daher Messungen sein, die nicht den gesamten Durchmesser der N. opticus inkl. Nervenscheide umfasst hatten (Lagreze et al., 2007). Anhand einer Präparatestudie wurde die Messgenauigkeit der Sonographie und der MRT verglichen. Hierbei wurde bei menschlichen Präparaten von Bulbus oculi mit seinen retrobulbären Strukturen Flüssigkeit in den Subarachnoidalraum des N. opticus injiziert. Es erfolgten Messungen mittels MRT und Sonographie vor und nach der Injektion. Sonographisch zeigte sich erwartungsgemäß die beste Differenzierung orthogonal zum Nervenverlauf. Allerdings konnte bei Darstellung der relevanten anatomischen Strukturen und Anwendung der korrekten Messpunkte eine gute Korrelation von MRT und Sonographie gezeigt werden; sowohl in orthogonaler als auch in paralleler (transbulbärer) Richtung (Steinborn, Fiegler, Kraus et al., 2011). Bedingt durch technische Fortschritte der Sonographie mit einem höheren Auflösungsvermögen und die Weiterentwicklung der Bildverarbeitung konnten die Limitationen der transbulbären Sonographie weiter reduziert werden. Eine Annäherung der sonographischen ONSD-Messwerte für Erwachsene zu den Messwerten im MRT war dadurch mög-

lich (Bäuerle et al., 2012; Geeraerts et al., 2007; Moretti et al., 2009). So konnte in einer Studie von Shirodkar et al. an 100 Erwachsenen mit Meningoenzephalitis gezeigt werden, dass beim direkten Vergleich beider Methoden (Messung des ONSD mittels MRT und transbulbärer Sonographie) eine gute Übereinstimmung möglich ist (Shirodkar, Munta, Rao, & Mahesh, 2015).

Für Kinder existierten lange keine Daten zur Bestimmung des ONSD im MRT. In einer Studie erfolgte zwar die Messung des ONSD bei Kindern, jedoch nicht wie sonst üblich 3 mm hinter der Papille, sondern 10 mm vor dem Foramen opticum. Dieser Punkt entspricht einer deutlich weiter proximal im Nervenverlauf bzw. deutlich weiter vom Bulbus entfernten Messstelle. Dabei wurden insgesamt 115 Kinder im Alter von 4 Monaten bis 17 Jahren untersucht. 86 Kinder wiesen einen unauffälligen intracraniellen Befund auf und wurden als Kontrollgruppe definiert. 29 Kinder wiesen die Diagnose einer idiopathischen intracraniellen Hypertension (IIH, auch Pseudotumor cerebri genannt) auf. Dabei unterschieden sich die ONSD-Werte der Patienten mit IIH signifikant von den Werten der Kontrollgruppe. Als Vorteil des Messpunktes 10 mm vor dem Foramen opticum wurde argumentiert, dass in diesem Abschnitt eine geringere Beeinflussung der Messung durch die Bewegung bzw. Positionierung des Bulbus zum Messzeitpunkt anzunehmen sei. Der Nerv ist in diesem hinteren Abschnitt jedoch nicht nur deutlich schmaler, es ist aufgrund der sonographisch limitierten Eindringtiefe auch kein direkter Vergleich zur Sonographie möglich. So wurden für Kinder der Kontrollgruppe im Alter bis 6 Jahre ONSD-Werte mit einem Mittelwert von 3,4 mm, für Kinder über 6 Jahre ONSD-Werte mit einem Mittelwert von 3,6 mm ermittelt (Shofty et al., 2011).

In einer 2011 veröffentlichten Studie gelang es erstmals eine gute Übereinstimmung der Mittelwerte des ONSD im direkten Vergleich von MRT und der transbulbären Sonographie bei Kindern zu dokumentieren (MRT $5,86 \pm 0,66$ mm, Sonographie $5,86 \pm 0,71$ mm). Als entscheidende Voraussetzung wurde auch hier eine ausreichende Bildqualität mit Darstellung der zur Messung notwendigen anatomischen Strukturen hervorgehoben. Dabei hing die Qualität nicht nur von weiter entwickelten technischen Voraussetzungen (hochauflösender Ultraschallsonden), sondern auch von optimalen Untersuchungsbedingungen (keine Bewegung der Augen, gerader Blick) ab (Steinborn, Fiegler, Ruedisser et al., 2011). Unter diesen Bedingungen bestätigte sich eine gute Vergleichbarkeit der Werte des ONSD im MRT und der transbulbären Sonographie für Kinder.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurden neue, deutlich höhere Normwerte des ONSD für die transbulbäre Sonographie für Kinder und Jugendliche etabliert. Hierfür wurden 99 Kinder

und Jugendliche ab 5 Jahren untersucht. Neurologische Grunderkrankungen waren ein Ausschlusskriterium. Für die transbulbäre Sonographie wurden ONSD-Werte mit einem Mittelwert von $5,75 \pm 0,52$ mm ermittelt. Ebenfalls wurde ein Vergleich dieser sonographischen Werte mit Vermessungen des ONSD im MRT vorgenommen. In T2-gewichteten Dünnschichtaufnahmen erfolgte die Vermessung des ONSD. Es konnten erstmals für die MRT ähnliche Normwerte wie für die transbulbäre Sonographie festgestellt werden (MRT: $5,69 \pm 0,31$ mm, Sonographie: $5,75 \pm 0,52$ mm) (Steinborn et al., 2014).

In Form der vorliegenden Arbeit sollte nun die transbulbäre Sonographie anhand dieser neuen Erkenntnisse an einem pädiatrischen Patientenkollektiv mit Hirndruck untersucht werden. Ziel war es die ONSD-Messung als diagnostischen, nicht invasiven Test bei Kindern unter Anwendung neuer Normwerte zu evaluieren.

In der vorliegenden Arbeit wurden drei Patientengruppen verschiedenster Erkrankungen definiert: eine Gruppe mit Hirndruck sowie zwei Gruppen ohne Hirndruck. Den beiden Gruppen ohne Hirndruck war gemeinsam, dass zum Zeitpunkt der Untersuchung klinisch der Verdacht auf Hirndruck bestand, dieser jedoch durch weitere Untersuchungen ausgeschlossen werden konnte. Bei einer dieser Gruppen lagen strukturelle ZNS-Pathologien vor.

Bisher wurden keine Kriterien für die Bildqualität der transbulbären Sonographie definiert. Zwar wurde in einer Arbeit von Hall et al. eine Einteilung der Qualität in optimal, suboptimal und unzureichend vorgenommen, aber keine nachvollziehbaren Definitionen dieser Qualitäten aufgeführt. Auch Bilder von unzureichender Qualität wurden in die Studie aufgenommen (Hall et al., 2013). In der vorliegenden Arbeit wurde besonderen Wert auf die Auswahl von Bildern von guter Qualität gelegt. Erstmals wurden in dieser Studie nachvollziehbare Qualitätskriterien für die transbulbäre Sonographie definiert. Patienten mit Bildern von mangelhafter und ungenügender Qualität wurden aus der Studie ausgeschlossen. Alle Gruppen wurden nach definierten Ein- und Ausschlusskriterien gebildet. Innerhalb der Gruppe Hirndruck war bei 57 % der Patienten Hirndruck durch eine invasive Messung gesichert worden. Die invasive Messung gilt als Goldstandard der Hirndruckmessung. Es existieren zahlreiche Studien zur Vermessung des ONSD an erwachsenen Patienten, bei denen mit invasiver Messung Hirndruck gesichert wurde (Geeraerts et al., 2007; Geeraerts, Merceron et al., 2008; Geeraerts, Newcombe et al., 2008; Kimberly et al., 2008; Moretti et al., 2009; Soldatos et al., 2008). Es finden sich hingegen kaum solcher Studien bei pädiatrischen Patienten mit invasiver Hirndruckmessung (Le et al., 2009).

Patienten mit Hirndruck hatten in allen Vergleichen dieser Arbeit signifikant höhere ONSD-Werte. Dabei hatten Patienten mit Hirndruck ONSD-Werte von $6,6 \pm 1,0$ mm (alle Altersklassen)/ $7,2 \pm 0,8$ mm (> 5 Jahre). Patienten ohne Hirndruck hatten, unabhängig vom Vorliegen struktureller Pathologien des ZNS, ONSD-Werte von $5,9 \pm 0,7$ mm. Die Untersuchung eines Normkollektivs, welches aus einer vorangehenden Arbeit stammt, ergab vergleichbare Werte des ONSD von $5,75 \pm 0,52$ mm. Es konnte somit gezeigt werden, dass die Bestimmung des ONSD mittels transbulbärer Sonographie unter den genannten Voraussetzungen eine gute Methode ist, um Hirndruck zu erkennen. Ebenfalls wurde herausgearbeitet, dass das Vorliegen einer strukturellen Pathologie, z.B. eines Tumors, statistisch nur dann zur Erhöhung des ONSD führte, wenn auch Hirndruck vorlag.

Da eine Abhängigkeit des ONSD vom Alter vor allem in den ersten Lebensjahren bekannt ist (Ballantyne et al., 1999; Helmke & Hansen, 1996a; Newman, Hollman, Dutton, & Carachi, 2002), wurden die in dieser Studie untersuchten Gruppen nach Alter unterteilt und verglichen. Es sollte herausgearbeitet werden, ob sich gewisse Altersbereiche weniger gut für die Methode eignen. Insbesondere sollte untersucht werden, ob auch sehr junge Patienten mit Hirndruck mittels der transbulbären Sonographie erkannt werden oder nicht. Ein Vergleich der Patienten mit Hirndruck erfolgte mit dem oben genannten, aus einer anderen Arbeit stammenden Normkollektiv. Bei sehr jungen Patienten bis zu einem Alter von 24 Monaten zeigte sich zwar ein höherer Wertebereich des ONSD bei Hirndruck, jedoch waren in diesem jungen Alter die Werte nicht signifikant im Vergleich zu Patienten ohne Hirndruck erhöht. Dies kann zum einen durch die in diesem Altersbereich kleinen Patientengruppen als auch durch die vor allem in den ersten Lebensmonaten am stärksten vermutete Zunahme/ Variabilität des ONSD bedingt sein (Ballantyne et al., 1999). Weiterhin bleiben die bei diesen Patienten zum Teil noch geöffnete Fontanelle und die noch nicht verknöchernden Suturen zu berücksichtigen. Ab einem Alter von > 24 Monaten war der ONSD in allen Alterskategorien bei Hirndruck signifikant erhöht. Zudem ergab die Auswertung, dass die ONSD-Werte von Patienten ohne Hirndruck ab einem Alter von 60 Monaten nicht mehr signifikant vom Alter abhängen. Dies hängt am ehesten damit zusammen, dass nach Abschluss der Myelinisierung keine signifikante Größenzunahme des ONSD mehr zu erwarten ist (Magoon & Robb, 1981). Die ONSD-Messung eignet sich nach unseren Ergebnissen daher v.a. für Patienten ab 60 Monate und mit Einschränkungen (insbesondere Kooperation) auch für Patienten ab 25 Monate. Es muss jedoch betont werden, dass für eine differenziertere Beurteilung eine größere Vergleichsgruppe von Patienten im Alter bis 60 Monate nötig gewesen wäre.

Die in der Studie ermittelten Werte wurden in ihrer klinischen Anwendbarkeit geprüft. In früheren Arbeiten beruhte die Testung als diagnostisches Verfahren auf zu kleinen Grenzwerten. Entsprechend wurden für Kinder schlechte Sensitivitäten/ Spezifitäten ermittelt. In der vorliegenden Arbeit konnte ein optimaler Grenzwert für die Erkennung von Hirndruck bei Kindern (> 60 Monate) mit 6,3 mm definiert werden. Bei diesem Wert konnte eine Sensitivität von 85 % und eine Spezifität von 89 % errechnet werden. Die ROC-Analyse bestätigte, dass die sonographische Vermessung des ONSD eine sehr gute Methode ist, um zwischen Patienten mit Hirndruck und ohne Hirndruck zu unterscheiden. Im klinischen Alltag wird die Vermessung des ONSD am ehesten dann zum Einsatz kommen, wenn Hirndruck sicher erkannt werden soll. Es ist daher eine hohe Sensitivität zu fordern. Allerdings geben Sensitivität und Spezifität im klinischen Setting nur eine indirekte Auskunft. Das Interesse liegt vielmehr darin, zu erfahren, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein positives oder negatives Ergebnis tatsächlich auf Hirndruck rückschließen lässt. Daher wurden neben der Sensitivität und Spezifität auch die prädiktiven Werte ermittelt. Unter Verwendung des cut-off-Wertes von 6,3 mm errechnete sich eine Wahrscheinlichkeit von 96 %, dass ein Patient mit einem Wert unter 6,3 mm tatsächlich keinen Hirndruck hat. Umgekehrt hatten von 25 Patienten mit einem ONSD von über 6,3 mm 17 tatsächlich Hirndruck (68 %). Die prädiktiven Werte hängen immer auch in erheblichem Maße von der Prävalenz ab; so steigt mit höherer Prävalenz der positive Vorhersagewert, wohingegen der negative Vorhersagewert abnimmt.

Um einen im klinischen Alltag gewonnenen Messwert weiter einordnen zu können, wurden erstmals Perzentilen für ONSD-Werte errechnet. Als Grundlage diente das aus einer vorangehenden Arbeit stammende Normkollektiv. Es wurden Patienten im Alter ab 60 Monaten analysiert. Dabei konnten der 5. Perzentile ein Wert von 5,2 mm und der 95. Perzentile ein Wert von 6,8 mm zugeordnet werden. Die 50. Perzentile lag bei 6,0 mm. Der klinische Zugewinn der Verwendung von Perzentilen liegt im Wesentlichen darin, dass das Ergebnis der ONSD-Messung im Rahmen der diagnostischen Abklärung von Hirndruck differenzierter bzgl. seiner Höhe eingeordnet werden kann. So hat es eine andere Relevanz, ob ein ONSD auf der 75. Perzentile liegt oder ob ein ONSD die 95. Perzentile sogar überschreitet. In beiden Fällen weicht der Wert von der Norm ab, jedoch kann dies genauer eingeordnet werden, als die Aussage eines „erhöhten“ Messwertes. Die hier genannten Perzentilen wurden nicht in Bezug zum Alter gesetzt, da sich ab einem Alter von 60 Monate keine signifikante Größenzunahme des ONSD gezeigt hatte. Allerdings wären Perzentilen nach Alter für Patienten zwischen 25 und 60 Monaten interessant gewesen, da bei dieser Altersgruppe noch eine Größenzunahme

des ONSD anzunehmen ist. Für diese Auswertung müssten weitere Studien mit höherer Patientenzahl durchgeführt werden.

In Bezug auf die vorangehenden Abschnitte soll auf eine Patientin der Studie genauer eingegangen werden. Trotz einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Hirndruck und einem Alter von > 24 Monaten konnte ein 2 Jahre und 7 Monate altes Mädchen mittels der transbulbären Sonographie nicht erkannt werden. Der ONSD lag bei lediglich 4,7 mm und damit höchstens im unteren Normbereich. Es handelte sich um eine Patientin mit schwerem SHT, welche im MRT als Ausdruck der Schwere der Verletzung gesprengte Suturen aufwies und bei der auch invasiv gemessenen Hirndruck nachweisbar war. Aufgrund der Schwere der Verletzung dieser Patientin wäre die transbulbäre Sonographie zwar ohnehin nicht als alleiniges Diagnostikum in Frage gekommen, allerdings zeigt dieses Beispiel auch die Grenzen der transbulbären Sonographie auf. Als Folgerung sollte festgehalten werden, dass die Methode der Sonographie des N. opticus in der klinischen Anwendung entsprechend der zuvor gestellten Risiko-Einteilung und vor allem bei Patienten mit niedrigem und mittlerem Risiko angewendet werden sollte. Bei Patienten, bei denen klinisch der hochgradige Verdacht auf Hirndruck besteht, sollte jede Zeitverzögerung in der Diagnostik vermieden werden, sodass in diesen Fällen z.B. die Schnittbildgebung vorzuziehen ist.

Mit Hilfe des hochauflösenden Ultraschalls ist es nicht nur möglich den ONSD zu vermessen, sondern auch die Beschaffenheit der Papille (Stauungspapillen) sowie die anatomische Feinstruktur des Subarachnoidalraumes in die Auswertung mit einzubeziehen. So war in dem oben genannten Beispiel der Patientin mit Hirndruck der ONSD zwar nicht erhöht, aber sonographisch eine Stauungspapille nachweisbar. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob neben dem ONSD weitere Kriterien dabei helfen können, die Genauigkeit zur Erfassung kranker Patienten in einem Untersuchungsgang zu erhöhen. So waren bei 70 % der Patienten mit Hirndruck sonographisch Stauungspapillen nachweisbar (Kapitel 3.8.2). Als weiteres Kriterium wurde die Beschaffenheit des Subarachnoidalraumes beschrieben. Man weiß, dass der Subarachnoidalraum des N. opticus besonders im bulbären Segment aus einem Netzwerk von feinen Trabekeln besteht (Killer et al., 2003). Dieses Trabekelwerk verleiht dem Subarachnoidalraum ein, durch Reflektion der Schallwellen verursachtes hyperechogenes und zum Teil auch zystisch anmutendes Bild. Eine Einteilung dieses zystischen Bildes in Grade wurde erstmalig vorgenommen und ab Grad II als sogenannte definiert (Kapitel 2.4.4). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass es bei einem vermehrten Einstrom von Liquor in den Subarachnoidalraum zu einer Entfaltung des Geflechtes aus Trabekeln kommt. Dies lässt sich so-

nographisch in Form eines zystischen Bildes darstellen. Entsprechend wiesen Patienten mit Pseudozysten signifikant höhere ONSD-Werte auf (Kapitel 3.8.3). Bei 65 % der Patienten mit Hirndruck waren Pseudozysten nachweisbar, wohingegen sich der Subarachnoidalraum bei 88 % der Patienten ohne akuten Hirndruck homogen darstellte (Kapitel 3.8.2).

Sowohl ein erhöhter ONSD als auch der Nachweis von Stauungspapillen und die Beschaffenheit des Subarachnoidalraumes mit Nachweis von Pseudozysten können als Marker für Hirndruck Anwendung finden. So erhärtet ein grenzwertig hoher ONSD mit gleichzeitigem Auftreten von Pseudozysten oder Stauungspapillen den Verdacht auf Hirndruck zusätzlich. Liegen ein ONSD von mindestens 6,3 mm und zudem Pseudozysten oder Stauungspapillen vor, so liegt der positiv prädiktive Wert bereits bei 83 % - 87 %. Der negativ prädiktive Wert liegt dabei immer noch bei 91 % - 93 %. Zu Gunsten der Spezifität von nun 96 % - 97 % nimmt die Sensitivität auf 65 % - 75 % entsprechend ab. Mit einem positiven Wahrscheinlichkeitsverhältnis von > 10 kann bei einem ONSD von mindestens 6,3 mm und dem Vorliegen von Pseudozysten oder Stauungspapillen eine höchst mögliche, überzeugende diagnostischen Evidenz erzielt werden.

Patienten mit idiopathisch intrakranieller Hypertension

Ein weiterer in dieser Arbeit aufgeführter Aspekt ist die ONSD-Messung bei Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension (IIH), auch Pseudotumor cerebri genannt. Bei Patienten mit IIH liegt eine Erhöhung des Hirndruckes ohne erkennbare intrakranielle Ursache vor. Als Risikofaktoren werden u.a. Adipositas bzw. eine rasche Gewichtszunahme und das weibliche Geschlecht angesehen. Symptome sind vor allem chronischer Dauerkopfschmerz und Sehstörungen (beidseitige Stauungspapillen, Abducensparese). Der Liquoröffnungsdruck ist erhöht, der Liquorstatus unauffällig. In der MRT-Untersuchung wurden indirekte Zeichen für eine IIH definiert, u.a. gilt eine Erweiterung des ONSD als typisch (Brodsky & Vaphiades, 1998; Friedman & Jacobson, 2002; Portelli & Papageorgiou, 2016; Rohr et al., 2011). Die Diagnosestellung gestaltet sich jedoch oft schwierig und ist daher häufig verzögert. Jede nicht invasive Untersuchungsmethode wäre daher sowohl in der Diagnostik von Patienten mit IIH als auch in der Verlaufskontrolle wertvoll.

Inzwischen konnte eine Erweiterung des ONSD bei Patienten mit IIH auch für die transbulbäre Sonographie gezeigt werden. Von Bäuerle et al. wurden signifikant erhöhte ONSD-Werte ($6,4 \pm 0,6$ mm) bei erwachsenen Patienten mit IIH im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ($5,4 \pm 0,5$ mm) festgestellt. Ebenfalls wurde nach therapeutischer Lumbalpunktion eine signifikan-

te Abnahme des ONSD gezeigt. Allerdings schloss die Studie lediglich 10 Patienten mit IIH ein (Bauerle & Nedelmann, 2011). In einer kürzlich erschienenen Studie wurden 19 erwachsene Patienten mit IIH untersucht. Nach Durchführung der sonographischen ONSD-Messung erfolgte eine Lumbalpunktion mit Messung des Liquoröffnungsdruckes. Hierbei konnten ebenfalls signifikant erhöhte ONSD-Werte bei Patienten mit IIH bestätigt werden. Der beste Grenzwert zur Erkennung von Hirndruck wurde mit 6,3 mm festgelegt. Nach therapeutischer Lumbalpunktion wiesen 87 % der Patienten eine Reduktion des ONSD-Wertes auf (del Saz-Saucedo et al., 2016).

Für Kinder mit IIH lagen bisher keine Daten für die transbulbäre Sonographie vor. In der vorliegenden Arbeit wurden nun auch bei Kindern mit IIH (n =5) die Ergebnisse der sonographischen ONSD-Messung analysiert. Zudem wurden diesen jungen Patienten mit IIH Patienten mit Hirndruck anderer Genese gegenübergestellt. Bei allen Patienten mit IIH konnten ein inhomogener Subarachnoidalraum (Pseudozysten) und Stauungspapillen nachgewiesen werden. Patienten mit IIH hatten signifikant höhere ONSD-Werte als andere Patienten mit Hirndruck ($p = 0,001$). Die ONSD-Werte lagen mit einem 95%-Konfidenzintervall von 7,0 mm bis 7,5 mm in einem engen und sehr hohen Bereich.

Allgemein wird angenommen, dass Liquor in den Subarachnoidalräumen frei fließen kann. Jedoch konnte festgestellt werden, dass dieser Fluss bei bestimmten Erkrankungen des Nervus opticus gestört sein kann. So konnte unter anderem bei Patienten mit IIH ein Konzentrationsgradient eines vom Gehirn stammenden Proteins (Lipocalin-like-protanglandin D-Synthase, L-PGDS) zwischen dem spinalen Liquor und dem Liquor des Subarachnoidalraumes des N. opticus nachgewiesen werden. Mögliche Erklärungen waren eine vermehrte Produktion im Bereich des Subarachnoidalraumes des N. opticus oder ein verringerter Abbau (Killer, Jaggi, Flammer, Miller, & Huber, 2006). Weiterhin konnten Killer et al. bei 3 Patienten mit IIH mittels intrathekaler Gabe von Kontrastmittel und nachfolgender CT-Zisternographie zeigen, dass sich bei diesen Patienten Kontrastmittel zwar in den intrakraniellen Subarachnoidalräumen, jedoch weniger bzw. gar nicht im Subarachnoidalraum des N. opticus anreichert. Diese Phänomene könnten durch eine Art Kompartiment-Syndrom bzw. Ventilmechanismus des Nervus opticus, wodurch der freie Fluss des Liquors zwischen dem intrakraniellen Subarachnoidalraum und dem Subarachnoidalraum des N. opticus behindert wird, erklärbar sein (Killer et al., 2007). Entsprechend kann vermutet werden, dass es Patienten gibt, bei denen Liquor in den Subarachnoidalraum des N. opticus fließt, aber nicht aus diesem wieder heraus. Zu dieser These könnten die in der vorliegenden Arbeit auffallend hohen ONSD-Werte bei Patienten

mit IIH passen. Gestützt wird dies zudem durch die Beobachtung von Bäuerle et.al, dass bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter IIH die ONSD-Werte nach therapeutischer Lumbalpunktion zwar abnehmen, jedoch weiterhin oberhalb des Normbereiches liegen (Bauerle & Nedelmann, 2011).

Zusammenfassend kann die transbulbäre Sonographie in der Abklärung des Vorliegens einer IIH wertvoll sein. Neben der ONSD-Messung stellen auch die Beobachtung von Pseudozysten und Stauungspapillen nicht invasive Möglichkeiten der Diagnostik dar. Allerdings bedürfen aussagekräftige Ergebnisse weiterer Untersuchungen bei Kindern mit deutlich größerer Patientenzahl. Zudem muss die Pathogenese der IIH weiter untersucht und verstanden werden. Nach den Ergebnissen von Bauerle et al. und del Saz-Saucedo et al. kann postuliert werden, dass sich die transbulbäre Sonographie auch zur nicht invasiven Verlaufskontrolle bei Patienten mit IIH eignen könnte. Auch diese Fragestellung bedarf weiterer Untersuchungen.

4.4 Limitationen und methodische Einschränkungen

Allgemeine methodische Limitationen bei der Durchführung der sonographischen ONSD-Messung liegen zunächst in der vom Untersucher benötigten Erfahrung, von der die Qualität der Bilderstellung und Vermessung und somit die Güte der Anwendung als diagnostischer Test entscheidend abhängt. Auch die Betrachtung der Beschaffenheit des Subarachnoidalraumes erfordert ausreichende Erfahrung des Untersuchers. Zudem ist die Untersuchung auf Stauungspapillen zur Diagnostik von Hirndruck zwar bereits seit Jahren etabliert, jedoch kommt es bei Hirndruck nicht immer und oft mit einer gewissen zeitlichen Latenz zur Ausbildung einer Stauungspapille. Andererseits können auch bei Drusenpapillen oder entzündlich-ischämischen Schwellungen der Papille falsche Schlüsse gezogen werden (Steffen et al., 1996).

Weiterhin bestehen technisch begründete Limitationen. Bei der transbulbären Sonographie sind Unterschiede im Submillimeterbereich entscheidend, diese stehen jedoch einer limitierten Bildauflösung gegenüber. Daher ist es wichtig möglichst hochauflösende Untersuchungstechniken und -sequenzen zu verwenden. Die Ergebnisse der ONSD-Messung hängen vom verwendeten Schallkopf ab (Shah, Kimberly, Marill, & Noble, 2009). Die Bilder dieser Arbeit wurden mit hochauflösenden 17-5 MHz Linearschallköpfen erstellt, die nicht überall zugänglich sind. Generell muss der bei der Sonographie des Nervus opticus vorliegende ungünstige Schallwinkel von 180° beachtet werden, der neben einer begrenzten lateralen Auflösung auch zu tangentialen Artefakten führen kann. Hierdurch können bei der Vermessung schnell falsche (zu hohe) Werte erhoben werden.

Zu bedenken ist zudem, dass sich nicht jeder Patient für diese Methode eignet. Gerade bei Kindern kann eine mangelnde Kooperation eine Untersuchung erschweren. Bei einem sich wehrenden Kind kann keine gute Bildqualität erzielt werden, was wiederum Werte mit eingeschränktem Nutzen bedingt.

Ebenfalls bestehen Limitationen der Methode bezüglich der Indikationsstellung. Die transbulbäre Sonographie ist keine allgemeine Screening-Methode auf Hirndruck, sondern sollte nur nach klinischer Beurteilung auf das Vorliegen von Hirndruck zur Verwendung kommen. Der Arzt muss eine subjektive Einschätzung mit einer Einteilung in Risikogruppen (niedriges, mittleres, hohes Risiko) vornehmen. Diese Einschätzung, die sog. Vortestwahrscheinlichkeit, sollte vor der Durchführung der transbulbären Sonographie getroffen werden. Je größer die Vortestwahrscheinlichkeit auf Hirndruck ist, desto verlässlicher ist ein positives Testergebnis.

Als Limitation bei der Patientenauswahl ist aufzuführen, dass auch Patienten ohne invasive Hirndruckmessung in die Gruppe Hirndruck eingeschlossen wurden. Allerdings war bei fast 2/3 dieser Patienten Hirndruck invasiv nachgewiesen. Der Rest der Patienten unterlag strenger Einschlusskriterien. Bisherige Arbeiten wiesen meist keine bzw. nur eine deutlich geringere Anzahl von pädiatrischen Patienten mit invasiver Messung auf.

Eine Limitation der Arbeit ist auch der Mangel an Follow-up Untersuchungen. So kann in dieser Arbeit keine Aussage darüber getroffen werden, ob nach Normalisierung des Druckes wieder eine Abnahme des ONSD zu verzeichnen ist. Erhöhungen des ONSD könnten auch auf einen erhöhten Druck in der Vergangenheit zurückzuführen sein. Gleiches gilt insbesondere auch für die Beschreibung von Pseudozysten. In einer experimentellen Arbeit von Hansen et al. konnte gezeigt werden, dass der ONSD nach der Einwirkung sehr hoher Drücke von 40-55 mmHg nicht mehr seinen Ausgangswert erreicht (Hansen, Lagrèze, Krueger, & Helmke, 2011). Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung könnte darin liegen, dass das Trabekelwerk des Subarachnoidalraumes des N. opticus nach Einwirkung von hohem Druck keine ausreichende Elastizität besitzt, um wieder in seine Ausgangsform zurückzukehren (Killer et al., 2003). Dies könnte bedeuten, dass Patienten, bei denen bereits Pseudozysten darstellbar sind, nach Normalisierung der Druckverhältnisse eventuell keine normwertigen ONSD-Werte mehr zeigen können. Dieser Aspekt ist in Bezug auf die Möglichkeit von Verlaufskontrollen durch sonographische ONSD-Messungen kritisch zu bedenken und müsste genauer untersucht werden.

Weitere Limitationen der vorliegenden Arbeit sind in einem retrospektiven Studiendesign begründet. Durch die strikte Anwendung von Ein- und Ausschlusskriterien entspricht die Studie keiner Abbildung der klinischen Realität. Ein Selektions-Bias könnte entstanden sein. Als Folge würde die diagnostische Güte der transbulbären Sonographie überschätzt werden. Um dies möglichst zu verringern, wurden bei der Auswertung der Güte der Methode (Kapitel 3.8.4 und 3.8.5) lediglich Patienten mit Hirndrucksymptomen miteinander verglichen. Ein Vergleich mit gesunden Patienten wäre der klinischen Realität nicht gerecht geworden. Es erfolgte daher eine Gegenüberstellung der Gruppe Hirndruck mit einem pathologischen Kollektiv (Gruppen Kein Hirndruck- mit/ ohne strukturelle(r) ZNS-Pathologie). Hierdurch bedeutet ein negatives Testergebnis nicht, dass der Patient gesund ist, sondern nur, dass die Wahrscheinlichkeit von Hirndruck geringer ist.

4.5 Ausblick

In dieser Arbeit wurden einige Fragen aufgeworfen, die in kommenden Studien beantwortet werden sollten:

Wie ist die Möglichkeit der Anwendung der Methode bei Patienten in einem Alter bis 24 Monate einzuordnen? Können Perzentilen für Patienten unter 60 Monate die Güte der transbulbären Sonographie verbessern?

Eignet sich die transbulbäre Sonographie zur Verlaufskontrolle? Kann auch nach hoher Druckbelastung wieder eine Normalisierung des ONSD und der Beschaffenheit des Subarachnoidalraumes beobachtet werden?

Welche Besonderheiten der ONSD-Messung gilt es bei Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension zu beachten? Inwieweit eignet sich die Methode zur Diagnosestellung und Verlaufsbeobachtung unter Therapie?

Durch Anwendung eines Flusschemas zum Vorgehen bei Verdacht auf Hirndruck unter Verwendung der ONSD-Messung (Abbildung 4.01) werden die Möglichkeiten der Übertragung der Ergebnisse in die Praxis veranschaulicht.

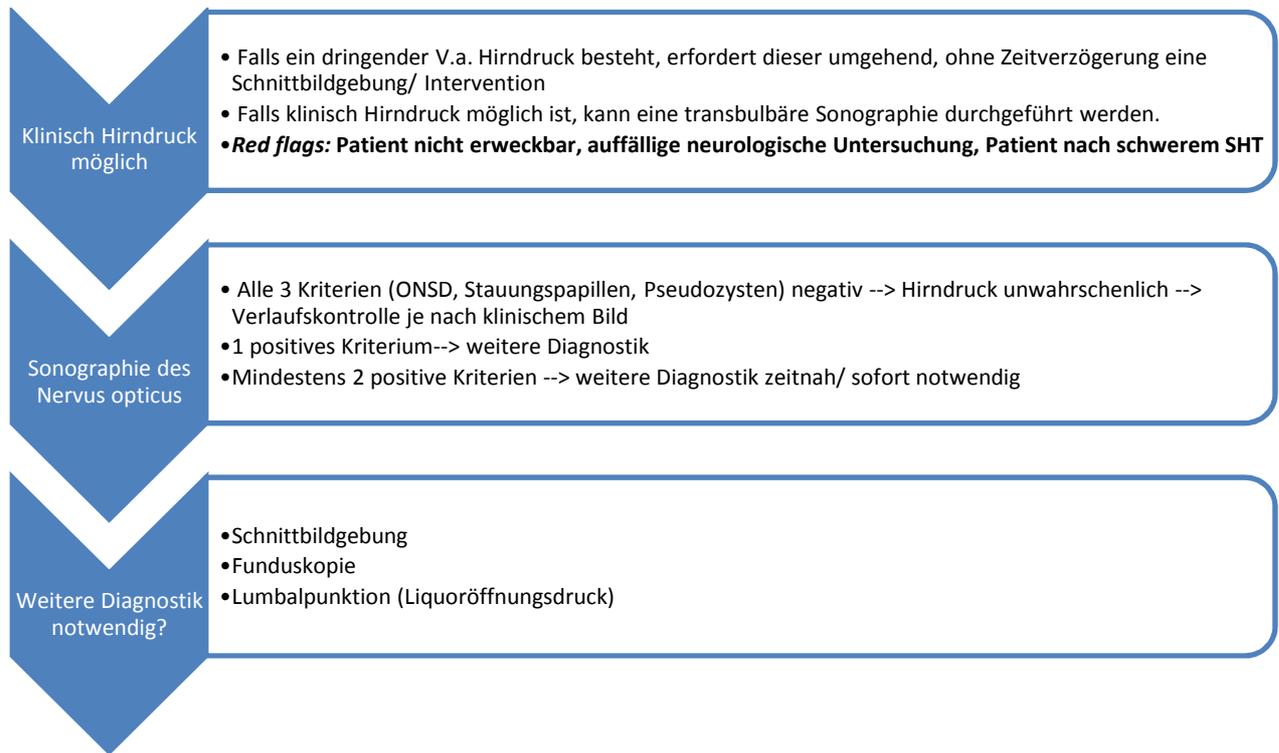


Abbildung 4.01: Graphische Darstellung des klinischen Vorgehens bei Verdacht auf Hirndruck.

5. Zusammenfassung

Die transbulbäre Sonographie kann ein hilfreiches Tool bei der nicht invasiven Hirndruckdiagnostik bei Kindern sein. Studien konnten zeigen, dass die ursprünglich angenommenen Normwerte für Kinder zu niedrig angesetzt wurden. Nach Anpassung der Messtechnik konnte eine Korrelation der ONSD-Werte zwischen Sonographie und MRT gezeigt werden. Darauf aufbauend wurden höhere Normwerte für Kinder definiert.

In der vorliegenden Arbeit wurde die transbulbäre Sonographie unter Anwendung dieser neuen Erkenntnisse an einem pädiatrischen Patientenkollektiv mit Hirndruck untersucht. Ziel war es, die Qualität der ONSD-Messung als nicht invasives Diagnostikum bei Kindern unter Anwendung der neuen Normwerte zu erfassen. Erstmals wurden bestimmte Kriterien für die Bildqualität definiert, welche Eingang in die kritische Wertung der erhobenen ONSD-Werte fanden.

Es konnte anhand des klinisch bedeutsamen Vergleichs von Patienten mit Hirndruckverdächtiger Symptomatik zu Patienten mit tatsächlich vorhandenem Hirndruck gezeigt werden, dass diejenigen mit Hirndruck signifikant höhere ONSD-Werte aufwiesen. Hierbei konnte ein im Vergleich zu früheren Arbeiten höherer Grenzwert für Kinder von 6,3 mm mit einer Sensitivität von 85 % und einer Spezifität von 89 % ermittelt werden. Die transbulbäre Sonographie stellte sich somit als eine geeignete Methode dar, um zwischen Patienten mit Hirndruck und Patienten ohne zu unterscheiden.

Bei Säuglingen und Kleinkindern < 24 Monate konnte hingegen keine signifikante Erhöhung des ONSD, trotz tatsächlich vorhandenen Hirndrucks nachgewiesen werden, wohingegen ab einem Alter > 24 Monate der ONSD bei Hirndruck regelhaft in allen Altersgruppen erhöht war.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die im gleichen Untersuchungsgang erfassbare Beschaffenheit der Papille und des Subarachnoidalraumes die Messung des ONSD sinnvoll ergänzen. Bei Patienten mit Hirndruck konnten signifikant häufiger Stauungspapillen und ein inhomogener Subarachnoidalraum in Form von „Pseudozysten“ festgestellt werden.

Erstmals erfolgte eine Analyse zur transbulbären Sonographie bei Kindern mit idiopathisch intrakranieller Hypertension. Es konnten bei diesen Kindern signifikant höhere ONSD-Werte nachgewiesen werden, wobei in diesem Kollektiv besonders hohe ONSD-Werte > 7 mm auf-

fallend waren. Alle diese Patienten wiesen sowohl Stauungspapillen als auch Pseudozysten auf. Limitierend war jedoch die geringe Patientenkohorte.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass bei einer standardisierten Untersuchung mit Messung an genau definierten Messpunkten und unter Verwendung hochauflösender Linear-schallsonden die transbulbäre Sonographie ab einem Alter von 5 Jahren eine wertvolle Ergänzung bisheriger Untersuchungsmethoden zur Einschätzung der Ausprägung und Relevanz von Hirndruck darstellt.

Literaturverzeichnis

- Arabi, Y., Memish, Z. A., Balkhy, H. H., Francis, C., Ferayan, A., Al Shimemeri, A., & Al-muneef, M. A. (2005). Ventriculostomy-associated infections: incidence and risk factors. *American journal of infection control*, 33(3), 137–143.
<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2004.11.008>
- Avery, R. A., Shah, S. S., Licht, D. J., Seiden, J. A., Huh, J. W., Boswinkel, J., Liu, G. T. (2010). Reference range for cerebrospinal fluid opening pressure in children. *The New England journal of medicine*, 363(9), 891–893. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1004957>
- Ballantyne, J., Hollman, A. S., Hamilton, R., Bradnam, M. S., Carachi, R., Young, D. G., & Dutton, G. N. (1999). Transorbital optic nerve sheath ultrasonography in normal children. *Clinical radiology*, 54(11), 740–742.
- Ballantyne, S. A., O'Neill, G., Hamilton, R., & Hollman, A. S. (2002). Observer variation in the sonographic measurement of optic nerve sheath diameter in normal adults. *European journal of ultrasound : official journal of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology*, 15(3), 145–149.
- Bauerle, J., & Nedelmann, M. (2011). Sonographic assessment of the optic nerve sheath in idiopathic intracranial hypertension. *Journal of neurology*, 258(11), 2014–2019.
<https://doi.org/10.1007/s00415-011-6059-0>
- Bäuerle, J., Lochner, P., Kaps, M., & Nedelmann, M. (2012). Intra- and Interobserver Reliability of Sonographic Assessment of the Optic Nerve Sheath Diameter in Healthy Adults. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. (22), 42–45. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2010.00546.x>
- Behr C. (1928). Die Entstehung der Stauungspapille. *J mol medJMM*. (38), 1818–1823. Retrieved from
<http://www.springerlink.com.eaccess.ub.tum.de/content/m8662r6814385351/fulltext.pdf>
- Berlit, P. (Ed.). (2012). *Klinische Neurologie: Liquorzirkulationsstörungen* (3rd ed.). Berlin-Heidelberg: Springer.
- Blaivas, M., Theodoro, D., & Sierzenski, P. R. (2003). Elevated intracranial pressure detected by bedside emergency ultrasonography of the optic nerve sheath. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 10(4), 376–381.
- Bode, H. (1988). *Pediatric applications of transcranial Doppler sonography*. Wien: Springer.

- Bogdahn, U., Lau, W., Hassel, W., Gunreben, G., Mertens, H. G., & Brawanski, A. (1992). Continuous-pressure controlled, external ventricular drainage for treatment of acute hydrocephalus--evaluation of risk factors. *Neurosurgery*, *31*(5), 898-903; discussion 903-4.
- Bossuyt, P. M., Reitsma, J. B., Bruns, D. E., Gatsonis, C. A., Glasziou, P. P., Irwig, L. M., Moher, D., Rennie, D., de Vet, H. C., Lijmer, J. G. (2003). The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. The Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Group. *Croatian medical journal*, *44*(5), 639–650.
- Bouma, G. J., & Muizelaar, J. P. (1992). Cerebral blood flow, cerebral blood volume, and cerebrovascular reactivity after severe head injury. *Journal of neurotrauma*, *9 Suppl 1*, S333-48.
- Brenner, D., Elliston, C., Hall, E., & Berdon, W. (2001). Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR. American journal of roentgenology*, *176*(2), 289–296. <https://doi.org/10.2214/ajr.176.2.1760289>
- Bretschneider, F., & Meisel, H.-J. (2002). Pathophysiologie und Therapieprinzipien beim Schädel-Hirn-Trauma. *Trauma und Berufskrankheit*, *4*, 1–7. <https://doi.org/10.1007/s10039-001-0515-5>
- Brodsky, M. C., & Vaphiades, M. (1998). Magnetic resonance imaging in pseudotumor cerebri. *Ophthalmology*, *105*(9), 1686–1693. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(98\)99039-X](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(98)99039-X)
- Cantais, E., Paut, O., Giorgi, R., Viard, L., & Camboulines, J. (2001). Evaluating the prognosis of multiple, severely traumatized children in the intensive care unit. *Intensive care medicine*, *27*(9), 1511–1517. <https://doi.org/10.1007/s001340101039>
- Cennamo, G., Gangemi, M., & Stella, L. (1987). The correlation between endocranial pressure and optic nerve diameter: an ultrasonographic study. *Ossioning KC, editor. Ophthalmic Echography*, 603–606.
- Chaddock, W. M., Crabtree, H. M., Blankenship, J. B., & Adametz, J. (1991). Transcranial Doppler ultrasonography for the evaluation of shunt malfunction in pediatric patients. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, *7*(1), 27–30.
- Chambers, I. R., Jones, P. A., Lo, T. Y. M., Forsyth, R. J., Fulton, B., Andrews, P. J., Mendelow, A. D., Minns, R. A. (2006). Critical thresholds of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure related to age in paediatric head injury. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *77*(2), 234–240. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.072215>

- Chan, J. W. (2007). *Optic Nerve Disorders: Diagnosis and Management*. New York, NY: Springer Science+Business Media, LLC.
- Deeg, K. H., Rupprecht, T., & Zeilinger, G. (1990). Dopplersonographic classification of brain edema in infants. *Pediatric radiology*, *20*(7), 509–514.
- del Saz-Saucedo, P., Redondo-González, O., Mateu-Mateu, Á., Huertas-Arroyo, R., García-Ruiz, R., & Botia-Paniagua, E. (2016). Sonographic assessment of the optic nerve sheath diameter in the diagnosis of idiopathic intracranial hypertension. *Journal of the neurological sciences*, *361*, 122–127. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.12.032>
- Dimitriou, J., Levivier, M., & Gugliotta, M. (2016). Comparison of Complications in Patients Receiving Different Types of Intracranial Pressure Monitoring: A Retrospective Study in a Single Center in Switzerland. *World neurosurgery*, *89*, 641–646. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.11.037>
- Friedman, D. I., & Jacobson, D. M. (2002). Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*, *59*(10), 1492–1495.
- Gangemi, M., Cennamo, G., Maiuri, F., & D'Andrea, F. (1987). Echographic measurement of the optic nerve in patients with intracranial hypertension. *Neurochirurgia*, *30*(2), 53–55. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1053656>
- Geeraerts, T., Launey, Y., Martin, L., Pottecher, J., Vigué, B., Duranteau, J., & Benhamou, D. (2007). Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. *Intensive care medicine*, *33*(10), 1704–1711. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0797-6>
- Geeraerts, T., Merceron, S., Benhamou, D., Vigue, B., & Duranteau, J. (2008). Non-invasive assessment of intracranial pressure using ocular sonography in neurocritical care patients. *Intensive care medicine*, *34*(11), 2062–2067. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1149-x>
- Geeraerts, T., Newcombe, V. F. J., Coles, J. P., Abate, M. G., Perkes, I. E., Hutchinson, P. J., Outtrim, J.G., Chatfield, D.A., Menon, D. K. (2008). Use of T2-weighted magnetic resonance imaging of the optic nerve sheath to detect raised intracranial pressure. *Critical care (London, England)*, *12*(5), R114. <https://doi.org/10.1186/cc7006>
- Goh, D., & Minns, R. A. (1993). Cerebral blood flow velocity monitoring in pyogenic meningitis. *Archives of disease in childhood*, *68*(1), 111–119.
- Hall, M. K., Spiro, D. M., Sabbaj, A., Moore, C. L., Hopkins, K. L., & Meckler, G. D. (2013). Bedside optic nerve sheath diameter ultrasound for the evaluation of suspected pediatric ventriculoperitoneal shunt failure in the emergency department. *Child's nervous system*:

- ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 29(12), 2275–2280. <https://doi.org/10.1007/s00381-013-2172-y>
- Hamilton, B. E., Hoyert, D. L., Martin, J. A., Strobino, D. M., & Guyer, B. (2013). Annual Summary of Vital Statistics: 2010-2011. *PEDIATRICS*, 131(3), 548–558. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3769>
- Hansen, H. C., & Helmke, K. (1997). Validation of the optic nerve sheath response to changing cerebrospinal fluid pressure: ultrasound findings during intrathecal infusion tests. *Journal of neurosurgery*, 87(1), 34–40. <https://doi.org/10.3171/jns.1997.87.1.0034>
- Hansen, H. C., Helmke, K., & Kunze, K. (1994). Optic Nerve Sheath Enlargement in Acute Intracranial Hypertension. *Neuro-Ophthalmology*, 14(6), 345–354. <https://doi.org/10.3109/01658109409024061>
- Hansen, H.-C., Lagrèze, W., Krueger, O., & Helmke, K. (2011). Dependence of the optic nerve sheath diameter on acutely applied subarachnoidal pressure - an experimental ultrasound study. *Acta ophthalmologica*, 89(6), e528-32. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2011.02159.x>
- Hayreh, S. S. (1984). The sheath of the optic nerve. *Ophthalmologica*, 189(1-2), 54–63.
- Hayreh, S. S. (1968). *Pathogenesis of oedema of the optic disc*. The Hague: Junk.
- Hedges, T. R., & Zaren, H. A. (1973). The relationship of optic nerve tissue pressure to intracranial and systemic arterial pressure. *American journal of ophthalmology*, 75(1), 90–98.
- Helmke, K., & Hansen, H. C. (1996a). Fundamentals of transorbital sonographic evaluation of optic nerve sheath expansion under intracranial hypertension II. Patient study. *Pediatric radiology*, 26(10), 706–710.
- Helmke, K., & Hansen, H. C. (1996b). Fundamentals of transorbital sonographic evaluation of optic nerve sheath expansion under intracranial hypertension. I. Experimental study. *Pediatric radiology*, 26(10), 701–705.
- Hiler, M., Czosnyka, M., Hutchinson, P., Balestreri, M., Smielewski, P., Matta, B., & Pickard, J. D. (2006). Predictive value of initial computerized tomography scan, intracranial pressure, and state of autoregulation in patients with traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery*, 104(5), 731–737. <https://doi.org/10.3171/jns.2006.104.5.731>
- Hoefnagel, D., Dammers, R., Ter Laak-Poort, M. P., & Avezaat, C. J. J. (2008). Risk factors for infections related to external ventricular drainage. *Acta neurochirurgica*, 150(3), 209-14; discussion 214. <https://doi.org/10.1007/s00701-007-1458-9>

- Jorch, G., & Menge, U. (1985). Die Bedeutung des pCO₂ für die Hirndurchblutung in der Neonatologie. Eine Doppler-sonografische Untersuchung [Significance of pCO₂ for cerebral blood flow in neonatology. A Doppler sonographic study]. *Monatsschrift Kinderheilkunde : Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde*, 133(1), 38–42.
- Keenan, H. T., Nocera, M., & Bratton, S. L. (2005). Frequency of intracranial pressure monitoring in infants and young toddlers with traumatic brain injury. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 6(5), 537–541.
- Killer, H. E., Jaggi, G. P., Flammer, J., Miller, N. R., & Huber, A. R. (2006). The optic nerve: a new window into cerebrospinal fluid composition? *Brain : a journal of neurology*, 129(Pt 4), 1027–1030. <https://doi.org/10.1093/brain/awl045>
- Killer, H. E., Jaggi, G. P., Flammer, J., Miller, N. R., Huber, A. R., & Mironov, A. (2007). Cerebrospinal fluid dynamics between the intracranial and the subarachnoid space of the optic nerve. Is it always bidirectional? *Brain : a journal of neurology*, 130(Pt 2), 514–520. <https://doi.org/10.1093/brain/awl324>
- Killer, H. E., Laeng, H. R., Flammer, J., & Groscurth, P. (2003). Architecture of arachnoid trabeculae, pillars, and septa in the subarachnoid space of the human optic nerve: anatomy and clinical considerations. *The British journal of ophthalmology*, 87(6), 777–781.
- Kimberly, H. H., Shah, S., Marill, K., & Noble, V. (2008). Correlation of optic nerve sheath diameter with direct measurement of intracranial pressure. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 15(2), 201–204. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2007.00031.x>
- Klingler, W., & Dirks, B. (2007). Untersuchung des Bewusstlosen. *Notfall + Rettungsmedizin*, 10(3), 239–246. <https://doi.org/10.1007/s10049-007-0906-7>
- Kochanek, P. M., Carney, N., Adelson, P. D., Ashwal, S., Bell, M. J., Bratton, S., Carson, S., Chesnut, R. M., Ghajar, J., Goldstein, B., Grant, G. A., Kissoon, N., Peterson, K., Selden, N. R., Tasker, R. C., Tong, K. A., Vavilala, M. S., Wainwright, M. S., Warden, C. R. (2012). Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents--second edition. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 13 Suppl 1, 18–23. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31823f435c>

- Lagreze, W. A., Lazzaro, A., Weigel, M., Hansen, H.-C., Hennig, J., & Bley, T. A. (2007). Morphometry of the retrobulbar human optic nerve: comparison between conventional sonography and ultrafast magnetic resonance sequences. *Investigative ophthalmology & visual science*, 48(5), 1913–1917. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-1075>
- Le, A., Hoehn, M. E., Smith, M. E., Spentzas, T., Schlappy, D., & Pershad, J. (2009). Bedside sonographic measurement of optic nerve sheath diameter as a predictor of increased intracranial pressure in children. *Annals of emergency medicine*, 53(6), 785–791. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2008.11.025>
- Liu, D., & Kahn, M. (1993). Measurement and relationship of subarachnoid pressure of the optic nerve to intracranial pressures in fresh cadavers. *American journal of ophthalmology*, 116(5), 548–556.
- Liu, J., Li, J., & Gu, M. (2007). The correlation between myocardial function and cerebral hemodynamics in term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of tropical pediatrics*, 53(1), 44–48. <https://doi.org/10.1093/tropej/fml053>
- Luerssen, T. G. (1997). Intracranial pressure: current status in monitoring and management. *Semin Pediatr Neurol.* (4), 146–155.
- Magoon, E. H., & Robb, R. M. (1981). Development of myelin in human optic nerve and tract. A light and electron microscopic study. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 99(4), 655–659.
- Marshall, L. F., Marshall, S. B., Klauber, M. R., van Berkum Clark, M., Eisenberg, H., Jane, J. A., Luerssen, T.G., Marmarou, A., Foulkes, M. A. (1992). The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *Journal of neurotrauma*, 9 Suppl 1, S287-92.
- McAuley, D., Paterson, A., & Sweeney, L. (2009). Optic nerve sheath ultrasound in the assessment of paediatric hydrocephalus. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 25(1), 87–90. <https://doi.org/10.1007/s00381-008-0713-6>
- Melo, J. R. T., Rocco, F., Blanot, S., Cuttaree, H., Sainte-Rose, C., Oliveira-Filho, J., Zerah, M., Meyer, P. G. (2011). Transcranial Doppler can predict intracranial hypertension in children with severe traumatic brain injuries.
- Miller, M. T., Pasquale, M., Kurek, S., White, J., Martin, P., Bannon, K., Wasser, T., Li, M. (2004). Initial head computed tomographic scan characteristics have a linear relationship

- with initial intracranial pressure after trauma. *The Journal of trauma*, 56(5), 967-72; discussion 972-3.
- Papilledema*. (5th ed., Vol. 5). (1998). Baltimore, Md: Williams & Wilkins Co.
- Moretti, R., & Pizzi, B. (2009). Optic nerve ultrasound for detection of intracranial hypertension in intracranial hemorrhage patients: confirmation of previous findings in a different patient population. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 21(1), 16–20.
<https://doi.org/10.1097/ANA.0b013e318185996a>
- Moretti, R., Pizzi, B., Cassini, F., & Vivaldi, N. (2009). Reliability of optic nerve ultrasound for the evaluation of patients with spontaneous intracranial hemorrhage. *Neurocritical care*, 11(3), 406–410. <https://doi.org/10.1007/s12028-009-9250-8>
- Munro, M. J., Walker, A. M., & Barfield, C. P. (2004). Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. *Pediatrics*, 114(6), 1591–1596.
<https://doi.org/10.1542/peds.2004-1073>
- Narayan, R. K., Greenberg, R. P., Miller, J. D., Enas, G. G., Choi, S. C., Kishore, P. R., Selhorst, J. B., Lutz, H. A., Becker, D. P. (1981). Improved confidence of outcome prediction in severe head injury. A comparative analysis of the clinical examination, multimodality evoked potentials, CT scanning, and intracranial pressure. *Journal of neurosurgery*, 54(6), 751–762. <https://doi.org/10.3171/jns.1981.54.6.0751>
- Nazir, S., O'Brien, M., Qureshi, N. H., Slape, L., Green, T. J., & Phillips, P. H. (2009). Sensitivity of papilledema as a sign of shunt failure in children. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus / American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 13(1), 63–66.
<https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2008.08.003>
- Newman, W. D., Hollman, A. S., Dutton, G. N., & Carachi, R. (2002). Measurement of optic nerve sheath diameter by ultrasound: a means of detecting acute raised intracranial pressure in hydrocephalus. *The British journal of ophthalmology*, 86(10), 1109–1113.
- Okten, A., Ahmetoğlu, A., Dilber, E., Dinc, H., Kalyoncu, M., Ciftçibaiş, K., & Yariş, N. (2002). Cranial Doppler ultrasonography as a predictor of neurologic sequelae in infants with bacterial meningitis. *Investigative radiology*, 37(2), 86–90.
- Pople, I. K., Muhlbauer, M. S., Sanford, R. A., & Kirk, E. (1995). Results and complications of intracranial pressure monitoring in 303 children. *Pediatric neurosurgery*, 23(2), 64–67.
- Portelli, M., & Papageorgiou, P. N. (2016). An update on idiopathic intracranial hypertension. *Acta neurochirurgica*, 1–9. <https://doi.org/10.1007/s00701-016-3050-7>

- Pryds, A., Tønnesen, J., Pryds, O., Knudsen, G. M., & Greisen, G. (2005). Cerebral pressure autoregulation and vasoreactivity in the newborn rat. *Pediatric research*, *57*(2), 294–298. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000148714.51310.5E>
- Rangwala, L. M., & Liu, G. T. (2007). Pediatric idiopathic intracranial hypertension. *Survey of ophthalmology*, *52*(6), 597–617. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2007.08.018>
- Rebuck, J. A., Murry, K. R., Rhoney, D. H., Michael, D. B., & Coplin, W. M. (2000). Infection related to intracranial pressure monitors in adults: analysis of risk factors and antibiotic prophylaxis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *69*(3), 381–384.
- Reim, M., Kirchhof, B., & Wolf, S. (2004). Phänomenologie bei Erkrankungen des Sehnervs. In M. Reim, B. Kirchhof, & S. Wolf (Eds.), *Diagnosen am Augenhintergrund*. Stuttgart: Thieme.
- Robel-Tillig, E. (2009). Dopplersonographische Untersuchungen zerebraler Gefäße. In E. Robel-Tillig (Ed.), *Dopplersonographie in der Neonatologie*. Heidelberg: Springer-Verlag.
- Rohr, A., Jensen, U., Riedel, C., van Baalen, A., Fruehauf, M.-C., Bartsch, T., Hedderich, J., Doerner, L., Jansen, O. (2010). MR imaging of the optic nerve sheath in patients with craniospinal hypotension. *AJNR. American journal of neuroradiology*, *31*(9), 1752–1757. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2120>
- Rohr, A., Riedel, C., Reimann, G., Alfke, K., Hedderich, J., & Jansen, O. (2008). Pseudotumor cerebri: quantitative in-vivo measurements of markers of intracranial hypertension [Pseudotumor cerebri: Quantitative Normalwerte anatomischer Kennstrukturen im kranialen MRT]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, *180*(10), 884–890. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1027627>
- Rohr, A. C., Riedel, C., Fruehauf, M.-C., van Baalen, A., Bartsch, T., Hedderich, J., Alfke, K., Doerner, L., Jansen, O. (2011). MR imaging findings in patients with secondary intracranial hypertension. *AJNR. American journal of neuroradiology*, *32*(6), 1021–1029. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2463>
- Sajjadi, S. A., Harirchian, M. H., Sheikhabaee, N., Mohebbi, M. R., Malekmadani, M. H., & Saberi, H. (2006). The relation between intracranial and intraocular pressures: study of 50 patients. *Annals of neurology*, *59*(5), 867–870. <https://doi.org/10.1002/ana.20856>
- Schade, R. P., Schinkel, J., Visser, L. G., van Dijk, J. M. C., Voormolen, J. H. C., & Kuijper, E. J. (2005). Bacterial meningitis caused by the use of ventricular or lumbar cerebrospinal fluid catheters. *Journal of neurosurgery*, *102*(2), 229–234. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.2.0229>

- Schieck, F. (1911). Beiträge zur Kenntnis der Genese der Stauungspapille. *Graefes arch clin exp ophthalmol*, 78(1), 1–48. <https://doi.org/10.1007/BF02124897>
- Schroeder, W., & Guthoff, R. (1981). Ultrasonography of the optic nerve. Results of measuring the dural diameter. *Ultrasonography in Ophthalmology, Proceedings of the 8th SIDUO Congress*, 359–362.
- Schwab, S., Schellinger, P., Werner, C., Unterberg, A., & Hacke, W. (Eds.). (2012). *Neurointensiv. Überwachung des intrakraniellen Drucks und des zerebralen Perfusionsdrucks* (2. Auflage). Berlin-Heidelberg: Springer Verlag.
- Schwalbe G. (1870). Untersuchungen über die Lymphbahnen des Auges und ihrer Begrenzung. In Max Schulze (Ed.), *Archiv für mikroskopische Anatomie. Untersuchungen über die Lymphbahnen des Auges und ihrer Begrenzungen* (6th ed.). Bonn: Max Cohen & Sohn.
- Segal, S., Gallagher, A. C., Shefler, A. G., Crawford, S., & Richards, P. (2001). Survey of the use of intracranial pressure monitoring in children in the United Kingdom. *Intensive care medicine*, 27(1), 236–239.
- Seitz, J., Held, P., Strotzer, M., Müller, M., Völk, M., Lenhart, M., Djavidani, B., Feuerbach, S. (2002). Magnetic resonance imaging in patients diagnosed with papilledema: a comparison of 6 different high-resolution T1- and T2(*)-weighted 3-dimensional and 2-dimensional sequences. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*, 12(2), 164–171.
- Shah, S., Kimberly, H., Marill, K., & Noble, V. E. (2009). Ultrasound techniques to measure the optic nerve sheath: is a specialized probe necessary? *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 15(5), MT63-8.
- Shapiro, K., & Marmarou, A. (1982). Clinical applications of the pressure-volume index in treatment of pediatric head injuries. *Journal of neurosurgery*, 56(6), 819–825. <https://doi.org/10.3171/jns.1982.56.6.0819>
- Shetty, A. K., Desselle, B. C., Craver, R. D., & Steele, R. W. (1999). Fatal cerebral herniation after lumbar puncture in a patient with a normal computed tomography scan. *Pediatrics*, 103(6 Pt 1), 1284–1287.
- Shirodkar, C. G., Munta, K., Rao, S. M., & Mahesh, M. U. (2015). Correlation of measurement of optic nerve sheath diameter using ultrasound with magnetic resonance imaging. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 19(8), 466–470. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.162465>

- Shofty, B., Ben-Sira, L., Constantini, S., Freedman, S., & Kesler, A. (2011). Optic Nerve Sheath Diameter on MR Imaging: Establishment of Norms and Comparison of Pediatric Patients with Idiopathic Intracranial Hypertension with Healthy Controls. *AJNR Am J Neuroradiol.*, 366–369. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2779>
- Singhal, A., Yang, M. M. H., Sargent, M. A., & Cochrane, D. D. (2013). Does optic nerve sheath diameter on MRI decrease with clinically improved pediatric hydrocephalus? *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 29(2), 269–274. <https://doi.org/10.1007/s00381-012-1937-z>
- Soldatos, T., Karakitsos, D., Chatzimichail, K., Papathanasiou, M., Gouliamos, A., & Karabinis, A. (2008). Optic nerve sonography in the diagnostic evaluation of adult brain injury. *Critical care (London, England)*, 12(3), R67. <https://doi.org/10.1186/cc6897>
- Steffen, H., Eifert, B., Aschoff, A., Kolling, G. H., & Völcker, H. E. (1996). The diagnostic value of optic disc evaluation in acute elevated intracranial pressure. *Ophthalmology*, 103(8), 1229–1232.
- Steinborn, M., Fiegler, J., Kraus, V., Denne, C., Hapfelmeier, A., Wurzinger, L., & Hahn, H. (2011). High resolution ultrasound and magnetic resonance imaging of the optic nerve and the optic nerve sheath: anatomic correlation and clinical importance. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*, 32(6), 608–613. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245822>
- Steinborn, M., Fiegler, J., Ruedisser, K., Hapfelmeier, A., Denne, C., Macdonald, E., & Hahn, H. (2011). Measurement of the Optic Nerve Sheath Diameter in Children: Comparison Between Transbulbar Sonography and Magnetic Resonance Imaging [Messung des Nervenscheidendurchmessers des Nervus opticus bei Kindern: Vergleich zwischen transbulbarer Sonografie und Magnetresonanztomografie]. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*, 569–573. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1273491>
- Steinborn, M., Friedmann, M., Hahn, H., Hapfelmeier, A., Macdonald, E., Warncke, K., & Saleh, A. (2014). Normwerte für die transbulbäre Sonografie und Magnetresonanztomografie des Optikusnervenscheidendurchmessers (ONSD) bei Kindern und Jugendlichen [Normal Values for Transbulbar Sonography and Magnetic Resonance Imaging of the Optic Nerve Sheath Diameter (ONSD) in Children and Adolescents]. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*, 54–58. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1385012>
- Toutant, S. M., Klauber, M. R., Marshall, L. F., Toole, B. M., Bowers, S. A., Seelig, J. M., & Varnell, J. B. (1984). Absent or compressed basal cisterns on first CT scan: ominous pre-

- dictors of outcome in severe head injury. *Journal of neurosurgery*, 61(4), 691–694.
<https://doi.org/10.3171/jns.1984.61.4.0691>
- Tso, M. O., & Hayreh, S. S. (1977). Optic disc edema in raised intracranial pressure. IV. Axoplasmic transport in experimental papilledema. *Archives of ophthalmology*, 95(8), 1458–1462.
- Tuite, G. F., Evanson, J., Chong, W. K., Thompson, D. N., Harkness, W. F., Jones, B. M., & Hayward, R. D. (1996). The beaten copper cranium: a correlation between intracranial pressure, cranial radiographs, and computed tomographic scans in children with craniosynostosis. *Neurosurgery*, 39(4), 691–699.
- van Alfen-van der Velden, A. A. E. M., Hopman, J. C. W., Klaessens, J. H. G. M., Feuth, T., Sengers, R. C. A., & Liem, K. D. (2007). Cerebral hemodynamics and oxygenation after serial CSF drainage in infants with PHVD. *Brain & development*, 29(10), 623–629.
<https://doi.org/10.1016/j.braindev.2007.03.011>
- Watanabe, A., Kinouchi, H., Horikoshi, T., Uchida, M., & Ishigame, K. (2008). Effect of intracranial pressure on the diameter of the optic nerve sheath. *Journal of neurosurgery*, 109(2), 255–258. <https://doi.org/10.3171/JNS/2008/109/8/0255>
- Weigel, M., Lagrèze, W. A., Lazzaro, A., Hennig, J., & Bley, T. A. (2006). Fast and quantitative high-resolution magnetic resonance imaging of the optic nerve at 3.0 tesla. *Investigative radiology*, 41(2), 83–86.
- Weingessel B, Sacu S, Richter-Muksch S, Schmidt-Erfurth U, & Vecsei-Marlovits PV. (2005). Die Sinnhaftigkeit der Papillenbeurteilung durch den Augenarzt vor Lumbalpunktion. *Spektrum Augenheilkd*, 19/4, 237–241. Retrieved from <http://www.springerlink.com.eaccess.ub.tum.de/content/65618430223t6885/fulltext.pdf>
- Wiegand, C., & Richards, P. (2007). Measurement of intracranial pressure in children: a critical review of current methods. *Developmental medicine and child neurology*, 49(12), 935–941. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.00935.x>
- Wilne, S. H., Ferris, R. C., Nathwani, A., & Kennedy, C. R. (2006). The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. *Archives of disease in childhood*, 91(6), 502–506.
<https://doi.org/10.1136/adc.2005.090266>
- Wilne, S., Collier, J., Kennedy, C., Koller, K., Grundy, R., & Walker, D. (2007). Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *The lancet oncology*, 8(8), 685–695. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70207-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70207-3)

- Winkler, P. (1992). Colour-coded echographic flow imaging and spectral analysis of cerebrospinal fluid (CSF) in meningitis and hemorrhage. Part I. Clinical evidence. *Pediatric radiology*, 22(1), 24–30.
- Wyler, A. R., & Kelly, W. A. (1972). Use of antibiotics with external ventriculostomies. *Journal of neurosurgery*, 37(2), 185–187. <https://doi.org/10.3171/jns.1972.37.2.0185>
- Zilles, K., & Tillmann, B. N. (2010). Anatomie. *Anatomie*, 674.