#### Aus der Klinik für Neurochirurgie

(Prof. Dr. med. V. Rohde)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

# Analyse der intrakraniellen Druckmessung mittels implantierbarer Telemetrie-Sonden bei Patienten mit Hydrozephalus oder idiopathischer intrakranieller Hypertension

#### INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Sebastian Johannes Müller

aus

Heiligenstadt

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

## Betreuungsausschuss

Betreuer/in: PD Dr. med. B. Schatlo

Ko-Betreuer/in: PD Dr. med. J. C. Koch

## Prüfungskommission

Referent/in: PD Dr. med. B. Schatlo

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. Jutta Gärtner

Drittreferent/in: PD Dr. med. Jan Christoph Koch

Datum der mündlichen Prüfung: 05.04.2022...

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Analyse der intrakraniellen Druckmessung mittels implantierbarer Telemetrie-Sonden bei Patienten mit Hydrozephalus oder idiopathischer intrakranieller Hypertension" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 01.03.2022	
0 /	Sebastian I. Müller

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:
<b>Müller SJ</b> , Freimann FB, von der Brelie C, Rohde V, Schatlo B (2019): Test-Retest Reliability of Outpatient Telemetric Intracranial Pressure Measurements in Shunt-Dependent Patients with Hydrocephalus and Idiopathic Intracranial Hypertension. World Neurosurg <u>131</u> , 74-80

Inhaltsverzeichnis

# Inhaltsverzeichnis

Abbil	ldungsverzeichnis	III
Tabe	llenverzeichnis	IV
Abkü	irzungsverzeichnis	v
1	Einleitung	1
1.1	Hydrozephalus und idiopathische intrakranielle Hypertension	1
1.2	Die Therapie mittels ventrikuloperitonealem oder ventrikuloatrialem Shunt	4
1.3	Die Hypothese vom intrakraniellen Druck	5
1.4	Zur Geschichte der Shunt-Ventile und -operationen	5
1.5	Die telemetrische Messung des intrakraniellen Drucks	7
1.6	Kernspintomographie	8
1.7	Fragestellung der Arbeit	8
2	Material und Methoden	9
2.1	Das Patientenkollektiv	9
2.2	Die Durchführung einer intrakraniellen Druckmessung	9
2.3	Die Auswertung einer intrakraniellen Druckmessung	10
2.3.1	Software	10
2.3.2	Reliabilität	
2.3.3	Shunt-Daten	
2.4	Der klinische Verlauf – "Outcome"	
2.5	Die statistische Auswertung	12
3	Ergebnisse	13
3.1	Die statistischen Daten der Patienten	13
3.2	Die Ergebnisse der einzelnen Messungen	14
3.3	Vergleichende Auswertungen aller Messungen	15
4	Diskussion	20
4.1	Zur Standardisierung und Reliabilität	20
4.2	Über die Unterschiede der positionsabhängigen Messwerte	21
4.3	Limitationen	21
4.4	Empfehlungen und Nebenbetrachtungen	22
4.4.1	Der Einfluss auf mögliche Ventilumstellungen	
4.4.2	Die Schwankung des intrakraniellen Drucks bei Lagewechsel	23
4.5	Der Nutzen der Telemedizin	23
4.6	Visual Impairment	23
4.7	Technische Fortschritte	24

Inhaltsverzeichnis	T?
mansverzeichnis	1.9

5	Zusammenfassung	25
6	Anhang	27
7	Literaturverzeichnis	31

Abbildungsverzeichnis

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Systematik der Erkrankungen, die unter Umständen eine ventrikuloperitoneale	
oder ventrikuloatriale Shunt-Versorgung benötigen	3
Abbildung 2 – Schema eines ventrikuloperitonealen Shunts	4
Abbildung 3 – Modifiziertes Röntgenbild eines ventrikuloperitonealen Shunts und einer intrakraniellen Raumedic-Druckmesssonde	6
Abbildung 4 – Die Drucksonde Neurovent P-tel	7
Abbildung 5 – Schematische Darstellung der "Stehen-Liegen-Sitzen"-Untersuchung und ihre Reliabilität	
Abbildung 6 – Screenshot des ICP-Analyzers mit einer ca. 35-minütigen Messung mit Positionswechseln	11
Abbildung 7 – Verteilung der Erkrankungen	13
Abbildung 8 – Shunt-Einstellungen der Reliabilitätsmesspaare	14
Abbildung 9 – Veränderungen nach Shunt-Umstellung auf der Black-Skala	15
Abbildung 10 – Korrelation der Messungen	16
Abbildung 11 – Bland-/Altman-Plot	17
Abbildung 12 – Beispielmessungen	18

Tabellenverzeichnis IV

# **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 – Black Grading Scale	12
Tabelle 2 – Ventilumstellungen bei klinischem Verdacht auf Über-/Unterdrainage	15
Tabelle 3 – Durchschnittliche Werte der Messpaare #1 und #2.	18
Tabelle 4 – Einzelne Messpaare im Vergleich (Mittelwerte)	19

Abkürzungsverzeichnis V

## Abkürzungsverzeichnis

BMI Body mass index

cmH<sub>2</sub>O Druckeinheit Centimeter Wassersäule, entspricht ca. 98,07 Pascal DESH Disproportionally Enlarged Subarachnoidal Spaces Hydrocephalus

ICPIntracranial pressure = intrakranieller DruckIIHIdiopathische intrakranielle HypertensioniNPHIdiopathischer NormaldruckhydrozephalusIOPIntraorbital pressure = intraorbitaler Druck

MICP Mittlerer intrakranieller Druck

mmH<sub>2</sub>O Druckeinheit Millimeter Wassersäule, entspricht ca. 9,81Pascal

mmHg Druckeinheit Millimeter Quecksilbersäule, entspricht ca. 133,32 Pascal

NPH Normal pressure hydrocephalus (Normaldruckhydrozephalus)

SA Shunt-Assistent

sNPH Sekundärer Normaldruckhydrozephalus VIIP Visual Impairment Syndrome in Space

ZNS Zentralnervensystem

Abkürzungsverzeichnis

## 1 Einleitung

### 1.1 Hydrozephalus und idiopathische intrakranielle Hypertension

Ein Hydrozephalus ("Wasserkopf") ist ein Sammelbegriff für Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS), die entweder auf einer Störung der Zirkulation des Liquor cerebrospinalis ("Nervenwasser") oder auf einem Missverhältnis von Produktion und Resorption des Liquors beruhen. Häufig zeigt sich eine Diskrepanz zwischen inneren und äußeren Liquor-Räumen, die sich bildmorphologisch meist in einem erweiterten Liquor-System widerspiegelt.

Falls die Ursache eine Liquorzirkulationsstörung ist, spricht man vom Hydrozephalus occlusus. Ansonsten handelt es sich um einen Hydrozephalus communicans.

Der Hydrocephalus communicans wird unterteilt in eine überschießende Liquorbildung (Hydrozephalus hypersecretorius, meist tumorassoziiert) und eine Resorptionsstörung (Hydrozephalus malresorptivus). Letztere tritt gehäuft nach Blutungen oder Infektionen auf und wird kann je nach Pathogenese auch als posthämorrhagischer beziehungsweise postinfektiöser Hydrozephalus bezeichnet werden. Kopfschmerzen oder eine Vigilanz-Störung sind häufige Symptome.

Eine zusätzliche Einteilungsmöglichkeit besteht in der Entstehungsart des "Wasserkopfes". Der kongenitale Hydrozephalus wird hier vom erworbenen Hydrozephalus unterschieden. Insbesondere beim älteren Menschen rückt hier ein bisher noch nicht erwähntes Krankheitsbild in den Mittelpunkt, der Altershydrozephalus. Die Pathogenese der auch Normaldruck-Hydrozephalus (englisch NPH – normal pressure hydrocephalus) genannten Erkrankung, die von Hakim und Adams (1965) und Adams et al. (1965) beschrieben wurde, ist bis heute noch nicht abschließend geklärt. Die häufigsten Symptome werden unter dem Begriff "Hakim-Trias" zusammengefasst. Es handelt sich dabei um eine kleinschrittige Gangstörung mit Harninkontinenz und dementieller Entwicklung. Ursprünglich wurde davon ausgegangen, dass bildmorphologisch eine Diskrepanz zwischen inneren und äußeren Liquor-Räumen besteht, die sich in einem erhöhten Evans-Index, wie von Synek et al. (1976) und beispielsweise Vassilouthis (1984) im CT beschrieben, widerspiegelt. Pappada et al. (1986) demonstrierten, dass sich bei diesem Krankheitsbild kein pathologisch erhöhter Hirndruck detektieren lässt. Zusätzlich sollte ein spitzer Corpus-Callosum-Winkel festzustellen sein, der eine Unterscheidung zur puren Atrophie ermöglicht. In einer japanischen Publikation von Hashimoto et al. (2010) wurde diesem Dogma widersprochen und eine neue bildmorphologische Unterart des idiopathischen NPH (iNPH) mit erweiterter Sylvischer Fissur eingeführt: das sogenannte DESH (Disproportionally Enlarged Subarachnoidal Spaces Hydrocephalus). Wie Shinoda et al. (2016) erklärt, handelt es sich

Abkürzungsverzeichnis II

dabei um einen aus fünf Elementen zusammengesetzten DESH-Score: (1) Ventrikulomegalie, (2) dilatierte Sylviische Fissur, (3) hohe Konvexität mit dichtem Parenchym, (4) spitzer Corpus-Callosum-Winkel (< 95°) und (5) fokale, sulkale Dilatation. Unter Umständen bestehen hier mehrere voneinander unabhängige Krankheitsbilder. Pathognomonisch gemeinsam ist jedoch die klinische Verbesserung, insbesondere des Gangbildes, nach einer Lumbalpunktion mit erfolgtem Liquor-Ablass von ca. 20-40 ml.

Bildmorphologisch ist all den zuvor beschriebenen hydrozephalen Beschwerden ein auffällig erweitertes Ventrikelsystem gemein. Häufig wirken die inneren Liquor-Räume dabei sogar aufballoniert. Ein unabhängiges, gänzlich anders geartetes Erkrankungsbild ist die idiopathische intrakranielle Hypertension, früher auch als Pseudotumor cerebri bezeichnet, bei der es aufgrund einer intrakraniellen Druckerhöhung zu einer Schädigung der Nervi optici und einem Visus-Verlust kommen kann. Systematisch wurde dieses Krankheitsbild von Wagener (1954) beschrieben. Man trifft es gehäuft bei jüngeren, adipösen Frauen an. Neben den erweiterten Nervenscheiden des Nervus opticus sind ein schmales Ventrikelsystem, sogenannte Schlitzventrikel, und eine atypisch konfigurierte Hypophyse, eine Empty-Sella, Indizien für diese Erkrankung in der Kernspin-Diagnostik. Die "konservative" Therapie der ersten Wahl stellt eine Gewichtsreduktion Sehverschlechterungen kann zusätzlich durch intermittierende Lumbalpunktionen mit Liquor-Ablass entgegengewirkt werden. Nur bei Therapieversagen wird die Implantation eines ventrikuloperitonealen Shuntsystems in Erwägung gezogen. Als Komorbidität wird überdurchschnittlich häufig eine Sinus- oder Hirnvenenthrombose oder -stenose diagnostiziert, sodass als Pathogenese neben dem erhöhten intrakraniellen Druck, ein insuffizienter venöser Abfluss des Gehirns vermutet wird. Diese Erkenntnis ist übrigens nicht neu, sondern wurde bereits von Ray und Dunbar (1950 und 1951) veröffentlicht. Inwieweit der intraabdominelle Druck, der intrakranielle Druck (ICP) und der intraorbitale Druck (IOP) durch das Liquor-System miteinander in Verbindung stehen, wird auch weiterhin rege diskutiert und erforscht. Insbesondere die amerikanische National Aeronautics and Space Administration (NASA) und die ehemals sowjetische Raumfahrtbehörde haben mehrerer Studien durchgeführt, um die rapide Verschlechterung der Sehkraft bei ca. 90% aller Langzeitastronauten zu erklären, die anscheinend ein verwandtes Krankheitsbild darstellt und von der NASA Visual Impairment Syndrome in Space (VIIP) oder kurz Visual Impairment genannt wird, wie in den offiziellen Berichten der NASA aus dem Jahren 2012-2015 und von Zhang (2017) publiziert. Es rückt im Rahmen der geplanten Mars-Missionen immer mehr in den Fokus der Forschung.

Die Gemeinsamkeit der vorgestellten, teilweise sehr heterogenen Krankheitsbilder ist, dass sie alle unter Umständen die Implantation einer drucksensitiven, kontrollierbaren Hirnwasserableitung, eines sogenannten "Shunts", benötigen. Eine systematische, graphische Einteilung der klassischen Krankheitsbilder erfolgt in Abbildung 1.

Abkürzungsverzeichnis

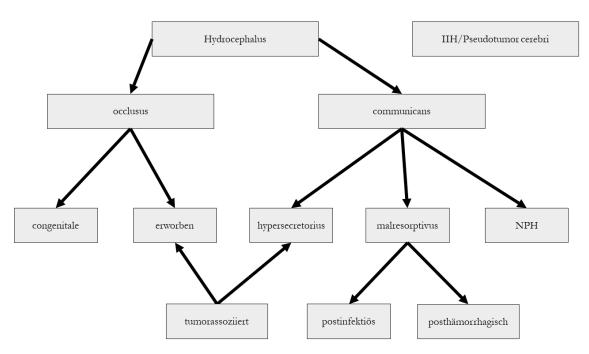


Abbildung 1 – Systematik der Erkrankungen, die unter Umständen eine ventrikuloperitoneale oder ventrikuloatriale Shunt-Versorgung benötigen

Abkürzungsverzeichnis IV

# 1.2 Die Therapie mittels ventrikuloperitonealem oder ventrikuloatrialem Shunt

Eine mögliche Therapiealternative kann bei den meisten Hydrozephalus-Formen eine

Drittventrikulozisternostomie sein. Hierbei wird chirurgisch ein Kurzschluss zwischen inneren und äußeren Liquor-Räumen erzeugt, indem der Boden des dritten Ventrikels eröffnet wird, sodass künstlicher Abfluss zu den basalen Zisternen entsteht. Unter Umständen kann zum Beispiel ein okklusiver Hydrozephalus, der auf einer Aquädukt-Stenose beruht, therapiert werden. Bei der idiopathischen intrakraniellen Hypertension können Lumbalpunktionen und eine Gewichtsreduktion zur Besserung Die Mehrzahl beitragen. der Krankheitsverläufe ist durch solche Maßnahmen jedoch nicht in den Griff zu bekommen, d.h. die Implantation ventrikuloperitonealen eines oder ventrikuloatrialen Shunts wird notwendig. Greenberg et al. (1977) berichteten über ihre Erfahrungen mit Therapie des idiopathischen

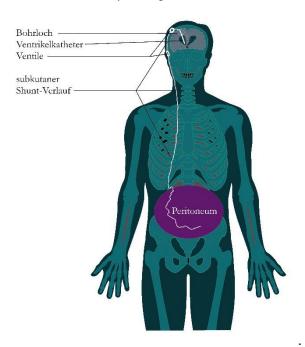


Abbildung 2 – Schema eines ventrikuloperitonealen Shunts

Modifiziertes Bild "File:Diagram showing where blood cells are made in the body CRUK 379.svg" von Cancer Research UK lizensiert nach Creative-Commons-Lizenz CC BY-SA 4.0

Normaldruckhydrozephalus mit VA- und VP-Shunt. Die Therapiekonzepte und Prognoseverbesserungen bei NPH durch die Shunt-Versorgung wurden durch Meier und Lemcke (2012) zusammengefasst.

Bei der ventrikuloatrialen Shunt-Therapie haben sich erhöhte kardiopulmonale Nebenwirkungen, wie unter anderem ein gehäuftes Auftreten einer Katheter-assoziierten Vena-Cava-Thrombose oder einen pulmonalen Hypertonus, ergeben, wie McGovern et al. (2014) berichteten. Deswegen wird heutzutage in den meisten Fällen eine Ableitung des Hirnwassers in das Bauchfell, ein sogenannter ventrikuloperitonealen Shunt, bevorzugt, wie bereits von Black et al. (1977 und 1985) empfohlen und erneut von McGovern et al. (2014) bestätigt. In Abbildung 2 ist ein Schema eines solchen VP-Shunts dargestellt.

Abkürzungsverzeichnis V

### 1.3 Die Hypothese vom intrakraniellen Druck

Der intrakranielle (Parenchym-) Druck wird beim Gesunden als (supratentoriell) "global stabil" angesehen. Folglich wird angenommen, dass beispielsweise der linke Okzipitallappen und der rechte Frontallappen annährend den gleichen parenchymatösen Druck haben. Neben dem intrakraniellen Druck spielen bei der Therapie des Hydrozephalus die Größe und das Gewicht des Patienten eine Rolle. Bei der Ableitung von Nervenwasser in den Bauchraum wirkt der abdominelle Druck dem intrakraniellen Druck entgegen. Der Abstand vom Kopf zum Peritoneum hingegen korreliert in der aufrechten Position positiv mit dem Drainagesog. Die Auswirkung der Druckverhältnisse auf die Symptome bei Shunt-Patienten lassen sich grob in drei Klassen einteilen:

- (1) Bei einer ausgewogenen Liquor-Produktion und entsprechendem Abfluss und Resorption besteht ein Gleichgewicht (=intrakranielle Normotension). Im Idealfall hat der Patient hierunter keine Symptome.
- (2) Von einer Überdrainage (=intrakranielle Hypotension) ist auszugehen, falls die durch den Shunt abfließende Liquor-Menge größer ist als der neu gebildete Liquor. Das Ventrikelsystem kann sich unter diesen Umständen sogar verkleinern. Die Symptome reichen von häufig starken, lageabhängigen Kopfschmerzen bis hin zu einer Bewusstseinstrübung im Falle der Ausbildung unterdruckassoziierter intrakranieller Blutungen.
- (3) Die Unterdrainage (=intrakranielle Hypertension) bezeichnet schließlich das nicht oder nur insuffiziente Funktionieren des Shunt-Systems mit potentiellem Aufstau von Liquor im Ventrikelsystem. Die typischen Symptome entsprechen hier denen der initialen Drucksteigerung, z.B. eine Gangverschlechterung bei einem Normaldruck-Hydrozephalus, Kopfschmerzsymptomatik bei Patienten mit Hydrozephalus malresorptivus oder einer Verschlechterung des Visus bei idiopathischer intrakranieller Hypertension.

## 1.4 Zur Geschichte der Shunt-Ventile und -operationen

Die Idee und das Konzept der Behandlung eines Hydrozephalus mittels Shunts ist bereits seit mehreren Jahrzehnten bekannt. Seit 1949 wurden insbesondere in den USA die ersten Ventile getestet. Nulsen und Spitz (1951) berichteten über die erste Implantation eines VA Shunts. Pudenz (Konar et al. 2015) und Holter (Carrington 1959) entwickelten separat Mitte der Fünfziger verschiedene Ventilmodelle in Amerika. Ende der sechziger Jahre stellten Kuffer und Strub in Bern, Schweiz, das erste einstellbare Ventil in Europa her (Schlieter und Aschoff 2007). Erst ab 1983 war mit dem Sophysa SU3 jedoch ein postoperativ verstellbares Ventil auf dem Weltmarkt verfügbar, erste Erfahrung wurden von Mastumae et al. (1989) berichtet. 1989 revolutionierte das Hakim Medos Ventil mit einer Vielzahl möglicher Einstellungen und vereinfachter transkutaner Umstellung die Branche, wie unter anderem

Abkürzungsverzeichnis VI

Black et al. (1994) berichteten. Es gab fortan neue Modelle und Architekturen: Niedrig, Mittel- und Hochdruckventile, aber auch druck- und flussgesteuerte Ventile. Alle mit Vorund Nachteilen, wie u.a. von Aschoff et al. (1995) und Boon et al. (1998) beschrieben. Heutzutage ist eine Vielzahl an Shunt-Ventilen verfügbar (>150). In Deutschland ist mittlerweile das mittels Magneten einstellbare proGAV-Ventil der Firma Miethke als Differentialdruckventil beliebt, insbesondere in Kombination mit einer festen Gravitationseinheit, wie von Lemcke et al. (2013) bei NPH Patienten und von Månsson et al. (2018) gezeigt wurde. Die Druckeinstellung der Differentialdruckeinheit beträgt zwischen 0 und 20 cm Wassersäule, die Gravitationskomponente ist auf fixe 25 cm Wassersäule beim Erwachsenen eingestellt. Statt der fixen Komponente ist auch eine dynamische gravitationsabhängige Komponente nutzbar, welche auch als Shunt-Assistent bezeichnet wird. Diese ist gewöhnlich mit einem justierbaren Eröffnungsdruck zwischen 0 und 40 cm Wassersäule einstellbar. In Abbildung 3 ist eine solche Kombination dargestellt.

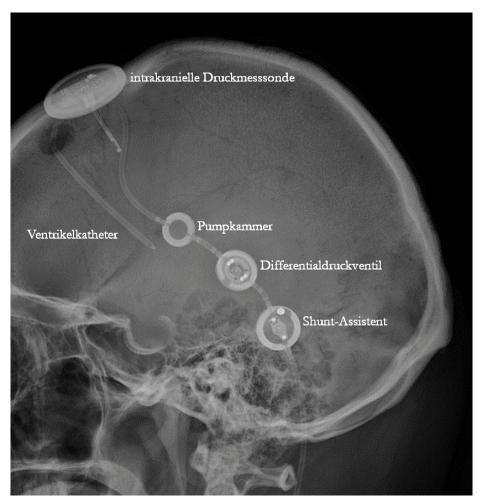


Abbildung 3 – Modifiziertes Röntgenbild eines ventrikuloperitonealen Shunts und einer intrakraniellen Raumedic-Druckmesssonde

Mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der Universitätsmedizin Göttingen.

Abkürzungsverzeichnis VII

### 1.5 Die telemetrische Messung des intrakraniellen Drucks

Bei über 90% aller Patienten ist nach einer ventrikuloperitonealen-Shunt-Implantation mit "Standard"-Ventilen und -Einstellungen die Beschwerdesymptomatik gut kontrolliert (Freimann 2014 und Lemcke 2013). Nur bei wenigen sind Feinjustierungen nötig. Bei einem weiteren Bruchteil verläuft die Optimierung eben dieser Einstellungen frustran.

Die optimale Balance, also eine Normotension, zu finden, ist auch von den persönlichen Tätigkeiten abhängig. Sport, Heben schwerer Lasten, plötzlicher Lagewechsel und andere unregelmäßige Belastungen können das Gleichgewicht stören. Meist wird nach der Augmentation des Shunt-Systems mit zusätzlichen Ventilen. Bei hartnäckiger Symptompersistenz kann die Implantation einer intrakraniellen Drucksonde zur Erweiterung der Diagnostik erwogen werden.

Bei einer solchen Telemetrie-Sonde handelt es sich um einen ca. 2-3 cm unter die Gehirnoberfläche eingebrachten Druckmesser, welcher elektromagnetisch durch die Kopfhaut auslesbar ist. In Abbildung 4 ist eine solche Sonde dargestellt.

Da die Implantation einer solchen intrakraniellen Druckmesssonde jedoch nur im indizierten Einzelfall bei starkem Leidensdruck und erschwerter Einstellbarkeit des Shunt-Systems durchgeführt wird, existieren keine großen Fallserien zur telemetrischen Druckmessung. Wir wenden in unserer Klinik seit 01.01.2014 ein neues Messverfahren an, in dem körperliche Lage und Aktivität während der telemetrischen Druckmessung standardisiert sind. Raumedic ICP-Messsonden ermöglichen die Ableitung des intrakraniellen Druckes (=ICP) und werden seit 2013 implantiert.

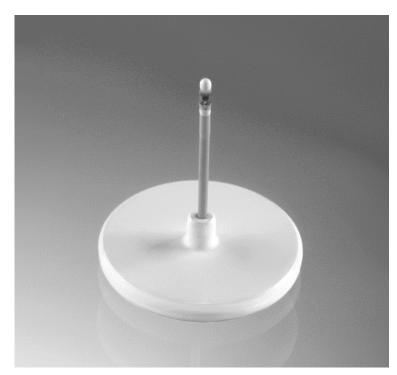


Abbildung 4 – Die Drucksonde Neurovent P-tel

Mit freundlicher Genehmigung der Firma Raumedic Ag.

Abkürzungsverzeichnis VIII

## 1.6 Kernspintomographie

Bei älteren Shunt-Ventilen sind Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)-Untersuchungen häufig nur sehr eingeschränkt durchführbar. Teilweise wird durch die elektromagnetischen Impulse sogar das Shuntventil verstellt, und muss nach der Untersuchung neujustiert werden, wie es beispielsweise beim Hakim-Medos-Ventil der Fall ist. Auch die aktuellen Ventile sowie die Raumedic-Drucksonde, erzeugen Metallartefakte, die die Beurteilung von MRT-Sequenzen einschränken. Das diese Artefakte im 3 Tesla MRT erstaunlich gering ausfallen können, berichteten Amano et al. (2019).

### 1.7 Fragestellung der Arbeit

Ziel der Arbeit ist die Testung und Auswertung der Messsonden des intrakraniellen Druckes in der alltäglichen Praxis bei ambulanten Patienten. Dazu gehört, dass (i) eine statistische Auswertung der teilweise erheblichen Datenmengen der Hirndrucksonden etabliert wird, (ii) die Verlässlichkeit der Messungen retrospektiv geprüft wird, und (iii) nachträgliche Evaluation der Ventilverstellungen durchgeführt werden. D.h. inwieweit die Beschwerden (klinischer Verdacht auf Über-/Unterdrainage) mit gemessenen intrakraniellen Drücken korreliert haben und eine Anpassung nach den Messwerten sinnvoll gewesen wäre. Die finale Frage ist, inwieweit die Druckmessung in Zukunft einen Beitrag zur Optimierung der Shunt-Therapie leisten kann.

Abkürzungsverzeichnis IX

#### 2 Material und Methoden

#### 2.1 Das Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden alle Patienten mit ventrikuloperitonealem oder ventrikuloatrialem Shunt und intrakranieller Druckmesssonde, bei denen zwischen den Jahren 2014-2018 ambulante Messungen des intrakraniellen Drucks in der neurochirurgischen Ambulanz der Uniklinik Göttingen durchgeführt wurden.

Die Indikation zur Anlage einer solchen intrakraniellen Drucksonde erfolgte, wie oben bereits erwähnt, bei sehr schweren Krankheitsverläufen und ausgeprägtem Leidensdruck aufgrund einer mit einfachen Verstellmanövern nicht beherrschbaren Symptomatik.

Während der ambulanten Standardwiedervorstellungen wurden routinemäßige 30-minütige Druckmessungen durchgeführt.

#### Operation

Die Anlage einer intrakraniellen Druckmesssonde ("Raumedic Neurovent P-tel", siehe Abbildung 4) erfolgt in Vollnarkose. Es wird ein halbkreisförmiger Hautschnitt (ca. 5 cm Radius) um einen vordefinierten Punkt, der frontal und mindestens 6 cm vom Shunt entfernt liegen sollte, eröffnet. Bohrlochtrepanation, kreuzförmige Inzision der Dura sowie das Einbringen der Sonde und anschließender Wundverschluss unter perfekter Blutstillung stellen einen überschaubaren, kurzen Eingriff dar. Die Hauptrisiken sind Wundinfektion, Ödem im Bereich der Drucksonde sowie eine intrakranielle Blutung, wie von Antes et al. (2014 und 2016) beschrieben. Eine bildgebende Kontrolle des Neurokraniums gehörte zum Standard.

## 2.2 Die Durchführung einer intrakraniellen Druckmessung

Die Patienten wurden in der Ambulanz zunächst routinemäßig im Rahmen der Kontrolluntersuchung gesehen. Abschließend wurde die Messspule in der sitzenden Position aufgelegt und mittels Kopfverbands vorsichtig befestigt. Das Lesegerät wurde entweder um den Hals gehangen oder wie eine Handtasche an der Schulter befestigt.

Nachdem die korrekte Funktion sichergestellt war, wurde die Messung gestartet und die Patienten gebeten sich hinzustellen oder langsam im Flur hin- und herzugehen. Nach Ablauf von 10 Minuten sollten sich die Patienten flach auf die Untersuchungsliege legen. Das Kopfteil war eben. Wiederum nach 10 Minuten erfolgte dann das Anwinkeln des Kopfteils auf einen Winkel von 60°. Nach insgesamt 30 Minuten endete die Untersuchung. Ein Schema ist in Abbildung 5 aufgezeigt.

Abkürzungsverzeichnis X

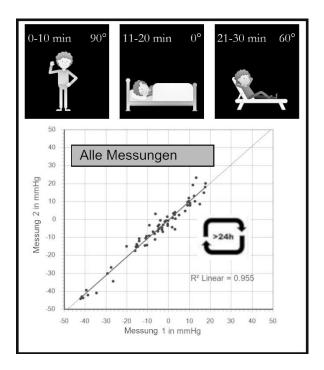


Abbildung 5 – Schematische Darstellung der "Stehen-Liegen-Sitzen"-Untersuchung und ihrer Reliabilität

Modifizierte Bilder "File:Black Man Relaxing on the Beach Cartoon Vector.svg", "File:Black Man Waving Hand Cartoon Vector.svg", "File:Black Man Sleeping in Bed Cartoon Vector.svg" von VideoPlasty lizensiert nach Creative-Commons-Lizenz CC BY-SA 4.0

#### 2.3 Die Auswertung einer intrakraniellen Druckmessung

ICP Daten sind als Mittelwert (± Standardabweichung) in mmHg angegeben.

Zur einfacheren Auswertung der zahlreichen Daten (pro Messung ca. 200.000 Messpunkte) wurde vom Dissertanden ein Programm implementiert und online publiziert (www.icp-analyzer.org). Dieses ermöglicht die vom Lesegerät mittels Treibers vom Hersteller heruntergeladen Daten als .csv-Datei einzulesen und eine sofortige statistische Auswertung.

#### 2.3.1 Software

Das Programm ICP Analyzer wurde in C# programmiert. Es liest automatisiert eine Untersuchung als .csv-Datei ein und erstellt 3 Blöcke von jeweils 10 Minuten entsprechend des Untersuchungsparadigmas. Die Blöcke sind manuell anpassbar. Innerhalb dieser Blöcke können zahlreiche statistische Tests erfolgen. Neben dem Test auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test) werden in den jeweiligen Untersuchungsintervallen zahlreiche primitive statistische Daten erhoben (Mittelwert, Durchschnitt, Standardabweichung, Varianz, Maximum, Minimum, Verteilung). In Abbildung 6 ist ein Screenshot des Programmes dargestellt.

Abkürzungsverzeichnis XI

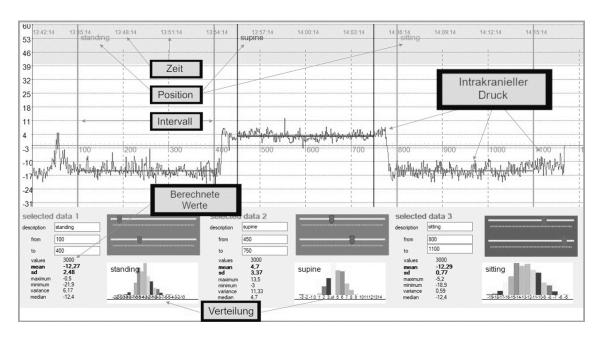


Abbildung 6 – Screenshot des ICP-Analyzers mit einer ca. 35-minütigen Messung mit Positionswechseln

#### 2.3.2 Reliabilität

Ein Teil der Studie bestand aus der Auswertung der Reliabilität der Messungen. Hierzu wurden jeweils zwei direkt aufeinanderfolgende Messungen mit einem Mindestabstand von 24 Stunden verglichen. Ausschlusskriterien waren: Zwischenzeitliche Operation, Shunt-Verstellung oder Verdacht auf Shunt-Dysfunktion.

Die ersten 2 Minuten jeder Messung wurden nach dem Positionswechsel entsprechend nicht gewertet, da sich der intrakranielle Druck erst auf ein stabiles Niveau einpendeln musste.

#### 2.3.3 Shunt-Daten

Die Shunt-Einstellungen der 18 Patienten wurden in digitalen Karteikarten gespeichert. Mit jeweiligem Daten einer Verstellung oder Operation. Es wurden in Differentialöffnungsdruck und gravitationsbedingtem Öffnungsdruck (Gravitationsassistent + Shunt-Assistent) unterschieden. Der klinische Zustand des Patienten wurde ebenfalls notiert.

## 2.4 Der klinische Verlauf – "Outcome"

Der Einfluss der Umstellungen der Shunt-Ventile auf die Klinik wurde bei Hydrozephalus Patienten mittels Black-Grading-Scale, wie von Black et al. (1985) publiziert, vor und nach der Verstellung erhoben. Die Skala ist in Tabelle 1 abgebildet. Bei der idiopathischen intrakraniellen Hypertension wurde die Entwicklung des Visus betrachtet: Eine weitere Verschlechterung wurde mit 5 Punkten gewertet, bei Stabilität oder Verbesserung wurde 1 Punkt gegeben.

Abkürzungsverzeichnis XII

Tabelle 1 - Black Grading Scale

Black Grading Scale			
Score	Bewertung t	Falsch	
1	Exzellent	Keine Symptomatik	
2	Gut	Sehr selten symptomatisch, normale Teilhabe am Alltag möglich	
3	Akzeptabel	Keine komplett normale Teilhabe am Alltag mehr möglich	
4	Wechselnd	Kurzfristige Attacken von schwerer Symptomlast	
5	Schlecht	Schwere Symptomlast	
(6)	Tod	Tod innerhalb von 6 Wochen nach Shuntanlage	

<sup>\*</sup>nach Black et al. (1985).

## 2.5 Die statistische Auswertung

Die Datenerfassung erfolgte mittels einfacher Tabellen, in denen die Daten aus dem Programm erfasst wurden. Anschließend wurde SPSS 18.0 (IBM, Armonk, *New York, USA*) und Statistica Version 13 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, *California, USA*) für die Analyse genutzt. Pearson's Korrelation und Cronbach's Alpha wurden zur Korrelation und Reliabilitätsanalyse herangezogen. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant gewertet. Zusätzlich wurde eine Reliabilitätsauswertung nach Bland und Altman (1986) durchgeführt.

Abkürzungsverzeichnis XIII

## 3 Ergebnisse

#### 3.1 Die statistischen Daten der Patienten

Bei 18 Patienten wurde eine intrakranielle Druckmesssonde implantiert. Die Verteilung der Grunderkrankungen ist in Abbildung 7 dargestellt.

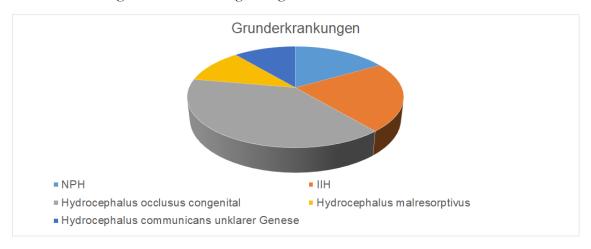


Abbildung 7 - Verteilung der Erkrankungen

Das Durchschnittsalter war 36 Jahre (Range: 25-65). Es wurden 85 Messungen durchgeführt, die wiederum aus jeweils 3 Untermessungen in den entsprechenden Körperpositionen bestanden. Somit ergab sich eine Gesamtzahl von 255 Messungen.

#### Shunt und Ventildaten

Das Verhältnis von ventrikuloatrialen zu ventrikuloperitonealen Shunts lag bei 3:15. In Abbildung 8 sind exemplarisch die Daten der 22 Messungen von den sieben Patienten, die in die Reliabilitätsanalyse einbezogen wurden, angeben. Entsprechend der Abbildung gab es zwei unterschiedliche Arten von Ventilketten. Während dieser Messungen änderten sich die Shunt-Einstellungen nicht. Während die Messungen in Millimeter-Quecksilbersäule (mmHg) durchgeführt werden, sind die Ventileinstellungen historisch bedingt in Zentimeter-Wassersäule (cmH<sub>2</sub>O) oder Millimeter-Wassersäule (mmH<sub>2</sub>O) angegeben.

Abkürzungsverzeichnis XIV

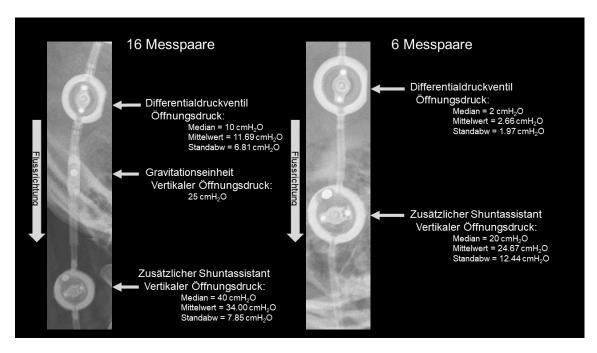


Abbildung 8 – Shunt-Einstellungen der Reliabilitätsmesspaare

#### 3.2 Die Ergebnisse der einzelnen Messungen

Bei klinischem Verdacht auf intrakranielle Hypotension in 32 Messungen wurde ein mittlerer intrakranieller Druck (ICP) von (stehend) -21,61±16,64 mmHg, (liegend) von -5,59±18,09 mmHg und (sitzend) von -19,81±16,15 mmHg gemessen. Bei asymptomatischen Patienten mit mutmaßlicher Normotension wurden in 24 Messungen folgende intrakranielle Drücke gemessen: (stehend) -3,79±5,7 mmHg, (liegend) +10,59±3,77 mmHg und (sitzend) -4,39±5,73 mmHg. Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf intrakranielle Hypertension wurden 29 Messungen durchgeführt mit folgenden Messwerten: (stehend) +3,78±10,09 mmHg, (liegend) +17,7±7,09 mmHg und (sitzend) +2,07±11,19 mmHg. 124 Shunt-Umstellungen wurden bei den Patienten zwischen bzw. nach den Messungen durchgeführt. Die genauen Eröffnungsdrücke vor und nach Umstellung sind in Tabelle 2 abgebildet. In 46 Fällen kam es zu einer Verbesserung (37,1%) der meist subjektiven Symptome. In 52 Fällen (41,9%) wurde kein Effekt erzielt und in 26 Fällen (21,0%) kam es zu einer Verschlechterung. Die Veränderungen nach Umstellung sind in Abbildung 9 wiedergegeben.

Abkürzungsverzeichnis XV

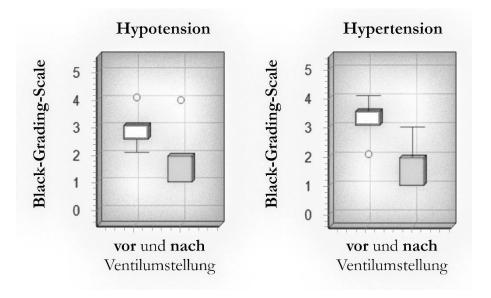


Abbildung 9 - Veränderungen nach Shunt-Umstellung auf der Black-Skala

Der Median ± Standardabweichung ist als Box, die Maximal- und Minimalwerte als Whisker dargestellt.

Tabelle 2 - Ventilumstellungen bei klinischem Verdacht auf Über-/Unterdrainage

Durchschnittlicher Eröffnungsdruck gruppiert nach Ventil-Typ				
Klinischer Verdacht	Ventil-Typ	Eröffnungsdruck vor Umstellung	Eröffnungsdruck nach Umstellung	
Hypertension	Differentialdruckventil	6,07 cmH <sub>2</sub> O	6,36 cmH <sub>2</sub> O	
	Gravitationsassistent	36,57 cmH₂O	44,86 cmH <sub>2</sub> O	
Hypotension	Differentialdruckventil	5,00 cmH <sub>2</sub> O	2,29 cmH <sub>2</sub> O	
	Gravitationsassistent	60,29 cmH₂O	57,29 cmH₂O	

Alle Angaben wurden in cmH<sub>2</sub>O umgerechnet.

## 3.3 Vergleichende Auswertungen aller Messungen

#### Reliabilität

Zweiundzwanzig Paare von jeweils drei Messungen, also insgesamt 132 Messungen wurden in die Reliabilitätsauswertung eingeschlossen. Diese wurden bei sieben Patienten (1 Mann, 6 Frauen) erhoben. Einzelne Messungen wurden doppelt gezählt, da sie sowohl als Initial- als auch als Zweitmessung inkludiert wurden. Die Gesamtreliabilität war exzellent (Abbildung 10 links oben).

Abkürzungsverzeichnis XVI

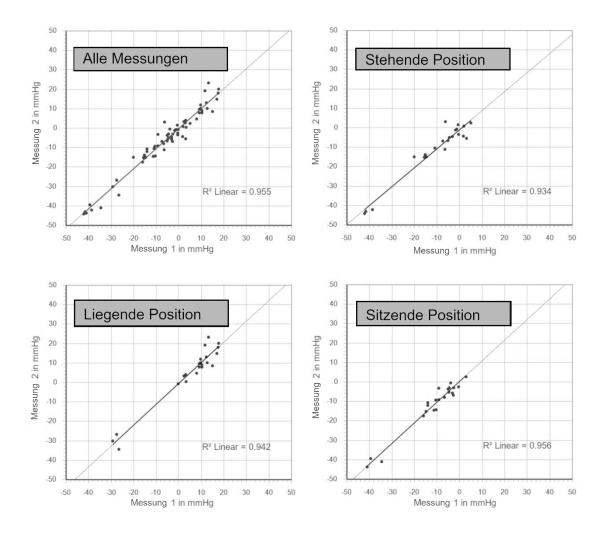


Abbildung 10 - Korrelation der Messungen

Pearson's Korrelationskoeffizient ("R") betrug im Mittel aller Positionen 0,98: In der stehenden Position betrug er 0,97, im Liegen 0,97 und im Sitzen 0,98 mit p<0,001 in allen Fällen (Vergleiche Abbildung 10). Cronbach's Alpha zeigte ebenfalls eine gute Reliabilität mit 0,99 über alle Messungen, 0,98 (stehend), 0,94 (liegend) und 0,96 (sitzend). Da ein Abdriften der Werte mit diesen Kennziffern übersehen werden kann, wurde zusätzlich ein "Repeatability Plot" nach Bland und Altman (1986) angefertigt, siehe Abbildung 11. Hier liegen über 95% der Werte innerhalb zweier Standardabweichungen, sodass der Test als reproduzierbar zu werten ist. Hierbei ist zu beobachten, dass dies nur für ein kurzes Intervall gilt (Zeitabstand zwischen den Untersuchungen: Median 13 Tage, Durchschnitt 38 Tage).

Abkürzungsverzeichnis XVII

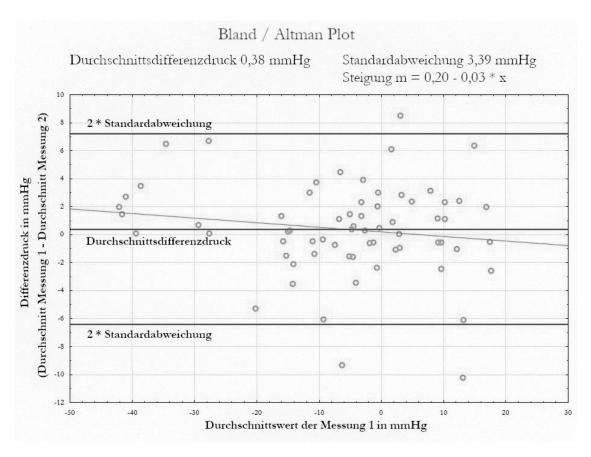


Abbildung 11 – Bland-/Altman-Plot

Ein exemplarisches Messpaar ist in Abbildung 12 A dargestellt. Änderungen des intrakraniellen Druckes bei Positionswechsel in 12 B-D. Die einzelnen Messpaare sind in Tabelle 3 abgebildet. Eine detaillierte grafische Abbildung der Messungen ist dem Anhang zu entnehmen.

Abkürzungsverzeichnis XVIII

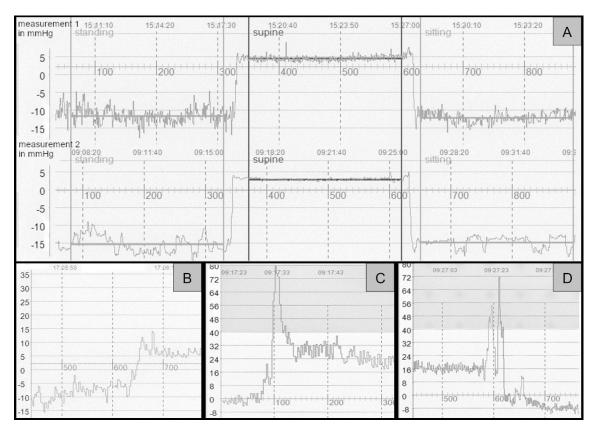


Abbildung 12 - Beispielmessungen

A: Beispielmesspaar, B: Intrakranielle Druckänderung beim Normaldruckhydrozephalus (stehend, liegend), C+D: Druckänderungen bei idiopathischer intrakranieller Hypertension (stehend, liegend, sitzend)

Die 22 Messungen zeigten über alle Patienten eine sehr unterschiedliche Spannweite der intrakraniellen Drücke, die teilweise deutlich jenseits der erwartenden Normwerte lagen. Nichtsdestotrotz waren die Messwerte der einzelnen Patienten im jeweiligen Kontrollintervall stabil, was in den durchschnittlichen Messwerten und der nur geringen Abweichung von Messung #1 zu #2 ersichtlich wird, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3 - Durchschnittliche Werte der Messpaare #1 und #2.

Position	Anzahl	Messung #1	Messung #2	Messung #1	Messung #2	
		Mittelwert ± Standardabweichung	Mittelwert ± Standardabweichung	Median, (Min., Max.)	Median, (Min., Max.)	
Insgesamt	66	-5,68 ± 15,10	-6,04 ± 15,97	-3,62 (-42,1;17,7)	-3,97 (-44,1;23,4)	
Stehend	22	-10,23 ± 13,74	-10,89 ± 13,94	-5,67 (-42,1;4,9)	-5,99 (-44,1;3,1)	
Liegend	22	4,86± 13,82	4,79 ± 15,26	9,67 (-29,3; 17,7)	8,8 (-34,4;23,4)	
Sitzend	22	-11,69± 11,67	-12,03 ± 12,72	-9,32 (-41,0;2,9)	-8,5 (-43,7;2,8)	

Jeweils in mmHg, Mittelwert = arithmetisches Mittel

Abkürzungsverzeichnis XIX

In Tabelle 4 sind die einzelnen Messungen mit ihren arithmetischen Mittelwerten in den entsprechenden Positionen abgebildet. Die Gruppierung erfolgte nach den jeweiligen Patienten. Insbesondere bei Patient #3 war eine ausgeprägte Überdrainage zu beobachten.

Tabelle 4 - Einzelne Messpaare im Vergleich (Mittelwerte)

Sitzung 1 in mmHg			Sitzung 2 in mmHg				
Messung	Patient	stehend	liegend	sitzend	stehend	liegend	sitzend
1	1	-15,7	3,3	-11,5	-15,23	0,49	-14,5
2	1	-14,64	2,3	-14,99	-14,92	3,37	-15,19
3	1	-15,24	3,02	-14,07	-13,74	3,97	-11,95
4	1	-20,15	-0,32	-16	-14,86	-0,78	-17,34
5	2	-3,18	10,24	-4,02	-4,49	9,13	-0,56
6	2	-4,49	9,13	-0,56	-5,07	9,68	-2,57
7	2	-5,07	9,68	-2,57	-6,53	10,26	-2,88
8	2	-6,53	10,26	-2,88	-10,98	7,94	-6,78
9	2	-10,98	7,94	-6,78	-10,5	4,8	-7,91
10	3	-7,44	9,05	-5,1	-6,72	7,89	-3,53
11	3	-41,58	-29,33	-39,4	-43,03	-30	-39,47
12	3	-38,64	-27,61	-34,53	-42,13	-27,7	-41,03
13	3	-42,13	-27,7	-41,03	-44,12	-34,41	-43,74
14	4	-1,3	9,66	-10,45	-0,72	12,1	-14,2
15	4	-0,72	12,1	-14,2	1,67	13,14	-10,68
16	4	1,67	13,14	-10,68	-4,41	23,37	-9,31
17	5	-6,27	16,89	-9,31	3,06	14,92	-3,23
18	5	3,06	14,92	-3,23	-5,46	8,56	-5,55
19	6	-1,84	13,17	-4,57	-1,23	19,3	-2,99
20	6	1,82	17,65	-4,73	0,92	20,23	-5,13
21	6	-0,49	17,49	-9,33	-3,5	18	-9
22	7	4,89	12,51	2,85	2,52	10,13	2,81

Abkürzungsverzeichnis XX

#### 4 Diskussion

#### 4.1 Zur Standardisierung und Reliabilität

Vor dem Beginn unserer Studien waren wir unsicher, in welcher Art und Weise man die telemetrischen Drucksonden optimal auslesen könne. Es gab Kritik an den ambulanten "Kurzzeit"-Messungen und manch einer plädierte für Langzeitmessungen, mit dem Argument das man eine längere Überwachungsperiode, also eine Übernacht- oder Langzeitmessung benötige. Die Notwendigkeit einer Standardisierung um Vergleichbarkeit zu schaffen stand im Vordergrund unserer Bemühungen. Längere Messintervalle waren meist von mehr Artefakten und Positionswechseln geprägt. Das Aufstehen in der Nacht oder eine Hustenattacke konnten die Messungen gefährden. Schlussendlich ermöglichte uns der "30-Minuten-Test" mit vorgegebenen Positionen die Möglichkeit eines Vergleichs bei jedem Patientenbesuch. Wie wir später analysierten, induziert ein Positionswechsel eine Phase von ausgeprägten ICP-Fluktuationen, die maximal 120 Sekunden anhält. Wir nahmen an, dass das Vergleichen der intrakraniellen Druckwerte nach dieser Phase zuverlässige Werte liefert. Unsere Daten vermitteln den Eindruck, dass ein Mess-Intervall von 3 x 5 Minuten ausreichen sollte, ohne die Stabilität der Datenerhebung und -analyse zu gefährden. Die Reliabilität der Messungen war exzellent. Die positionsabhängigen Druckunterschiede wurden, wie erwartet, ebenfalls abgebildet. Dass der intrakranielle Druck durch die Raumedic Drucksonde ausreichend wiedergespiegelt wird, hatte bereits Freimann et al. (2013) im Tiermodell gezeigt und erste Bestätigungen bei der menschlichen Anwendung (2014) erhalten. Bereits Frim und Lathrop (2000) hatten lageabhängige Druckunterschiede bei stationären Patienten mit offenen Messungen mittels älterer intrakranieller Drucksonden, wie sie bei Intensivpatienten mit schwerem Schädelhirntrauma verwendet werden, nachgewiesen. Petersen et al. (2016) berichteten über die Messung von positionsabhängigen Druckunterschieden unter Nutzung der Raumedic Drucksonde.

In einer Zeit, in der gravitations- und lageabhängige Ventile immer mehr an Bedeutung gewinnen, spielt diese Feststellung und die genaue Messung der entsprechenden intrakraniellen Drücke eine entscheidende Rolle. Da 30-Minuten Messungen den intrakraniellen Druckzustand ausreichend reflektieren, können sie verwendet werden, um die Shunt-Ventileinstellungen und gravitationsbedingten Öffnungsdrücke zu optimieren. Natürlich sind Shunt-Justierungen bei Patienten mit multiplen Ventilen besonders kompliziert. Mithilfe der telemetrischen Messungen kann der Effekt der Öffnung eines einzelnen Ventils getestet werden. Auch eine kleinschrittige Verstellung eines Shunt-Assistenten kann hier nützlich sein, wie Gölz et al. (2013) zeigten.

Abkürzungsverzeichnis XXI

## 4.2 Über die Unterschiede der positionsabhängigen Messwerte

Die Auswertung der Reliabilität und Reproduzierbarkeit war ein Schwerpunkt unserer Studien. Die größte Standardabweichung und niedrigste Korrelation wurden in der stehenden Position beobachtet. Blutdruckschwankungen und sowie eine Autoregulation der zerebralen Gefäße mit konsekutiven intrakraniellen Druckschwankungen sind am ehesten hierfür verantwortlich. Zusätzlich durften die Patienten während der Messung langsam gehen, was zusätzlich zu "Bewegungsartefakten" führen konnte. Trotzdem zeigte sich auch hier eine gute Reliabilität.

Zusätzlich besitzen Patienten mit ventrikuloperitonealem Shunt eine limitierte ICP-Autoregulationskapazität verglichen mit gesunden Patienten, wie bereits von Andresen et al. (2015) gezeigt. Sowohl die sitzende als auch die liegende Position zeigten beide ähnlich hervorragende Reliabilität und eine niedrige Standardabweichung. Die Reproduzierbarkeit war ausreichend und wird uns in Zukunft erlauben dieses Paradigma für Shunt-Umstellungen bei ambulanten Patienten zu nutzen.

#### 4.3 Limitationen

Trotz der guten und ermutigenden Ergebnisse wissen wir, dass wir in einem solch kurzen Messintervall nicht alle Druckschwankungen des Alltags abbilden können. Ein Problem waren die zahlreichen Shunt-Ventil-Umstellungen, die in unserem Patientenkollektiv durchgeführt wurden, sodass wir nur bei 7 von 18 Patienten Messungen ohne Umstellungen finden konnten.

Die Zahl der Patienten erscheint niedrig. Es handelt sich jedoch um eine seltene Kollektion von komplexen Krankheitsverläufen und langwieriger sowie inhomogener Beschwerdesymptomatik im Rahmen der ventrikuloperitonealen Shunt-Therapie.

Die Abstände zwischen den ambulanten Messungen konnten nicht standardisiert werden, da aufgrund der Planungen der Patienten und der klinikbedingten Wartezeiten eine fest terminierte Wiedervorstellung, zum Beispiel alle 14 Tage, nicht möglich war.

"Zero-Shift" - die Null-Verschiebung

Die beobachteten "Zero-Shift's" aufgrund fehlender Eichungen sind typischerweise in Zeitkorridoren von 6 bis 24 Monaten zu beobachten. Citerio et al. (2004 und 2008) und Kiefer et al. (2011 und 2012) untersuchten dieses Phänomen. Die Wahrscheinlichkeit eines Shifts von mehr als 3 mmHg liegt zwischen 12 und 17%. Eide und Bakken (2011) zeigten in einem abstrakten Experiment, dass kleine elektrostatische Impulse die Grundlinie der Messung des Telemetrie-Sensors verschieben können. Veränderungen von mehr als 2 mmHg wurden in 53% aller Raumedic Sonden und in 96% der transkutanen Codman (Integra LifeSciences, 311 Enterprise Drive, Plainsboro NJ, 08536, United States) Sensoren bemerkt.

Abkürzungsverzeichnis XXII

Eine separate Studie von Kiefer et al. (2011) verglich Raumedic Neurovent S-tel- und P-tel-Sensoren (beide mit Herstellerspezifikation von +/-2 mmHg Shift pro Jahr), und zeigte eine gute Reliabilität für die ersten 6 Monate nach Implantation. Während die Durchschnittswerte erwartet ähnlich waren, war die Standardabweichung überraschend hoch für beide S-tel -1,7 +/- 7,6 mmHg (Herstellerangaben: 4,4 +/- 1,9 mmHg) und für die P-tel -3,0 +/- 6,0 mmHg (Herstellerangaben: 3,6 +/- 2,6 mmHg). Wir konnten während unserer Messungen dieses Phänomen nicht beobachten. Das durchschnittliche Intervall zwischen zwei Untersuchungen betrug in unserer Analyse 38 Tage.

#### 4.4 Empfehlungen und Nebenbetrachtungen

#### 4.4.1 Der Einfluss auf mögliche Ventilumstellungen

Unsere Messungen und die klinische Erfahrung suggerieren eine Body-Mass-Index-(BMI)unabhängige Zielzone in der stehenden und sitzenden Position des mittleren intrakraniellen
Druckes (MICP) von -5 bis +5 mmHg und in der liegenden Position von +/-0 bis +10
mmHg. Wir definieren Werte außerhalb dieser Zonen als lagebedingte Über-/
Unterdrainage. Eine mögliche (theoretische) Empfehlung zur Shunt-Verstellung bei
korrelierender Klinik, könnte die folgende sein:

Im Fall einer Unterdrainage in der stehenden/sitzenden Position sollte der gravitationsbedingte Eröffnungsdruck um folgenden Druck reduziert werden:

(MICP(stehend)-5 mmHg) \* 1,36 mmH<sub>2</sub>O/mmHg.

Liegt eine Überdrainage in der stehenden/sitzenden Position vor, sollte der gravitationsbedingte Druck wie folgt erhöht werden:

(-MICP (stehend/sitzend) - 5 mmHg) \* 1,36 mmH<sub>2</sub>O/mmHg.

Bei einer Unterdrainage im Liegen sollte der Eröffnungsdruck des Differentialdruckventils um folgenden Wert reduziert werden:

(MICP (liegend)-10mmHg) \* 0.5 \* 1.36 mmH<sub>2</sub>O/mmHg

Bei adipösen Patienten sollte hier vorsichtig agiert werden, um keine Überdrainage bei erhöhtem abdominellem Druck zu verursachen.

Sollte bereits eine Überdrainage im Liegen vorliegen, kann das Differentialdruckventil um folgenden Wert erhöht werden:

- MICP (liegend)  $*0.5 *1.36 \text{ mmH}_2\text{O/mmHg}$ 

Eine Verifizierung beziehungsweise Adaptation dieser Empfehlungen müsste im Rahmen einer prospektiven Studie erfolgen.

Abkürzungsverzeichnis XXIII

#### 4.4.2 Die Schwankung des intrakraniellen Drucks bei Lagewechsel

Insbesondere während der ersten 120 Sekunden nach einem Lagewechsel kam es bei einigen Patienten zu einer ausgeprägten Oszillation der intrakraniellen Druckkurve, die meist nach 30 Sekunden sistierte (Siehe Abbildung 11). Bei Patienten mit intrakranieller Hypertension und Adipositas wurde gelegentlich eine exorbitante Druckspitze beobachtet, die in Ausnahmefällen sogar über 50 cmH<sub>2</sub>O lag.

#### 4.5 Der Nutzen der Telemedizin

Ein weiterer Schritt in der Zukunft der personalisierten Shunt-Therapie könnte der Transfer der Daten vom Patienten via Internet ins Krankenhaus sein. Technisch ist dies bereits jetzt möglich. Die Hospitalisierungszeit könnte deutlich reduziert werden, da man bereits vor einer möglichen stationären Aufnahme unter Umständen eine Diagnose haben könnte. Zum Beispiel könnte so eine Shunt-Dysfunktion detektiert werden. Natürlich ist nicht jeder Patient hierfür geeignet. Aber mit der richtigen Patientenselektion könnte es ein erfolgversprechender Ansatz sein.

Nachteilig könnte sich unter Umständen eine erhöhte Wundheilungskomplikationsrate im Bereich der Messsonde bemerkbar machen, falls die Patienten die Messspule über eine zu lange Dauer mit zu hohem Druck auflegen. Auch eine psychische Abhängigkeit von den Druckwerten und eine Unsicherheit ohne eine solche Messung ist möglich, da die Rate der Hospitalisierung und Somatisierung unter vielen dieser Patientin erhöht zu sein scheint.

### 4.6 Visual Impairment

Ein visionäres Anwendungsgebiet der intrakraniellen Drucksonden stellt die Raumfahrt dar. Das von der NASA "VIIP" genannte Krankheitsbild bei Langzeitaufenthalt in der Schwerelosigkeit stellt eine Limitation der humanen Raumfahrt dar, wie Kramer et al. (2015) folgerten. Tierexperimente mit der Raumedic-Hirndrucksonde stehen seit 2014 auf der Agenda der NASA für die Mars Missionen. Hier existiert ein reger Austausch zwischen dem Hersteller Raumedic, der NASA und dem herstellernahen Universitätsklinikum Homburg. Alternativ zur künstlichen Gravitation könnte ein druckabhängiger Liquor-Ablass oder ein intermittierender Aufenthalt in einer Gravitationsumgebung eine mögliche Lösung sein, um zu verhindern, dass die Astronauten "blind" auf dem Mars ankommen.

Bereits 1992 Jahre wurden Primaten in Rahmen von russischen Tierexperimenten, den sogenannten "Bion" Missionen (Bion 10, Cosmos-2229), mit einer Lumbaldrainage und Druckmessung in den Orbit geschossen, wie von Trambovetskii et al. (1995) berichtet wurde.

Abkürzungsverzeichnis XXIV

Man nahm an, dass sich der lumbal gemessene Liquor-Druck nach einer Anpassungszeit von ca. 24 Stunden, wie die meisten Vitalparameter, normalisieren würde.

Exemplarisch sei hier eine Publikation von Mader et al. (2011) erwähnt. Die aktuelle These besagt, dass in der Schwerelosigkeit der intrakranielle Druck leicht einsteigt. Bei ca. 90% aller Menschen ist dieser mit dem intraorbitalen Druck gekoppelt, was nach ca. 4 Wochen in der Schwerelosigkeit zu einer rapiden Verschlechterung der Sehkraft und zu im Kernspindiagnostizierbaren erweitern Nervenscheiden des Nervus opticus führen kann, wie von Kramer et al. (2015) berichtet wurde. Dass dieses Krankheitsbild immer mehr in den Fokus der Öffentlichkeit gerät, zeigt nicht zuletzt eine Publikation von Roberts et al. (2017) im New England Journal of Medicine. Hier wurde neben dem "Visual Impairment" eine Schmälerung der äußeren Liquor-Räume (insbesondere des Sulcus centralis) in 17 von 18 Astronauten nach Langzeitraumflügen nachgewiesen.

Die Pathogenese dieser Erscheinungen und der Krankheitswert konnten bisher nicht eindeutig geklärt werden. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Hirndruckmesssonden bei Astronauten weiterhin rege diskutiert. Inwieweit diese in der Schwerelosigkeit langfristig zuverlässige Daten liefert, konnte bisher nicht untersucht werden.

#### 4.7 Technische Fortschritte

Eine im Ventrikel-Katheter oder im Shunt-Verlauf enthaltene Druckmesssonde kann den Patienten in Zukunft unter Umständen eine zusätzliche Operation ersparen. Einzelne Modelle sind schon auf dem Markt erhältlich, zum Beispiel das Miethke Sensor Reservoir, wie Antes et al. (2018) beschrieben. Das der intraventrikuläre Druck jedoch dem intrakraniellen Druck entspricht, erscheint suggestiv, ist jedoch noch nicht bewiesen.

Ebenfalls unklar ist, ob die Implantation von Druckmesssonden im Rahmen einer Drittventrikulozisternostomie gerechtfertigt ist, wie von Antes et al. (2014) empfohlen. Zwar ist das zusätzliche Blutungsrisiko minimal und die Drucksonde fungiert als "Stopfen" für den Liquor, der mit erhöhtem Druck aus den Seitenventrikel gedrückt wird, trotzdem ist das zusätzliche Infektionsrisiko dem Nutzen der Sonde abzuwägen - ganz abgesehen von den finanziellen Aspekten, die durch die Kosten der Drucksonde den Krankenkassen entstehen würden.

Abkürzungsverzeichnis XXV

## 5 Zusammenfassung

Pathologisch erhöhter oder abgesenkter intrakranieller Druck kann im Rahmen von vielen Erkrankungen unterschiedlicher Genese auftreten. Heutzutage ist die Therapie mittels ventrikuloperitonealem Shunt-System ein etabliertes Verfahren. Häufig reichen die Standardeinstellungen der Shunt-Ventile aus, um eine Symptomfreiheit zu gewährleisten. Bei einem kleinen, heterogenen Patientenkollektiv kommt es jedoch zu einem komplexen Verlauf mit Druck-assoziierter Beschwerdesymptomatik. Eine Optimierung der Ventileinstellungen gestaltet sich häufig erschwert.

Aus diesem Grund wurden bei bestimmten Patienten eine Sonde zur Messung des intrakraniellen Drucks implantiert. Diese Arbeit sollte retrospektiv die Arbeitshypothesen, dass (i) die Auswertungen reliable sind, und dass (ii) die Ventileinstellungen unter anderem auch mit Hilfe der Druckwerte vorgenommen werden sollten, untermauern.

Hierzu wurden retrospektiv Daten der vorangegangenen Jahre statistisch evaluiert. Ein Computerprogramm wurde erstellt, mit dessen Hilfe multiple Messungen ausgewertet wurden. Die zugehörigen Arztbriefe wurden nach klinischen Daten und Ventilumstellungen durchsucht.

Wir konnten zeigen, dass die Test-Re-Test-Reliabilität des 30 Minuten Paradigmas zur intrakraniellen Druckmessung bei ambulanten Patienten exzellent ist. Sowohl für die einzelnen Positionen – liegend, sitzend und stehend – wurde eine ausgezeichnete Verlässlichkeit erzielt, als auch für alle Messungen zusammengesehen.

Somit spiegelt die Messung die intrakraniellen Drücke der Patienten ausreichend wider, um therapeutische Entscheidungen anhand dieser Daten zu treffen. Wir wollen diese Methode in der Zukunft weiter entwickeln und anhand der intrakraniellen Druckwerte Entscheidungshilfen für etwaige Shunt-Umstellungen vorgeben.

Es gibt aktuell nur wenige Patienten, bei denen die Indikation zur Implantation einer intrakraniellen Drucksonde bei zusätzlichem OP-Risiko besteht. Entsprechend stehen nicht viele Patientendaten und Messungen zur Verfügung. Sollten sich in der Zukunft Ventrikel-Katheter mit Reservoir und Druckmessfunktionalität durchsetzen, würde die Zahl möglicher Auswertungen sprunghaft ansteigen. Aktuell werden lediglich die Klinik eines Patienten und die Computertomographie zur Indikation einer Ventilumstellung herangezogen.

Unsere Arbeit demonstriert die die Reproduzierbarkeit telemetrischer intrakranieller Druckmessungen.

Die geringe Fallzahl ist der ausgesprochen seltenen Problematik und der hohen Indikationsschwelle bei implantierbaren intrakraniellen Drucksonden geschuldet. Neuere Generationen von Sonden zielen mit zunehmender Miniaturisierung des Messapparats auf Abkürzungsverzeichnis XXVI

eine Integration ins Shunt-System ab. Eine zweite Operation könnte somit hinfällig, weitere Messungen ggf. künftig leichter verfügbar werden.

Eine besondere Bedeutung könnte dabei dem initial kurz vorgestellten, schnellen, standardisierten Test mit Körperlagewechsel und Ventilumstellung zukommen. Mit Hilfe dessen könnte die Funktionalität eines ventrikuloperitonealen Shunt-Systems während einer ambulanten Vorstellung kontrolliert werden. Dies würde sowohl die Strahlenbelastung durch zahlreiche Computertomographien oder Shuntogramme, bei denen unter Röntgendurchleuchtung Kontrastmittel in die Pumpkammer des Shunt-Systems injiziert wird, als auch die Kosten für längerfristige Hospitalisierung bei Verdacht auf Shunt-Fehlfunktion reduzieren.

Ein weiterer möglicher Ansatzpunkt wäre die Therapie von Kindern, bei denen die Anamnese und die klinische Untersuchung häufig keine eindeutigen Angaben bezüglich einer Über- oder Unterdrainage zulassen. Gerade in dem Bereich der pädiatrischen Neurochirurgie stehen aufgrund des Wachstums und der damit veränderten abdominellen Druckverhältnisse und des veränderten Sog-Effektes Ventilumstellungen auf der Tagesordnung. Auch treten Shunt-Dysfunktionen in diesem Bereich gehäuft auf. Sowohl die verstärkte Aktivität von Kindern als auch das mögliche zu-kurz werden des Shunt-Systems im Rahmen des Längenwachstums stellen Gefahren für ein plötzliches Abreißen oder für eine Dislokation eines ventrikuloperitonealen Shunt-Katheters dar.

Abkürzungsverzeichnis XXVII

# 6 Anhang

Messpaare im graphischen Vergleich.



Abbildung A1. – Messungen Patient 1, Hydrozephalus malresorptivus, 4 Messpaare.

Abkürzungsverzeichnis

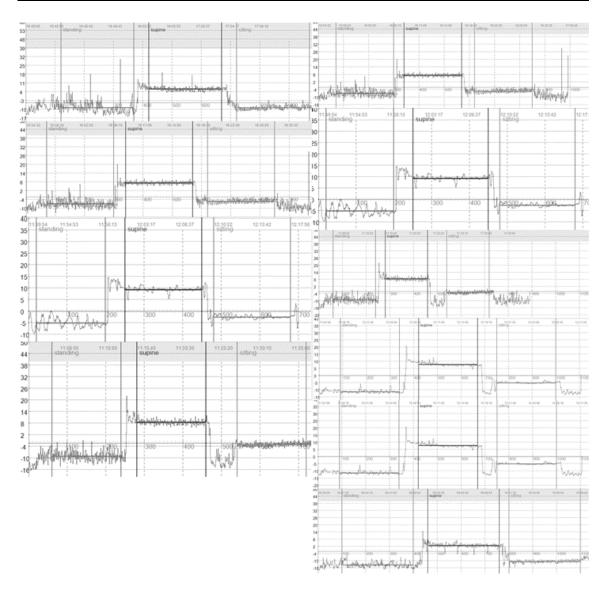


Abbildung A2. – Messungen Patient 2, Hydrozephalus malresorptivus, 5 Messpaare.

Abkürzungsverzeichnis XXIX



Abbildung A3.- Messungen Patient 3, kongenitaler Hydrozephalus , 4 Messpaare.

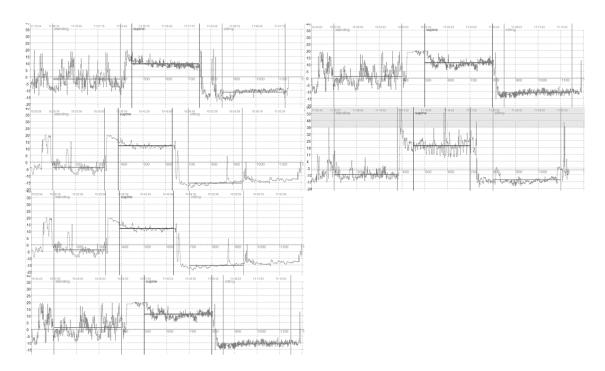


Abbildung A4.- Messungen Patient 4, idiopathische intrakranielle Hypertension, 3 Messpaare, Ventrikuloatrialer Shunt.

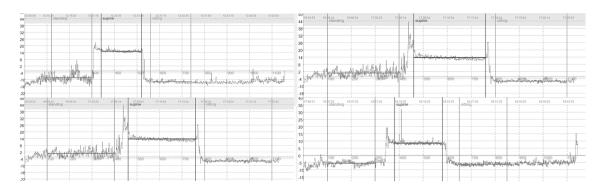


Abbildung A5.- Messungen Patient 5, Normaldruck-Hydrozephalus, 2 Messpaare.

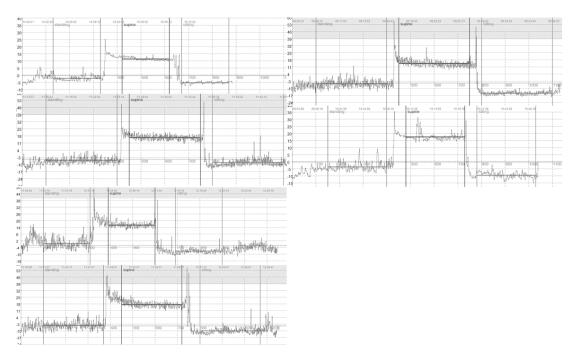


Abbildung A6.- Messungen Patient 6, idiopathische intrakranielle Hypertension, 3 Messpaare

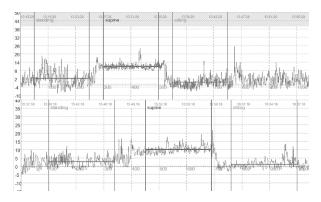


Abbildung A7.- Messungen Patient 7, kongenitaler Hydrozephalus , 1 Messpaar

Abkürzungsverzeichnis XXXI

#### 7 Literaturverzeichnis

Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH (1965): Symptomatic occult hydrocephalus with normal cerebrospinal-fluid pressure: a treatable syndrome. New Eng J Med <u>273</u>, 117–126

- Amano Y, Kuroda N, Uchida D, Sakakura Y, Nakatogawa H, Ando N, Nakayama T, Sato H, Masui T, Sameshima T, Tanaka T (2019): Unexpectedly smaller artifacts of 3.0-T magnetic resonance imaging than 1.5 T: recommendation of 3.0-T scanners for patients with magnet-eesistant adjustable ventriculoperitoneal shunt devices. World Neurosurg 130, 393–399
- Andresen M, Hadi A, Petersen LG, Juhler M (2015): Effect of postural changes on ICP in healthy and ill subjects. Acta Neurochir (Wien) 157, 109–113
- Antes S, Tschan CA, Oertel JM (2014a): An operative technique combining endoscopic third ventriculostomy and long-term ICP monitoring. Childs Nerv Syst 30, 331–335
- Antes S, Tschan CA, Kunze G, Ewert L, Zimmer A, Halfmann A, Oertel J (2014b): Clinical and radiological findings in long-term intracranial pressure monitoring. Acta Neurochir (Wien) 156, 1009–1019;
- Antes S, Tschan CA, Heckelmann M, Breuskin D, Oertel J (2016): Telemetric intracranial pressure monitoring with the Raumedic Neurovent P-tel. World Neurosurg 91, 133–148
- Antes S, Stadie A, Müller S, Linsler S, Breuskin D, Oertel J (2018): Intracranial pressure–guided shunt valve adjustments with the Miethke sensor reservoir. World Neurosurg 109, 642–650
- Aschoff A, Kremer P, Benesch C, Fruh K, Klank A, Kunze S (1995): Overdrainage and shunt technology. A critical comparison of programmable, hydrostatic and variable-resistance valves and flow-reducing devices. Childs Nerv Syst <u>11</u>, 193–202
- Black PM, Sweet WH: Normal Pressure Hydrocephalus Idiopathic type selection of patients for shunt procedures. In: Wüllenweber R, Brock M, Hamer J, Klinger M, Spoerri O (Hrsg.): Lumbar Disc Adult Hydrocephalus. Band 4; Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg 1977, 106–114
- Black PM, Ojemann RG, Tzouras A (1985): CSF shunts for dementia, incontinence, and gait disturbance. Clin Neurosurg 32, 632–651
- Black PM, Hakim R, Bailey NO (1994): The use of the Codman-Medos programmable Hakim valve in the management of patients with hydrocephalus: illustrative cases. Neurosurgery 34, 1110–1113
- Bland JM, Altman DG (1986): Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 327, 307–310
- Boon AJW, Tans JTJ, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HAL, Avezaat CJJ, de Jong DA, Gooskens RHJM, Hermans J (1998): Dutch normal-pressure hydrocephalus study: randomized comparison of low- and medium-pressure shunts. J Neurosurg <u>88</u>, 490–495
- Carrington KW (1959): Ventriculo-venous shunt using the Holter valve as a treatment of hydrocephalus. J Mich State Med Soc <u>58</u>, 373-376

Abkürzungsverzeichnis XXXII

Citerio G, Piper I, Cormio M, Galli D, Cazzaniga S, Enblad P, Nilsson P, Contant C, Chambers I, BrainIT Group (2004): Bench test assessment of the new Raumedic Neurovent-P ICP sensor: a technical report by the BrainIT group. Acta Neurochir (Wien) 146, 1221–1226

- Citerio G, Piper I, Chambers IR, Galli D, Enblad P, Kiening K, Ragauskas A, Sahuquillo J, Gregson B, BrainIT group (2008): Multicenter clinical assessment of the Raumedic Neurovent-P intracranial pressure sensor: a report by the BrainIT group. Neurosurgery <u>63</u>, 1152–1158; discussion 1158
- Eide PK, Bakken A (2011): The baseline pressure of intracranial pressure (ICP) sensors can be altered by electrostatic discharges. Biomed Eng Online <u>10</u>, 75
- Freimann FB, Sprung C, Chopra SS, Vajkoczy P, Wolf S (2013): Large-scale referencing of the telemetric neurovent-P-tel intracranial pressure sensor in a porcine model. Pediatr Neurosurg 49, 29–32
- Freimann FB, Schulz M, Haberl H, Thomale UW (2014): Feasibility of telemetric ICP-guided valve adjustments for complex shunt therapy. Childs Nerv Syst 30, 689–697
- Frim DM, Lathrop D (2000): Telemetric assessment of intracranial pressure changes consequent to manipulations of the Codman-Medos programmable shunt valve. Pediatr Neurosurg 33, 237–242
- Gölz L, Lemcke J, Meier U (2013): Indications for valve-pressure adjustments of gravitational assisted valves in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Surg Neurol Int <u>4</u>, 140
- Greenberg JO, Shenkin HA, Adam R (1977): Idiopathic normal pressure hydrocephalus a report of 73 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry <u>40</u>, 336–341
- Hakim S, Adams RD (1965): The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. J Neurol Sci <u>2</u>, 307–327
- Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, Kuwana N (2010): Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. Cerebrospinal Fluid Res <u>7</u>, 18
- Kiefer M, Antes S, Schmitt M, Krause I, Eymann R (2011): Long-term performance of a CE-approved telemetric intracranial pressure monitoring. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2011, 2246–2249
- Kiefer M, Antes S, Leonhardt S, Schmitt M, Orakcioglu B, Sakowitz OW, Eymann R (2012): Telemetric ICP measurement with the first CE-approved device: data from animal experiments and initial clinical experiences. Acta Neurochir Suppl 114, 111–116
- Konar SK, Maiti TK, Bir SC, Kalakoti P, Nanda A (2015): Robert H. Pudenz (1911-1998) and ventriculoatrial shunt: historical perspective. World Neurosurg 84, 1437–1440
- Kramer LA, Hasan KM, Sargsyan AE, Wolinsky JS, Hamilton DR, Riascos RF, Carson WK, Heimbigner J, Patel VS, Romo S, Otto C (2015): Mr-derived cerebral spinal fluid hydrodynamics as a marker and a risk factor for intracranial hypertension in astronauts

Abkürzungsverzeichnis XXXIII

exposed to microgravity: MR-derived CSF hydrodynamics. J Magn Reson Imaging <u>42</u>, 1560–1571

- Lemcke J, Meier U, Müller C, Fritsch MJ, Kehler U, Langer N, Kiefer M, Eymann R, Schuhmann MU, Speil A, et al. (2013): Safety and efficacy of gravitational shunt valves in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: a pragmatic, randomised, open label, multicentre trial (SVASONA). J Neurol Neurosurg Psychiatry <u>84</u>, 850–857
- Mader TH, Gibson CR, Pass AF, Kramer LA, Lee AG, Fogarty J, Tarver WJ, Dervay JP, Hamilton DR, Sargsyan A, et al. (2011): Optic disc edema, globe flattening, choroidal folds, and hyperopic shifts observed in astronauts after long-duration space flight. Ophthalmology 118, 2058–2069
- Månsson PK, Hansen TS, Juhler M (2018): The applicability of fixed and adjustable gravitational shunt valves in two different clinical settings. Acta Neurochir (Wien) 160, 1415–1423
- Matsumae M, Sato O, Itoh K, Fukuda T, Suzuki Y (1989): Quantification of cerebrospinal fluid shunt flow rates: Assessment of the programmable pressure valve. Childs Nerv Syst <u>5</u>, 356–360
- McGovern RA, Kelly KM, Chan AK, Morrissey NJ, McKhann GM (2014): Should ventriculoatrial shunting be the procedure of choice for normal-pressure hydrocephalus? J Neurosurg <u>120</u>, 1458–1464
- Meier U, Lemcke J (2012): Therapy and prognosis for idiopathic normal pressure hydrocephalus. Nervenheilkunde <u>31</u>, 640-644
- Nulsen FE, Spitz EB (1951): Treatment of hydrocephalus by direct shunt from ventricle to jugular vain. Surg Forum 1951, 399–403
- Pappadà G, Poletti C, Guazzoni A, Sani R, Colli M (1986): Normal pressure hydrocephalus: relationship among clinical picture, CT scan and intracranial pressure monitoring. J Neurosurg Sci <u>30</u>, 115–121
- Petersen LG, Petersen JCG, Andresen M, Secher NH, Juhler M (2016): Postural influence on intracranial and cerebral perfusion pressure in ambulatory neurosurgical patients. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 310, R100-104
- Ray BS, Dunbar HS (1950): Thrombosis of the superior sagittal sinus as a cause of pseudotumor cerebri; methods of diagnosis and treatment. Trans Am Neurol Assoc <u>51</u>, 12–17
- Ray BS, Dunbar HS (1951): Thrombosis of the dural venous sinuses as a cause of pseudotumor cerebri. Ann Surg 134, 376–386
- Roberts DR, Albrecht MH, Collins HR, Asemani D, Chatterjee AR, Spampinato MV, Zhu X, Chimowitz MI, Antonucci MU (2017): Effects of spaceflight on astronaut brain structure as indicated on MRI. New Eng J Med <u>377</u>, 1746–1753
- Schlieter M, Aschoff A (2007): Radiologische Klassifizierung und MR Kompatibilität verstellbarer Hydrozephalus Shuntventile. Rofo <u>179</u>, 89
- Shinoda N, Hirai O, Hori S, Mikami K, Bando T, Shimo D, Kuroyama T, Kuramoto Y, Matsumoto M, Ueno Y (2017): Utility of MRI-based disproportionately enlarged subarachnoid

Abkürzungsverzeichnis XXXIV

space hydrocephalus scoring for predicting prognosis after surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus: clinical research. J Neurosurg <u>127</u>, 1436–1442

- Synek V, Reuben JR, Du Boulay GH (1976): Comparing Evans' index and computerized axial tomography in assessing relationship of ventricular size to brain size. Neurology <u>26</u>, 231–231
- Trambovetskii EV, Krotov VP, Korol'kov VI (1995): Intracranial pressure in monkeys during the flight of Cosmos-2229. Aviakosm Ekolog Med <u>29</u>, 37–41
- Vassilouthis J (1984): The syndrome of normal-pressure hydrocephalus. J Neurosurg 61, 501–509
- Wagener HP (1954): Pseudotumor cerebri. Am J Med Sci 227, 214-225
- Zhang LF, Hargens AR (2014): Intraocular/intracranial pressure mismatch hypothesis for visual impairment syndrome in space. Aviat Space Environ Med <u>85</u>, 78–80

Danksagung 35

# Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Schatlo für die ausgezeichnete Betreuung und Motivation während der Entstehungsphase dieser Doktorarbeit. Weiterhin möchte ich Herrn PD Dr. Koch für seine konstruktive Kritik als Zweitbetreuer danken.

Lebenslauf 36

#### Lebenslauf

Ich, Sebastian Johannes Müller wurde am 24.06.1981 in Heiligenstadt (Thüringen) geboren. 1999 absolvierte ich das Abitur in Leinefelde (Thüringen). Mein Studium der Informatik an der Technischen Universität Ilmenau schloss ich 2006 mit Diplom ab. Hiernach arbeitete ich bis 2009 bei der Oxford Computer Group Ltd., Oxford (England) und der Oxford Computer GmbH, Erding. Das Studium der Humanmedizin wurde von mir in Göttingen 2009 begonnen und 2015 erfolgreich abgeschlossen. Als wissenschaftlicher Assistent war ich in der Neurochirurgie der UMG von 2015 bis 2019 tätig. In dieser Zeit begann unter der Anregung von Prof. Dr. med. V. Rohde, Prof. Dr. med. F. Stockhammer und PD Dr. med. F. Freimann die Auseinandersetzung mit der Auswertung der Messsonden von Raumedic. Diese wurde in dieser Arbeit mit Hilfe von Herrn PD Dr. med. B. Schatlo fortgeführt. Im Rahmen von regelmäßigen Teilnahmen an den Sektionstagungen Hydrozephalus der deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie wurde zahlreiches Wissen ausgetauscht. Seit 01.04.2019 besteht eine Beschäftigung als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie an der Universitätsmedizin Göttingen.