

Aus der

Klinik und Poliklinik für Radiologie

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. J. Ricke

**Klinisch-experimentelle, magnetresonanztomographische Parameter zur Einschätzung
neurophysiologischer und neuropathologischer Korrelate bei neuropädiatrischen
Patienten mit Hydrozephalus und kongenitaler Hemiparese.**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Marc Mühlmann

aus

Cottbus

.....

2020

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Birgit Ertl-Wagner

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Janusch Blautzik

Mitberichterstatter: PD Dr. Dr. Manfred Uhr

Mitbetreuung durch die

habilitierte Mitarbeiterin: Prof. Dr. med. Inga Katharina Koerte

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 09.01.2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	5
Zusammenfassung	6
Summary	9
Teil I – Nicht-invasive MR-ICP Bestimmung bei kindlichen Hydrozephalus.	
Einleitung und Fragestellung	11
Definition und Ätiologie des Hydrozephalus	11
Therapie des Hydrozephalus.....	12
Epidemiologie - Ökonomie.....	13
Diagnosestellung - Symptomatik.....	13
Methodische Grundlagen	15
Cine Phasenkontrast Magnetresonanztomographie	15
Digitale Nachverarbeitung – MR-ICP Berechnung.....	17
Originalarbeit A	
Untersuchungsprotokoll	19
Ergebnisse	20
Diskussion.....	20
Eigenbeitrag	20
Originalarbeit B	
Untersuchungsprotokoll	27
Ergebnisse	27
Diskussion.....	29
Eigenbeitrag	29
Teil II – Diffusions-Tensor-Bildgebung bei kongenitaler Hemiparese.	
Einleitung und Fragestellung	35
Definition und Ätiologie der kongenitalen Hemiparese.....	35
Kortikale (Re-)Organisation nach kongenitaler Hemiparese	35
Therapie	35
Studienziel	37
Methodische Grundlagen	38
Diffusionsgewichtete MRT und Diffusions-Tensor-Bildgebung	38
Nachverarbeitung.....	38
Segmentierung des Corpus Callosum.....	41
Originalarbeit C	
Untersuchungsprotokoll	42
Ergebnisse	43
Diskussion.....	44
Eigenbeitrag	44
Literaturverzeichnis	52
Eidesstatliche Versicherung	58
Lebenslauf	59
Publikationsverzeichnis	60
Danksagung	63

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria - Arterie
Aa.	Arteriae - Arterien
AD	Axiale Diffusivität
AQS	Aquäduktstenose
AV	Arteria vertebralis
CIMT	Constraint-induced movement therapy - einschränkungsinduzierte Bewegungstherapie
cm H ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CP	cerebral palsy - infantile Zerebralparese
CSF	Cerebrospinal Fluid - Zerebrospinalflüssigkeit - liquor cerebrospinalis
DTI	Diffusion-Tensor-Imaging - Diffusions-Tensor-Bildgebung
EV	Epidural Vene
FA	Fraktionale Anisotropie
ICA	Internal carotid artery - Arteria carotis interna
ICC	Intra-Class-Correlation - Intra-Klassen Korrelationskoeffizient
ICP	Intracranial Pressure - intrakranieller Hirndruck
ICVC	Intracranial Volume Change
IJV	Internal jugular vein - Vena jugularis interna
ISMRM	International Society of Magnetic Resonance Imaging
IQR	Interquartile Range - Quartilabstand
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MR-ICP	Magnetic Resonance based estimate of intracranial pressure
MRT	Magnetresonanztomographie
MWU	Mann-Whitney U
PC-MRT	Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie
PUBS	Pulsatility Based Segmentation - Pulsations-basierte Segmentierung
QoL	Quality of Life - Lebensqualität
RD	Radiale Diffusivität
SV	Shunt-Valve - Shuntventil
SVOP	Shunt-Valve Opening Pressure - Shuntventilöffnungsdruck
TMS	Transkranielle Magnetische Stimulation
V.	Vena - Vene
Vv.	Venae - Venen
VP- Shunt	Ventrikulo-peritoneal Shunt (künstliche Verbindung zwischen Seitenventrikel und Peritoneum des Bauchraumes)
VÖD	Ventilöffnungsdruck
Venc	Encoding Velocity - Geschwindigkeits(en)kodierung

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Seite 15	Platzierung der Messebene für die PC-MRT
Abbildung 2	Seite 17	Abhängigkeit des Druckgradienten von der intrakraniellen Druck-Volumen Beziehung
Abbildung 3	Seite 18	Gefäßsegmentierung und Flusskurvenbestimmung
Abbildung 4	Seite 18	Spinalkanalsegmentierung und Flusskurvenbestimmung
Abbildung 5	Seite 20	Boxplotstatistik im Gruppenvergleich symptomatischer und asymptomatischer Hydrozephalus Patienten
Abbildung 6	Seite 28	Bland-Altman-Plot Assoziation von MR-ICP und VÖD
Abbildung 7	Seite 28	Lineare Regression und 95% Konfidenzintervall von MR-ICP und VÖD
Abbildung 8	Seite 37	Gruppenunterschiede in Abhängigkeit der kortikalen (Re-)organisation nach kongenitaler Hemiparese
Abbildung 9	Seite 39	Diffusions-Tensor-Ellipsoid, Eigenvektoren und Eigenwerte
Abbildung 10	Seite 39	Isotrope vs. anisotrope Diffusion
Abbildung 11	Seite 42	Segmentierung des Corpus-Callosum nach Hofer & Frahm

Zusammenfassung

Die vorliegende kumulative Dissertationsschrift umfasst drei Originalarbeiten aus der pädiatrischen Neuroradiologie mit Relevanz für die pädiatrische Neurologie und Neurochirurgie. Arbeit A und B wurden als Erstautorenschaften, Arbeit C als Co-Autorenschaft nach Begutachtung (Peer-review) in wissenschaftlichen Fachmagazinen veröffentlicht (Publikation A: Der Radiologe impact factor (IF) 0,468; Publikation B: Investigative Radiology IF 4,453; Publikation C: European Journal of Pediatric Neurology IF 2,3).

Alle drei Arbeiten verwenden klinisch-experimentelle MRT-basierte Methoden zur Untersuchung neurophysiologischer bzw. neuropathologischer Parameter bei Patienten mit neuropädiatrischen Krankheitsbildern. Arbeit A und B untersuchen die experimentelle nicht-invasive Bestimmung des intrakraniellen Hirndruckes (intracranial pressure - ICP) bei Kindern und Jugendlichen mit Hydrozephalus unter Verwendung der Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie (phase contrast MRT (PC-MRT)) sowie deren computergestützte Nachverarbeitung. Arbeit C untersucht mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung die Mikrostruktur des Corpus Callosum an zwei Patientengruppen mit unterschiedlicher kortikaler (Re-) Organisation nach kongenitaler Hemiparese.

Originalarbeit A wurde unter dem Titel: „Non-invasive estimation of intracranial pressure: MR-based evaluation in children with Hydrocephalus“ im September 2012 im Journal „Der Radiologe“ veröffentlicht. Wir untersuchten 15 Patienten mit Hydrozephalus mittels PC-MRT, um Blut- und Liquorflüsse zu und aus dem Intrakranium zu quantifizieren und anschließend den mittels MRT bestimmten intrakraniellen Druck (MR-ICP) zu berechnen. Untersucht wurden sechs symptomatische Patienten mit Hydrozephalus vor Therapie, sowie neun asymptomatische Patienten mit Hydrozephalus nach erfolgter operativer Intervention. Die symptomatische Gruppe präsentierte sich mit deutlich höheren Werten des MR-ICP (Median 24,5 mmHg, 25% Perzentile 20,4 mmHg- 75% Perzentile 44,5 mmHg) im Vergleich zu den Patienten nach Anlage eines ventrikulo-peritonealen Shunts (VP-Shunt) oder Ventrikulostomie (Median 9,8 mmHg, 25% Perzentile 8,6 mmHg- 75% Perzentile 11,4 mmHg; $p < 0.001$, Mann-Whitney-U-Test). Der gefundene signifikante Gruppenunterschied weist auf eine gute Trennschärfe der MR-ICP Methodik hinsichtlich der Differenzierung zwischen asymptomatischen und symptomatischen Hydrozephalus Patienten hin. Des Weiteren gibt Arbeit A einen Überblick über Methoden der nicht- oder minimal-invasiven

Einschätzung des intrakraniellen Hirndruckes und diskutiert die mögliche Einordnung des vorgestellten MR-ICP in der klinischen Diagnostik.¹

Originalarbeit B, veröffentlicht unter dem Titel „Magnetic Resonance-Based Estimation of Intracranial Pressure Correlates With Ventriculoperitoneal Shunt Valve Opening Pressure Setting in Children With Hydrocephalus“, erschien im Juli 2013 in der Zeitschrift „Investigative Radiology“ und untersucht den Zusammenhang zwischen dem nicht-invasiv gemessenen MR-ICP und der Ventileinstellung des VP-Shuntsystems bei 15 asymptomatischen Patienten mit Hydrozephalus. Die mediane Shunteinstellung betrug 6,62 mmHg (IQR 1,47 mmHg) während der berechnete MR-ICP im Median bei 8,67 mmHg (IQR 1,59 mmHg) lag. Es zeigte sich eine statistisch signifikante, positive Korrelation zwischen MR-ICP und Ventilöffnungsdruck (VÖD). Die MR-ICP Werte lagen dabei systematisch höher als der VÖD. Die Abweichung ist am ehesten durch zusätzliche Einflussfaktoren auf den Widerstand des Shunt-Ausfluss zu erklären. Zudem wird eine relative Erhöhung des VÖD von etwa 1-2 cm H₂O durch die abweichenden Liquordurchflussraten in-vitro (Festlegung des VÖD bei 5 ml/h) und in-vivo (bis zu 20 ml/h) diskutiert.²

Die in beiden vorgestellten Originalarbeiten vorgenommene Bestimmung des MR-ICP war zuverlässig und ohne Einschränkungen bei allen Patienten möglich. Die Methode ist vielversprechend und dürfte auch in Anwendungsgebieten über den kindlichen Hydrozephalus hinaus wertvolle Informationen für Radiologen und Kliniker liefern.

Originalarbeit C, veröffentlicht unter dem Titel „Microstructure of transcallosal motorfibers reflects type of cortical (re)organisation in congenital Hemiparesis“, erschien im November 2014 in der Fachzeitschrift „European Journal of Pediatric Radiology“ und untersucht den Zusammenhang zwischen der mikrostrukturellen Beschaffenheit des Corpus Callosum und den kortikalen Organisations- bzw. Reorganisationsmustern in 15 Kindern mit frühen einseitigen Hirnläsionen und kongenitaler Hemiparese unter Verwendung der MR-Diffusions-Tensor-Bildgebung. Patienten mit unilateralen Hirnläsionen, deren kontralesionales Motorareal über ipsilaterale, kortikospinale Projektionen die motorische Kontrolle über die paretischen Hand ausübte (Gruppe IPSI; n=8; 4 weiblich, mittleres Alter 16,6 Jahre, Altersspanne 11-31 Jahre), zeigten signifikant verminderte Werte der fraktionalen Anisotropie, eine signifikant höhere radiale Diffusivität sowie signifikant höhere trace Werte in Region III des Corpus Callosum (transcallosale motorische Nervenfaserverbindung) im Vergleich zu Patienten mit unilateralen, kortikalen Läsionen mit (zumindest partiell)

erhaltenen, kreuzenden kortikospinalen Projektionen vom Motorareal der Läsionsseite zur paretischen Hand (Gruppe CONTRA, n=7; 4 weiblich; mittleres Alter 17,7 Jahre; Altersspanne 10-30 Jahre). Die Ergebnisse zeigen, dass die mikrostrukturelle Beschaffenheit des Corpus Callosum den Typ der kortikalen (Re-)Organisation nach Therapie bei kongenitaler Hemiparese widerspiegelt.³

Summary

This cumulative dissertation includes three original articles in the field of pediatric neuroradiology with clinical relevance for the fields of pediatric neurology and neurosurgery. Articles A and B were published as first author and article C was published as Co-author in peer-reviewed scientific journals („Der Radiologe“, IF: 0.468, “Investigative Radiology” IF: 4.453, “European Journal of Pediatric Neurology” IF: 2.3).

Articles A and B investigate the clinical-experimental application of phase-contrast Magnetic Resonance Imaging (PC-MRI) and post-processing, in order to derive an MR based estimation of the intracranial pressure (MR-ICP) in children with hydrocephalus. Article C characterizes the microstructure of the corpus callosum in two patient groups with congenital hemiparesis and differing type of cortical (re-)organization.

Original article A entitled „Non-invasive estimation of intracranial pressure: MR-based evaluation in children with hydrocephalus.“ was published in September 2012 and printed in the German speaking journal “Der Radiologe”. We investigated fifteen children with hydrocephalus using PC-MRI in order to derive the arterial and venous blood flow to and from the cranial vault as well as the CSF pulsations occurring over the time of a cardiac contraction cycle to derive the MR-ICP, an MR-based estimation of the ICP. Six of fifteen patients presented with acute symptoms and were investigated before treatment was initiated. The remaining nine hydrocephalus patients were previously treated by VP-Shunt placement (n=7) or third ventriculostomy (n=2). The MR-ICP values in the symptomatic group (median 24.5 mmHg, 25th percentile 20.4 mmHg; 75th percentile 44.5 mmHg) were significantly larger than the MR-ICP in the treated hydrocephalus patients (median 9.8 mmHg, 25th percentile 8.6 mmHg; 75th percentile 11.4 mmHg; $p < 0.001$, Mann-Whitney-U-Test). The reported significant group difference suggests a high discriminatory power of the MR-ICP method between asymptomatic and symptomatic hydrocephalus patients. However, additional studies are required in order to further characterize and quantify the discriminatory power. Original article A further contains an overview over methods that were used to minimal- or non-invasively obtain measures of the ICP and suggestions on how to integrate the MR-ICP estimation in clinical imaging algorithms.¹

Original article B entitled „Magnetic Resonance-Based Estimation of Intracranial Pressure Correlates With Ventriculoperitoneal (VP) Shunt Valve Opening Pressure (SVOP) Setting in Children With Hydrocephalus“ was published in “Investigative Radiology” in July 2013. We investigated the relationship between the setting of the VP-shunt-valve and the MR-ICP in 15 asymptomatic children with hydrocephalus. The MR-ICP was positively correlated with the VP-shunt valve setting. The median shunt-valve opening pressure was 6.62 mmHg (IQR 1.47 mmHg) while the median of the MR-ICP was 8.67 mmHg (IQR 1.59 mmHg). The MR-ICP was systematically higher than the SVOP, which is likely due to additional factors influencing the total outflow resistance of the shunt system.²

The presented method allowed for a reliable estimation of MR-ICP in all patients that were included in both publications, while the agreement between the surrogate parameter SVOP and MR-ICP was good. MR-ICP is a promising technique, that might not only be used in patients with hydrocephalus, but within a variety of conditions that might lead to raised ICP, or where an estimation of ICP either helps to further characterize or to disqualify the initial differential diagnosis.

Original article C entitled „Microstructure of transcallosal motorfibers reflects type of cortical (re)organization in congenital Hemiparesis“ was published in November 2014 and printed in the „European Journal of Pediatric Radiology“. We investigated the association of the corpus callosum microstructure and the type of cortical (re-)organization in two groups of patients with congenital hemiparesis using Diffusion Tensor Imaging.

Patients with unilateral lesions, whose contralesional motorcortex exhibits motor control using ipsilateral motor projections to the paretic hand (Group IPSI n=8; 4 female, mean age 16.6 years, range 11 – 31 years) were found to have a significantly lower fractional anisotropy, higher trace and a higher radial diffusivity in Region III of the corpus callosum (transcallosal motor fibers) compared to patients with unilateral cortical lesions and (at least partially) preserved, contralateral corticospinal projections from the motor cortex of the affected hemisphere to the paretic hand (Group CONTRA, n=7; 4 female; mean age 17.7 years; range 10-30). Our results show that the microstructure of the corpus callosum, specifically of region III, reflects the type of cortical (re-)organization in patients with congenital hemiparesis.³

Teil I – Nicht-invasive MR-ICP Bestimmung bei kindlichen Hydrozephalus.

Einleitung und Fragestellung

Definition und Ätiologie des Hydrozephalus

Das Gehirn und das Rückenmark sind umgeben von extrazellulärer Flüssigkeit, die auch als Liquor oder zerebrospinale Flüssigkeit (engl.- cerebrospinal fluid; CSF) bezeichnet wird. Sie erlaubt den in ihr schwebenden parenchymatösen ZNS-Bestandteilen Ausweichbewegungen beispielsweise bei mechanischen Krafteinwirkungen und beeinflusst außerdem die Zusammensetzung der interstitiellen Flüssigkeit wodurch sie auch indirekten Einfluss auf Funktionalität und Protektion der Nervenzellen innehat.⁴ Je nach individueller Konstitution und tagesrhythmischen Schwankungen, liegen das durchschnittliche CSF Volumen bei ca. 150ml und das durchschnittlich sezernierte Volumen bei ca. 500 ml/d.⁵ Hauptproduktionsorte sind die Plexus choroidei, die sich in den inneren Liquorräumen, also den Seitenventrikeln, sowie dem III und IV Ventrikel befinden. Die zerebrospinale Flüssigkeit unterliegt einer ständigen Zirkulation vom Produktionsort in den inneren Liquorräumen durch die Zisternen in den subarachnoidalen Raum, aus dem die anschließende Resorption stattfindet.⁵

Als Hydrozephalus bezeichnet man eine über das physiologische Ausmaß hinausgehende, intrakranielle Akkumulation extrazellulärer Flüssigkeit, welche durch Zirkulationstörungen, verminderte Absorption oder vermehrte Liquorproduktion hervorgerufen werden kann.⁶ Unabhängig von der Ursache führt die vermehrte Ansammlung der extrazellulären Flüssigkeit innerhalb des rigiden Schädelinneren häufig zu einer Erhöhung des intrakraniellen Druckes (intracranial pressure - ICP). Bei Überschreitung der physiologischen Hirndruck-Toleranzgrenze (Normbereich ICP: 3 -15 mmHg)⁷ kommt es zu akuten neurologischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz (morgens häufig stärker), Nackenschmerz, Sehstörungen, Hörstörungen bis hin zu Vigilanzminderung und Tod durch Hirnstammeinklemmung.⁸⁻¹⁰ Bei Kleinkindern können verminderte Nahrungsaufnahme, abnehmende Aktivität und zunehmende Irritierbarkeit beobachtet werden.^{11,12} Der chronische Hydrozephalus geht häufig mit einer Einschränkung der kognitiven und körperlichen Leistungsfähigkeit einher.¹³⁻¹⁵

Die klassische Einteilung des Hydrozephalus berücksichtigt eine Differenzierung zwischen obstruktiven (nicht-kommunizierenden) und aresorptiven (kommunizierenden)

Hydrozephalus.¹⁶⁻¹⁸ Der häufigere obstruktive Hydrozephalus ist gekennzeichnet durch die mechanische Verlegung der Liquorzirkulationswege und kann in angeborene (zum Beispiel bei Chiari- oder Dandy-Walker-Malformationen oder idiopathischer Aquäduktstenose) sowie erworbene Formen (zum Beispiel bei verlegenden Tumoren oder Verklebung nach Entzündung) unterschieden werden.¹⁹ Durch zunehmende Leistungsfähigkeit, höhere Auflösung und Kontraststeigerung in der modernen radiologischen Diagnostik ist eine weitere Einteilung nach der Lokalisation der Obstruktion möglich und für die Auswahl der geeigneten neurochirurgischen Intervention notwendig geworden.²⁰

Der reine kommunizierende Hydrozephalus hingegen weist keine mechanische Einschränkung der Zirkulation zwischen inneren und äußeren Liquorräumen auf und wird nach derzeitiger Auffassung nur durch die Überproduktion von Liquor durch Plexuspapillome verursacht.^{19,21}

Therapie des Hydrozephalus

Der akute Hydrozephalus kann die neurochirurgische Intervention zur Abwendung lebensbedrohlicher Situationen und zur Vermeidung von Folgeschäden erfordern.

Die medikamentöse Behandlung mittels Acetazolamid und Furosemid kann zur kurzfristigen Verzögerung der neurochirurgischen Eingriffe verwendet werden, während eine medikamentöse Langzeitbehandlung insbesondere des chronischen Hydrozephalus nicht empfohlen wird. Die vorgennante Medikation konnte die Rate der Shunt-Anlagen in einem Kollektiv bestehend aus 177 Kindern mit posthämorrhagischem Hydrozephalus nicht verhindern und ging mit einer höheren Rate an neurologischen Folgeerscheinungen einher.^{22,23}

Neurochirurgisch wird entweder die Liquorableitung mittels eines ventrikulo-peritonealen Shuntsystems (Trepanation - VP-Shunt Anlage) oder die Ventrikulostomie zur Reduktion des intrakraniellen Druckes verwendet. Ultima Ratio im Falle einer akut lebensbedrohlichen Hirndrucksteigerung und bei Therapieversagen ist die temporär offene Hemikraniektomie. Hier wird die Integrität der Schädeldecke durch die Entfernung eines Teiles des Schädeldaches unterbrochen und dem Gehirn so Raum zum Schwellen gegeben.^{10,24} Eine weitere mögliche Intervention findet sich in der Ventrikulostomie, bei der in einem neurochirurgischen Eingriff eine künstliche Verbindung zwischen inneren und äußeren Liquorräumen geschaffen wird. Meist wird diese Verbindung im Bereich des Bodens des

dritten Ventrikels geschaffen und ermöglicht die Zirkulation des Liquors vom Produktionsort in den Plexus choroidei der Seitenventrikel in die prepontine Zisterne bis hin zu den Granulationes arachnoidales, von wo der Liquor hauptsächlich in das venöse System resorbiert wird.^{25,26}

Die neurochirurgische Anlage eines Shuntkatheters zwischen Seitenventrikel und Peritoneum (VP-Shunt) ermöglicht die intermittierende Drainage von Liquor aus dem Schädelinneren. Weiterentwicklungen ermöglichen eine Anpassung der Liquor-Drainage-Rate durch die Verwendung einstellbarer Ventile und reduzieren das Auftreten von Überdrainagen durch Verwendung von Antigravitations-Einheiten oder Delta-Kammern.²⁷⁻²⁹ Nachteile des VP-Shunts sind die Gefahr von Infektionen, Blutungen, Peritonitis, Shuntversagen, sowie eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität durch häufige Kontrollen des Shuntsystemes, invasive ICP-Bestimmungen, häufig notwendige Katheter- und/oder Ventilwechsel und damit einhergehende, neuro- und abdominalchirurgische Interventionen.³⁰⁻³²

Epidemiologie - Ökonomie

Während die Prävalenz des angeborenen Hydrozephalus auf zwischen 4,7 und 5,9 auf 10.000 Fälle berichtet wird, fehlen umfangreiche Studien zur Bestimmung der Gesamtprävalenz des kindlichen Hydrozephalus.^{33,34} Erfasst werden vor allem akut symptomatische Neugeborene mit Hydrozephalus im Rahmen einer Chiari II- und Dandy-Walker-Malformation sowie einer idiopathischen Aquäduktstenose oder perinatalen Blutung. Eine Erfassung der Kinder und Jugendlichen mit Hydrozephalus in einem umfangreichen Zentralregister ist derzeit nicht gegeben, wohingegen die ökonomischen Belastungen, die durch diagnostische und therapeutische Maßnahmen verursacht werden, umfangreich beschrieben wurden. Allein in den Vereinigten Staaten von Amerika wird die jährliche finanzielle Belastung auf zwei Milliarden US-Dollar geschätzt, wobei der größte Anteil von einer Milliarde US-Dollar durch VP-Shunt-Behandlungen verursacht wird.^{35,36}

Diagnosestellung – Symptomatik

In der Diagnosestellung des akuten Hydrozephalus sind die klinisch-neurologische und radiologisch-morphologische Einschätzung sowie die neurochirurgisch-invasive Bestimmung des ICP von besonderer Bedeutung.^{15,37} In der Beurteilung von Patienten mit chronischem Verlauf und unklaren Symptomen nach erfolgter neurochirurgischer Intervention, gewinnt die invasive Einschätzung des Hirndruckes an Stellenwert.^{37,38} Insbesondere bei Patienten mit

VP-Shunt kann die Differenzierung zwischen Unter- und Überdrainage durch ähnliche Symptomkonstellationen schwierig sein. Für einen einfachen klinischen Test zur Differenzierung zwischen Über- und Unterdrainage lässt man den Patienten zum Beispiel die Schwere seiner Symptome in Abhängigkeit seiner Körperposition (im Stehen und im Liegen) ausdrücken. Dies geschieht vor dem Hintergrund, dass der intrakranielle Druck im Stehen niedriger ist als im Liegen. Ein Patient mit Überdrainage-Symptomatik berichtet also eher über eine Symptombesserung in liegender Position.¹²

Ist die differenzierte Kommunikation durch sehr junges oder sehr hohes Alter, Vigilanzminderung oder kognitive Einschränkungen nicht möglich, wird häufig eine Überprüfung des intrakraniellen Hirndruckes durch die invasive Bestimmung notwendig. Goldstandard ist die ventrikuläre ICP Bestimmung mittels Drucksonde. Hierfür wird nach Eröffnung der frontalen Schädeldecke eine Drucksonde durch das Hirngewebe geführt und anschließend in einem der beiden Seitenventrikel platziert. Die Komplikationen sind vergleichbar mit denen einer VP-Shuntanlage und umfassen intrakranielle Blutungen, Infektionen und Hirnparenchymschädigungen. Eine partielle Reduktion der Komplikationen kann durch Verwendung alternativer invasiver Verfahren, wie der intra-parenchymalen, sub- oder epiduralen sowie subarachnoidalen ICP-Messung erreicht, jedoch nicht vollständig vermieden werden.³⁹

Die im Folgenden diskutierte MR-basierte Methode zur Bestimmung des ICP (MR-ICP) wurde von Alperin et al. im Jahr 2000 vorgestellt und basiert auf der quantitativen Blut- und Liquorflussbestimmung unter Verwendung von Puls-getriggerten Phasenkontrast-MRT (PC-MRT).⁴⁰ Der intrakranielle Elastance -Index wird aus dem Verhältnis der maximalen Druck- und Volumenänderungen während des kardialen Zyklus abgeleitet, bevor der MR-ICP aus der linearen Beziehung zwischen Elastance und ICP berechnet werden kann.^{41,42}

Die Methode wurde in Studien an Flussphantomen, Primaten und Menschen validiert.^{40,43} Insbesondere wurde eine Validierung des Parameters im Vergleich zur invasiven ICP Bestimmung bei Patienten mit subarachnoidalen Blutungen vorgenommen.⁴⁰ Neben der Reproduzierbarkeit der Blut- und Liquorflussmessungen wurden von Koerte et al. (2013) auch eine hohe Interobserver ($ICC(2,6) = 0.991$) und Intraobserver ($ICC(3,6) = 0.992$) Reliabilität bei der MR-ICP Bestimmung festgestellt.⁴⁴

Methodische Grundlagen

Cine Phasenkontrast Magnetresonanztomographie

Die MR-ICP Berechnung erfordert die quantitative Bestimmung von Blut- und Liquorflüssen in zeitlicher Abhängigkeit des kardialen Kontraktionszyklus.⁴² Für diese Aufgabe eignet sich die von Nayler et. al. beschriebene Kombination von Phasenkontrast-MRT (phase contrast (PC)-MRT) und Cine MRT.⁴⁵⁻⁴⁸ Die PC-MRT basiert auf der Grundlage, dass Spins, welche sich entlang eines magnetischen Gradienten bewegen (Blut, CSF), einen Phasen-Shift gegenüber stationär verbleibenden Spins (im umliegenden Gewebe) erfahren.⁴⁷ Die zeitliche und örtliche Dislokation der Atome im Gefäßsystem erlaubt die Bestimmung der Strömungsgeschwindigkeit und wird gemeinsam mit dem Durchmesser des Gefäßes zur Bestimmung des Flussvolumens genutzt.^{40,49} Die grundlegende Sensitivität der Phasenlage der Kernspins für Bewegungen entlang eines Magnetgradienten wurde von Hahn 1960 beschrieben und später für die Anwendung in der MRT adaptiert.^{45,50,51} Im Rahmen der von uns verwendeten PC-MRT Sequenz wird zunächst eine Messebene rechtwinklig zu den großen Halsgefäßen auf der Höhe des zweiten Halswirbelkörpers platziert (Abbildung 1). Anschließend wird ein Hochfrequenzpuls zum Aufbau der Quermagnetisierung in der XY-Ebene appliziert und jeweils zwei bipolare Gradientenpaare entgegengesetzter Orientierung in z-Richtung angelegt.^{42,43} Der Schichtselektionsgradient (G_z) wird dabei so modifiziert, dass die größte Sensitivität für bewegte Spins rechtwinklig zur gewählten Messebene (x-y) besteht.^{42,43} In den Raumrichtungen x und y werden weitere Gradienten angelegt. G_y entspricht dabei dem Phasenkodiergradienten und G_x dem frequenzkodierten Auslesegradienten.^{45,46,52} Im statischen Gewebe führt die Verwendung der bipolaren Gradienten G_z zur Aufhebung



Abbildung 1 (entnommen aus Arbeit B): Die x-y Ebene legt die spätere Messebene fest und wird senkrecht zu den großen Halsgefäßen auf Höhe des zweiten Halswirbelkörpers angelegt (Rote Linie). Zur optimalen Positionierung wird die Ebene dabei an einem zwei dimensionalen MRT-Bild der großen Halsgefäße (2D-vessel scout) ausgerichtet.

des Dephasierungseffekts durch Rephasierung der Spins. Hierbei kehrt jeweils der zweite Gradient den Dephasierungseffekt, der durch den ersten Gradienten verursacht wird, um.^{42,43} Entfernen sich Spins zwischen der Applikation, können sie durch den Gradienten entgegengesetzter Orientierung nicht vollständig rephasiert werden. Dementsprechend weicht die Phase der Quermagnetisierung innerhalb des Gefäßsystems oder des Spinalkanals im Vergleich zur Phase der Quermagnetisierung innerhalb des umliegenden stationären Gewebes ab. Der Phasenunterschied ist dabei proportional zur Flussgeschwindigkeit der jeweiligen Flüssigkeit in Richtung des angelegten Gradienten.^{45,46,52}

Für die Kombination aus Cine-MRT und PC-MRT ist eine zeitliche Zuordnung der gefundenen Signalalterationen zu den einzelnen Phasen des Herzzeitzyklus notwendig. In den vorliegenden Studien verwendeten wir ein Puls-getriggertes System für die zeitliche Zuordnung der Bilddaten zur jeweiligen Phase des kardialen Kontraktionszyklus.⁵² Die zeitliche Zuordnung der Einzelaufnahmen erfolgte dabei nach der Aquisition der Bilder und kann daher auch als retrospektives, puls-getriggertes, kardiales Gating bezeichnet werden. Es werden zwei Messungen mit unterschiedlicher Flusssensitivität durchgeführt. Die Wiederholzeit (repetition Time – TR) wird dabei auf die Hälfte der Dauer eines Kontraktionszyklus festgelegt.^{45,46,52}

Für jedes Bildelement wird anschließend die Signalstärke und Phasenlage berechnet, bevor die beiden Messungen unterschiedlicher Flusssensitivität von einander subtrahiert werden können. Hintergrundrauschen, verursacht durch unerwünschte Dephasierungseffekte zum Beispiel durch Feldinhomogenitäten, kann so eliminiert werden. Verbleibende Signale sind Resultat des Phasenshifts, der durch die Bewegung der Spins entlang des kodierenden Gradienten erfolgt ist. Die beiden Flusssensitivitäten werden dabei so gewählt, dass nach der Subtraktion eine vom Untersucher bestimmte Flussgeschwindigkeit als maximal detektierbare Geschwindigkeit festgelegt wird (Venc – encoding Velocity). Zur Darstellung wird eine Grauskalierung so gewählt, dass stationär verbleibende Spins, die eine null-Subtraktion erfahren, im mittleren Graubereich liegen. Während positiv oder negativ subtrahierte Phasen, je nach Richtung des Flusses und in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit der Bewegung, signalreicher oder ärmer zur Darstellung kommen.^{45,46,52}

Während der für unsere Berechnungen notwendigen Akquise von 32 vollständigen Herzzeitzyklen (ca. 3-4 min) ist die Methode durch die Verwendung der Pulssteuerung sensibel für Herzrhythmusänderungen. Um möglichst stabile Untersuchungsbedingungen für

Herzfrequenz, Shunt- und Liquordynamik zu erreichen, wurde die PC-MRT Sequenz in unseren Studien nach einer durchschnittlichen Dauer von 30 min in liegender Position durchgeführt. Die duale Geschwindigkeitskodierung ermöglicht es zeitgleich die langsamen Flüsse in Spinalkanal, vertebrealen und sekundären Venen ($V_{enc1} = 10\text{cm/s}$) und die schnellen Blutflüsse in den Karotiden, vertebrealen Arterien und jugulären Venen zu bestimmen ($V_{enc2} = 70\text{-}90\text{cm/s}$).⁴⁰

Digitale Nachverarbeitung – MR-ICP Berechnung

MR-ICP verbindet grundlegende Prinzipien der Flussdynamik und der Neurophysiologie mit den Möglichkeiten der modernen MRT.

Von Bedeutung ist die Rigidität des Schädels, der einen nahezu abgeschlossenen und unverformbaren Raum darstellt. Die größten Öffnungen sind das Foramen Magnum als Verbindung zum Spinalkanal und die Durchtrittsstellen der Hirnnerven und der Gefäße. Zu beachten ist, dass bei kleineren Kindern (bis zu 2 Jahren) die Fontanellen noch geöffnet sein können und zu einer niedrigeren Elastance (geringere Steifheit) und damit verbunden zu einer höheren Verformbarkeit des Schädels führen.⁵³ Dementsprechend wurden Patienten unter 2 Jahren nicht in den beiden vorliegenden Studien eingeschlossen.

Innerhalb eines abgeschlossenen Raumes führt die wiederholte Zugabe einer definierten Volumeneinheit einer Flüssigkeit zu einem monoexponentialen Anstieg des Druckes.⁵⁴ Die monoexponentiale Beziehung ist in Abbildung 2 wiedergegeben.

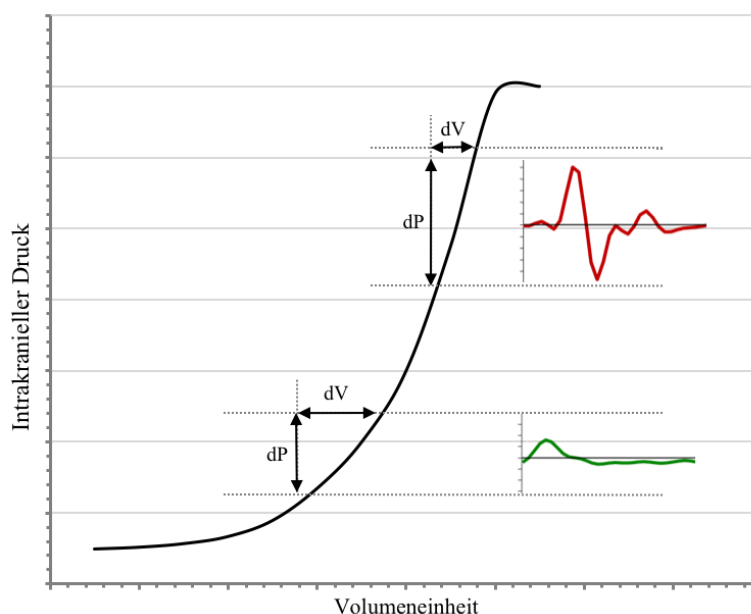


Abbildung 2 (modifiziert nach Arbeit A und B sowie Marmarou 1975): Zeigt die intrakranielle Druck-Volumenbeziehung und die Abhängigkeit des mittels der Navier-Stokes-Gleichung berechneten Druckgradienten. Der Druckgradient ist für die Berechnung des MR-ICP entscheidend, die Abbildung zeigt figurativ seine Abhängigkeit vom ICP während eines kardialen Kontraktionszyklus. (rot - Druckgradient bei hohem ICP, grün - Druckgradient bei niedrig-normalem ICP).

Aus dem Verhältnis von Druckänderung zu Volumenänderung lässt sich die Elastance als Ausdruck der Steifheit eines Systems berechnen und anschließend der MR-ICP aus der linearen Beziehung des ICP zur Elastance ableiten.^{40,54}

In Rahmen der MR-ICP Berechnung müssen daher Druck- und Volumenänderung in ihrer zeitlichen Abhängigkeit vom kardialen Kontraktionszyklus bestimmt werden. Zur Bestimmung von Druck- und Volumenschwankungen werden die 32 Einzelbilder der akquirierten PC-MRT mithilfe einer eigens dafür entwickelten Software nachverarbeitet (MR-ICP Alperin Noninvasive Diagnostics (c)). Hierfür werden Gefäße und Spinalkanal in ihrem Durchmesser und ihrer Länge segmentiert. Seit 2003 steht eine Pulsations-basierte Methode zur semi-automatischen Segmentierung zur Verfügung. Sie erlaubt die gleichzeitige Segmentierung aller 32 Einzelbilder und verwendet zudem einen Grenzwert-basierten Algorithmus zur korrekten Identifizierung der Grenzen zwischen Gefäß (oder Liquorraum) und umliegendem Gewebe. Die Methode ermöglicht die Berechnung des Nettovolumenflusses im untersuchten Kompartiment.^{55,56}

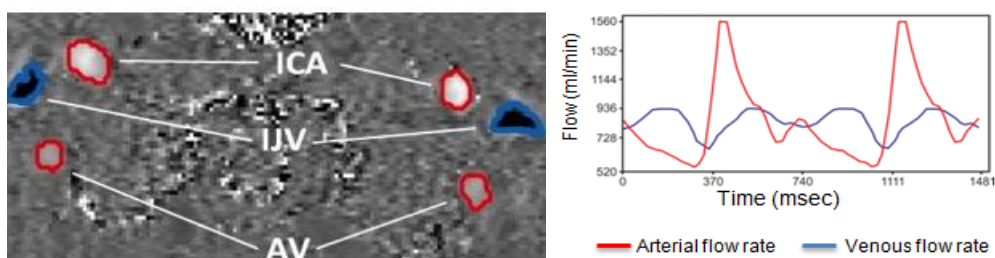


Abbildung 3a (links, modifiziert nach Arbeit B): Die Gefäße auf Höhe des zweiten Wirbelkörpers, Aa. carotis internae (ICA), Jugular- (IJV) und Epiduralvenen und Aa. vertebrales (AV) werden auf den 32 Einzelbildern segmentiert bevor die Berechnung der arteriellen und venösen Blutflüsse erfolgt. **Abbildung 3b** (rechts, modifiziert nach Arbeit B) Die arteriellen (rot) und venösen (blau) Summationsflüsse werden als Blutflusskurve in Abhängigkeit von der Zeit (x-Achse) dargestellt.

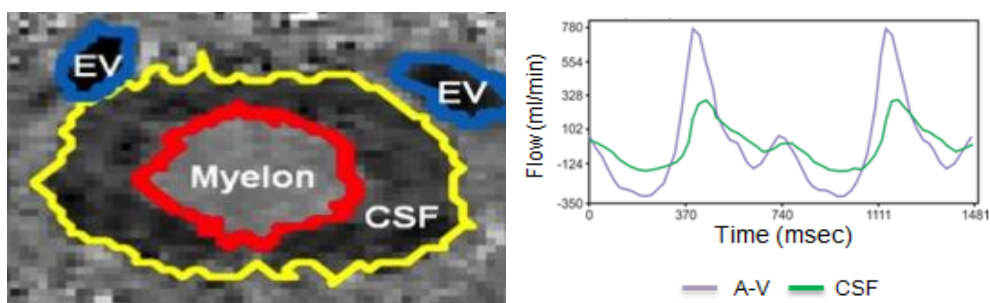


Abbildung 4a (links, modifiziert nach Arbeit B): Anschließend erfolgt die Segmentierung des liquorführenden Spinalkanals (CSF) und des Myelons und epidural Venen (EV). **Abbildung 4b** (rechts, modifiziert nach Arbeit B): Differenz aus arteriellen und venösen Blutflüssen (A-V) aufgezeigt (lila) und Liquorpulsation in Abhängigkeit von der Zeit (grün).

Die Volumenänderung als Funktion der Zeit kann aus der Differenz der arteriellen, venösen und Liquorflüsse, die durch sie hervorgerufenen Druckänderungen, aus dem mittels der Navier-Stokes-Gleichung bestimmten Druckgradienten berechnet werden. 40,49,57-59

$$\nabla P = -\rho \left(\frac{\partial V}{\partial t} + V \cdot \nabla V \right) + \mu \nabla^2 V$$

Betrachtet man die so berechnete Druckschwankung über die Zeit des kardialen Kontraktionszyklus gemeinsam mit den sie verursachenden Volumenschwankungen, so lassen sich aus der Druck-Volumen-Beziehung, Compliance und Elastance berechnen (Dehnbarkeit und Starrheit). Der MR-ICP kann anschließend aus der linearen Beziehung zwischen Elastance und ICP abgeleitet werden.40,60,61

Originalarbeit A

Originalarbeit A wurde unter dem Titel: „Non-invasive estimation of intracranial pressure: MR-based evaluation in children with Hydrocephalus“ im September 2012 im Journal „Der Radiologe“ veröffentlicht. In einem Kollektiv aus asymptomatischen und symptomatischen Hydrozephaluspatienten wird der MR-ICP bestimmt, der Gruppenvergleich vorgenommen und im Rahmen weiterer verfügbarer Verfahren zur nicht-invasiven Hirndruckbestimmung diskutiert.

Untersuchungsprotokoll

Fünfzehn Patienten mit Hydrozephalus (6 weiblich, mittleres Alter 8,8 Jahre, Altersspanne 2 - 16 Jahre) wurden unter Verwendung puls-getriggelter PC- Sequenzen in einem mit einer 12-Kanal-Kopf sowie einer 4-Kanal Halsspule ausgestatteten 3-T-MRT untersucht (n=13: Magnetom Verio, Siemens Healthcare, Erlangen; n=2: Achieva, Philips Healthcare, Amsterdam). Sechs Patienten (mittleres Alter 7,4 Jahre, Altersspanne 2,5 – 14,6 Jahre) mit Zeichen akuter Hirndrucksteigerung wurden vor weitergehender therapeutischer Intervention, weitere neun Patienten (mittleres Alter 9,8 Jahre; Altersspanne 2,1-15,9 Jahre) nach bereits stattgefundener therapeutischer Intervention (n=7: VP-Shuntanlage, n=2: Ventrikulostomie) untersucht. Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt. Schriftliche Einverständniserklärungen zur Studienteilnahme lagen bei Volljährigkeit vom Patienten und bei Minderjährigkeit von den Eltern des Patienten vor.

Ergebnisse

Der mediane MR-ICP der Patienten mit akuter Symptomatik lag bei 24,5 mmHg (25%-Perzentile 20,4 mmHg; 75%-Perzentile 44,5 mmHg). Der mediane MR-ICP der Patienten ohne akute Symptomatik war 9,8 mmHg (25%-Perzentile 8,6 mmHg; 75%-Perzentile 11,4 mmHg). Der Gruppenunterschied war signifikant ($p < 0,001$; Mann-Whitney-U-Test).¹

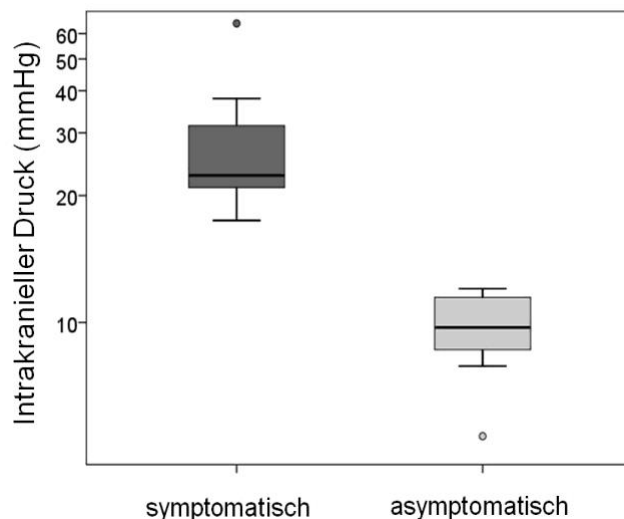


Abbildung 5 (modifiziert nach Arbeit A):

Das Diagramm zeigt die Boxplot-Statistik für den Gruppenvergleich symptomatischer versus asymptomatischer Patienten mit Hydrozephalus. Der MR-ICP (y-Achse) wurde zur besseren Übersicht in logarithmischer Skalierung aufgetragen.

Diskussion

Publikation A ist die erste Studie zur Berechnung des MR-ICP bei Kindern und Jugendlichen mit Hydrozephalus. Sie bildet die Basis für weitere Studien zur Bestimmung des MR-ICP bei pädiatrischen Patienten und liefert neben den berichteten Ergebnissen Einblick in die Übertragung des experimentell bestimmten MR-basierten Parameters MR-ICP in die klinische Anwendung. Die in Publikation A gefundenen MR-ICP Werte weisen auf eine hohe Trennschärfe zwischen den Gruppen symptomatischer und asymptomatischer Hydrozephalus Patienten hin.¹

Limitationen: Die vorliegende Studie ist durch die geringe Anzahl an untersuchten Patienten und den fehlenden Vergleich zu invasiven Hirndruckmessungen limitiert. In der vorliegenden Studie wurde die Indikation zur Untersuchung aufgrund des experimentellen Status der Methode konservativ gestellt, was insbesondere die geringere Anzahl an akut symptomatischen Patienten bedingt.

Eigenbeitrag

Publikation A wurde in „Der Radiologe“ als Erstautor veröffentlicht. Der Beitrag des Autors zu dieser Studie besteht neben der Erarbeitung des Manuskriptes in der Datenakquise, Nachverarbeitung, statistischen Aufbearbeitung und Diskussion der Ergebnisse.

Radiologe 2012 · 52:827–832
DOI 10.1007/s00117-012-2326-z
Online publiziert: 19. August 2012
© Springer-Verlag 2012

M. Muehlmann¹ · D. Steffinger¹ · A. Peraud² · M. Lehner³ · F. Heinen⁴ · N. Alperin⁴
B. Ertl-Wagner¹ · I.K. Koerte¹

¹ Institut für Klinische Radiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München

² Abteilung für Neurochirurgie, Ludwig-Maximilians-Universität München

³ Abteilung für Kinderchirurgie, Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität München

⁴ Department of Radiology, Miller School of Medicine, University Miami

Nichtinvasive Bestimmung des intrakraniellen Drucks

MR-basierte Untersuchung bei Kindern mit Hydrozephalus

Neben der bildgebenden Diagnostik ist der intrakranielle Druck („intracranial pressure“, ICP) ein entscheidender Parameter in der Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit Hydrozephalus. Bei der Evaluation klinischer Symptome, die im Zusammenhang mit einem erhöhten oder verminderten ICP stehen, ist eine möglichst exakte und objektivierbare Bestimmung des ICP bedeutsam. Die quantitative Bestimmung des ICP erfolgt im klinischen Alltag derzeit v. a. mit invasiven Verfahren, z. B. mit intraventriculären Drucksonden. Die Notwendigkeit und Risiken invasiver diagnostischer und interventioneller Verfahren müssen sorgfältig und individuell abgewogen werden. Der Bedarf an schonenderen Methoden zur Bestimmung des ICP findet Ausdruck in einer intensiven Forschung und Entwicklung bzgl. minimal-invasiver Methoden wie Telemetriekatheter sowie nichtinvasiver Verfahren wie z. B. Berechnungsmodellen basierend auf dopplersonographischen Blutflussmessungen [1], sonographischer Bestimmung des Nerven-scheidendurchmessers des N. opticus [2, 3, 4], Ophthalmodynamometrie [5], Pupillometrie [6, 7], optischer Kohärenztomographie [8, 9], „scanning laser tomography“ [10], visuell evozierter Potenziale im EEG [11], „tympanic membrane displacement“ (TMD [12, 13]) und „near infrared spektroskopie“ (NIRS [14, 15]).

Telemetriekatheter

Mithilfe eines intraparenchymal oder subdural platzierten Telemetriekatheters kann der ICP bestimmt und über einen Sensor von außen abgelesen werden. Aufgrund des nur einmalig erforderlichen operativen Eingriffs ist v. a. bei längerer Liegedauer ein geringeres Infektionsrisiko gegenüber herkömmlichen intrakraniellen Sonden zu erwarten. Im Tiermodell wurde eine mittlere Übereinstimmung des ICP von $2,48 \pm 1,52$ mmHg zwischen intraparenchymalem Telemetriekatheter und intrakranieller Sonde gefunden [16]. Klinische Studien am Menschen, insbesondere zur Langzeitreliabilität (>29 Tage) stehen derzeit noch aus.

Modellbasierte Bestimmung des ICP unter Einbeziehung des arteriellen Blutdrucks und des intrazerebralen Blutflusses

Eine kürzlich vorgestellte minimal-invasive Methode leitet den ICP aus transkranial-sonographischen Flussgeschwindigkeitsbestimmungen in der A. cerebri media und der zeitgleich in der A. radialis aufgezeichneten Blutdruckkurve ab. Das zugrunde liegende Modell berücksichtigt die intrakraniellen Vorgänge in 3 der ICP-relevanten Kompartimenten in Analogie zu einem elektrischen Schaltkreis.

In diesem Schaltkreis entspricht der zerebrale Blutfluss dem Stromfluss, der effektive Widerstand der A. cerebri media dem elektrischen Widerstand, die Compliance zerebraler Gefäße und des umgebenden Hirngewebes dem Kondensator und der zerebrale arterielle Blutdruck (als Äquivalent wird hier der Blutdruck in der A. radialis verwendet) der Spannung. Der so berechnete ICP wurde bei 37 Patienten mit den Werten einer parenchymalen Drucksonde verglichen [1]. Der Standardfehler wurde mit 1,6 mmHg angegeben bei einer Standardabweichung des Fehlers von 7,6 mmHg [1]. Klinische Anwendungsstudien stehen noch aus.

Durchmesser der Nervenscheide des N. opticus

Der „optical nerve sheath diameter“ (ONSD) kann ultrasonographisch gemessen werden und zur nichtinvasiven Einschätzung des ICP dienen. Der Ultraschallkopf wird dabei auf dem Oberlid platziert, um anschließend in einem 3-mm-Abstand ausgehend von der Papille den N. opticus mit zugehöriger Nervenscheide darzustellen. Bei Patienten mit einem ICP über 20 mmHg wurde im Ver-

Dieser Beitrag ist als Originalarbeit anzusehen und nur aus formalen Gründen im Leitthema dieser Ausgabe eingeordnet.

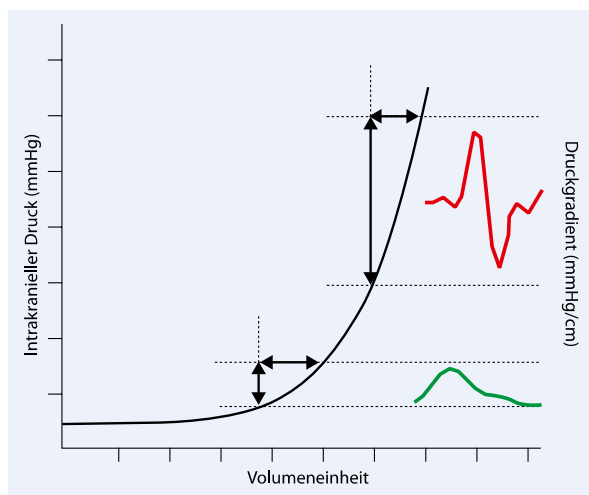


Abb. 1 ▲ Druck-Volumen-Kurve. Im nahezu abgeschlossenen Kраниum stehen intrakranieller Druck (y-Achse) und Volumenzufuhr (x-Achse) in enger Verbindung. Dargestellt ist die Compliancekurve (dV/dP) in einem solchen System. Eine Volumenzunahme bei einem bestehenden höheren Druck resultiert in einem deutlicheren Anstieg des Drucks. Die gleiche Volumenzunahme bei einem bestehenden niedrigeren Druck resultiert in einem geringeren Anstieg des Drucks. Die grüne Kurve entspricht der Druckgradientenkurve bei normalem ICP. Die rote Kurve skizziert die entsprechende Druckgradientenkurve bei höherem ICP

gleich zu Patienten mit einem ICP unter 20 mmHg ein signifikanter Unterschied des ONSD gefunden [3]. Diese vergleichsweise einfach durchzuführende und kostengünstige Methode eignet sich jedoch nur bedingt für eine quantitative Bestimmung des ICP, v. a. aufgrund einer großen interindividuellen Streuung des ONSD und der Abhängigkeit der Methode vom Untersucher. Darüber hinaus zeigten sich eine verminderte Spezifität und ein geringerer positiver prädiktiver Wert bei Patienten mit intermittierend erhöhtem ICP, was möglicherweise auf die verzögerte Dehnung der Nervenscheide zurückzuführen ist [2].

Dopplersonographisch erhobener Pulsatilitätsindex

Der dopplersonographisch erhobene Pulsatilitätsindex (PI) wurde in mehreren Studien auf seine Beziehung zum ICP evaluiert [17, 18]. Der PI errechnet sich aus $PI = ((PSV-EDV)/MFV)$, wobei PSV für „peak systolic velocity“, EDV für „enddiastolic velocity“ und MFV für „mean flow velocity“ stehen. Die in klinischen Studien [17, 19] gefundene lineare

Korrelation zwischen PI und ICP konnte jedoch durch systematische Untersuchungen mittels lumbaler Infusionstests, gleichzeitiger intraparenchymaler Druckmessung und PI-Bestimmung nicht bestätigt werden [20]. Eine aktuelle Studie an 51 Patienten zeigt eine multifaktorielle Abhängigkeit des PI u. a. vom arteriellen Druck, von der zerebrovaskulären Resistance und Compliance des perivaskulären Gewebes sowie von der Herzfrequenz [18]. Der PI erscheint deshalb nur bedingt als Parameter zur Einschätzung des ICPs geeignet [18, 20, 21].

Nichtinvasive, MR-basierte Bestimmung des ICP (MR-ICP)

Die MR-ICP integriert Prinzipien der Flussdynamik, Neurophysiologie und der dynamischen, MR-basierten Quantifizierung von Blut- und Liquorflussparametern mit Phasenkontrastsequenzen [22].

Der menschliche Schädel stellt nach Schluss der Schädelnähte und der Fontanellen einen annähernd abgeschlossenen, weitgehend rigiden Raum dar. Die enge Verbindung von Druck und Volumen in einem solchen System erfordert

eine Balance zwischen Volumenaufnahme und -abgabe, um den physiologischen intrakraniellen Druck aufrecht zu erhalten. Während des Herzzyklusses kommt es zu geringen Volumenschwankungen durch den schnellen arteriellen Einstrom während der Systole in Relation zum verzögert einsetzenden, langsameren venösen Abstrom in der Diastole. Die daraus resultierende kurzzeitige intrakranielle Volumenzunahme wird durch einen kompensatorischen Pendelfluss des Liquors entlang des Spinalkanals ausgeglichen. Der Druckgradient („pressure gradient“, PG), dem dieser Kompensationsfluss folgt, steht in Zusammenhang mit dem intrakraniellen Druck (■ Abb. 1). Das gleiche zugeführte Volumen (vgl. Volumendifferenz während des Herzzyklusses) führt demnach bei vorbestehendem, höherem ICP zu einem deutlich steileren Anstieg der Druckgradientenkurve. Der physikalischen Definition der Compliance als Verhältnis aus Volumen- und Druckschwankungen ($C = dV/dP$) folgend, wird die Compliance aus der intrakraniellen Volumenschwankung über die Zeit des Herzzyklusses im Verhältnis zu den zeitgleich ablaufenden Schwankungen des Druckgradienten (PG) berechnet [22]. Aus der linearen Beziehung zwischen intrakranieller Elastance und ICP wird anschließend der MR-ICP abgeleitet [23].

Glick et al. [24] untersuchten 27 Patienten und wiesen neben der Anwendbarkeit von MR-ICP bei Erwachsenen mit Hydrozephalus nach, dass MR-ICP-Werte im Normbereich (3–15 mmHg) ein starker Prädiktor (95%) für einen stabilen klinischen Verlauf auch ohne neurochirurgische Intervention sind.

Phasenkontrastangiographie

Für die Bestimmung des Blut- und Liquorflusses werden 2 Phasenkontrastsequenzen unterschiedlicher Geschwindigkeitskodierung („velocity encoding“, VENC) verwendet. Beide Sequenzen bestehen wiederum aus jeweils 2 Messungen entgegengesetzter Orientierung. Die Messebene sollte dabei möglichst rechtwinklig zum zu messenden Fluss ausgerichtet werden. Hierauf wird ein lineares Gradientenmagnetfeld zur Phasenko-

dierung entlang der zu untersuchenden Struktur angelegt. Die Spins einer Ebene präzedieren dabei in gleicher Phase, bevor sie während ihrer Fortbewegung innerhalb der Gefäße oder des Spinalkanals in Relation zum nun umgebenden statischen Gewebe einen Phasenshift erfahren. Eine zweite Messung entgegengesetzter Orientierung dient der Elimination von Signalen des statischen Gewebes und von Einflüssen anderer Sequenzparameter durch Subtraktion der beiden Datensätze. Der Betrag der Phasendifferenz der Spins innerhalb der Gefäße oder des Spinalkanals bleibt dabei gleich und ist im linearen Gradientenmagnetfeld proportional zur Geschwindigkeit.

Methoden

Patienten

Fünfzehn Patienten mit Hydrozephalus unterschiedlicher Genese wurden in die Studie eingeschlossen. Sieben Patienten zeigten klinische Zeichen eines erhöhten ICPs wie Bewusstseinsstörung, Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerz. Neun Patienten wiesen zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung keine neu aufgetretenen Symptome auf.

Die Patienten (6/15 weiblich) waren zwischen 2 und 16 Jahre alt bei einem Mittelwert von 8,8 Jahren (symptomatische Patienten 2,5–14,6 Jahre; Mittelwert 7,4 Jahre; nichtsymptomatische Patienten 2,1–15,9 Jahre; Mittelwert 9,8 Jahre). Es galten die üblichen MR-Kontraindikationen. Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt, und die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Untersuchung.

Datenakquisition

Die Patienten wurden in liegender Position in einem 3-T-MRT (Magnetom Verio, Siemens Healthcare, Erlangen, n=13); Achieva, Philips Healthcare, Amsterdam, n=2) mit einer 12-Kanal-Kopf- sowie einer 4-Kanal-Halsspule untersucht. Das Scanprotokoll beinhaltete Sequenzen zur strukturellen Darstellung (Fluid-attenuated-inversion-recovery[FLAIR]-, 3-D-T1w- und 3-D-T2w-Sequenz), sowie 2 ge-

Radiologe 2012 · 52:827–832 DOI 10.1007/s00117-012-2326-z
© Springer-Verlag 2012

M. Muehlmann · D. Steffinger · A. Peraud · M. Lehner · F. Heinen · N. Alperin · B. Ertl-Wagner
I.K. Koerte

Nichtinvasive Bestimmung des intrakraniellen Drucks. MR-basierte Untersuchung bei Kindern mit Hydrozephalus

Zusammenfassung

Klinisches/methodisches Problem. Der intrakranielle Druck („intracranial pressure“ – ICP) ist ein entscheidender Parameter bei der Diagnostik, Therapie und Verlaufsbeurteilung von Patienten mit Hydrozephalus.

Radiologische Standardverfahren. Derzeit gibt es keine radiologische Standardmethode, um den intrakraniellen Druck quantitativ zu bestimmen. Methoden zur invasiven und nichtinvasiven Einschätzung des ICP werden diskutiert und die Anwendung eines MR-basierten Verfahrens (MR-ICP) bei Patienten mit Hydrozephalus vorgestellt.

Methodische Innovationen. Der MR-ICP wird nichtinvasiv aus der intrakraniellen Volumenänderung, die während eines Herzzyklus entsteht, und dem kraniozervikalen Druckgradienten des Liquorflusses berechnet.

Leistungsfähigkeit. Fünfzehn Patienten mit Hydrozephalus, davon 6 (2,5–14,6 Jahre alt; Mittelwert 7,4 Jahre) mit Verdacht auf erhöhten ICP, und 9 ohne klinische Zeichen eines erhöhten ICP (2,1–15,9 Jahre alt; Mit-

telwert 9,8 Jahre) wurden an einem 3-T-MRT mittels Phasenkontrastangiographie untersucht. Der mediane MR-ICP der Patienten mit akuter Symptomatik lag bei 24,5 mmHg (25%-Perzentile 20,4 mmHg; 75%-Perzentile 44,5 mmHg). Der mediane MR-ICP der Patienten ohne akute Symptomatik war 9,8 mmHg (25%-Perzentile 8,6 mmHg; 75%-Perzentile 11,4 mmHg). Der Gruppenunterschied war signifikant ($p < 0,001$; Mann-Whitney-U-Test). **Bewertung.** Der MR-ICP ist eine vielversprechende, nichtinvasive Methode zur Einschätzung des ICP.

Empfehlung für die Praxis. Weitere Studien zur Evaluation der Anwendung bei verschiedenen klinischen Fragestellungen sind notwendig.

Schlüsselwörter

Hydrozephalus · Intrakranieller Druck · Phasenkontrastangiographie · Nichtinvasive Methode · Bildgebende Diagnostik

Non-invasive estimation of intracranial pressure. MR-based evaluation in children with hydrocephalus

Abstract

Clinical/methodical issue. The intracranial pressure (ICP) is a crucially important parameter for diagnostic and therapeutic decision-making in patients with hydrocephalus.

Standard radiological methods. So far there is no standard method to non-invasively assess the ICP. Various approaches to obtain the ICP semi-invasively or non-invasively are discussed and the clinical application of a magnetic resonance imaging (MRI)-based method to estimate ICP (MR-ICP) is demonstrated in a group of pediatric patients with hydrocephalus.

Methodical innovations. Arterial inflow, venous drainage and craniospinal cerebrospinal fluid (CSF) flow were quantified using phase-contrast imaging to derive the MR-ICP.

Performance. A total of 15 patients with hydrocephalus (n=9 treated with shunt placement or ventriculostomy) underwent MRI on a 3 T scanner applying retrospectively-gated cine phase contrast sequences. Of the patients six had clinical symptoms indicating increased ICP (age 2.5–14.61 years, mean

7.4 years) and nine patients had no clinical signs of elevated ICP (age 2.1–15.9 years; mean 9.8 years; all treated with shunt or ventriculostomy). Median MR-ICP in symptomatic patients was 24.5 mmHg (25th percentile 20.4 mmHg; 75th percentile 44.6 mmHg). Median MR-ICP in patients without acute signs of increased ICP was 9.8 mmHg (25th percentile 8.6 mmHg; 75th percentile 11.4 mmHg). Group differences were significant ($p < 0.001$; Mann-Whitney U-test).

Achievements. The MR-ICP technique is a promising non-invasive tool for estimating ICP.

Practical recommendations. Further studies in larger patient cohorts are warranted to investigate its application in children with hydrocephalus.

Keywords

Hydrocephalus · Intracranial pressure · Phase contrast imaging · Non-invasive method · Diagnostic imaging

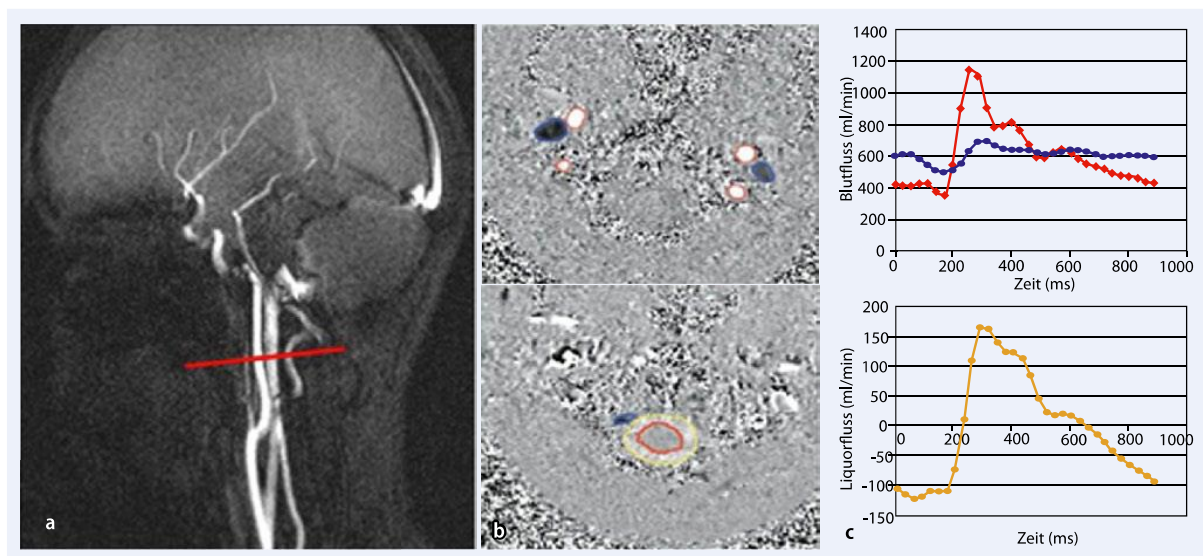


Abb. 2 ▲ Phasenkontrastangiographie. **a** Mithilfe eines 2-D-Gefäßscouts wird die Messebene für die Phasenkontrastaufnahmen rechtwinklig zu den Zervikalgefäßen ausgerichtet. **b** Oben Beispiel für eine High-velocity-kodierte Phasenkontrastaufnahme; blau Vv. jugulares, rot (oben/ventral Aa. carotides, unten/dorsal Aa. vertebrales). Unten Beispiel für eine Low-velocity-kodierte Phasenkontrastaufnahme; rot Rückenmark, gelb Liquorraum im Spinalkanal, blau rechte V. epiduralis. **c** Oben Quantitative Auswertung der Blutflüsse in Abhängigkeit von der Zeit; rot Summe der arteriellen, blau Summe der venösen Flüsse. Unten, gelb quantitative Auswertung des Liquorflusses in Abhängigkeit von der Zeit

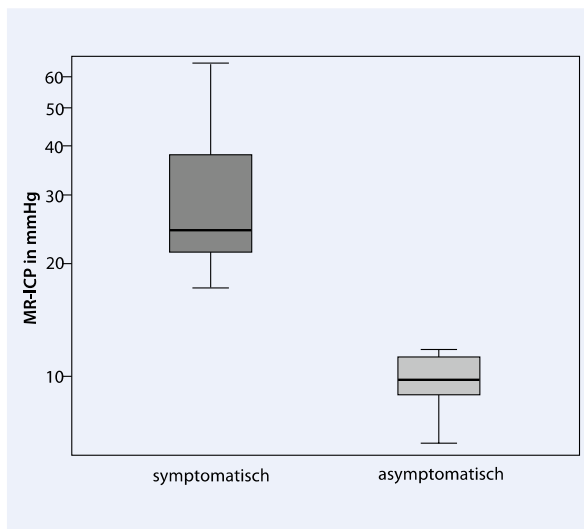


Abb. 3 ◀ Patienten mit akuter Symptomatik zeigten deutlich erhöhte MR-ICP-Werte im Vergleich zu Patienten ohne akute Symptomatik. Die MR-ICP-Skala wurde zur besseren Übersicht logarithmisch skaliert. MR-ICP MR-basierte Bestimmung des intrakraniellen Drucks

schwindigkeitskodierte Phasenkontrastsequenzen zur Bestimmung der Blut- und Liquorflüsse. Ein sagittaler 2-D-Localizer zur Darstellung der zervikalen Gefäße (TR 19,2 ms, TE 5,1 ms, „field of view“ [FOV] 200 mm, „voxel size“ 1×0,8×35,0 mm, „slices“ 2, VENC 70 cm/s) ermöglichte die Ausrichtung der Messebene der Phasenkontrastsequenz (TR 40,25 ms, TE 7,19 ms, FOV 140 mm, „in-plane reso-

lution“ 0,8×0,5 mm; Schichtdicke 4 oder 6 mm) möglichst senkrecht zu den Halsgefäßen und zum Spinalkanal auf Höhe des Wirbelkörpers C2 (■ **Abb. 2a**).

Phasenkontrastsequenzen mit hoher Geschwindigkeitskodierung (VENC 70–90 cm/s) wurden verwendet, um Blutflüsse und die Vv. jugulares zu bestimmen. Je-
ne mit niedriger Geschwindigkeitskodie-

rung (VENC 5–10 cm/s) wurden zur Bestimmung des zerebrospinalen Pendelflusses entlang des Spinalkanals verwendet (■ **Abb. 2b**). Die retrospektive Zuordnung der Flusswerte zum Zeitpunkt im Herzzyklus wurde durch die gleichzeitige Aufzeichnung der Pulskurve mithilfe eines Pulsoxymeters ermöglicht. In Abhängigkeit von der Herzfrequenz betrug die durchschnittliche Aufnahmedauer zur Evaluierung 32 vollständiger Herzzyklen ca. 3 min.

Datenanalyse

Die MR-Datensets wurden auf Vollständigkeit, Bildqualität, Bewegungsartefakte und korrekte Positionierung der Messebene geprüft. Ein semiautomatisierter Segmentierungsalgorithmus („pulsatility-based segmentation“, PUBS) ermittelt die Grenze des zu beurteilenden Lumens auf Basis der Flussgeschwindigkeit aller 32 Phasenkontrastaufnahmen [25]. Anschließend erfolgt die Bestimmung der Blutflüsse durch die Aa. carotides, Aa. vertebrales und Vv. jugulares sowie des Liquorflusses entlang des Spinalkanals (■ **Abb. 2c**). Die intrakranielle Volumendifferenz wurde aus der Differenz

Tab. 1 Aufgeführt sind die dem Hydrozephalus zu Grunde liegende Erkrankung, der MR-ICP, die akute klinische Symptomatik sowie Informationen zum klinischen Verlauf nach Therapie

Patienten	MR-Befunde		Klinische Befunde		
	Diagnose	MR-ICP (mmHg)	Bisherige Therapie	Akute Symptomatik	Verlauf
P1	Rezidiv Medulloblastom WHO-Grad IV	22,7	Zustände nach Chemotherapie, Tumorresektion, Bestrahlung	Somnolenz, Ess- und Trinkschwäche, rezidivierende epileptische Anfälle	Epilepsie bestehend, Ess-/Trinkschwäche gebessert, Somnolenz deutlich regredient
P2	Atypischer teratogener Rhabdoidtumor WHO-Grad IV	64,6	Zustände nach Bestrahlung, Chemotherapie	Kopfschmerz, Somnolenz	Resektion des Rhabdoidtumors, regrediente Symptomatik
P3	Raumfordernde AVM	17,2	Medikamentös	Rezidivierender prolongierter Kopfschmerz	Konservative Therapie, Regrediente Kopfschmerzen
P4	Hydrocephalus communicans	26,3	Keine	Entwicklungsverzögerung, Schreien, Kopfschmerz	Nach VP-Shuntanlage rückläufige Ventrikelgröße, rückläufige Syrrinxbildung, symptomfrei
P5	Neurofibromatose Typ 1, großes Chiasmagliom mit Foramen-Monroi-Blockade	37,9	Keine	Kopfschmerz	Nach VP-Shuntanlage rückläufige Symptomatik
P6	Rezidivierende Meningoenflammation, rezidivierende Subduralhämatome	21,5	Antiinflammation	Somnolenz	Dekompression, deutlich regrediente Symptomatik
P7	AQS	8,9	Ventrikulostomie	Keine	
P8	AQS	9,7	VP-Shunt	Keine	
P9	AQS	9,8	VP-Shunt	Keine	
P10	Chiari II	11,5	VP-Shunt	Keine	
P11	AQS	11,3	Ventrikulostomie	Keine	
P12	DWV	6,5	VP-Shunt	Keine	
P13	Chiari II	11,8	VP-Shunt	Keine	
P14	DWV	8,28	VP-Shunt	Keine	
P15	Hydrocephalus communicans	10,31	VP-Shunt	Keine	

MR-ICP MR-basierte Bestimmung des intrakraniellen Drucks, AVM arteriovenöse Malformation, VP ventrikuloperitoneal, AQS Aquäduktstenose, Chiari II Chiari-Malformation Typ II, DWV Dandy-Walker-Variante.

von arteriellem Zufluss, venösem Abfluss und Liquorpendelfluss berechnet. Die zeitsynchrone Druckdifferenz wurde aus der Amplitude der Druckgradientenkurve unter Verwendung der Navier-Stokes-Gleichung bestimmt [22, 26]. Die lineare Beziehung zwischen intrakranielltem Druck und Elastance (dP/dV) wurde schließlich zur Ermittlung des MR-ICP verwendet.

Ergebnisse

MR-ICP

Alle 15 akquirierten Datensätze konnten in die Auswertung eingeschlossen werden. Der MR-ICP bei Patienten mit akuter Symptomatik lag zwischen 17,2 und 64,6 mmHg mit einem Median von 24,5 mmHg (25%-Perzentile 20,4 mmHg; 75%-Perzentile 44,5 mmHg). Der MR-ICP bei Patienten ohne akute Symptomatik lag zwischen 6,64 und 11,79 mmHg mit einem Median von 9,8 mmHg

(25%-Perzentile 8,6 mmHg; 75%-Perzentile 11,4 mmHg; ■ Tab. 1). Der Gruppenunterschied war signifikant ($p < 0,001$; Mann-Whitney-U-Test; ■ Abb. 3).

Klinischer Befund

Bei 4 der akut symptomatischen Patienten lag dem Hydrozephalus eine Raumforderung (atypischer Teratoidrhabdoidtumor, Gliom, Medulloblastom und arteriovenöse Malformation) zugrunde. Fünf Patienten hatten eine Aquäduktstenose, 2 eine Chiari-II-Malformation, 2 Patienten eine Dandy-Walker-Variante, 2 einen Hydrozephalus communicans und ein Patient entwickelte einen Hydrozephalus aufgrund eines neuroinflammatorischen Geschehens. Alle der untersuchten, akut symptomatischen Patienten zeigten nach (neuro-)chirurgischer Intervention eine deutliche klinische Befundverbesserung. ■ Tab. 1 demonstriert die klinischen Befunde.

Diskussion

Mit der vorgestellten nichtinvasiven, MR-basierten Methode ließ sich der MR-ICP in unserer Kohorte von Patienten mit Hydrozephalus bestimmen. Bei Patienten mit einer akuten, auf einen erhöhten intrakraniellen Druck hinweisenden Symptomatik wurde ein signifikant höherer MR-ICP-Wert im Vergleich zu Patienten ohne akute Symptomatik gefunden.

Die ermittelten MR-ICP-Werte lagen bei bereits vorthreatierten Patienten mit Hydrozephalus ohne akute Symptomatik mit 6–12 mmHg im altersentsprechenden Normbereich des ICP von ca. 3–15 mmHg [27]. Dies entsprach der langfristigen Stabilität der klinischen Präsentation und der MR-tomographischen Morphologie. Fünf der 6 Patienten mit akuter Symptomatik wiesen einen deutlich erhöhten und damit pathologischen MR-ICP-Wert auf. Ein Patient zeigte einen grenzwertig erhöhten MR-ICP von 17,5 mmHg. Dieser Patient hatte Liquorpassagestörung in

Folge einer raumfordernden arteriovenösen Malformation.

Im klinischen Alltag werden situationsabhängig unterschiedliche Anforderungen an eine Methode zur Bestimmung des ICP gestellt. Ultrasonographische Verfahren haben den Vorteil einer flächendeckenden Verfügbarkeit und verursachen geringe zusätzliche Kosten. Nachteilig ist die Untersucherabhängigkeit. Der ONSD kann trotz interindividueller Schwankungen v. a. zur Verlaufsbeurteilung von Nutzen sein. Multifaktoriell beeinflusste Indizes wie der PI sind hingegen schwieriger zu interpretieren und reflektieren möglicherweise nur eine starke Erhöhung des ICP [18, 21]. Ein Vorteil der Methode von Kashif et al. [1] ist das kontinuierlichere Monitoring bei relativ geringer Invasivität. Klinische Anwendungsstudien werden jedoch benötigt, um die Reliabilität insbesondere auch bei Druckschwankungen zu bestätigen.

Im Gegensatz zu den dopplersonographischen Verfahren verwendet die MR-ICP-Methode quantitative Flussraten und berücksichtigt Lumengrößen und Flusskurvenverläufe. Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit, strukturelle und dynamische Aufnahmen während der gleichen Untersuchung erheben zu können. Mit einer Messdauer von ca. 3 min bildet der MR-ICP jedoch nur eine Momentaufnahme des ICP ab, wodurch ein kontinuierliches Monitoring schwer möglich ist. Klinische Studien an großen Patientenkollektiven stehen noch aus.

Fazit

- Insgesamt ist der ICP ein wichtiger Parameter für die Diagnosestellung, Therapieentscheidung und Verlaufskontrolle bei Patienten mit Hydrozephalus.
- Der ICP wird zurzeit meist invasiv bestimmt; mehrere minimal- und nicht-invasive Methoden sind Gegenstand intensiver Forschung.
- Die hier vorgestellte MR-basierte, nichtinvasive Bestimmung des MR-ICP ist eine aussichtsreiche Methode für die Diagnose, Therapieentscheidung und langfristige Verlaufsbe-

urteilung bei Patienten mit Hydrozephalus.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. B. Ertl-Wagner
Institut für Klinische
Radiologie, Ludwig-
Maximilians-Universität
München,
80336 München
Birgit.Ertl-Wagner@
med.uni-muenchen.de

Danksagung. Diese Studie war Teil der Promotionsarbeit von Herrn Marc Muehlmann. Marc Muehlmann wurde durch das PROSA LMU Stipendium der Ludwig-Maximilians-Universität unterstützt. Die Entwicklung der Methode MR-ICP wurde unter anderem von den National Institutes of Health (R01NS052122, Noam Alperin) finanziert. Inga Koerte erhielt ein Stipendium des Deutschen Akademischen Austauschdienstes und der Else Kröner-Fresenius Stiftung.

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin weist auf folgende Beziehung hin: Noam Alperin ist Teilhaber von Alperin Noninvasive Diagnostics, Inc.

Literatur

1. Kashif FM et al (2012) Model-based noninvasive estimation of intracranial pressure from cerebral blood flow velocity and arterial pressure. *Sci Transl Med* 4(129):129ra44
2. Rajajee V et al (2012) Comparison of accuracy of optic nerve ultrasound for the detection of intracranial hypertension in the setting of acutely fluctuating vs stable ICP: post-hoc analysis of data from a prospective, blinded single center study. *Crit Care* 16(3):R79
3. Rajajee V et al (2011) Optic nerve ultrasound for the detection of raised intracranial pressure. *Neurocrit Care* 15(3):506–515
4. Le A et al (2009) Bedside sonographic measurement of optic nerve sheath diameter as a predictor of increased intracranial pressure in children. *Ann Emerg Med* 53(6):785–791
5. Firsching R et al (2000) Venous ophthalmodynamometry: a noninvasive method for assessment of intracranial pressure. *J Neurosurg* 93(1):33–36
6. Boev AN et al (2005) Quantitative pupillometry: normative data in healthy pediatric volunteers. *J Neurosurg* 103(6 Suppl):496–500
7. Meeker M et al (2005) Pupil examination: validity and clinical utility of an automated pupillometer. *J Neurosci Nurs* 37(1):34–40
8. Huang D et al (1991) Optical coherence tomography. *Science* 254(5035):1178–1181
9. Scott CJ et al (2010) Diagnosis and grading of papilledema in patients with raised intracranial pressure using optical coherence tomography vs clinical expert assessment using a clinical staging scale. *Arch Ophthalmol* 128(6):705–711
10. Heckmann JG et al (2004) Laser scanning tomography of the optic nerve vs CSF opening pressure in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 62(7):1221–1223
11. Zhao YL, Zhou JY, Zhu GH (2005) Clinical experience with the noninvasive ICP monitoring system. *Acta Neurochir* 95(Suppl):351–355
12. Shimbles S et al (2005) Clinical comparison of tympanic membrane displacement with invasive ICP measurements. *Acta Neurochir* 95(Suppl):197–199
13. Samuel M, Burge DM, Marchbanks RJ (1998) Quantitative assessment of intracranial pressure by the tympanic membrane displacement audiometric technique in children with shunted hydrocephalus. *Eur J Pediatr Surg* 8(4):200–207
14. Kampfl A et al (1997) Near infrared spectroscopy (NIRS) in patients with severe brain injury and elevated intracranial pressure. A pilot study. *Acta Neurochir* 70(Suppl):112–114
15. Muellner T et al (1998) Patients with increased intracranial pressure cannot be monitored using near infrared spectroscopy. *Br J Neurosurg* 12(2):136–139
16. Orakcioglu B et al (2012) Intracranial pressure telemetry: first experience of an experimental in vivo study using a new device. *Acta Neurochir* 114:105–110
17. Bellner J et al (2004) Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP). *Surg Neurol* 62(1):45–51 (discussion 51)
18. Riva N de et al (2012) Transcranial Doppler pulsatility index: what it is and what it isn't. *Neurocrit Care* 17:58–66
19. Moreno JA et al (2000) Evaluating the outcome of severe head injury with transcranial Doppler ultrasonography. *Neurosurg Focus* 8(1):e8
20. Behrens A et al (2010) Transcranial Doppler pulsatility index: not an accurate method to assess intracranial pressure. *Neurosurgery* 66(6):1050–1057
21. Figaji AA et al (2009) Transcranial Doppler pulsatility index is not a reliable indicator of intracranial pressure in children with severe traumatic brain injury. *Surg Neurol* 72(4):389–394
22. Alperin NJ et al (2000) MR-Intracranial pressure (ICP): a method to measure intracranial elastance and pressure noninvasively by means of MR imaging: baboon and human study. *Radiology* 217(3):877–885
23. Alperin N (2004) MR-intracranial compliance and pressure: a method for noninvasive measurement of important neurophysiologic parameters. *Methods Enzymol* 386:323–349
24. Glick RP et al (2006) Early experience from the application of a noninvasive magnetic resonance imaging-based measurement of intracranial pressure in hydrocephalus. *Neurosurgery* 59(5):1052–1060 (discussion 1060–1061)
25. Alperin N, Lee SH (2003) PUBS: pulsatility-based segmentation of lumens conducting non-steady flow. *Magn Reson Med* 49(5):934–944
26. Urchuk SN, Plewes DB (1994) MR measurements of pulsatile pressure gradients. *J Magn Reson Imaging* 4(6):829–836
27. Merritt HH, Fremont-Smith F (1937) The cerebrospinal fluid. Saunders, Philadelphia, pp 333

Originalarbeit B

Originalarbeit B, veröffentlicht unter dem Titel „Magnetic Resonance-Based Estimation of Intracranial Pressure Correlates With Ventriculoperitoneal Shunt Valve Opening Pressure Setting in Children With Hydrocephalus“ erschien im Juli 2013 in der Zeitschrift „Investigative Radiology“ und untersucht den Zusammenhang zwischen dem nicht-invasiv gemessenen MR-ICP und der Ventileinstellung des VP-Shuntsystems bei Kindern und Jugendlichen mit Hydrozephalus.

Untersuchungsprotokoll

Es wurden fünfzehn Patienten mit Hydrozephalus (6 weiblich; medianes Alter 8,3 Jahre, Altersspanne 2,2 - 18,4 Jahre) mittels pulsgetriggerten PC-Sequenzen in einem mit einer 12-Kanal Kopf- und einer 4-Kanal Nackenspule ausgestatten 3T- oder 1,5T-MRT (n=14: Magnetom Verio (3T); n=1: Magnetom Avanto (1,5T), Siemens Healthcare, Erlangen) untersucht. Einschlusskriterien waren die bekannte Diagnose eines Hydrozephalus, vorausgegangene Therapie mit VP-Shuntanlage und bekanntes Drainagelevel des Ventils. Patienten unter 2 Jahren wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt. Die schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme lag bei Volljährigkeit vom Patienten und bei Minderjährigkeit von den Eltern des Patienten vor.

Ergebnisse

Der mediane VÖD lag bei 6,62 mm Hg (IQR 1,47 mmHg), der mediane MR-ICP wurde auf 8,67 mm Hg (IQR 1,59 mmHg) berechnet. Der ermittelte MR-ICP korrelierte positiv mit dem Ventilöffnungsdruck (VÖD) in unserer Gruppe asymptomatischer Patienten. Dabei lag der MR-ICP im Durchschnitt bei 1,9 mmHg (IQR 0,73 mmHg) über dem VÖD (Range 1,37 - 2,85 mmHg). Der Wilcoxon Test bestätigte, dass die Differenz zwischen VÖD und MR-ICP signifikant von Null verschieden war ($P = 0,002$). Im beidseitigen Spearman Korrelationstest wurde die positive Korrelation zwischen MR-ICP und VÖD nachgewiesen ($r=0,64$, $p=0,01$). In einem multiplen linearen Regressionsmodell konnte kein signifikanter Einfluss von Alter oder Geschlecht auf die Assoziation zwischen MR-ICP und VÖD nachgewiesen werden. Die Gruppenanalyse zwischen verschiedenen Shunt-Typen zeigte keinen signifikanten Unterschied (Mann-Whitney U Test $P=0.607$). Die durchschnittliche Differenz zwischen

MR-ICP und VÖD für die unterschiedlichen Hersteller war: 1,47 mmHg (Miethke PAEDI-GAV) 2,18 mmHg (Medtronic PS Medical Delta), und 1,28 mm Hg (Miethke ProGav).²

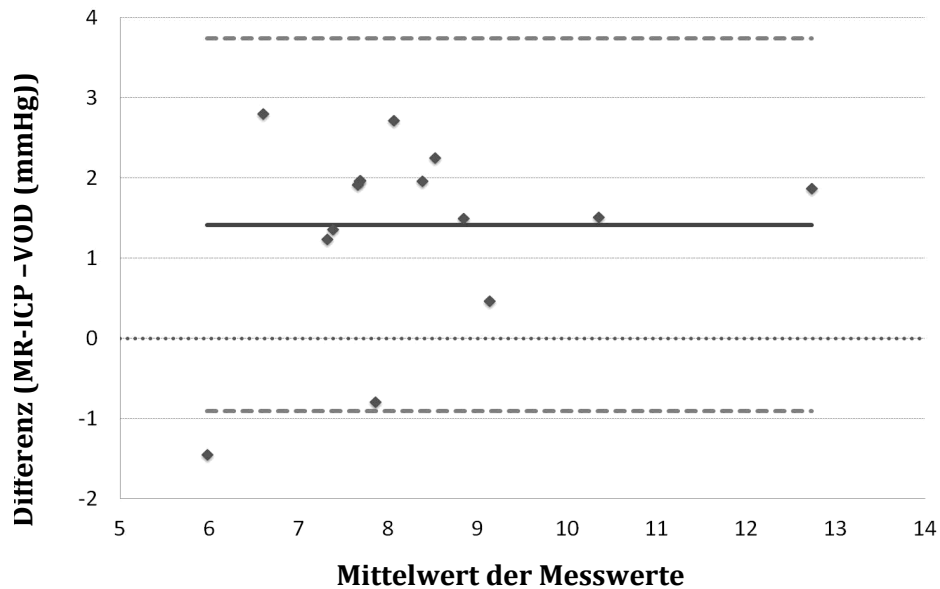


Abbildung 6 (modifiziert nach Arbeit B): Es wird der Bland-Altman Plot aus der Differenz zwischen MR-ICP - VÖD (y-Achse) und dem Mittelwert des MR-ICP (x-Achse) gezeigt.⁶² Der Bias wird als betonte Linie mit einem Wert von 1,49 mmHg veranschaulicht. Die Grenzen der gepunktet dargestellten „Limit of Agreements“ lagen bei -0,905 und 3,744 mm Hg).

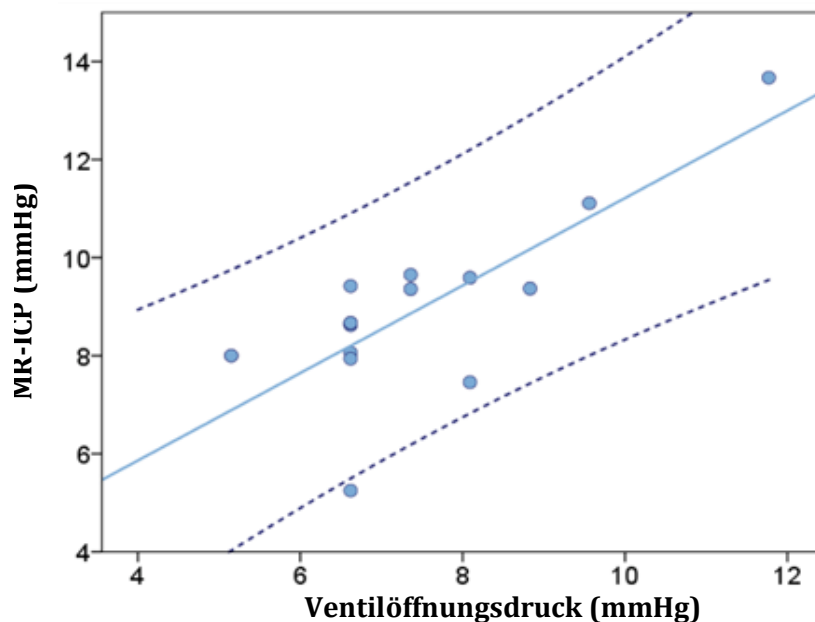


Abbildung 7 (modifiziert nach Arbeit B): Die positive lineare Regressionslinie (blau) zwischen MR-ICP (y-Achse) und dem Ventilöffnungsdruck (x-Achse) ist dargestellt. Die Grenzen des 95% Konfidenzintervalls sind als unterbrochene Linien dargestellt.

Diskussion

Originalarbeit B zeigt eine positive Korrelation des MR-ICP und des VÖD des VP-Shuntventils bei asymptomatischen Kindern und Jugendlichen mit Hydrozephalus. Die Regressionslinie zwischen MR-ICP und VÖD stieg dabei nahezu parallel zur Einheitslinie an, während der berechnete MR-ICP im Median 1,9 mmHg (IQR 1,59 mmHg) über dem angegebenen VÖD lag.²

Ein gut funktionierendes Shuntsystem drainiert Liquor solange nach extrakraniell bis der ICP im Bereich des voreingestellten Drucklevels des VP-Shuntsystems liegt. Die Shuntventile haben dabei eine produktions- und herstellerbedingte Schwankungsbreite, die mit etwa ± 2 mmHg angegeben wird.^{28,29} In einer unabhängigen Studie untersuchten Allin et al. 2006 das Miethke ProGav Shunt-Ventil, mit dem auch 6 Patienten in unserer Studie versorgt waren. Eine systematisch zu hohe Abweichung des VÖD von den Herstellerangaben wurde nicht beobachtet, während eine in-vitro Abweichung der Drainageleistung von bis zu $\pm 3,5$ mmHg berichtet wurde.²⁸ Die Abweichung zwischen angegebenem und tatsächlichem VÖD kann neben der produktionsbedingten Schwankung durch Faktoren wie Länge und Weite des Peritonealkatheters, Höhe des intraabdominellen Drucks, peritoneale Vernarbungen oder beginnende partielle Katheterobstruktionen beeinflusst werden. Die in der vorliegenden Studie berichteten Messwerte des MR-ICP bei asymptomatischen Kindern und Jugendlichen mit Hydrozephalus liegen unter Berücksichtigung dieser Einflussfaktoren und Schwankungsbreiten im Toleranzbereich.²

Eigenbeitrag

Der Beitrag des Autors zu dieser Studie besteht neben der gemeinsamen Erstellung des Manuskriptes mit der Co-Erstautorin Professor Dr. Koerte in der Datenakquise, Nachverarbeitung, statistischen Aufbearbeitung und Diskussion der Ergebnisse.

ORIGINAL ARTICLE

Magnetic Resonance–Based Estimation of Intracranial Pressure Correlates With Ventriculoperitoneal Shunt Valve Opening Pressure Setting in Children With Hydrocephalus

Marc Muehlmann,* Inga K. Koerte, MD,* Ruediger P. Laubender, MA, MPH,† Denise Steffinger,* Markus Lehner, MD,‡ Aurelia Peraud, MD,§ Florian Heinen, MD,|| Michael Kiefer, MD,¶ Maximilian Reiser, MD,* and Birgit Ertl-Wagner, MD*

Objectives: The aim of this study was to investigate the relationship between the pressure setting of the ventriculoperitoneal (VP) shunt valve and a magnetic resonance (MR)–based estimate of intracranial pressure (ICP) in children with shunt-treated hydrocephalus without clinical signs of shunt malfunction.

Materials and Methods: Institutional review board approval was obtained before the study, and all subjects and/or their legal guardians provided written informed consent. In this prospective study, 15 consecutive patients (median age, 8.25 years; range, 2.2–18.4 years; 6 girls and 9 boys) with shunt-treated hydrocephalus without signs of shunt malfunction were examined with retrospectively gated phase contrast sequences to quantify arterial inflow, venous outflow, and cerebrospinal fluid (CSF) flow to and from the cranial vault. The ratio of the maximal intracranial volume change and the pulse pressure gradient change was used to derive MR-ICP. Spearman ρ was used to test for the association of setting of the shunt valve opening pressure and MR-ICP.

Results: Shunt valve opening pressure settings and MR-ICP were positively correlated (Spearman $\rho = 0.64$, $P < 0.01$). Median MR-ICP was 8.67 mm Hg (interquartile range [IQR], 1.59 mm Hg) and median setting of the VP-shunt valve was 6.62 mm Hg (IQR, 1.47 mm Hg). The median MR-ICP was 1.9 mm Hg (IQR, 0.73 mm Hg) higher than the setting of the shunt valve.

Conclusion: There is a positive correlation between MR-ICP and VP shunt valve opening pressure setting. The systematically higher assessment of MR-ICP is most likely a result of outflow resistance within the shunt tubing system and well within the known fluctuation rates of VP shunt systems.

Key Words: hydrocephalus, noninvasive, MR-ICP, shunt, ICP

(Invest Radiol 2013;48: 543–547)

Received for publication October 31, 2012; and accepted for publication, after revision, December 30, 2012.

From the *Institute for Clinical Radiology, University of Munich, †Institute of Medical Informatics, Biometry, and Epidemiology (IBE), ‡Department of Pediatric Surgery, Dr. von Hauner Children's Hospital, §Department of Neurosurgery, ||Department of Pediatric Neurology, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig-Maximilians-University, Munich; and ¶Department of Neurosurgery, University of Homburg/Saar, Germany.

Conflict of interest and sources of funding: This study was part of the doctoral thesis of Marc Muehlmann. Marc Muehlmann was supported by a PROSA LMU scholarship. Inga Koerte was supported by the Deutsche Akademischer Austauschdienst (German Academic Exchange Service) and the Else Kröner-Fresenius Stiftung. Michael Kiefer has received honoraria and/or financial support for consulting activities and for the preparation and scientific direction of continuing education meetings and reimbursement of travel costs and participation fees for scientific conferences from the following firms: Aesculap AG (Tuttlingen, Germany), a subsidiary of B. Braun AG (Melsungen, Germany); Miethke KG & Co KG (Potsdam, Germany); Raumedic AG (Helmrechts, Germany); and Codman AG (Norderstedt, Germany), a subsidiary of Johnson & Johnson (New Brunswick, NJ). He has received honoraria, reimbursement of expenses, and some reimbursement of travel fees from Codman AG, Aesculap AG, and ASKLEPIOS-proresearch (Hamburg) for the performance of investigator-initiated clinical studies after approval by his main employer. Birgit Ertl-Wagner reported serving on advisory boards for Springer Publishing, Bracco, and Philips Radiology; serving as a consultant to Munich Medical International; receiving grants to her institution from Deutsches Zentrum fuer Neurodegenerative Erkrankungen, Friedrich-Baur Stiftung, Arbeitsgemeinschaft Botulinumtoxin, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Omnibus Stiftung, Guerbet, Merck-Serono, and the Radiological Society of North America; receiving payment for lectures from Philips, Siemens, Deutsche Roentengesellschaft, Alfred-Krupp-Stiftung, and Bayer-Schering; receiving payment for manuscript preparation from Siemens, Springer Publishing, and Thieme Medical Publishers; receiving royalties from Springer Publishing and Thieme Medical Publishers; receiving payment for the development of educational presentations from Springer Publishing, Bracco, and Siemens; owning stock in Siemens; and receiving travel expenses and accommodations from the European Society of Radiology, the Radiological Society of North America, and Asklepios Clinics. All other authors report no potential conflict of interest.

Marc Muehlmann and Inga K. Koerte contributed equally to the study.

Reprints: Birgit Ertl-Wagner, MD, Institute for Clinical Radiology, Ludwig-Maximilians-University, Marchionistr 15, 81377 Munich, Germany. E-mail: Birgit.Ertl-Wagner@med.lmu.de.

Copyright © 2013 by Lippincott Williams & Wilkins
ISSN: 0020-9996/13/4807-0543

Hydrocephalus is associated with an increase in intracranial fluid resulting in an increased intracranial pressure (ICP), which may lead to severe neurological impairment or even death as a consequence of brain stem compression.^{1,2} As a consequence, implantation of a ventriculoperitoneal (VP) shunt is a commonly used treatment option. Every year, hydrocephalus in children and adolescents necessitates approximately 33,000 shunt placements in the United States alone, wherein every second procedure is a revision due to shunt failure.³ Health care expenditures for cerebrospinal fluid (CSF) shunting in the United States amount up to US\$1 billion annually.⁴

It can be very challenging to differentiate underdrainage and overdrainage on clinical grounds alone, especially in younger children or cognitively impaired patients.^{5–7} A noninvasive and reliable method is therefore needed to assess shunt systems for patency and potential malfunction. Conventional imaging patterns, such as width of the ventricles or periventricular signal hyperintensities in T2-weighted and FLAIR sequences, do not correlate well to ICP in patients with shunt systems, probably at least partially because of rigidity of the ventricular walls.⁸ Other imaging markers such as the pulsatility index, the optic nerve sheath diameter, and the cerebral arterial peak systolic flow rate are based on ultrasonographic methods and tend to have a limited interobserver agreement and reproducibility.^{9,10}

Magnetic resonance based estimation of ICP (MR-ICP) is a method to derive ICP using cardiac-gated phase-contrast imaging.^{11,12} This method obtains the elastance index from measurements of the pulsatile blood and CSF flows to and from the cranial vault. The technique of flow quantitation was used in previous studies and is well validated.^{13,14} An intracranial elastance index is obtained from the ratio of the maximal pressure and volume changes that occur during the cardiac cycle. Then, MR-ICP is estimated based on the reported linear relationship between elastance and ICP.¹⁵

Validation studies in nonhuman primates, flow phantoms, and in humans have been previously reported.^{11,16} During the initial validation of the methodology, MR-ICP values had been compared with invasively assessed ICP values in adult patients with acute subarachnoid hemorrhage who had external ventricular drainage catheters during the time of the MRI scan. In this patient cohort, a strong linear relationship was

observed between the invasive ICP value and the MRI-derived values of the elastance index.¹¹ The linear relationship between elastance and ICP is expected owing to the monoexponential relationship between intracranial volume and pressure.¹⁵

In our study, we aimed to investigate the relationship between the pressure setting of the VP shunt valve and the MR-ICP method in children with shunt-treated hydrocephalus without clinical signs of shunt malfunction.

METHODS

Participants

Institutional review board approval of the local ethics committee was obtained before the study, and written informed consent was provided by participants and/or their legal guardian.

Fifteen consecutive patients with hydrocephalus treated with a VP-shunt system were included in the study. Inclusion criteria were known hydrocephalus ascertained by MR morphology and treatment with a VP shunt with a known and documented valve-pressure setting and an age between 2 and 18 years. Children younger than 2 years were excluded because their cranial sutures and fontanels are assumed to still be open. Age ranged from 2.2 to 18.4 years, and median age was 8.3 years (first quartile, 5.3; third quartile, 15.2). Of the 15 patients, 6 (40%) were girls and 9 (60%) were boys. Hydrocephalus was due to (a) Chiari-II-malformation in 5 patients, (b) posthemorrhagic aqueductal stenosis in 5 patients, (c) idiopathic aqueductal stenosis in 3 patients, and (d) arachnoidal cysts with secondary obstructive hydrocephalus in 2 patients. The evaluation of the structural data was performed by a board-certified neuroradiologist with more than 15 years of experience in reading cerebral MRI, who was blinded to the patient's clinical status. The median interval between VP-shunt placement and MRI was 10.8 months (first quartile, 4.5 months; third quartile, 26.9 months). All investigated shunt systems, Miethke paedGAV (n = 7) and Miethke proGAV (n = 6) (Miethke GmbH & Co KG, Potsdam, Germany) and Medtronic PS Medical Delta (n = 2) (Medtronic, Minneapolis, MN), were approved for use in magnetic fields of up to 3 T. All devices had a unit to counteract hydrostatic pressure in orthostatic positioning: The

Delta valves include Siphon-Control-Devices, whereas both Miethke designs include gravitational valves. Six shunts were adjustable (Miethke proGAV). Table 1 provides detailed information about the shunt type, shunt valve setting, and underlying pathologies. In addition to general MRI contraindications such as cardiac pacemakers and claustrophobia, exclusion criteria were a disconnection or malpositioning of the shunt system and new-onset clinical symptoms (eg, headache, vomiting, vertigo, impaired consciousness) indicating a malfunction of the shunt.

MRI Protocol and Data Acquisition

Data acquisition was performed in the supine position. Fourteen patients were investigated on a 3-T MR scanner (Magnetom Verio, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) with a 12-channel head and 4-channel neck coil, and 1 patient (HC10) was examined on a 1.5-T MR scanner (Magnetom Avanto, Siemens Healthcare) with a 12-channel head and 4-channel neck coil. The scanning protocol included the following structural sequences: fluid-attenuated inversion recovery sequence (FLAIR), 3-dimensional (3D) magnetization prepared rapid-acquisition gradient echo, and motion insensitive transversal 3D T2-Blade. Imaging parameters were as follows—FLAIR: repetition time (TR), 6000 milliseconds; echo time (TE), 94 milliseconds; field of view (FOV), 220 mm; voxel size, $0.9 \times 0.9 \times 3 \text{ mm}^3$; distance factor, 10%; fat saturation; 41 transversal slices covering the whole brain; magnetization prepared rapid-acquisition gradient echo: TR, 11 milliseconds; TE, 4.76 milliseconds; FOV, 250 mm; voxel size, $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$; integrated parallel acquisition techniques; acceleration factor, 2; 3D T2-Blade: TR, 5320 milliseconds; TE, 117 milliseconds; FOV, 220 mm; voxel size, $0.7 \times 0.7 \times 0.7 \text{ mm}^3$; slices, 45.

Phase-Contrast MRI

The phase-contrast MRI sequence was performed after an average time of 30 minutes in the supine position to allow for the heart rate and CSF as well as shunt flow dynamics to reach a steady state. Assessment of blood and CSF flow was performed by high and low velocity encoded (VENC), retrospectively gated phase-contrast scans. To allow for an optimal positioning, a 2D sagittal vessel scout of the cervical vessels was applied (TR, 19.2 milliseconds; TE,

TABLE 1. Radiological and Clinical Findings

Patient	MR Findings		Clinical Information	
	Primary	MR-ICP, mm Hg	VOPS, mm Hg	Shunt Valve Model
HC1	PHAS	8.06	6.62	Miethke, PAEDI-GAV, 9/24
HC2	PHAS	7.46	8.09	Miethke, ProGAV, 11/20
HC3	Chiari II	9.59	8.09	Medtronic, PS Medical Delta (bilateral)
HC4	PHAS	11.11	9.56	Miethke, ProGAV, 13/20
HC5	PHAS	5.25	6.62	Miethke, PAEDI-GAV, 9/24
HC6	Chiari II	9.42	6.62	Miethke, PAEDI-GAV, 9/24
HC7	AC	9.37	8.83	Miethke, ProGAV, 12/20
HC8	IAS	7.94	6.62	Miethke, PEADI-GAV, 9/24
HC9	Chiari II	8.62	6.62	Miethke, PEADI-GAV, 9/24
HC10	PHAS	8	5.15	Medtronic, PS Medical Delta
HC11	IAS	9.36	7.36	Miethke, ProGAV, 10/20
HC12	AC	13.67	11.77	Miethke, ProGAV, 16/20
HC13	IAS	8.66	6.62	Miethke, PEADI-GAV, 9/24
HC14	Chiari II	8.67	6.62	Miethke, PAEDI-GAV, 9/24
HC15	Chiari II	9.65	7.36	Miethke, ProGAV, 10/20

MR findings and clinical information for each patient, including primary cause for hydrocephalus.

Shunt valve model: name of manufacturer, product name, outlet pressure in cmH₂O (supine position/upright position).

PHAS indicates posthemorrhagic aqueductal stenosis; AC, arachnoidal cyst; Chiari II, Chiari malformation type II; IAS, idiopathic aqueductal stenosis; VOPS, valve opening pressure setting.

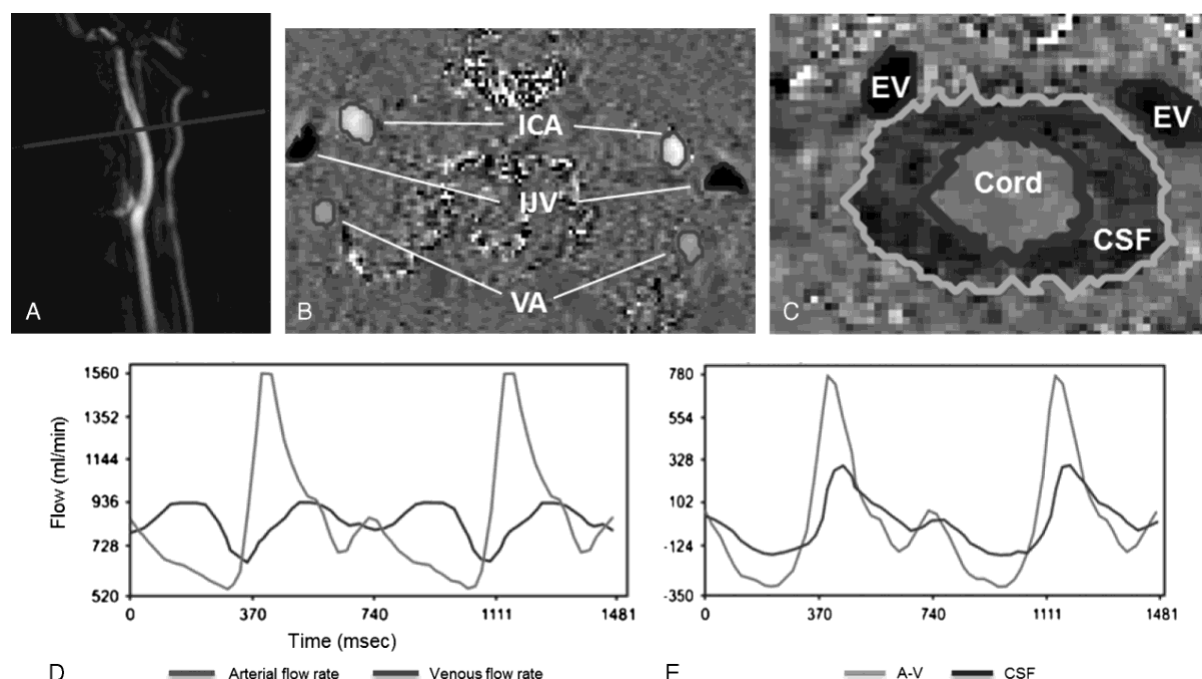


FIGURE 1. A, Slab positioning perpendicular to the major cervical vessel was performed using 2-dimensional sagittal vessel scout image. B, Selection of the region of interest for the internal carotid (ICA) and the vertebral arteries (VAs) as well as the IJV was performed using the pulsatility-based segmentation technique. C, Selection of the region of interest for the spinal canal (light grey) and the spinal cord (dark grey). Low-velocity encoding was used to quantify CSF net flow and, if applicable, secondary venous flow. EV, epidural veins. D, Waveforms of the vessels as derived from the phase contrast scans: arterial flow in light grey and venous flow in dark grey. E, Waveforms of the lumens as derived from the phase contrast scans: CSF flow (dark grey) in addition to arterial-venous flow (light grey).

5.1 milliseconds; FOV, 200 mm; voxel size, $1 \times 0.8 \times 35.0$ mm; slices, 2; VENC, 70 cm/s). The slice was then aligned perpendicular to the 4 cervical arteries and the internal jugular veins (IJVs) as well as to the CSF space at the level of the second cervical vertebra (Fig. 1A). The high VENC sequence (70–90 cm/s) was used for measuring blood flow through internal carotid arteries, vertebral arteries, and IJVs (Fig. 1B). The low VENC (5–10 cm/s) was used to quantify the flow through secondary veins and the CSF space (Fig. 1C). Retrospective cardiac gating was performed by either pulse-oxymetric or electrocardiographic-based gating; sequence parameters were as follows: TR, 40.25 milliseconds; TE, 7.19 milliseconds; FOV, 140 mm; in-plane resolution, 0.8×0.5 mm; slice thickness, 4 mm ($n = 6$), 5 mm ($n = 2$), and 6 mm ($n = 7$); acquisition time, 32 completely acquired cardiac cycles equaling approximately 3 minutes depending on the individual heart rate.

Estimation of Intracranial Compliance and Pressure

Magnetic resonance imaging datasets were examined for image quality, interfering artifacts (eg, by the shunt), head movements, completeness of the imaging protocol, and correct positioning of the measuring slabs. Details of the estimation of the ICP have been described previously.^{11,12} Based on the physical definition of compliance as a ratio of volume and pressure changes, intracranial compliance is estimated from the ratio of the maximal (systolic) intracranial volume and pressure fluctuations during the cardiac cycle.¹¹ A pulsatility-based segmentation technique was used to calculate time-dependent volumetric

flow rates of each lumen by integrating flow velocities inside the cross-sectional area over all 32 phase-contrast images representing 1 cardiac cycle.¹⁷ Intracranial volume change was derived from the instantaneous differences of arterial inflow, venous outflow, and CSF stroke volume.¹⁸ The CSF pressure change was then derived from the amplitude of the pressure gradient waveform using the Navier-Stokes relationships between derivatives of CSF velocities and the CSF pressure gradient. The linear relationship between ICP and elastance (inversion of the compliance) was then applied to estimate the MR-ICP.¹⁹ All analyses were performed with the software MR-ICP 1.5 (Alperin Noninvasive Diagnostics Inc, Miami, FL).

Statistical Analysis

Spearman correlation was used to test for association between shunt setting and dependent MR-ICP. To assess the relationship of MR-ICP and shunt valve opening pressure setting, a multiple linear regression model was used, where this relationship was adjusted by age, sex, and slice thickness. The Wilcoxon matched pair signed rank test was applied to test whether the difference of median MR-ICP and median valve adjustment equals null. Group differences between the different types of shunt valves were calculated using the Mann-Whitney *U* test. The Bland-Altman plot was chosen for evaluating the agreement between shunt valve opening pressure setting and MR-ICP with the additional calculation of 95% limits of agreement. A *P* value of <0.05 (2 sided) was considered statistically significant. All statistical calculations were performed with SPSS Statistics 20.0.0.1. For the

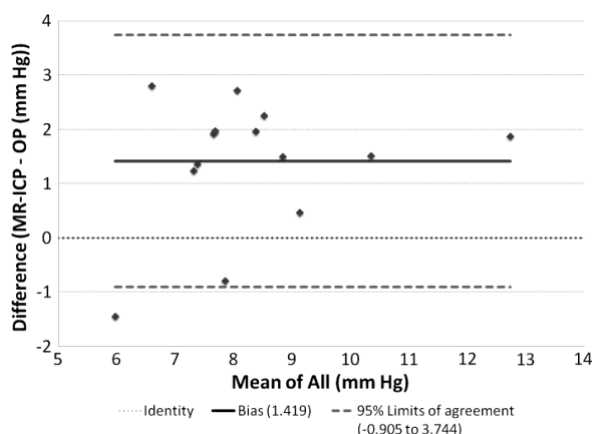


FIGURE 2. Bland-Altman plot of the variables MR-ICP and shunt valve opening pressure. The inner line indicates the mean of the difference between the 2 variables. Each of the outer lines represents limits of agreement. The dotted line represents the identity line.

Bland-Altman plots, an Add-On for Microsoft Excel (Analyse-it, Version 2.26, Analyse-it Software, Leeds, United Kingdom) was used.

RESULTS

The median MR-ICP was 8.67 mm Hg (interquartile range [IQR], 1.59 mm Hg). The median valve setting was 6.62 mm Hg (IQR, 1.47 mm Hg). Slice thickness had no significant influence on MR-ICP. The Wilcoxon matched pair signed rank test showed the difference between median MR-ICP and median valve setting to be significantly different from 0 ($P < 0.002$). The difference between MR-ICP and valve setting ranged between -1.37 and 2.85 mm Hg. Median MR-ICP was 1.9 mm Hg (IQR, 0.73 mm Hg) higher than the setting of the shunt valve ($P < 0.01$). The Bland-Altman plot shows a constant bias between the 2 measures. The corresponding limits of agreement range between -0.905 and 3.744 . Only 1 measurement was located outside these limits. Data varied around the inner line in an unsystematic way (Fig. 2).

MR-ICP and Shunt Adjustment

The Spearman correlation showed a positive correlation between the setting of the shunt valve opening pressure and MR-ICP ($\rho = 0.64$, $P = 0.01$) (Fig. 3). Multiple linear regression analyses revealed a significant impact of the shunt valve opening pressure on the MR-ICP (regression coefficient = 1.05 , $P = 0.001$), whereas age and sex had no significant influence on MR-ICP ($P = 0.21$ and $P = 0.88$). Graphically based residual analysis revealed no relevant violation of the assumptions of the multiple linear regression model. Group comparison between programmable valves and nonprogrammable valves revealed no significant differences in the ratio (MR-ICP “divided by” setting of the shunt valve opening pressure; Mann-Whitney U , $P = 0.607$) or in the difference (MR-ICP “minus” setting of the shunt valve opening pressure; Mann-Whitney U , $P = 0.588$). The mean difference between MR-ICP and shunt valve opening pressure for the different shunt systems was 1.47 mm Hg (Miethke paediGav), 2.18 mm Hg (Medtronic PS Medical Delta), and 1.28 mm Hg (Miethke proGav).

DISCUSSION

In our patient cohort, MR-ICP positively correlated with the shunt valve opening pressure, thereby supporting the linear relationship

between elastance index and ICP. In a properly functioning shunt, the intraventricular pressure is assumed to be in the vicinity of the shunt valve opening pressure. Therefore, care was taken to include only participants in whom malfunction was not expected with respect to their clinical and radiological assessment.

According to the manufacturer information, the opening pressure of the shunt valve may vary by ± 2 mm Hg.²⁰ Of the 15 reported MR-ICP values, 14 (93%) lay within this range. In our study, mean differences between MR-ICP and shunt valve opening pressure were 1.47 mm Hg for the Miethke paediGav system, 1.28 mm Hg for the Miethke proGav system, and 2.18 mm Hg for the Medtronic PS Medical Delta system. Frim and Lathrop²¹ investigated the influence of changing the pressure setting of a Codman-Medos variable pressure valve on ICP by using a telemetric device. They observed near-equivalent relative changes in ICP (≤ 2 mm difference in 74% of the time), whereas the absolute ICP was considered to be influenced by various additional factors from the shunt system.²¹ Moreover, a recently published study investigated the in vitro properties of the Miethke proGav shunt valve while a catheter was connected to the valve. This study found a fluctuation range of ± 3.5 mm Hg (95% limits of predictors).²² All our reported MR-ICP results are well within this range.

In our study sample, MR-ICP systematically assessed slightly higher pressure values compared with the valve opening pressure setting. This result was expected and is likely due to the fact that MR-ICP measures the resulting ICP of the shunt’s total resistance. Accordingly, 1 to 2 mm Hg attributable to the additional resistance of the shunt catheter has to be added to the valve opening pressure. Moreover, several other factors may influence the valve opening pressure, thereby leading to a higher ICP than that determined by the valve setting. First and foremost, valve manufacturers use different flow rates to specify the shunt valve opening pressure. The manufacturer Miethke specifies the shunt valve opening pressure at flow rates of 5 mL/h, whereas a higher flow rate of, on average, 20 mL/h has been observed in vivo.²³ This is thought to increase the pressure level by at least 1 to 2 cmH₂O. Additional factors influencing ICP may include an increased outflow resistance for CSF through the shunt system due to, for example, intra-abdominal pressure²⁴ or peritoneal adhesions. However, the observed slope of the regression line nearly equaled the slope of the identity

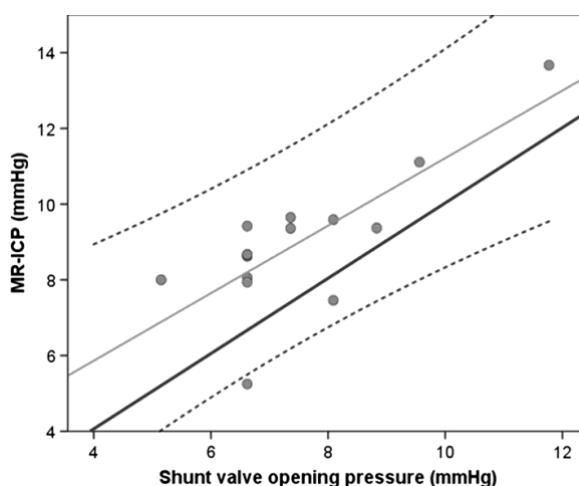


FIGURE 3. Linear regression of MR-ICP and shunt valve opening pressure setting with corresponding limit of predictors whereby the dashed lines indicate the 95% limit of predictors of the individual. Red: identity line.

line, which further supports previous validation studies in adults that had observed linear correlations between MR-ICP and direct ICP measurements.

A previous observational report included MR-ICP analyses in symptomatic hydrocephalus patients with an increased ICP (median, 24.5 mm Hg; 25th percentile, 20.4 mm Hg; 75th percentile, 44.6 mm Hg).²⁵ One of the patients in this study underwent a follow-up MR-ICP examination after VP shunt placement. A reduction of 9.94 mm Hg as well as clinical improvement was observed postoperatively. Future studies will need to investigate the value of the method in assessing patients with shunt malfunction.

Complications of VP shunts include disconnection of the shunt system, abdominal or intracranial infections,²⁶ and underdrainage or overdrainage of CSF including impairment of shunt patency.^{5,6} Diagnostic decision making and especially distinguishing overdrainage from underdrainage can be very challenging because clinical symptoms can be similar and history-taking can be impeded by the patient's young age, cognitive impairment, and/or level of consciousness.⁵⁻⁷

Imaging patterns on structural images potentially indicative of an increased ICP such as increased size of the ventricles and changes in the signal intensity of the periventricular brain parenchyma have a limited predictive value in patients with VP-shunt-treated hydrocephalus.⁸ Other potential imaging markers for increased ICP assessed by ultrasonography include the pulsatility index, the optic nerve sheath diameter, and the cerebral arterial peak systolic flow rate.^{9,10} There are contradictory reports on the prediction of ICP, though, and interobserver agreement and reproducibility are limited.^{9,10} A recently published method integrates the invasive measurement of the arterial pressure wave form and the ultrasonographic assessment of arterial velocity to estimate ICP; this has, however, not been introduced in a clinical routine setting yet.²⁷

Limitations of our study that need to be taken into account when interpreting the data include the relatively low number of study participants. However, consecutive patients with a range of underlying pathologies of an age range from infancy to late adolescence were included and care was taken to include only patients without clinical signs and symptoms of shunt malfunction. In addition, the scanning protocol had to be slightly adapted to the anatomical situation of the individual patient, and phase-contrast imaging was performed with an inter-individual variation in slice thickness. Moreover, 1 of the 15 patients was examined on a 1.5-T MRI system as opposed to the 3-T system used in the other patients for logistical reasons. However, statistical analyses revealed no significant effect of those protocol adaptations.

CONCLUSION

Magnetic resonance–based estimation of ICP and VP shunt valve setting are positively correlated with a systematically higher MR-ICP value most likely being due to the total resistance of the VP shunt system. We therefore conclude that MR-ICP is a promising tool that can be used to quantify ICP in shunt-treated hydrocephalus patients over a wide age range and with a variety of underlying pathologies. Further studies are warranted to investigate the role of the method in patients with suspected shunt malfunction.

REFERENCES

- Rekate HL. A consensus on the classification of hydrocephalus: its utility in the assessment of abnormalities of cerebrospinal fluid dynamics. *Childs Nerv Syst.* 2011;27:1535–1541.
- Yashon D, Jane JA, Sugar O. The course of severe untreated infantile hydrocephalus. Prognostic significance of the cerebral mantle. *J Neurosurg.* 1965;23:509–516.
- Bondurant CP, Jimenez DF. Epidemiology of cerebrospinal fluid shunting. *Pediatr Neurosurg.* 1995;23:254–258; discussion, 9.
- Patwardhan RV, Nanda A. Implanted ventricular shunts in the United States: the billion-dollar-a-year cost of hydrocephalus treatment. *Neurosurgery.* 2005;56:139–144; discussion, 44–45.
- Virella AA, Galarza M, Masterman-Smith M, et al. Distal slit valve and clinically relevant CSF overdrainage in children with hydrocephalus. *Childs Nerv Syst.* 2002;18:15–18.
- Pudenz RH, Foltz EL. Hydrocephalus: overdrainage by ventricular shunts. A review and recommendations. *Surg Neurol.* 1991;35:200–212.
- Di Rocco C, Massimi L, Tamburrini G. Shunts vs endoscopic third ventriculostomy in infants: are there different types and/or rates of complications? A review. *Childs Nerv Syst.* 2006;22:1573–1589.
- Engel M, Carmel PW, Chutorian AM. Increased intraventricular pressure without ventriculomegaly in children with shunts: “normal volume” hydrocephalus. *Neurosurgery.* 1979;5:549–552.
- Bellner J, Romner B, Reinstrup P, et al. Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP). *Surg Neurol.* 2004;62:45–51.
- Behrens A, Lenfeldt N, Ambarki K, et al. Transcranial Doppler pulsatility index: not an accurate method to assess intracranial pressure. *Neurosurgery.* 2010;66:1050–1057.
- Alperin NJ, Lee SH, Loth F, et al. MR-intracranial pressure (ICP): a method to measure intracranial elastance and pressure noninvasively by means of MR imaging: baboon and human study. *Radiology.* 2000;217:877–885.
- Miyati T, Mase M, Kasai H, et al. Noninvasive MRI assessment of intracranial compliance in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Magn Reson Imaging.* 2007;26:274–278.
- Koerte IK, Schankin CJ, Immler S, et al. Altered cerebrovenous drainage in patients with migraine as assessed by phase-contrast magnetic resonance imaging. *Invest Radiol.* 2011;46:434–440.
- Chiang WW, Takoudis CG, Lee SH, et al. Relationship between ventricular morphology and aqueductal cerebrospinal fluid flow in healthy and communicating hydrocephalus. *Invest Radiol.* 2009;44:192–199.
- Marmarou A, Shulman K, LaMorgese J. Compartmental analysis of compliance and outflow resistance of the cerebrospinal fluid system. *J Neurosurg.* 1975;43:523–534.
- Glick RP, Niebruegge J, Lee SH, et al. Early experience from the application of a noninvasive magnetic resonance imaging-based measurement of intracranial pressure in hydrocephalus. *Neurosurgery.* 2006;59:1052–1060; discussion, 60–61.
- Alperin N, Lee SH. PUBS: pulsatility-based segmentation of lumens conducting non-steady flow. *Magn Reson Med.* 2003;49:934–944.
- Alperin N, Sivaramakrishnan A, Lichtor T. Magnetic resonance imaging-based measurements of cerebrospinal fluid and blood flow as indicators of intracranial compliance in patients with Chiari malformation. *J Neurosurg.* 2005;103:46–52.
- Marmarou A, Shulman K, Rosende RM. A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. *J Neurosurg.* 1978;48:332–344.
- Miethke C, Schulz R. *proGAV—Instructions for Use.* 2012. Available at http://www.miethke.com/pdf/proGAV_Instr_GBA.pdf. Accessed ____.
- Frim DM, Lathrop D. Telemetric assessment of intracranial pressure changes consequent to manipulations of the Codman-Medos programmable shunt valve. *Pediatr Neurosurg.* 2000;33:237–242.
- Allin DM, Czosnyka ZH, Czosnyka M, et al. In vitro hydrodynamic properties of the Miethke ProGAV hydrocephalus shunt. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2006;3:9.
- Hara M, Kadowaki C, Konishi Y, et al. A new method for measuring cerebrospinal fluid flow in shunts. *J Neurosurg.* 1983;58:557–561.
- Chionh JJ, Wei BP, Martin JA, et al. Determining normal values for intra-abdominal pressure. *ANZ J Surg.* 2006;76:1106–1109.
- Muehlmann M, Steffinger D, Peraud A, et al. Non-invasive estimation of intracranial pressure: MR-based evaluation in children with hydrocephalus. *Radiology.* 2012;52:827–832.
- Steinbok P, Milner R, Agrawal D, et al. A multicenter multinational registry for assessing ventriculoperitoneal shunt infections for hydrocephalus. *Neurosurgery.* 2010;67:1303–1310.
- Kashif FM, Verghese GC, Novak V, et al. Model-based noninvasive estimation of intracranial pressure from cerebral blood flow velocity and arterial pressure. *Sci Transl Med.* 2012;4:129ra44.

Teil II – Diffusions-Tensor-Bildgebung bei kongenitaler Hemiparese.

Einleitung und Fragestellung

Definition und Ätiologie der kongenitalen Hemiparese

Die kongenitale Hemiparese beruht auf Schädigungen des Gehirnparenchyms während der prä- oder perinatal Phase und wird dem Komplex der infantilen Zerebralparese (cerebral palsy – CP) zugeordnet.⁶³ Die CP hat eine Prävalenz von ca. 2-3 pro 1000 Lebendgeburten und ist die häufigste Ursache für physische Einschränkungen im Kindesalter.⁶³⁻⁶⁵ Der Anteil der unilateralen spastischen CP an der Gesamtprävalenz wird mit ca. 30-39% angegeben, was ca. 0,45-0,82 Fällen pro 1000 Lebendgeburten entspricht.^{63,66} Ursachen der einseitigen CP schließen Blutung und Ischämie, (post-)entzündliche Läsionen sowie angeborene Malformationen ein. Anhand der Lokalisation, der Größe und dem Zeitpunkt des Auftretens der Gehirnläsion sowie dem (Re-)Organisationsmuster können die unilateralen Läsionen weiter unterteilt werden.^{63,67} So sind Läsionen im frühen dritten Trimenon häufig in den periventrikulären Marklagern lokalisiert, wohingegen Läsionen im späten dritten Trimenon bevorzugt den Kortex und die tiefe graue Substanz (z.B. den Thalamus) betreffen.^{63,68}

Kortikale (Re-)Organisation nach kongenitaler Hemiparese

Bisherige Studien zeigen, dass es bei Patienten mit kongenitaler Hemiparese unterschiedliche kortikale (Re-)Organisationsmuster der Motorprojektionen zur jeweils paretischen Handmuskulatur gibt.^{67,69} In einem Teil der Patienten kann 1) die Reorganisation der erhaltenen, kontralateralen Motorprojektionen beobachtet werden. Dies bedeutet, dass die Motorkontrolle der paretischen Hand weiterhin von Arealen der geschädigten Hemisphäre übernommen wird und die kreuzenden kortikospinalen Fasern, zumindest partiell, erhalten sind (Gruppe CONTRA). In einem weiteren Teil der Patienten kann 2) das ipsilateral zur paretischen Hand lokalisierte Motorareal der nicht geschädigten Seite über persistierende kortikospinale Projektionen die motorische Steuerung übernehmen (Gruppe IPSI). Eine weitere Möglichkeit besteht im 3) gleichzeitigen Vorliegen ipsi- und kontralateraler Projektionen zur paretischen Hand.⁶⁹

Therapie

In Abhängigkeit vom Re(Organisations)typus konnte ein unterschiedliches Ansprechen der Patienten mit kongenitaler Hemiparese auf die wiederholte einschränkungsinduzierte

Bewegungstherapie (constraint-induced movement therapie - CIMT) beobachtet werden.⁶⁷ Bei diesem Therapieansatz wird ein intensiviertes Training der paretischen Hand mit einer temporären Immobilisation der nicht-paretischen Hand kombiniert.⁷⁰ Wie von Kuhnke et al. 2008 gezeigt, konnte in beiden Gruppen (IPSI und CONTRA) eine signifikante Verbesserung der Handmotorik festgestellt werden, wobei Teilnehmer mit ipsilateralen Motorprojektionen signifikant länger für die Durchführung der Motoriktests benötigten.⁶⁷ Das unterschiedlich gute Ansprechen auf die Therapie kann zum Beispiel durch die somato-motorische Dissoziation bei Patienten mit ipsilateralen Motorprojektionen erklärt werden.⁶⁷ Da in dieser Gruppe die kontralesionalen Motorareale die Steuerung übernehmen, kommt es zu einer Unterbrechung des sensomotorischen Kreislaufs der paretischen Hand (siehe Abbildung 8).⁶⁷ Ein weiterer Erklärungsansatz bezieht die Dysregulation der transcallosalen, interhemisphärischen Inhibition mit ein. So wird davon ausgegangen, dass bei Patienten, in denen die motorischen Repräsentationen weiterhin bihemisphärisch lokalisiert sind, eine Inhibition des läsionsseitigen, weniger aktiven Motorareals durch das aktivere kontraläsionale Motorareal über transcallosale Verbindungen erfolgt.⁶⁷ Durch gezieltes Training und die Ruhigstellung der gesunden Hand könnte diese Dysbalance durch CIMT reduziert werden. Bei Patienten, in denen die Handfunktion nur von der kontralesionalen Seite reguliert wird, fehlt dieser therapeutische Ansatzpunkt, was das unterschiedliche Ansprechen auf die CIMT erklären kann.⁶⁷ In der vorliegenden Studie wurde das aus Kuhnke et. al. bekannte Patientkollektiv nun auf Gruppenunterschiede der transcallosalen Nervenfaserverbindungen des Corpus callosum hin untersucht.

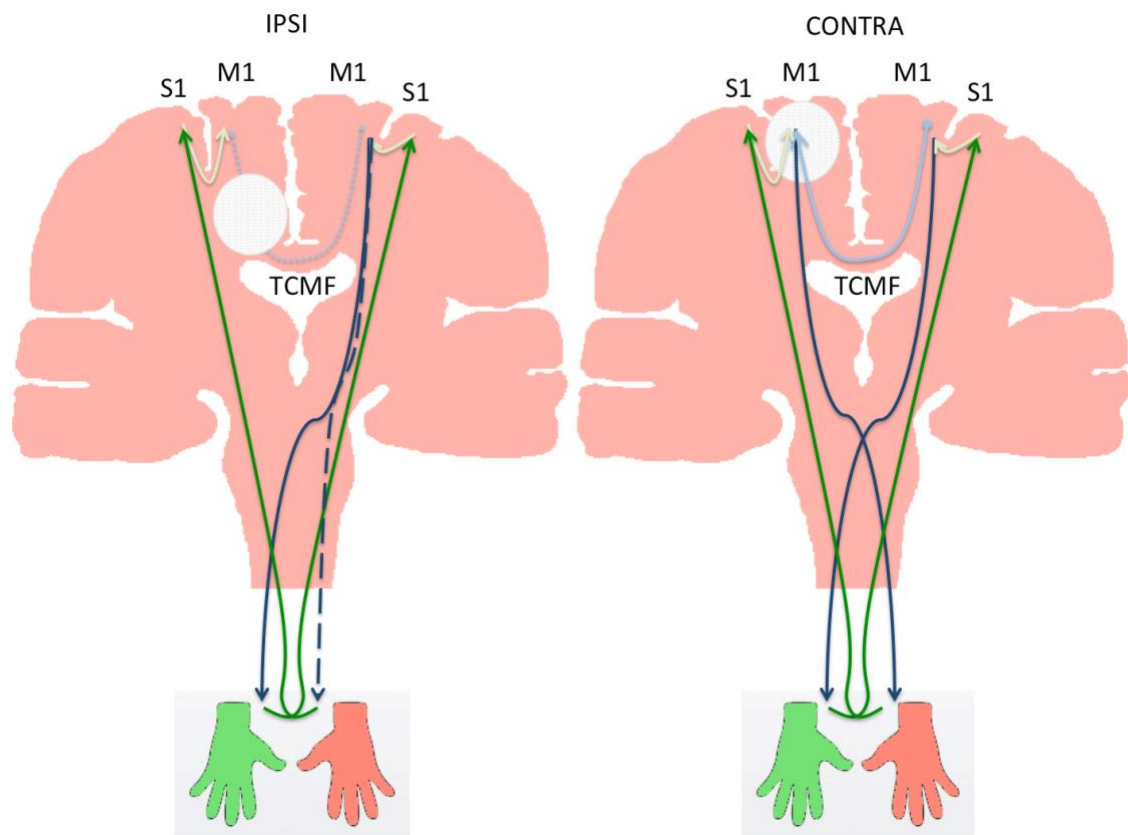


Abbildung 8 (modifiziert nach Kuhnke et al. 2008): A) In der Gruppe IPSI lagen periventrikuläre Läsionen vor. Die Motorkontrolle der paretischen Hand (rot) erfolgte über ipsilaterale kortikospinale Projektionen (gestrichelte blaue Linie). Die Motorkontrolle der gesunden Hand (grün) erfolgt unverändert über den kontralateralen Kortikospinaltrakt. Die sensorischen Projektionen (grüne Linien) sind jeweils nicht beeinträchtigt, jedoch kommt es zu einer Dissoziation des senso-motorischen Rückmeldungskreislaufs (hell-grüner Pfeil) auf der Seite der Läsion (S1 verbleibt in der geschädigten Hemisphäre während die Funktion von M1 von der Gegenseite übernommen wird). Eine Störung der transcallosalen motorischen Projektionen (TCMF) erscheint möglich (hellblau gestrichelte Linie). B) In der Gruppe CONTRA liegt eine kortikale Läsion vor und die motorische Steuerung der paretischen Hand erfolgt weiterhin über den kontralateralen Kortikospinaltrakt (dunkelblaue Linien). Die TCMF sind vorhanden, wobei häufig eine übermäßige transcallosale Inhibition des geschädigten M1-Areals durch das nicht-geschädigte M1-Areal beobachtet werden kann (hellblaue Linie). Der sensorimotorische Rückmeldungsmechanismus ist läsionsbedingt häufig eingeschränkt aber in der Regel noch vorhanden (hell-grüne Pfeile).

Studienziel

In der vorliegenden Studie wurde die Mikrostruktur der Sub-kompartimente des Corpus Callosum mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung in zwei Patientengruppen mit kongenitaler Hemiparese und unterschiedlicher kortikaler (Re-)Organisation untersucht.

Methodische Grundlagen

Diffusionsgewichtete MRT und Diffusions-Tensor-Bildgebung

Die Diffusions-Tensor Bildgebung ist eine relativ neue, fortgeschrittene MRT-Methodik, die Aussagen über die Beschaffenheit der weißen Hirnsubstanz hinsichtlich Nervenfaserorientierung, der Nervenbündeldichte und über den Myelinisierungsgrad erlaubt.^{71,72} Sie basiert auf der MRT-gestützten Messung der Diffusion von Wassermolekülen.

73

Um diffusionsgewichtete MR-Bilder zu erhalten können modifizierte Varianten der Stejskal-Tanner Sequenz verwendet werden.⁷⁴ Zunächst wird zum Zeitpunkt t ein 90° Radiofrequenz (RF)-Puls appliziert um die Magnetisation in die xy -Ebene zu lenken. Nach kurzer Zeit kommt es zur zunehmenden Dephasierung der vormals gleichgerichtet präzedierenden Spins.⁷⁵ Nun wird ein 180° - RF-Puls appliziert, um die gesamte Spin-Magnetisation umzukehren, was zu einer Rephasierung der Spin-Präzessionen zum Zeitpunkt $2t$ führt.⁷⁴ Das nun wiederaufgebaute magnetische Moment induziert einen Strom, der gemessen werden kann und auch als Spin-Echo bezeichnet wird.⁷⁵ Für die Diffusionswichtung werden zusätzlich zwei Gradientenfelder zum statischen Magnetfeld appliziert. Der erste Gradient führt je nach Position im Raum zu einer geringfügigen Stärkung oder Schwächung des Magnetfelds, was zu einer positionsabhängigen Präzessionsfrequenz der Spins im Gewebe führt.⁷⁴ Der zweite Gradient führt zur Aufhebung des ersten Gradientes, falls in der Zeit zwischen den Gradientenapplikationen keine signifikanten Bewegungen der präzedierenden Spins erfolgt sind.^{71,75} Um die Untersuchungszeiten zu minimieren und Bewegungsartefakte zu reduzieren werden in modernen Sequenzen mehrere alternierende Gradientenschaltungen verwendet was auch als Echo planare Bildgebung (engl. echo planar imaging - EPI) bezeichnet wird. Ferner werden die für die weiterführenden Berechnungen notwendigen Aufnahmen ohne Diffusionswichtung (B_0 - Bilder) akquiriert.

Nachverarbeitung

Die Auswertung des resultierenden Bildmaterials erlaubt Aussagen über die absolute Diffusion im untersuchten Kompartiment. Um Aussagen über das drei-dimensionale Diffusionsverhalten z.B. zur Einschätzung der Direktionalität zu erhalten, sind mindestens sechs unterschiedliche Diffusionsmessungen sowie jeweils eine Aufnahme ohne Diffusionswichtung erforderlich.⁷⁶ Diese liefern genug Informationen um in der

Nachverarbeitung die drei Eigenvektoren und Eigenwerte zu berechnen. Die Eigenvektoren entsprechen dabei den drei senkrecht aufeinander stehenden Hauptdiffusionsrichtungen, wobei die Eigenwerte der Vektorlänge entsprechen.^{71,76} Der berechnete Diffusions-Tensor und seine Bestandteile können als Diffusions-Tensor-Ellipsoid veranschaulicht werden. Hierzu werden die zueinander senkrecht orientierten Hauptachsen des Ellipsoids mit Lambda (λ) gekennzeichnet, wobei λ_1 jeweils der Richtung der maximalen Diffusivität entspricht (Abbildung 9).^{73,77}

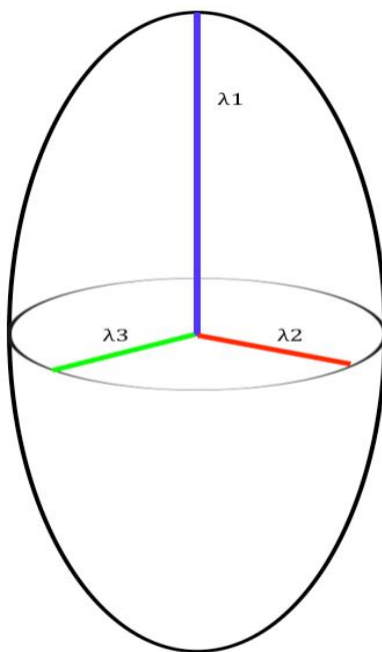
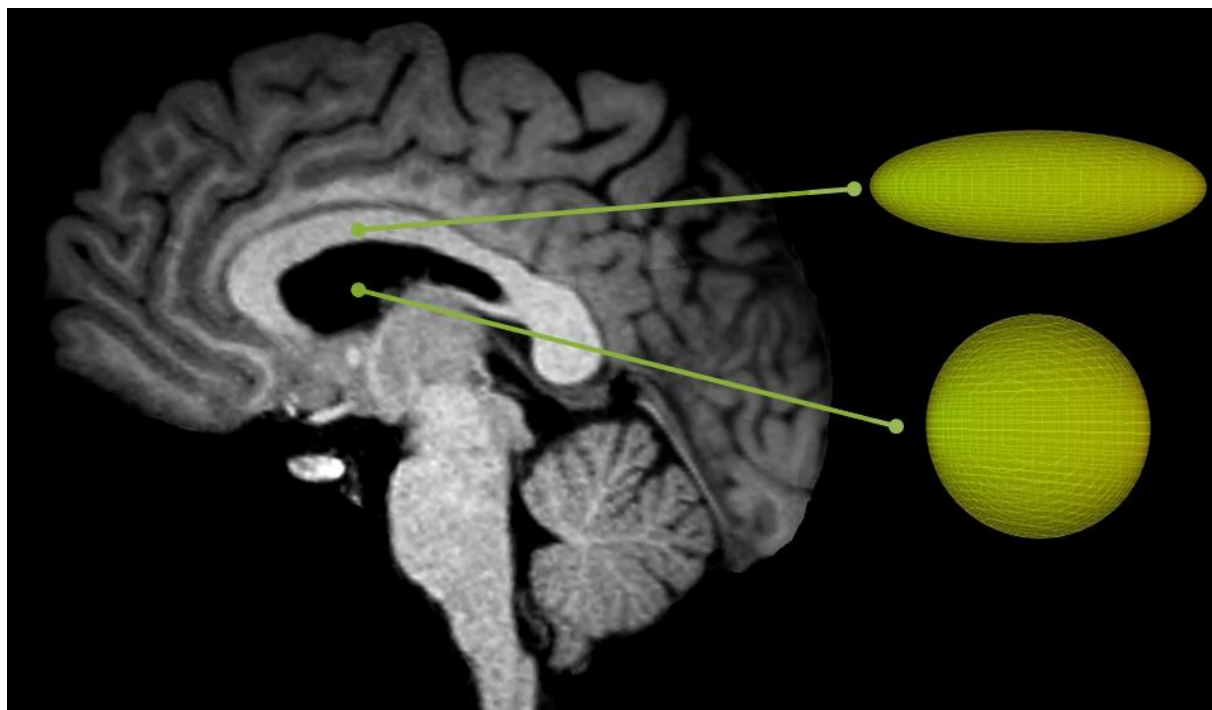


Abbildung 9 (links, modifiziert nach Koerte & Muehlmann 2013): Exemplarische Darstellung eines Diffusions-Tensor-Ellipsoids mit Darstellung der senkrecht zueinander orientierten Hauptdiffusionsrichtungen (λ), die auch als Eigenvektoren bezeichnet werden. Als Eigenwert wird deren zugehörige Vektorlänge bezeichnet. Die Hauptachse mit dem größten Eigenwert (blau) wird immer mit λ_1 , die Hauptachsen mit geringeren Eigenwerten (rot und grün) entsprechend mit λ_2 und λ_3 gekennzeichnet. Die Eigenwerte und Eigenvektoren werden anschließend zur Bestimmung der Diffusionsparameter verwendet.

Abbildung 10 (unten): Visualisierung eines anisotropen Diffusionsprozesses mit hoher Direktionalität z.B. im Corpus Callosum (gelbes Ellipsoid) und eines nahezu isotropen Diffusionsprozesses z.B. in den flüssigkeitsgefüllten Liquorräumen (gelbe Sphäre).



Diffusionsparameter

In der weiteren Nachverarbeitung werden aus den Eigenwerten und den Eigenvektoren die Diffusionsparameter axiale Diffusivität (AD), radiale Diffusivität (RD), trace und die fraktionale Anisotropie (FA) berechnet.

AD entspricht dabei der Vorzugsrichtung der Diffusion. In einem Nervenfasertrakt ist diese parallel zur Hauptorientierungsrichtung des Fasertrakts, da die Diffusion entlang des Axons ungehinderter ablaufen kann.⁶⁸

$$AD = \lambda_1$$

RD beschreibt den Mittelwert der senkrecht zur Hauptdiffusionsrichtung orientierten Diffusionskomponenten. Die Diffusion senkrecht zur Hauptorientierung wird z.B. durch Myelinscheiden und Zellmembranen vermindert.^{71,78}

$$RD = \frac{(\lambda_2 + \lambda_3)}{2}$$

Trace ist die Summe aller drei Eigenwerte und gibt einen Anhalt über das Ausmaß der Diffusion.

$$TRACE = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$$

Die FA ist ein skalierter Wert, der die Direktionalität der Diffusion angibt. In hochorganisierten, biologischen Geweben wie der weißen Hirnsubstanz wird die freie Diffusion der Wassermoleküle z.B. durch Zellmembranen und Myelinscheiden eingeschränkt.⁷⁹ Dementsprechend liegt eine höhere Diffusionspräferenz parallel zur Axonausrichtung vor und der FA Wert ist höher als in weniger organisierten Geweben. Der Zahlenwert FA=1 beschreibt eine maximal gerichtete Diffusion, welche auch als anisotrope Diffusion bezeichnet wird.⁷⁹ Eine FA = 0 bedeutet eine vollständig ungerichtete (isotrope) Diffusion, wie sie annähernd in den flüssigkeitsgefüllten Liquorräumen anzutreffen ist. Die fraktionale Anisotropie kann wie folgt aus den drei Diffusionshauptkomponenten berechnet werden:^{71,77}

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2}}{\sqrt{(\lambda_1)^2 + (\lambda_2)^2 + (\lambda_3)^2}}}$$

Erstellung farbkodierter FA-Maps

Die Studiendatensätze jedes Patienten wurden hinsichtlich Vollständigkeit, Datenqualität und Artefakten analysiert. Eines der insgesamt 16 Datensets musste wegen Unvollständigkeit des Bildmaterials von der Analyse ausgeschlossen werden. Ein vollständiger Datensatz enthielt 3x6 diffusionsgewichtete Messungen und die jeweils zugehörigen B0-Bilder (Aufnahmen ohne Diffusionswichtung). Zur Datenverarbeitung wurde FSL 4, FMRIB, Oxford, UK und Slicer 3.64, SPL, Brigham and Women's Hospital, Boston MA verwendet.⁸⁰⁻⁸² Die sechs diffusionsgewichteten Aufnahmen wurden zunächst auf das zugehörige B0-Bild zentriert und registriert, um die Deckungsgleichheit korrespondierender Hirnregionen zu gewährleisten, den Einfluss von Bewegungsartefakten zu reduzieren und um Distorsionen durch Ring- bzw. Wirbelstromartefakte, sogenannte „eddy currents“, zu minimieren.⁸³ Anschließend erfolgte die Entfernung der nicht zum Gehirn gehörigen kranialen Weichgewebs- und Knochenanteile sowie eine Korrektur des Hintergrundrauschens. Anschließend wurden die ortskodierte Tensormaske, die Eigenvektoren und Eigenwerte sowie die Diffusionsparameter (AD, RD, trace und FA) berechnet und in separaten Datensätzen abgespeichert. In einem weiteren Schritt erfolgte die Erstellung eines farbkodierten FA Datensatzes. Hierbei korrespondieren höhere FA Werte (gerichtete Diffusion) mit der Ausrichtung der max. Diffusion (grün: senkrecht zur koronaren Ebene, blau: senkrecht zur axialen Ebene und rot: senkrecht zur sagittalen Ebene).

Segmentation des Corpus Callosum

Die farbkodierten FA Maps wurden mit dem Programm Slicer 3.64 (SPL, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA) geladen und midsagittal eingestellt. Es erfolgte ein Abgleich des Farbschemas, um die ordnungsgemäße Richtungskodierung zu verifizieren. Entsprechend des Faserverlaufs senkrecht zur Sagittalebene kommt das Corpus Callosum rot zur Darstellung. Anschließend erfolgte die Segmentierung des Corpus Callosum anhand des 2006 von Hofer & Frahm publizierten Schemas (siehe Abbildung 11).⁸⁴ Die Segmentation erfolgte manuell ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit des Datensatzes. Die einzelnen Subsegmente wurden anhand ihres Volumens und der Diffusionsparameter im Gruppenvergleich mittels zweiseitigen Mann-Whitney U Test ausgewertet. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant bewertet. Alle statistischen Auswertungen wurden mit der Software SPSS 20 (IBM Statistics, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

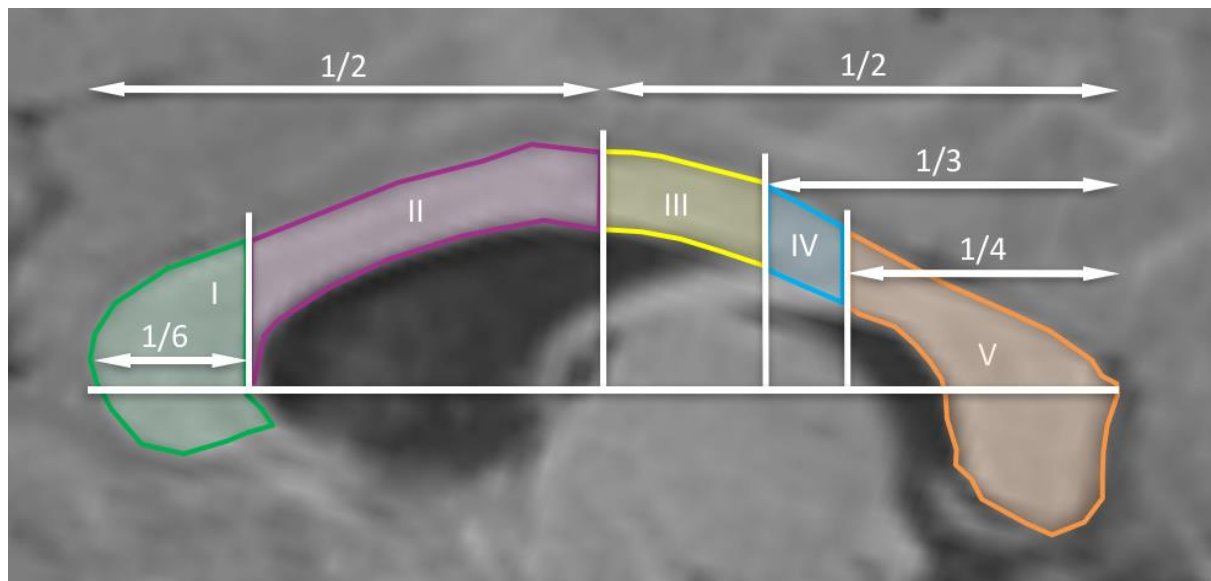


Abbildung 11 (modifiziert nach Arbeit C): Darstellung einer exemplarischen Segmentation des midsagittalen Corpus Callosum mit Visualisierung des Einteilungsschemas nach Hofer und Frahm (2006). Die einzelnen Subsegmente führen Nervenfasern korrespondierender Hirnareale: Region 1 präfrontale und frontale Nervenfaserverbindungen; Region 2 prämotorische Verbindungen; in Region 3 Verbindungen (primär) motorischer Areale; Region 4 sensorischer Areale und in Region 5 Nervenfasern korrespondierender temporo-okzipitaler Areale.⁸⁴

Originalarbeit C

Originalarbeit C, veröffentlicht unter dem Titel „Microstructure of transcallosal motor fibers reflects type of cortical (re-)organization in congenital hemiparesis“ erschien im November 2014 in der Fachzeitschrift „European Journal of Pediatric Neurology“ (IF 2,3) und untersucht den Zusammenhang zwischen der mikrostrukturellen Beschaffenheit des Corpus Callosum und den kortikalen Organisations- bzw. Reorganisationsmustern bei Kindern mit frühen einseitigen Hirnläsionen und kongenitaler Hemiparese unter Verwendung der MR-Diffusions-Tensor-Bildgebung.

Untersuchungsprotokoll

Einschlusskriterien waren die bekannte Diagnose einer unilateralen Hirnläsion, eine signifikante, einseitige Einschränkung der Handmotorik mit noch erhaltener Restfunktion und ein Mindestalter von 10 Jahren. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen bilateraler Motorprojektionen, epileptische Anfälle in den letzten zwei Jahren oder Kontraindikationen für MRT oder TMS. Insgesamt wurden im Rahmen der Studie 16 Patienten mit kongenitaler Hemiparese untersucht. Die Studienteilnehmer sind identisch mit denen aus der Veröffentlichung von Kuhnke et al. (2008) und Juenger et al. (2013), wobei ein Patient der

Gruppe CONTRA in der vorliegenden Studie aufgrund eines unvollständigen Datensatzes ausgeschlossen werden musste. Basierend auf den bereits veröffentlichten Befunden der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS) und des strukturellen MRT wurden die verbliebenen 15 Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Patienten der Gruppe IPSI (n=8; 4 weiblich, mittleres Alter 16,6 Jahre, Altersspanne 11–31 Jahre) zeigten in der TMS ipsilaterale kortikospinale Projektionen von der kontralesionalen Seite zum Zielmuskel der paretischen Hand (Latenz <30ms). Im strukturellen MRT lag eine unilaterale periventrikuläre Läsion vor. Die Gruppe CONTRA (n=7; 4=weiblich; mittleres Alter 17,7 Jahre; Altersspanne 10-30 Jahre) zeigte in der TMS kreuzende kortikospinale Projektionen von der Seite der Läsion zum Zielmuskel der paretischen Hand und eine unilaterale kortikale/subkortikale Läsion. Im Rahmen der aktuellen Studie erfolgte die Auswertung der diffusionsgewichteten Sequenzen, die mittels eines mit einer 12-Kanal Kopfspule ausgestatteten 1,5 T MRT (Magnetom Avanto, Siemens Healthcare, Erlangen) akquiriert wurden. Es erfolgte die Subsegmentation des Corpus Callosum anhand des Schemas von Hofer & Frahm sowie die Berechnung des Volumens und der Diffusionsparameter (FA, AD, RD und trace) in den einzelnen Subsegmenten des Corpus Callosum.

Ergebnisse

Es erfolgte der Gruppenvergleich unter Verwendung des MWU-Test's. Für alle Ergebnisse gilt n=15. Patienten mit ipsilateralen kortikospinalen Projektionen (Gruppe IPSI) zeigten niedrigere Volumina in Region III. In Region III zeigte Gruppe IPSI signifikant niedrigere FA-Werte, eine signifikant höhere RD und signifikant höher trace Werte. Für die Regionen I, IV und V des Corpus Callosum wurden keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse gefunden.³

Region	Median (IQR)		Gruppen- unterschied	p – value (MWU n =15)
	IPSI (n=8)	CONTRA (n=7)		
III				
FA	0,38 (0,27)	0,68 (0,05)	-0,30	p = 0,0006
Trace*100	0,34 (0,23)	0,26 (0,04)	0,08	p = 0,009
AD*100	0,18 (0,06)	0,16 (0,03)	0,02	p = 0,232
RD*100	0,082 (0,08)	0,048 (0,02)	0,034	p = 0,006
Volumen	108,8 (53,2)	199,9 (33,4)	-91,1	p = 0,0022

Tabellenauszug der Regionen III aus Arbeit C.

Diskussion

Originalarbeit C zeigt Unterschiede der Makro- und Mikrostruktur des Corpus Callosum, insbesondere der transcallosalen motorischen Nervenfaserverbindungen (Region III) in Abhängigkeit vom kortikalen (Re-)Organisationstyp nach kongenitaler unilateraler Hemiparese. Schädigungen des Corpus Callosum bei Patienten mit kongenitalen Hirnläsionen sind in der Literatur vorbeschrieben und gut vereinbar mit den gefundenen reduzierten Volumina der Region III der Gruppe IPSI.^{3,85} Als mögliche Ursache kommt eine direkte Schädigung durch die in dieser Gruppe gehäuft vorliegenden periventrikulären Läsionen ebenso in Frage, wie sekundär degenerative Veränderungen im Rahmen des Reorganisationsprozesses mit Übernahme der Motorkontrolle der paretischen Hand durch die kontralesionale Seite.³

Die Mikrostruktur der einzelnen Subsegmente des Corpus Callosum zeigte eine reduzierte FA und eine erhöhte RD mit konsekutiver Erhöhung von trace in der Gruppe IPSI. Reduzierte FA Werte wurden auch in einer vorhergehenden Studie von Thomas et al. bei Patienten mit CP beschrieben und mit mikrostruktureller Schädigung assoziiert.⁸⁶ Die Verwendung des revidierten Segmentations-Algorithmus von Hofer & Frahm in unserer Studie erlaubt nun eine nähere Eingrenzung der Schädigungen insbesondere auf die Region III (Nervenfaserverbindungen korrespondierender primär motorischer Areale), während keine Veränderungen der Mikrostruktur der angrenzenden transcallosalen sensorischen Verbindungen nachgewiesen werden konnte.⁸⁴ Eine Erhöhung von trace insbesondere bei signifikant erhöhter radialer Diffusivität kann zum Beispiel durch Nervenfaserverlust, Membran- und/oder Myelinschädigungen erklärt werden, was sich insgesamt mit sekundär degenerativen Ursachen der beobachteten Veränderungen in unserer Studie vereinbaren lässt.^{3,79,87,88} Das durch Kuhnke et al. beschriebenen unterschiedliche Ansprechen der beiden Patientengruppen könnte so zumindest partiell durch die unterschiedliche Affektion transcallosaler motorischer Nervenfasern und somit einer gruppenspezifisch unterschiedlichen transcallosalen Inhibition der Motorareale erklärt werden.

Eigenbeitrag

Der Beitrag des Autors zu dieser Studie besteht neben der gemeinsamen Erstellung des Methoden- und Diskussionsabschnitts mit den Erstautoren und der kritischen Durchsicht des Manuskripts, in der Auswertung und Datennachverarbeitung der DTI Sequenzen sowie der statistischen Aufbearbeitung der Ergebnisse.

ARTICLE IN PRESS

EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY XXX (2014) 1–7



Official Journal of the European Paediatric Neurology Society



Original article

Microstructure of transcallosal motor fibers reflects type of cortical (re-)organization in congenital hemiparesis

Hendrik Juenger ^{a,b,*}, Inga K. Koerte ^{d,c,e,k}, Marc Muehlmann ^{c,d,e},
 Michael Mayinger ^{c,d}, Volker Mall ^f, Ingeborg Krägeloh-Mann ^b,
 Martha E. Shenton ^{d,g}, Steffen Berweck ^h, Martin Staudt ^{b,h,l},
 Florian Heinen ^{i,j,l}

^a Department of Pediatrics, Klinikum rechts der Isar, Technical University Munich, Koelner Platz 1, 80804 Munich, Germany

^b Department of Pediatric Neurology and Developmental Medicine, University Children's Hospital, Tübingen, Germany

^c Institute for Clinical Radiology, Ludwig-Maximilian-University, Munich, Germany

^d Psychiatry Neuroimaging Laboratory, Department of Radiology and Psychiatry, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

^e Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatic and Psychotherapy, Ludwig-Maximilian-University, Munich, Germany

^f Social Pediatrics and Developmental Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technical University Munich, Koelner Platz 1, 80804 Munich, Germany

^g Veterans Affairs (VA) Boston Healthcare System, Brockton, MA, USA

^h Clinic for Neuropediatrics and Neurorehabilitation, Epilepsy Center for Children and Adolescents, Krankenhausstr. 20, 83569 Vogtareuth, Germany

ⁱ Department of Pediatric Neurology and Developmental Medicine, Hauner Children's Hospital, Ludwig-Maximilian-University, Munich, Germany

^j German Center for Vertigo and Balance Disorders, University of Munich, Munich, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 21 February 2014

Received in revised form

8 May 2014

Accepted 18 May 2014

ABSTRACT

Background: Early unilateral brain lesions can lead to different types of corticospinal (re-) organization of motor networks. In one group of patients, the contralesional hemisphere exerts motor control not only over the contralateral non-paretic hand but also over the (ipsilateral) paretic hand, as the primary motor cortex is (re-)organized in the contralesional hemisphere. Another group of patients with early unilateral lesions shows “normal” contralateral motor projections starting in the lesioned hemisphere.

* Corresponding author. Department of Pediatrics, Klinikum rechts der Isar, Technical University Munich, Koelner Platz 1, 80804 Munich, Germany. Tel.: +49 (0) 89 3068 2261; fax: +49 (0) 89 3068 3954.

E-mail addresses: hendrik.juenger@lrz.tu-muenchen.de, hendrikjuenger@hotmail.com (H. Juenger).

^k Equal author contribution.

^l Equal author contribution.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.05.006>

1090-3798/© 2014 European Paediatric Neurology Society. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

ARTICLE IN PRESS

2

EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY XXX (2014) 1–7

Keywords:

Congenital hemiparesis
Corpus callosum
Diffusion tensor imaging

Aim: We investigated how these different patterns of cortical (re-)organization affect interhemispheric transcallosal connectivity in patients with congenital hemiparesis.

Method: Eight patients with ipsilateral motor projections (group IPSI) versus 7 patients with contralateral motor projections (group CONTRA) underwent magnetic resonance diffusion tensor imaging (DTI). The corpus callosum (CC) was subdivided in 5 areas (I–V) in the mid-sagittal slice and volumetric information. The following diffusion parameters were calculated: fractional anisotropy (FA), trace, radial diffusivity (RD), and axial diffusivity (AD).

Results: DTI revealed significantly lower FA, increased trace and RD for group IPSI compared to group CONTRA in area III of the corpus callosum, where transcallosal motor fibers cross the CC. In the directly neighboring area IV, where transcallosal somatosensory fibers cross the CC, no differences were found for these DTI parameters between IPSI and CONTRA. Volume of callosal subsections showed significant differences for area II (connecting pre-motor cortices) and III, where group IPSI had lower volume.

Interpretation: The results of this study demonstrate that the callosal microstructure in patients with congenital hemiparesis reflects the type of cortical (re-)organization. Early lesions disrupting corticospinal motor projections to the paretic hand consecutively affect the development or maintenance of transcallosal motor fibers.

© 2014 European Paediatric Neurology Society. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Early unilateral brain lesions occurring during the pre- or perinatal period can lead to different types of corticospinal (re-)organization. More specifically, some of these patients show an ipsilateral organization of the M1 in the contralesional hemisphere, while other patients have preserved contralateral motor projections or both contralateral and ipsilateral motor projections to the paretic hand.^{1–6} A recent study revealed that the two different types of corticospinal re-(organization) result in different patterns of exercise-induced neuroplasticity and in a different therapeutic response to functional therapy.⁷ Specific problems of patients with congenital hemiparesis such as imbalanced interhemispheric interaction were discussed as an explanation of the observed differences.

The impact of corticospinal (re-)organization on interhemispheric connectivity is not fully understood. In adulthood stroke, a misbalanced and dysfunctional interhemispheric interaction is thought to contribute to reduced hand motor abilities based on an abnormally strong interhemispheric inhibition from the primary motor cortex (M1) of the intact hemisphere to the M1 of the lesioned hemisphere.⁸ This imbalance is discussed as an important therapeutic target of hand function training such as Constraint induced movement therapy (CIMT) in adult patients with hemiparetic stroke.^{9,10} The mechanism of interhemispheric inhibition may also play a role in the differences found in exercise-induced neuroplasticity in patients with corticospinal (re-)organization following perinatal stroke.

As a part of an ongoing study, we used Diffusion Tensor Imaging (DTI) to study the microstructure of the corpus callosum (CC), the main structure of interhemispheric connectivity, in two different groups of patients with congenital hemiparesis: in patients of group IPSI, where the contralesional

hemisphere exerts motor control over the (ipsilateral) paretic hand after (re-)organization of M1 in the contralesional hemisphere, whereas in group CONTRA, patients yield crossed contralateral motor projections with the M1 remaining in the lesioned hemisphere.

DTI is a sensitive method to characterize the microstructure of callosal fibers based on the measurement of diffusion of water molecules.¹¹ A higher degree of directionality of diffusion, which is referred to as anisotropy, indicates more densely packed fibers, decreased axon diameter, and/or thicker myelin sheaths.^{12,13} The measure fractional anisotropy (FA) is therefore considered to reflect the microstructural coherence of white matter fibers. A functional relevance of FA values in major white matter tracts has been shown for pediatric populations.¹⁴ Specifically, the microstructure of the transcallosal motor fibers has been shown to be associated with the degree of the interhemispheric inhibition, a measure of interhemispheric connectivity, in healthy children, adolescents, and adults as well as in patients with bilateral spastic cerebral palsy.¹⁵

This study aimed to characterize the callosal microstructure in patients with congenital hemiparesis with different types of corticospinal (re-)organization. Corticospinal (re-)organization in congenital hemiparesis does not significantly affect the primary somatosensory cortex (S1).^{16,17} Even in patients with large congenital brain lesions, the S1 remains in the lesioned hemisphere. Therefore, we did not expect significant differences of the microstructure for the subsection of the CC, where, in the healthy brain, transcallosal somatosensory fibers are supposed to connect the two intact S1.

However, in patients with ipsilateral (re-)organization of the M1, we assume a secondary degeneration or impaired development of transcallosal motor fibers. Therefore, we hypothesized a lower volume and a lower FA in the subsection of the CC, where transcallosal motor fibers are supposed to connect the two intact M1 in healthy patients or patients without M1 (re-)organization.

ARTICLE IN PRESS

EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY XXX (2014) 1–7

3

2. Material and methods

2.1. Participants

Fifteen children and young adults with congenital hemiparesis participated in an on-going study on different aspects of corticospinal (re-)organization of the sensorimotor system^{16–18} and neuromodulative effects of functional therapy.^{7,19,20} Inclusion criteria and recruitment process are described in detail in Refs. 7,21.

The patient groups are the same as described in Refs. 7,21, except for group IPSI, in which one patient had to be excluded due to incomplete data acquisition. Participants of group IPSI ($n = 8$; age range, 11–31 years; mean age, 16.6 years; 4 female), had (1) ipsilateral corticospinal projections from the contralesional hemisphere to target muscles of the paretic hand with a short-latency (<30 ms) motor evoked potential (MEP), as documented by focal transcranial magnetic stimulation (TMS), and (2) a unilateral periventricular white matter lesion (“early 3rd trimester lesion”),²² as documented by structural MRI. Participants of group CONTRA ($n = 7$; age range, 10–30 years; mean age, 17.7 years; 4 female), had (1) crossed corticospinal projections from the affected hemisphere to target muscles of the paretic hand with a short-latency (<30 ms) MEP, as documented by focal transcranial magnetic stimulation (TMS) and (2) a unilateral cortico-subcortical infarction in the MCA territory (“late 3rd trimester lesion”,²² as documented by structural MRI. Participants with bilateral corticospinal projections to the paretic hand originating from both in the contralateral (affected) as well as from the ipsilateral (contralesional) hemisphere were excluded. Further inclusion criteria for both groups were (3) a significant motor impairment of the paretic hand, however with at least partly preserved active grasp function, and (4) a minimum age of 10 years. Exclusion criteria were contraindications for MRI or TMS, epileptic seizures during the last two years before the study, previous injections of botulinum toxin into the upper extremity, and any kind of chronic medication. Informed written consent and approval from the Ethikkommission der Medizinischen Fakultät, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, were obtained. Written informed consent was obtained by the participant or legal guardian.

2.2. MR imaging protocol and data acquisition

Participants underwent MR imaging on a 1.5 T MR scanner (Magnetom Avanto, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) equipped with a 12-channel head coil. For each patient, a high-resolution whole-brain T1-weighted anatomical volume was acquired on a 1.5T Siemens Avanto MR scanner using a 3D gradient echo protocol, with a flip angle of 15° , a time echo of 4.94 ms, and a time repetition of 11 ms. Each slice had a thickness of 1 mm with an in-plane resolution of $1 \times 1 \text{ mm}^2$.

In addition, a DTI sequence was performed with the following parameters: 6 noncollinear diffusion directions, TR 7500 ms, TE 71 ms, FOV 210 mm, voxel size = $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$, b -value = 1000 s/mm^2 . The DTI sequence was performed three times per participant to allow for a conservative quality check with possible exclusion of data due to e.g., motion artifact. In

case more than one measurement passed the quality check, each was analyzed and measures of the same individual were averaged. The diffusion protocol used (6 gradient directions, 3 averages) was a commonly used technique at the time when the data were acquired (2005 and 2006).^{2,29}

2.3. Diffusion tensor imaging analysis

Data sets were examined for completeness, data quality and possible artifacts due to head movement. The diffusion-weighted volumes were aligned to their corresponding non-diffusion-weighted (b_0) image with an affine transformation to minimize image distortion from eddy currents and to reduce motion artifacts. Then, non-brain tissue and background noise were removed from the b_0 image. The diffusion tensor for each voxel was estimated by the multivariate linear fitting algorithm, and the tensor matrix was diagonalized to obtain its three pairs of eigenvalues (λ_1 , λ_2 , λ_3) and eigenvectors. Voxelwise diffusivity parameters including FA, RD [$\lambda_\perp = (\lambda_2 + \lambda_3)/2$], AD [$\lambda_\parallel = \lambda_1$], and trace [$\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$] were calculated using 3D Slicer 3.64 (SPL, Brigham and Woman's Hospital, Boston, MA).

The corpus callosum was identified on the midsagittal slice of the color oriented FA map. The corpus callosum was subdivided in five regions of interest based on the scheme proposed by Hofer and Frahm (Fig. 1(B))²³. Region I is purported to contain the axons connecting the prefrontal lobes, region II: axons connecting the premotor cortex and supplementary motor areas, region III: axons connecting the primary motor cortex, region IV: axons connecting the primary sensory cortex, and region V: axons connecting the parietal, temporal and occipital cortices. Regions of interest were manually placed

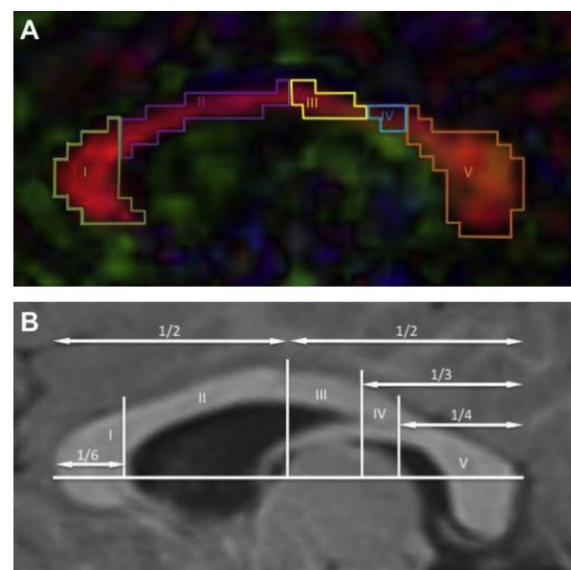


Fig. 1 – A) Sub-segmentation of the corpus callosum on a mid-sagittal color coded FA map. The segmentation was performed according to the scheme proposed by Hofer and Frahm 2006 which is presented on a T1w image in B).

ARTICLE IN PRESS

4

EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY XXX (2014) 1–7

Table 1 – Table shows median values of fractional anisotropy (FA), as well as trace, axial diffusivity (AD), and radial diffusivity (RD) in mm²/s, and volume in mm³ of the five subregions of the corpus callosum. Participants with contralateral reorganization of corticospinal projections to the paretic hand had significantly higher FA values as well as lower trace and RD in region III as assessed with the Mann–Whitney–U test.

Region	Median (IQR)		Difference between groups	p-Value (MWU, n = 15)
	IPSI (n = 8)	CONTRA (n = 7)		
I				
FA	0.64 (0.12)	0.70 (0.11)	–0.06	p = 0.397
Trace*100	0.26 (0.03)	0.23 (0.03)	0.03	p = 0.152
AD*100	0.15 (0.01)	0.15 (0.01)	0.01	p = 0.694
RD*100	0.050 (0.01)	0.040 (0.02)	0.010	p = 0.694
Volume	546.1 (131.2)	454.4 (114.1)	91.7	p = 0.387
II				
FA	0.56 (0.24)	0.68 (0.07)	–0.12	p = 0.072
Trace*100	0.30 (0.15)	0.24 (0.05)	0.06	p = 0.072
AD*100	0.16 (0.04)	0.15 (0.03)	0.01	p = 0.336
RD*100	0.068 (0.06)	0.047 (0.02)	0.021	p = 0.121
Volume	334.1 (97.7)	114.0 (61.9)	–124.2	p = 0.0205
III				
FA	0.38 (0.27)	0.68 (0.05)	–0.30	p = 0.0006
Trace*100	0.34 (0.23)	0.26 (0.04)	0.08	p = 0.009
AD*100	0.18 (0.06)	0.16 (0.03)	0.02	p = 0.232
RD*100	0.082 (0.08)	0.048 (0.02)	0.034	p = 0.006
Volume	108.8	199.9 (33.4)	–91.1	p = 0.0022
IV				
FA	0.48 (0.25)	0.56 (0.15)	–0.08	p = 0.281
Trace*100	0.35 (0.22)	0.29 (0.05)	0.06	p = 0.152
AD*100	0.20 (0.05)	0.16 (0.04)	0.03	p = 0.189
RD*100	0.083 (0.08)	0.060 (0.02)	0.022	p = 0.281
Volume	42.7 (10)	45.3 (10.7)	–2.6	p = 0.232
V				
FA	0.66 (0.13)	0.69 (0.06)	–0.02	p = 0.867
Trace*100	0.27 (0.11)	0.26 (0.03)	0.02	p = 0.613
AD*100	0.17 (0.03)	0.17 (0.02)	0.00	p = 0.779
RD*100	0.054 (0.04)	0.048 (0.02)	0.006	p = 1.000
Volume	495.5 (142.7)	479.4 (111.6)	16.1	p = 0.754

(Fig. 1(A)) by an investigator who was blind to the patient's type of (re)organization and diffusion parameters were obtained for each of the CC subsections.

2.4. Volumetric analysis of the corpus callosum

The corpus callosum was identified on the midsagittal plane of each subjects' T1-weighted MR data. The CC was then segmented into five subregions according to the scheme proposed by Hofer and Frahm (Fig. 1(B)) using 3D Slicer 3.64 (SPL, Brigham and Woman's Hospital, Boston, MA). The midsagittal slice and, both, the left and right adjacent sagittal slices were segmented and analyzed accordingly. Regions of interest were manually placed by an investigator who was blind to the patient's type of (re)organization. The volumetric values were retrieved using the label statistics module.

2.5. Statistics

Group comparison of FA, RD, AD, trace, and volumetric values of each region of interest were performed using a two-sided Mann–Whitney U test. Exact levels of significance are reported. A p-value of <0.05 was considered statistical

significant. All statistical analyses were performed using SPSS 20 (IBM Statistics, Armonk, NY, USA).

3. Results

3.1. DTI analysis of the corpus callosum

In 11 participants all three DTI scans could be analyzed. In four participants one of three scans had to be excluded due to motion artifacts. The remaining 41 DTI scans were included in the statistical analysis.

Diffusivity measures for the subsections of the CC are shown in Table 1. The largest difference between groups was observed in region III where the median FA was 0.30 lower in the IPSI group (p = 0.0006). Trace was 0.0008 higher in the IPSI group (p = 0.009). RD was 0.00023 higher in the IPSI group (p = 0.006) while no statistical significant difference was observed for AD (Fig. 2).

Near significant p-values were observed in region II for FA (p = 0.072) and trace (p = 0.072) where the difference between groups spanned a much smaller range. No significant differences (p > 0.05) for values of FA, trace, RD, and AD were found for the regions I, IV and V (Table 1).

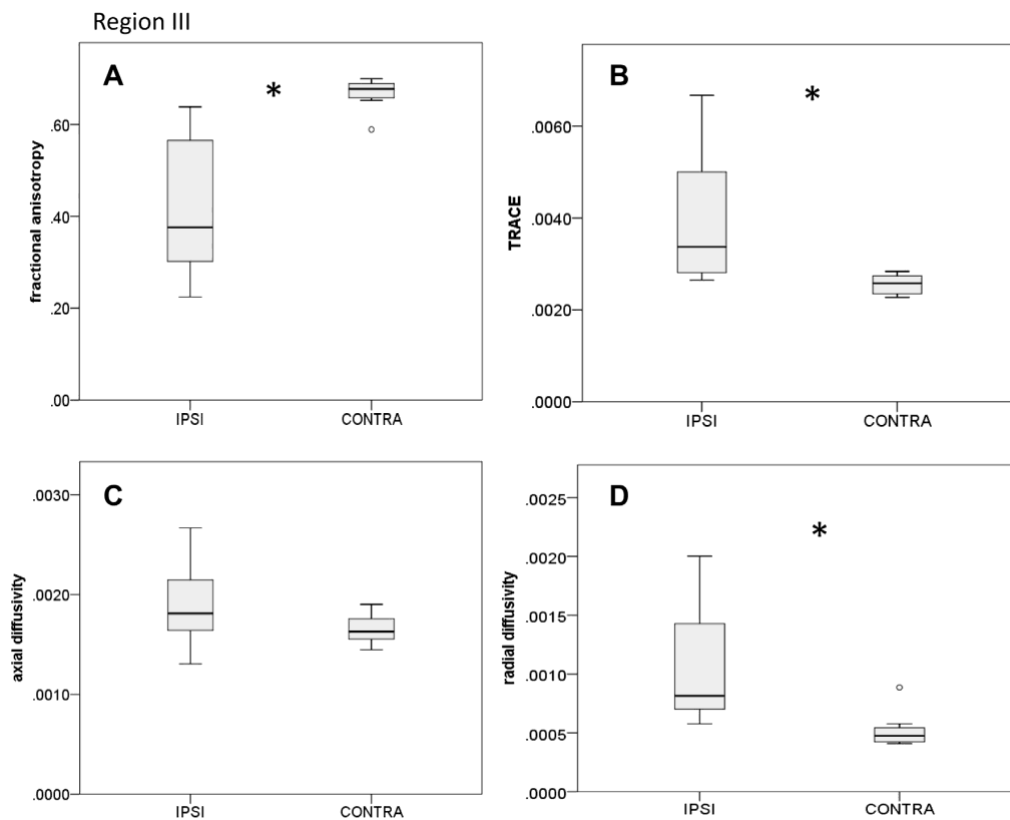


Fig. 2 – A) FA values were significantly smaller ($p < 0.0006$) and spanned a much wider range in group IPSE when compared to group CONTRA. **B)** Accordingly TRACe ($p < 0.009$) and **D)** radial diffusivity ($p < 0.006$) were significantly larger in group IPSE. Note, that no significant difference was observed for axial diffusivity (C).

3.2. Volumetric analysis of the corpus callosum

Comparison of volumes revealed significant differences in regions II ($p = 0.021$) and III ($p = 0.002$) between group IPSE and CONTRA, where IPSE evinced lower volume (Table 1). Volumes of regions I, IV, and V did not significantly differ between the two groups.

4. Discussion

Our results demonstrate differences in the microstructure of transcallosal motor fibers (TCMF) depending on the type of corticospinal (re-)organization in congenital hemiparesis. Significant differences in diffusion measures were detected in region III, where TCMFs normally connect the motor cortices of the two hemispheres. In this subsection of the CC, a decrease in FA, an increase in trace, and an increase in RD were detected in patients with ipsilateral (re-)organization of the M1 (group IPSE) compared to those patients with a persisting M1 in the lesioned hemisphere (group CONTRA). In addition, region II and III were significantly smaller in group IPSE. No significant difference in microstructure and volume was found for the directly neighboring somatosensory fibers

(region IV) that connect the non-(re-)organized primary somatosensory cortices.

4.1. Reduced volume of CC subsection II and III in IPSE versus CONTRA

Structural changes of the CC in patients with congenital brain lesions are well known and have been demonstrated in patients with cerebral palsy.^{24,25} Our results showed a significantly smaller volume of the callosal subsection II and III in group IPSE when compared to CONTRA. The reduced callosal volume of fibers connecting premotor, supplementary motor, and motor areas could be explained by both a direct effect of the lesion, and by a secondary degeneration resulting in a loss of fibers after (re-)organization of the M1 in the contralesional hemisphere.

4.2. Microstructural differences of transcallosal motor fibers (area III)

Lower FA in region III of group IPSE reflects an impaired microstructural coherence of TCMFs compared to patients of group CONTRA. In a previous study, Thomas et al.²⁶ applied DTI to five hemiparetic patients with periventricular white

ARTICLE IN PRESS

6

EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY XXX (2014) 1–7

matter injury and found decreased FA in the body of the CC. This result is compatible with the results in our group IPSI. However, the authors did not provide any information on the type of corticospinal (re-)organization. Furthermore, the authors subdivided the CC only into genu, body of corpus, and splenium. In our study, we applied the revisited scheme of the topographical distribution of transcallosal fiber connections which discriminates transcallosal motor fibers from somatosensory fibers²³ based on their location. Therefore, our analysis was able to detect specific differences in the microstructure of TCMFs, whereas there were no differences in the neighboring subsection IV, where transcallosal somatosensory fibers cross the CC in a healthy brain.

In general, it is assumed that decreased FA is associated with impaired coherence of white matter tracts. Increased trace is caused by an increase in RD (in the absence of difference in AD) and indicates increased diffusivity perpendicular to the main axis of the white matter fibers. In the context of early unilateral brain lesions, these results can be interpreted as deficits in the development of the axonal-oligodendroglial unit, limitations of axon diameter growth, or axonal loss.^{27,28} Therefore, the observed diffusion parameters in area III of the CC in group IPSI are most likely due to secondary degeneration and impaired development of TCMFs following (re-)organization of the cortical hand representation of the paretic hand in the contralesional hemisphere.

4.3. No changes in microstructure of callosal fibers in area I, II, IV, V

No significant differences in DTI parameters were found for CC areas I, II, IV, and V between group CONTRA and IPSI. With regard to premotor cortex connectivity (area II), we detected a trend towards reduced FA in group IPSI, which suggests an altered premotor activity in patients with a (re-)organized M1. This may also be reflected by the lower volume of region II in group IPSI. One may speculate that this indicates cortical (re-)organization of premotor areas in addition to the (re-)organization of the motor area.

Our study revealed no difference in diffusion parameters of the somatosensory transcallosal fibers (area IV) between group CONTRA and IPSI. In both groups, even large cortico-subcortical brain lesions did not induce interhemispheric S1 (re-)organization.^{16,17} For patients with periventricular lesions as, for example, those observed in group IPSI, earlier studies yielded a high degree of axonal plasticity of thalamocortical somatosensory tracts, bypassing even large lesions during brain development.²⁹ With regard to the current results, it is tempting to speculate about comparable mechanisms for transcallosal somatosensory fibers in group IPSI.

In conclusion, the results of this study suggest that the microstructure of the corpus callosum reflects the type of cortical (re-)organization in patients with congenital hemiparesis. These findings further suggest that structural and neuroplastic changes following early unilateral brain lesions are not restricted to (re-)organization of the M1 and the basal ganglia, but also affect interhemispheric connectivity.

Acknowledgements

This work was supported by Deutsche Forschungsgemeinschaft grants (STA 859/1-1, BE 3235/1-1, MA 3306/1-1). Inga Koerte is supported by the Else Kröner-Fresenius Stiftung, Germany.

REFERENCES

1. Staudt M, Grodd W, Gerloff C, et al. Two types of ipsilateral reorganization in congenital hemiparesis: a TMS and fMRI study. *Brain* 2002;125:2222–37.
2. Staudt M, Gerloff C, Grodd W, et al. Reorganization in congenital hemiparesis acquired at different gestational ages. *Ann Neurol* 2004;56:854–63.
3. Vandermeeren Y, Sebire G, Grandin CB, et al. Functional reorganization of brain in children affected with congenital hemiplegia: fMRI study. *Neuroimage* 2003;20:289–301.
4. Vandermeeren Y, Davare M, Duque J, Olivier E. Reorganization of cortical hand representation in congenital hemiplegia. *Eur J Neurosci* 2009;29:845–54.
5. Eyre JA, Taylor JP, Villagra F, Smith M, Miller S. Evidence of activity-dependent withdrawal of corticospinal projections during human development. *Neurology* 2001;57:1543–54.
6. Eyre JA, Smith M, Dabydeen L, et al. Is hemiplegic cerebral palsy equivalent to amblyopia of the corticospinal system? *Ann Neurol* 2007;62:493–503.
7. Juenger H, Kuhnke N, Braun C, et al. Two types of exercise-induced neuroplasticity in congenital hemiparesis: a transcranial magnetic stimulation, functional MRI, and magnetoencephalography study. *Dev Med Child Neurol* 2013;55(10):941–51.
8. Perez MA, Cohen LG. The corticospinal system and transcranial magnetic stimulation in stroke. *Top Stroke Rehabil* 2009;16:254–69.
9. Harris-Love ML, Morton SM, Perez MA, Cohen LG. Mechanisms of short-term training-induced reaching improvement in severely hemiparetic stroke patients: a TMS study. *Neurorehabil Neural Repair* 2011;25:398–411.
10. Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004;55:400–9.
11. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:534–46.
12. Basser PJ, Jones DK. Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis – a technical review. *NMR Biomed* 2002;15:456–67.
13. Rovaris M, Iannucci G, Cercignani M, et al. Age-related changes in conventional, magnetization transfer, and diffusion-tensor MR imaging findings: study with whole-brain tissue histogram analysis. *Radiology* 2003;227:731–8.
14. de Kieviet JF, Pouwels PJ, Lafeber HN, et al. A crucial role of altered fractional anisotropy in motor problems of very preterm children. *Eur J Paediatr Neurol*; 2013 [Epub ahead of print].
15. Koerte I, Heinen F, Fuchs T, et al. Anisotropy of callosal motor fibers in combination with transcranial magnetic stimulation in the course of motor development. *Invest Radiol* 2009;44:279–84.
16. Wilke M, Staudt M, Juenger H, et al. Somatosensory system in two types of motor reorganization in congenital hemiparesis: topography and function. *Hum Brain Mapp* 2009;30:776–88.

ARTICLE IN PRESS

EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY XXX (2014) 1–7

7

17. Juenger H, de Haan B, Krägeloh-Mann I, Staudt M, Karnath HO. Early determination of somatosensory cortex in the human brain. *Cereb Cortex* 2011;21:1827–31.
18. Juenger H, Grodd W, Krägeloh-Mann I, Staudt M. (Re-) organization of basal ganglia in congenital hemiparesis with ipsilateral cortico-spinal projections. *Neuropediatrics* 2008;39:252–8.
19. Juenger H, Linder-Lucht M, Walther M, et al. Cortical neuromodulation by constraint-induced movement therapy in congenital hemiparesis: an FMRI study. *Neuropediatrics* 2007;38:130–6.
20. Walther M, Juenger H, Kuhnke N, et al. Motor cortex plasticity in ischemic perinatal stroke: a transcranial magnetic stimulation and functional MRI study. *Pediatr Neurol* 2009;41:171–8.
21. Kuhnke N, Juenger H, Walther M, et al. Do patients with congenital hemiparesis and ipsilateral corticospinal projections respond differently to constraint-induced movement therapy? *Dev Med Child Neurol* 2008;50:898–903.
22. Krageloh-Mann I. Imaging of early brain injury and cortical plasticity. *Exp Neurol* 2004;190:84–90.
23. Hofer S, Frahm J. Topography of the human corpus callosum revisited – comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2006;32:989–94.
24. Davatzikos C, Barzi A, Lawrie T, Hoon Jr AH, Melhem ER. Correlation of corpus callosal morphometry with cognitive and motor function in periventricular leukomalacia. *Neuropediatrics* 2003;34:247–52.
25. Hoon Jr AH, Lawrie Jr WT, Melhem ER, et al. Diffusion tensor imaging of periventricular leukomalacia shows affected sensory cortex white matter pathways. *Neurology* 2002;59:752–6.
26. Thomas B, Eyssen M, Peeters R, et al. Quantitative diffusion tensor imaging in cerebral palsy due to periventricular white matter injury. *Brain* 2005;128:2562–77.
27. Song SK, Sun SW, Ju WK, et al. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage* 2003;20:1714–22.
28. Song SK, Yoshino J, Le TQ, et al. Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage* 2005;26:132–40.
29. Staudt M, Braun C, Gerloff C, et al. Developing somatosensory projections bypass periventricular brain lesions. *Neurology* 2006;67:522–5.

Literaturverzeichnis

- 1 Muehlmann, M. et al. [Non-invasive estimation of intracranial pressure : MR-based evaluation in children with hydrocephalus]. *Radiologe* 52, 827-832, doi:10.1007/s00117-012-2326-z (2012).
- 2 Muehlmann, M. et al. Magnetic resonance-based estimation of intracranial pressure correlates with ventriculoperitoneal shunt valve opening pressure setting in children with hydrocephalus. *Invest Radiol* 48, 543-547, doi:10.1097/RLI.0b013e31828ad504 (2013).
- 3 Juenger, H. et al. Microstructure of transcallosal motor fibers reflects type of cortical (re-)organization in congenital hemiparesis. *Eur J Paediatr Neurol* 18, 691-697, doi:10.1016/j.ejpn.2014.05.006 (2014).
- 4 Gherzi-Egea, J. F. et al. Molecular anatomy and functions of the choroidal blood-cerebrospinal fluid barrier in health and disease. *Acta neuropathologica* 135, 337-361, doi:10.1007/s00401-018-1807-1 (2018).
- 5 Düring, M. V., Dermietzel, R. & Drenckhahn, D. in Benninghoff Anatomie Band II Vol. II (ed Drenckhahn D.) 266-283 (2004).
- 6 Sato, O., Takei, F. & Yamada, S. Hydrocephalus: is impaired cerebrospinal fluid circulation only one problem involved? *Childs Nerv Syst* 10, 151-155 (1994).
- 7 Merritt HH, F.-S. F. The cerebro- spinal fluid. 333 (Saunders, 1937).
- 8 Edwards, R. J., Witchell, C. & Pople, I. K. Chronic headaches in adults with spina bifida and associated hydrocephalus. *Eur J Pediatr Surg* 13 Suppl 1, S13-17, doi:10.1055/s-2003-44751 (2003).
- 9 Cardoso, E. R. & Galbraith, S. Posttraumatic hydrocephalus--a retrospective review. *Surg Neurol* 23, 261-264 (1985).
- 10 Aschoff, A., Kremer, P., Hashemi, B. & Kunze, S. The scientific history of hydrocephalus and its treatment. *Neurosurg Rev* 22, 67-93; discussion 94-65 (1999).
- 11 Bruce, D. A. & Weprin, B. The slit ventricle syndrome. *Neurosurg Clin N Am* 12, 709-717, viii (2001).
- 12 Piatt, J. H., Jr. & Garton, H. J. Clinical diagnosis of ventriculoperitoneal shunt failure among children with hydrocephalus. *Pediatr Emerg Care* 24, 201-210, doi:10.1097/PEC.0b013e31816a8d43 (2008).
- 13 Dunn, L. T. Raised intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73 Suppl 1, i23-27 (2002).
- 14 Paulsen, A. H., Lundar, T. & Lindegaard, K. F. Twenty-year outcome in young adults with childhood hydrocephalus: assessment of surgical outcome, work participation, and health-related quality of life. *J Neurosurg Pediatr* 6, 527-535, doi:10.3171/2010.9.PEDS09548 (2010).
- 15 Kandasamy, J., Jenkinson, M. D. & Mallucci, C. L. Contemporary management and recent advances in paediatric hydrocephalus. *BMJ* 343, d4191, doi:10.1136/bmj.d4191 (2011).
- 16 Dandy, W. E. Experimental Hydrocephalus. *Ann Surg* 70, 129-142 (1919).

- 17 Russell, D. Observations on the pathology of hydrocephalus. Vol. 1st 3rd impression, edition vi, 152 p. (H.M.S.O. (London), 1966).
- 18 Oi, S. Hydrocephalus research update--controversies in definition and classification of hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 50, 859-869 (2010).
- 19 Ertl-Wagner, B. Pädiatrische Neuroradiologie. Vol. 1 207 - 222 (Springer, 2007).
- 20 Rekate, H. L. A consensus on the classification of hydrocephalus: its utility in the assessment of abnormalities of cerebrospinal fluid dynamics. *Childs Nerv Syst* 27, 1535-1541, doi:10.1007/s00381-011-1558-y (2011).
- 21 Rekate, H. L. A contemporary definition and classification of hydrocephalus. *Seminars in pediatric neurology* 16, 9-15, doi:10.1016/j.spen.2009.01.002 (2009).
- 22 Kennedy, C. R. et al. Randomized, controlled trial of acetazolamide and furosemide in posthemorrhagic ventricular dilation in infancy: follow-up at 1 year. *Pediatrics* 108, 597-607 (2001).
- 23 Whitelaw, A., Kennedy, C. R. & Brion, L. P. Diuretic therapy for newborn infants with posthemorrhagic ventricular dilatation. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD002270, doi:10.1002/14651858.CD002270 (2001).
- 24 Rutigliano, D. et al. Decompressive craniectomy in pediatric patients with traumatic brain injury with intractable elevated intracranial pressure. *J Pediatr Surg* 41, 83-87; discussion 83-87, doi:10.1016/j.jpedsurg.2005.10.010 (2006).
- 25 Kulkarni, A. V. et al. Endoscopic third ventriculostomy in the treatment of childhood hydrocephalus. *The Journal of pediatrics* 155, 254-259 e251, doi:10.1016/j.jpeds.2009.02.048 (2009).
- 26 Yadav, Y. R., Parihar, V., Pande, S., Namdev, H. & Agarwal, M. Endoscopic third ventriculostomy. *Journal of neurosciences in rural practice* 3, 163-173, doi:10.4103/0976-3147.98222 (2012).
- 27 Jain, H., Natarajan, K. & Sgouros, S. Influence of the shunt type in the difference in reduction of volume between the two lateral ventricles in shunted hydrocephalic children. *Childs Nerv Syst* 21, 552-558, doi:10.1007/s00381-004-1096-y (2005).
- 28 Allin, D. M., Czosnyka, Z. H., Czosnyka, M., Richards, H. K. & Pickard, J. D. In vitro hydrodynamic properties of the Miethke ProGAV hydrocephalus shunt. *Cerebrospinal Fluid Res* 3, 9, doi:10.1186/1743-8454-3-9 (2006).
- 29 Miethke, C. & Schulz, R. proGAV - Instructions for use. (2012).
- 30 Kulkarni, A. V. Quality of life in childhood hydrocephalus: a review. *Childs Nerv Syst* 26, 737-743, doi:10.1007/s00381-010-1131-0 (2010).
- 31 Kulkarni, A. V., Hui, S., Shams, I. & Donnelly, R. Quality of life in obstructive hydrocephalus: endoscopic third ventriculostomy compared to cerebrospinal fluid shunt. *Childs Nerv Syst* 26, 75-79, doi:10.1007/s00381-009-0983-7 (2010).
- 32 Reddy, G. K., Bollam, P., Caldito, G., Guthikonda, B. & Nanda, A. Ventriculoperitoneal Shunt Surgery Outcome in Adult Transition Patients with Pediatric Onset Hydrocephalus. *Neurosurgery*, doi:10.1227/NEU.0b013e318231d551 (2011).

- 33 Garne, E. et al. Congenital hydrocephalus--prevalence, prenatal diagnosis and outcome of pregnancy in four European regions. *Eur J Paediatr Neurol* 14, 150-155, doi:10.1016/j.ejpn.2009.03.005 (2010).
- 34 Jeng, S., Gupta, N., Wrensch, M., Zhao, S. & Wu, Y. W. Prevalence of congenital hydrocephalus in California, 1991-2000. *Pediatr Neurol* 45, 67-71, doi:10.1016/j.pediatrneurol.2011.03.009 (2011).
- 35 Simon, T. D. et al. Hospital care for children with hydrocephalus in the United States: utilization, charges, comorbidities, and deaths. *J Neurosurg Pediatr* 1, 131-137, doi:10.3171/PED/2008/1/2/131 (2008).
- 36 Patwardhan, R. V. & Nanda, A. Implanted ventricular shunts in the United States: the billion-dollar-a-year cost of hydrocephalus treatment. *Neurosurgery* 56, 139-144; discussion 144-135 (2005).
- 37 Jantzen, J. P. Prevention and treatment of intracranial hypertension. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology* 21, 517-538 (2007).
- 38 Lehman, L. B. Intracranial pressure monitoring and treatment: a contemporary view. *Ann Emerg Med* 19, 295-303 (1990).
- 39 Wiegand, C. & Richards, P. Measurement of intracranial pressure in children: a critical review of current methods. *Dev Med Child Neurol* 49, 935-941, doi:10.1111/j.1469-8749.2007.00935.x (2007).
- 40 Alperin, N. J., Lee, S. H., Loth, F., Raksin, P. B. & Lichtor, T. MR-Intracranial pressure (ICP): a method to measure intracranial elastance and pressure noninvasively by means of MR imaging: baboon and human study. *Radiology* 217, 877-885 (2000).
- 41 Miyati, T. et al. Noninvasive MRI assessment of intracranial compliance in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Magn Reson Imaging* 26, 274-278, doi:10.1002/jmri.20999 (2007).
- 42 Marmarou, A., Shulman, K. & LaMorgese, J. Compartmental analysis of compliance and outflow resistance of the cerebrospinal fluid system. *J Neurosurg* 43, 523-534, doi:10.3171/jns.1975.43.5.0523 (1975).
- 43 Glick, R. P. et al. Early experience from the application of a noninvasive magnetic resonance imaging-based measurement of intracranial pressure in hydrocephalus. *Neurosurgery* 59, 1052-1060; discussion 1060-1051, (2006).
- 44 Koerte, I. et al. Inter- and intra-rater reliability of blood and cerebrospinal fluid flow quantification by phase-contrast MRI. *J Magn Reson Imaging* 38, 655-662, doi:10.1002/jmri.24013 (2013).
- 45 Pelc, N. J., Herfkens, R. J., Shimakawa, A. & Enzmann, D. R. Phase contrast cine magnetic resonance imaging. *Magnetic resonance quarterly* 7, 229-254 (1991).
- 46 Nayler, G. L., Firmin, D. N. & Longmore, D. B. Blood flow imaging by cine magnetic resonance. *J Comput Assist Tomogr* 10, 715-722 (1986).
- 47 Dumoulin, C. L. & Hart, H. R., Jr. Magnetic resonance angiography. *Radiology* 161, 717-720, doi:10.1148/radiology.161.3.3786721 (1986).
- 48 Laub, G., Gaa, J., Drobnitzky, M. Techniken der Magnetresonanz-Angiographie. *Electromedica* 66, 62-70 (1998).

- 49 Alperin, N., Sivaramakrishnan, A. & Lichtor, T. Magnetic resonance imaging-based measurements of cerebrospinal fluid and blood flow as indicators of intracranial compliance in patients with Chiari malformation. *J Neurosurg* 103, 46-52, doi:10.3171/jns.2005.103.1.0046 (2005).
- 50 Hahn, E. L. Detection of sea-water motion by nuclear precession. *J Geophys Res* 67, 776-777 (1960).
- 51 Moran, P. R. A flow velocity zeugmatographic interlace for NMR imaging in humans. *Magn Reson Imaging* 1, 197-203 (1982).
- 52 Bryant, D. J., Payne, J. A., Firmin, D. N. & Longmore, D. B. Measurement of flow with NMR imaging using a gradient pulse and phase difference technique. *J Comput Assist Tomogr* 8, 588-593 (1984).
- 53 Dujovny, M. et al. Post-cranioplasty cerebrospinal fluid hydrodynamic changes: magnetic resonance imaging quantitative analysis. *Neurol Res* 19, 311-316 (1997).
- 54 Marmarou, A., Shulman, K. & Rosende, R. M. A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. *J Neurosurg* 48, 332-344, doi:10.3171/jns.1978.48.3.0332 (1978).
- 55 Alperin, N. & Lee, S. H. PUBS: pulsatility-based segmentation of lumens conducting non-steady flow. *Magn Reson Med* 49, 934-944, doi:10.1002/mrm.10455 (2003).
- 56 N, A. From cerebrospinal fluid pulsation to noninvasive intracranial compliance and pressure measured by MRI flow studies. *Current Medical Imaging Reviews* 2, 117-129 (2006).
- 57 Tain, R. W. & Alperin, N. Noninvasive intracranial compliance from MRI-based measurements of transcranial blood and CSF flows: indirect versus direct approach. *IEEE Trans Biomed Eng* 56, 544-551, doi:10.1109/TBME.2008.2006010 (2009).
- 58 Urchuk, S. N. & Plewes, D. B. MR measurements of pulsatile pressure gradients. *J Magn Reson Imaging* 4, 829-836 (1994).
- 59 Tasu, J. P. et al. Estimation of pressure gradients in pulsatile flow from magnetic resonance acceleration measurements. *Magn Reson Med* 44, 66-72 (2000).
- 60 Wahlin, A. et al. Assessment of craniospinal pressure-volume indices. *AJNR Am J Neuroradiol* 31, 1645-1650, (2010).
- 61 Raksin, P. B., Alperin, N., Sivaramakrishnan, A., Surapaneni, S. & Lichtor, T. Noninvasive intracranial compliance and pressure based on dynamic magnetic resonance imaging of blood flow and cerebrospinal fluid flow: review of principles, implementation, and other noninvasive approaches. *Neurosurg Focus* 14, e4 (2003).
- 62 Bland, J. M. & Altman, D. G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1, 307-310 (1986).
- 63 Krageloh-Mann, I. & Cans, C. Cerebral palsy update. *Brain Dev* 31, 537-544, doi:10.1016/j.braindev.2009.03.009 (2009).
- 64 Sellier, E. et al. Trends in prevalence of cerebral palsy in children born with a birthweight of 2,500 g or over in Europe from 1980 to 1998. *European journal of epidemiology* 25, 635-642, doi:10.1007/s10654-010-9474-0 (2010).

- 65 Oskoui, M., Coutinho, F., Dykeman, J., Jette, N. & Pringsheim, T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 55, 509-519, doi:10.1111/dmcn.12080 (2013).
- 66 Bondurant, C. P. & Jimenez, D. F. Epidemiology of cerebrospinal fluid shunting. *Pediatr Neurosurg* 23, 254-258; discussion 259 (1995).
- 67 Kuhnke, N. et al. Do patients with congenital hemiparesis and ipsilateral corticospinal projections respond differently to constraint-induced movement therapy? *Dev Med Child Neurol* 50, 898-903, doi:10.1111/j.1469-8749.2008.03119.x (2008).
- 68 Krageloh-Mann, I. Imaging of early brain injury and cortical plasticity. *Exp Neurol* 190 Suppl 1, S84-90, doi:10.1016/j.expneurol.2004.05.037 (2004).
- 69 Juenger, H. et al. Two types of exercise-induced neuroplasticity in congenital hemiparesis: a transcranial magnetic stimulation, functional MRI, and magnetoencephalography study. *Dev Med Child Neurol* 55, 941-951, doi:10.1111/dmcn.12209 (2013).
- 70 Taub, E. et al. Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 74, 347-354 (1993).
- 71 Koerte, I. K. & Muehlmann, M. in *MRI in Psychiatry* 77-86 (Springer Berlin Heidelberg, 2014).
- 72 Shenton, M. E. et al. A review of magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging findings in mild traumatic brain injury. *Brain Imaging Behav* 6, 137-192, doi:10.1007/s11682-012-9156-5 (2012).
- 73 Basser, P. J., Mattiello, J. & LeBihan, D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B* 103, 247-254 (1994).
- 74 Stejskal EO, T. J. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of time-dependent field gradient. *Journal of Chemical Physics* 42, 288-292. (1965).
- 75 Loeffler W, O. A. Physical principles of NMR tomography. 1, 338-344 (1981).
- 76 Pierpaoli, C., Jezzard, P., Basser, P. J., Barnett, A. & Di Chiro, G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 201, 637-648 (1996).
- 77 Basser, P. J., Mattiello, J. & LeBihan, D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 66, 259-267,(1994).
- 78 Song, S. K. et al. Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage* 17, 1429-1436, doi:S105381190291267X [pii] (2002).
- 79 Jones, D. K., Knosche, T. R. & Turner, R. White matter integrity, fiber count, and other fallacies: The do's and don'ts of diffusion MRI. *Neuroimage* 73, 239-254, doi:10.1016/j.neuroimage.2012.06.081 (2013).
- 80 Smith, S. M. et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 23 Suppl 1, S208-219, doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.051 (2004).
- 81 Fedorov, A. et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging* 30, 1323-1341, doi:10.1016/j.mri.2012.05.001 (2012).

- 82 Pieper S., L. W. E., Schroeder W., Kikinis R. in Proc IEEE Intl Symp on Biomedical Imaging ISBI 2006. 698-701.
- 83 Andersson, J. L. & Sotiropoulos, S. N. Non-parametric representation and prediction of single- and multi-shell diffusion-weighted MRI data using Gaussian processes. *Neuroimage* 122, 166-176, doi:10.1016/j.neuroimage.2015.07.067 (2015).
- 84 Hofer, S. & Frahm, J. Topography of the human corpus callosum revisited--comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 32, 989-994, doi:10.1016/j.neuroimage.2006.05.044 (2006).
- 85 Davatzikos, C., Barzi, A., Lawrie, T., Hoon, A. H., Jr. & Melhem, E. R. Correlation of corpus callosal morphometry with cognitive and motor function in periventricular leukomalacia. *Neuropediatrics* 34, 247-252, doi:10.1055/s-2003-43259 (2003).
- 86 Thomas, B. et al. Quantitative diffusion tensor imaging in cerebral palsy due to periventricular white matter injury. *Brain* 128, 2562-2577, doi:10.1093/brain/awh600 (2005).
- 87 Song, S. K. et al. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage* 20, 1714-1722 (2003).
- 88 Song, S. K. et al. Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage* 26, 132-140, doi:10.1016/j.neuroimage.2005.01.028 (2005).

Eidesstattliche Versicherung

Mühlmann, Marc

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Klinisch-experimentelle, magnetresonanztomographische Parameter zur Einschätzung neurophysiologischer und neuropathologischer Korrelate bei neuropädiatrischen Patienten mit Hydrozephalus und kongenitaler Hemiparese.“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 20.04.2020

Ort, Datum

Mühlmann

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Originalarbeiten

1. Muehlmann M, Steffinger D, Peraud A, Lehner M, Heinen F, Alperin N, Ertl-Wagner B, Koerte IK. Non-invasive estimation of intracranial pressure: MR-based evaluation in children with hydrocephalus. *Der Radiologe*. 9/2012 (IF 2012: 0.468)
2. Muehlmann M*, Koerte IK*, Laubender RP, Steffinger D, Lehner M, Peraud A, Heinen F, Kiefer M, Reiser M, Ertl-Wagner B. Magnetic Resonance Based Estimation of Intracranial Pressure Correlates with Ventriculoperitoneal Shunt Valve Opening Pressure Setting in Children With Hydrocephalus. *Investigative Radiology* 7/2013 (IF 2013: 4.453)
3. Sasaki T, Pasternak O, Mayinger M, Muehlmann M, Savadjiev P, Bouix S, Kubicki M, Fredman E, Dahlben B, Helmer K, Johnson AM, Holmes JD, Forwell LA, Skopelja E, Shenton ME, Echin P, Koerte IK. Changes in white matter microstructure in ice hockey players with a history of concussion: a diffusion tensor imaging study. *Journal of Neurosurgery*, 01/2014 (IF 2014: 3.227)
4. Juenger H, Koerte IK, Muehlmann M, Berweck S, Mall V, Wilke M, Staudt M, Heinen F. Microstructure of transcallosal motor fibers reflects type of cortical (re-)organization in patients with congenital hemiparesis. 5/2014 *EJPN* (IF 2014: 2.301)
5. Koerte IK, Lin AP, Muehlmann M, Merugumala S, Liao H, Starr T, Kaufmann D, Mayinger M, Steffinger D, Fisch B, Karch S, Heinen F, Ertl-Wagner B, Reiser M, Stern RA, Zafonte R, Shenton ME. Altered Neurochemistry in Former Professional Soccer Players without a History of Concussion. *J Neurotrauma*. 2015 Sep (IF 2015: 4.377)
6. Koerte IK, Lin AP, Willems A, Muehlmann M, Hufschmidt J, Coleman MJ, Green I, Liao H, Tate, Wilde EA, Pasternak O, Bouix S, Rathi Y, Bigler ED, Stern RA, Shenton ME. A review of neuroimaging findings in repetitive brain trauma. *Brain Pathol*. 2015 (IF: 5.256)
7. Stamm JM, Koerte IK, Muehlmann M, Pasternak O, Bourlas AP, Baugh CM, Giwerc MY, Zhu A, Coleman MJ, Bouix S, Fritts NG, Martin BM, Chaisson C, McClean MD, Lin AP, Cantu RC, Tripodis Y, Stern RA, Shenton ME. Age at First Exposure to Football Is Associated with Altered Corpus Callosum White Matter Microstructure in Former Professional Football Players. *J Neurotrauma*. 2015 Nov (IF 2015: 4.377)
8. Koerte IK, Willems A, Muehlmann M, Moll K, Cornell S, Pixner S, Steffinger D, Keeser D, Heinen F, Kubicki M, Shenton ME, Ertl-Wagner B, Schulte-Körne G. Mathematical abilities in dyslexic children: a diffusion tensor imaging study. *Brain Imaging Behav*. 2016 Sep (IF 2016: 3.985)
9. Koerte IK, Mayinger M, Muehlmann M, Kaufmann D, Lin AP, Steffinger D, Fisch B, Rauchmann BS, Immler S, Karch S, Heinen FR, Ertl-Wagner B, Reiser M, Stern RA, Zafonte R, Shenton ME. Cortical thinning in former professional soccer players. *Brain Imaging Behav*. 2016 Sep (IF 2016: 3.985)
10. Koerte IK, Hufschmidt J, Muehlmann M, Tripodis Y, Stamm JM, Pasternak O, Giwerc MY, Coleman MJ, Baugh CM, Fritts NG, Heinen F, Lin A, Stern RA, Shenton ME. Cavum Septi Pellucidi in Symptomatic Former Professional Football Players. *J Neurotrauma*. 2016 Feb (IF 2016: 5.19)

11. Hooshmand B, Mangialasche F, Kalpouzos G, Solomon A, Kåreholt I, Smith AD, Refsum H, Wang R, Mühlmann M, Ertl-Wagner B, Laukka EJ, Bäckman L, Fratiglioni L, Kivipelto M. Association of Vitamin B12, Folate, and Sulfur Amino Acids With Brain Magnetic Resonance Imaging Measures in Older Adults: A Longitudinal Population-Based Study. *JAMA Psychiatry*. 2016 Jun (IF 2016: 15.307)
12. Kikinis Z, Muehlmann M, Pasternak O, Peled S, Kulkarni P, Ferris C, Bouix S, Rathi Y, Koerte IK, Pieper S, Yarmarkovich A, Porter CL, Kristal BS, Shenton ME. Diffusion imaging of mild traumatic brain injury in the impact accelerated rodent model: A pilot study. *Brain Inj*. 2017, Epub 2017 Jun 19. (IF 2017: 2.061)
13. Koerte IK, Nichols E, Tripodis Y, Schultz V, Lehner S, Igbinoba R, Chuang AZ, Mayinger M, Klier EM, Muehlmann M, Kaufmann D, Lepage C, Heinen F, Schulte-Körne G, Zafonte R, Shenton ME, Sereno AB. Impaired Cognitive Performance in Youth Athletes Exposed to Repetitive Head Impacts. *J Neurotrauma*. 2017 Aug (IF 2017: 5.02)
14. Mayinger MC, Merchant-Borna K, Hufschmidt J, Muehlmann M, Weir IR, Rauchmann BS, Shenton ME, Koerte IK, Bazarian JJ. White matter alterations in college football players: a longitudinal diffusion tensor imaging study. *Brain Imaging Behav*. 2018 Feb (IF 2017: 3.719)
15. Lepage C*, Muehlmann M*, Tripodis Y, Hufschmidt J, Stamm J, Green K, Wrobel P, Schultz V, Weir I, Alosco ML, Baugh CM, Fritts NG, Martin BM, Chaisson C, Coleman MJ, Lin AP, Pasternak O, Makris N, Stern RA, Shenton ME, Koerte IK. Limbic system structure volumes and associated neurocognitive functioning in former NFL players. *Brain Imaging Behav*. 2018 May 19. (IF 2017: 3.719)

Buchkapitel

1. Inga K. Koerte, Marc Muehlmann. Diffusion Tensor Imaging. MRI in Psychiatry Springer Verlag 2013, Eds. C. Mulert, M.E. Shenton
2. Inga K. Koerte, Alexander Lin, Marc Muehlmann, Boris-Stephan Rauchmann, Kyle Cooper, Michael Mayinger, Robert A. Stern, and Martha E. Shenton. Post-Traumatic Cognitive Disorders. Imaging of Neurodegenerative Disorders, Thieme Verlag 2014, Editor: Sangam Kanekar, MD
3. Inga K Koerte, Jakob Hufschmidt, Marc Muehlmann, Alexander P Lin, Martha E Shenton. Translational Research in Traumatic Brain Injury, CRC Press 2015, Pages 277-298 Editor: D Laskowitz, G Grant
4. Koerte IK, Hufschmidt J, Muehlmann M, Lin AP, Shenton ME Advanced Neuroimaging of Mild Traumatic Brain Injury. In: Laskowitz D, Grant G, editors. Translational Research in Traumatic Brain Injury. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor and Francis Group; 2016. Chapter 13

Abstracts:

1. Muehlmann M, Koerte IK, Lehner M, Peraud A, Steffinger D, Laubender R, Reiser M, Alperin N, Ertl-Wagner B Correlation of MR-Based Intracranial Pressure and Shunt-Adjustment in Patients with Hydrocephalus. ECR 3/2012 (electronic poster presentation)

2. Alperin N, Muehlmann M, Koerte IK, Lehner M, Peraud A, Ertl-Wagner B. Different Shunt types and settings, a comparison using non-invasive MRI approach. ISMRM 5/2012 (scientific poster presentation)
3. Muehlmann M, Koerte I, Steffinger D, Peraud A, Lehner M, Reiser M, Alperin N, Ertl-Wagner B Nicht invasive, MR gestützte Untersuchung der in-vivo Shuntfunktion in Kindern und Jugendlichen mit Hydrozephalus. GNP 5/2012 (oral presentation)
4. Muehlmann M, Koerte I, Lehner M, Peraud A, Steffinger D, Laubender R, Reiser M, Alperin N, Ertl-Wagner B MR-based Intracranial Pressure Quantitation is Related to VP-Shunt Valve Setting in Patients with Hydrocephalus. RSNA 11/2012 (electronic presentation)
5. Kaufmann D, Koerte I, Muehlmann M, Hartl E, Reiser M, Makris N, Rath Y, Shenton M, Ertl-Wagner B White matter integrity of motor tracts in professional musicians and soccer players, ECR 3/2013 (electronic poster presentation)
6. Mayinger M, Koerte I, Muehlmann M, Kaufmann D, Purohit M, Steffinger D, Eckbo R, Rath Y, Bouix S, Pasternak O, Reiser M, Zafonte R, Stern R, Ertl-Wagner B, Kubicki M, Shenton M White matter integrity in professional soccer players without symptomatic concussion. Harvard Psychiatry Research Day, Mysell 4/2013 (scientific poster presentation)
7. Juenger H, Koerte IK, Muehlmann M, Berweck S, Mall V, Wilke M, Staudt M, Heinen F Transcallosale Konnektivität bei kongenitaler Hemiparese. GNP 5/2013 (oral presentation)
8. Kikinis Z, Porter CL, Pasternak O, Muehlmann M, Rath Y, Koerte IK, Peled S, Ferris C, Kristal BS, Shenton ME, Improving Imaging of Diffuse Axonal Injury in Traumatic Brain Injury. Military Health System Research Symposium (MHSRS), Department of Defense, USA, 8/2014
9. Green I, Muehlmann M, Willems A, Tobyn S, Cornell S, Keeser D, Steffinger D, Heinen F, Ertl-Wagner B, Schulte-Körne G, Shenton ME, Koerte IK A Study of Resting and Reading: Investigating the Neural Signature of Developmental Dyslexia through Resting-State fMRI Analysis– Poster, Award of Excellence, NCRC, Boston, 02/2015
10. Muehlmann M, Willems A, Moll K, Cornell S, Green I, Rath Y, Steffinger D, Makris N, Heinen F, Pasternak O, Ertl-Wagner B, Shenton ME, Schulte-Körne G, Koerte IK Rechnerische Fähigkeiten bei Grundschulkindern: Untersuchung der mikrostrukturellen Korrelate mittels Diffusionstensor-Magnetresonanztomographie. XXXIV. DGKJP-Kongress 2015, München, 3/2015
11. Koerte IK, Willems A, Muehlmann M, Moll K, Cornell S, Green I, Rath Y, Steffinger D, Makris N, Heinen F, Pasternak O, Ertl-Wagner B, Shenton ME, Schulte-Körne G, Rechnerische Fähigkeiten bei Kindern mit einer Lese-Rechtschreibstörung: eine Untersuchung mittels Diffusionstensor-Magnetresonanztomographie, XXXIV. DGKJP-Kongress 2015, München, 3/2015
12. Mayinger M, Muehlmann M, Kaufmann D, Purohit M, Steffinger D, Eckbo R, Rath Y, Bouix S, Pasternak O, Reiser M, Zafonte R, Heinen F, Stern R, Ertl-Wagner B, Kubicki M, Shenton M, Koerte IK Beschaffenheit der weißen Gehirns substanz bei jugendlichen, professionellen Fußballspielern ohne symptomatische Gehirnerschütterung, XXXIV. DGKJP, Munich, 03/2015

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den zahlreichen Unterstützern bedanken, die mich während der Durchführung der vorliegenden Projekte, dem Verfassen der wissenschaftlichen Veröffentlichungen und schließlich bei der Anfertigung der Dissertationsschrift unterstützt und motiviert haben.

An erster Stelle gilt mein Dank Frau Prof. Dr. Ertl-Wagner, die mich stets mit Klarheit sowie größter Um- und Übersicht durch meine ersten (und späteren) wissenschaftlichen Gehversuche begleitet hat und für mich sowohl wissenschaftlich als auch beruflich ein wahrer Leuchtturm der Orientierung und sicherer Hafen der Unterstützung geworden ist.

Ganz besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Inga Körte, die mit klarer Struktur, wissenschaftlicher Expertise und Hilfsbereitschaft in professionellen wie in privaten Angelegenheiten jederzeit mit Rat und Tat zu meiner Seite stand.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Wegbegleitern David Kaufmann, Michael Mayinger, Johanna Seitz, Jakob und Anna Hufschmid und bei Ricarda von Kruechten, ihr seid neben den wissenschaftlichen Debatten und Ideen im Team zwischen München und Boston zu Freunden geworden.

Meinen Freunden Christian Zachoval, Andreas Minning und Florian Plenagel danke ich besonders für den starken Rückhalt über die Dauer unseres gesamten Studiums.

Ein besonderer Dank gilt allen Teilnehmern und Teilnehmerinnen der Studien, ohne die keines der Projekte hätte entstehen können.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern Andreas und Gudrun bedanken, die Studium und Wissenschaft wann immer möglich unterstützt haben und in freudigen wie in anspruchsvollen Zeiten jederzeit, mit ihrer Lebenserfahrung als Ratgeber und mit ihrer Liebe als Rückhalt, für mich da waren.

Marc Mühlmann 20.04.2020