

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen

Inaugural-Dissertation

**Intrakranieller Druck, Autoregulation und zerebrale
Perfusion bei Säuglingen mit nicht-syndromalen
Kraniosynostosen zum Zeitpunkt der ersten
Korrekturoperation**

**zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

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

vorgelegt von

Hurth, Helene Verena

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Schuhmann
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Krumbholz

Tag der Disputation: 04.06.2020

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
TABELLENVERZEICHNIS	9
1 EINLEITUNG.....	10
1.1 Entwicklung und Wachstum des Neurokraniums.....	10
1.2 Kraniosynostosen	11
1.2.1 Krankheitsbild	11
1.2.2 Therapie.....	13
1.2.3 Auswirkungen und Spätfolgen von Kraniosynostosen	15
1.3 Intrakranieller Druck, zerebrale Perfusion und zerebrale Autoregulation.....	19
1.4 Studienziel	22
2 MATERIAL UND METHODEN	24
2.1 Studiendesign	24
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	25
2.3 Studienablauf und Untersuchungsmethoden	26
2.4 Ethik.....	30
2.5 Datenauswertung und Statistik	31
3 ERGEBNISSE	33
3.1 Beschreibung der Studienpopulation	33
3.2 Vergleich der anästhesiologischen Parameter.....	36
3.3 Intrakranielle Druckmessung	38
3.4 Zerebrale Autoregulation	43
3.5 Zerebrale Perfusion	47
4 DISKUSSION	56
4.1 Allgemeine Merkmale	56
4.2 Intrakranielle Druckmessung	57
4.3 Zerebrale Autoregulation	62
4.4 Zerebrale Perfusion	63
5 ZUSAMMENFASSUNG	67
6 LITERATURVERZEICHNIS	69

7	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL.....	77
8	VERÖFFENTLICHUNGEN	78

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABP.....	Mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]
acDO ₂	Differenz aus CaO ₂ und CcvO ₂ [ml/dl] (= CaO ₂ – CcvO ₂)
[au].....	arbitrary units
BGA.....	Blutgasanalyse
Bsp.....	Beispiel
Bzw.....	Beziehungsweise
CaO ₂	Arterieller Sauerstoffgehalt [ml/dl] (= sO ₂ /100 * Hb * 1,36 + PaO ₂ * 0,0034)
CCT.....	Kranielle Computertomographie
CcvO ₂	Zerebral-venöser Sauerstoffgehalt [ml/dl] (= cSO ₂ /100 * Hb * 1,36)
cFlow.....	relativer zerebraler Blutfluss (Mikroperfusion) [au]
cFTOE	zerebrale fraktionale Sauerstoffextraktionsrate (= {SaO ₂ -cSO ₂ } / SaO ₂)
CMRT.....	Kranielle Magnetresonanztomographie
CPP.....	Zerebraler Perfusionsdruck
cSO ₂	zerebrale kapillär-venöse Sauerstoffsättigung [%]
cVelo.....	relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit [au]
FGFR.....	Fibroblast growth factor receptor (<i>FGFR1</i> : OMIM 136350, <i>FGFR2</i> : OMIM 176943, <i>FGFR3</i> : OMIM 134934)
Hb.....	Hämoglobin
ICP.....	Intrakranieller Druck (intracranial pressure) = „Hirndruck“
IQ.....	Intelligenzquotient
M.....	Mittelwert
mmHg.....	Millimeter Quecksilbersäule
99mTc-ECD-SPECT.....	Technetium-99m-Bicisate (Ethylcystein-dimer, ECD)- Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie

NIRS.....	Nahinfrarotspektroskopie
OP.....	Operation
paCO ₂	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck [mmHg]
paO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck [mmHg]
PEEP.....	Positiver endexpiratorischer Druck
Q.....	Quartile
rHb.....	relative regionale Hämoglobinmenge [au]
SD.....	Standardabweichung (standard deviation)
sO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung [%]
TWIST.....	twist-family basic helix-loop-helix transcription factor (<i>TWIST 1</i> : OMIM 601622, <i>TWIST 2</i> : OMIM 607556)
vs.....	versus
z.B.....	zum Beispiel
Δ.....	Delta

Anerkannte Größen- und Gewichtseinheiten des metrischen Einheitensystems wurden nicht separat aufgeführt.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: Schädel eines Neugeborenen.....	10
ABBILDUNG 2: Kraniosynostosetypen.....	13
ABBILDUNG 3: Perioperative Patientenlagerung in der Kinderkopfschale	27
ABBILDUNG 4: a. Epidurale ICP-Sonde, b. Laser-Doppler-Spektroskopie- und Weißlichtspektrometrie-Sonde; im Größenvergleich mit einer 1-Euro-Münze ..	28
ABBILDUNG 5: Intraoperative Positionierung der epiduralen ICP-Sonde zum Zeitpunkt der ersten Messung	28
ABBILDUNG 6: Geschlechterverteilung in Abhängigkeit von der betroffenen Schädelnaht	33
ABBILDUNG 7: Anzahl der inkludierten Patienten in Abhängigkeit vom Synostosetyp.....	34
ABBILDUNG 8: Anzahl der inkludierten Patienten mit Synostose einer langen bzw. einer kurzen Schädelnaht	35
ABBILDUNG 9: Boxplot in logarithmischer Darstellung zur Veranschaulichung von ABP, Hb, sO ₂ , paCO ₂ und paO ₂ während der 1. und 2. intraoperativen ICP- und Perfusionsmessung in der gesamten Studienpopulation.....	37
ABBILDUNG 10: Boxplot zur Darstellung der ICP-Werte während der 1. sowie der 2. Messung in der gesamten Studienpopulation	38
ABBILDUNG 11: Boxplot zur Darstellung der ICP-Werte zum Zeitpunkt der 1. und 2. Messung unterteilt nach Synostosetyp	39
ABBILDUNG 12: Boxplot zur Darstellung der ICP-Werte zum Zeitpunkt der 1. und 2. Messung bei Kindern mit isolierter Synostose einer kurzen Naht im Vergleich zu Kindern mit Beteiligung einer langen Naht.....	40
ABBILDUNG 13: Häufigkeit gemessener ICP-Werte < 10 mmHg, zwischen 10 und 15 mmHg oder > 15 mmHg während der 1. Messung in Abhängigkeit vom Synostosetyp.....	42

ABBILDUNG 14: Häufigkeit gemessener ICP-Werte < 10 mmHg, zwischen 10 und 15 mmHg oder > 15 mmHg während der 2. Messung in Abhängigkeit vom Synostosetyp.....	42
ABBILDUNG 15: Pathologischer Verlauf.....	43
ABBILDUNG 16: Normaler Verlauf.....	43
ABBILDUNG 17: PRx-Werte vor Dekompression bei Kindern mit einem sicher normalen, grenzwertigen oder sicher pathologisch erhöhten ICP	44
ABBILDUNG 18: Häufigkeit gemessener ICP-Werte \leq 12 mmHg oder > 12 mmHg während der 1. Messung in Abhängigkeit vom Synostosetyp	45
ABBILDUNG 19: Boxplot zur Veranschaulichung der Verteilung der PRx-Werte vor Dekompression unterteilt in Gruppen von Kindern mit ICP \leq 12 mmHg vs. > 12 mmHg.....	46
ABBILDUNG 20: Boxplot zur Darstellung der zerebralen Perfusiosparameter zum Zeitpunkt der 1. und der 2. Messung unterteilt in Gruppen von Kindern mit ICP \leq 12 mmHg vs. > 12 mmHg zum Zeitpunkt der ersten Messung.....	50
ABBILDUNG 21: Darstellung der Gewebemetabolismusparameter zum Zeitpunkt der 1. und der 2. Messung in den Gruppen von Kindern mit ICP-Werten von \leq 12 mmHg bzw. > 12 mmHg.	53

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: Vergleich der BGA-Parameter zwischen Kindern mit Synostose einer kurzen und der langen Naht	37
TABELLE 2: Mittelwerte \pm Standardabweichung der ICP-Werte während der 1. und 2. Messung unterteilt nach Synostosetyp. Vergleich der Mittelwerte von 1. und 2. Messung.....	39
TABELLE 3: Mittelwerte \pm Standardabweichung der Perfusionsparameter für beide Messungen unterteilt in Gruppen von Kindern mit kurzer vs. langer Nahtsynostose (A) und mit ICP \leq 12 mmHg vs. $>$ 12 mmHg zum Zeitpunkt der ersten Messung (B)	48
TABELLE 4: Mittelwerte \pm Standardabweichung der Δ Perfusionsparameter unterteilt in Gruppen von Kindern mit kurzer vs. langer Nahtsynostose (A) und ICP \leq 12 mmHg vs. $>$ 12 mmHg zum Zeitpunkt der ersten Messung (B)	51
TABELLE 5: Mittelwerte \pm Standardabweichung der Gewebemetabolismusparameter während der 1. und 2. Messung.....	52
TABELLE 6: Patienteneigenschaften und Messdaten aller untersuchten Kinder einzeln sowie Mittelwerte \pm Standardabweichung der Gruppen abhängig vom Synostosetyp.....	54

1 EINLEITUNG

1.1 ENTWICKLUNG UND WACHSTUM DES NEUROKRANIUMS

Während der Embryonalphase, in den ersten 8 Wochen der Schwangerschaft, entsteht das Neurokranium aus mesenchymalen Zellen (Jin et al., 2016). Während im Rahmen der weiteren Entwicklung die Schädelbasis der chondralen Ossifikation unterliegt, entstehen die paarig angelegten Anteile der Ossa frontalia, parietalia, temporalia sowie das Os occipitale, welche später die Kalotte bilden, überwiegend durch desmale Ossifikation (Jin et al., 2016; Schünke et al., 2006). Bei der Geburt sind die platten Knochen durch bindegewebige Suturen locker verbunden. Zusätzlich bestehen größere Knochenlücken, die Fontanellen, wodurch einerseits eine Anpassung an den Geburtskanal und andererseits ein rasches Schädelwachstum in Anpassung an das schnelle Hirnwachstum in der ersten Lebensphase gewährleistet wird (Levi et al., 2012). Dieses Wachstum findet überwiegend im Bereich der Schädelnähte durch Proliferation der Osteoblasten und gleichzeitiges Remodelling der Osteoklasten bei perpendikulärem Wachstum des Gehirns statt (Jin et al., 2016; Morriss-Kay and Wilkie, 2005).

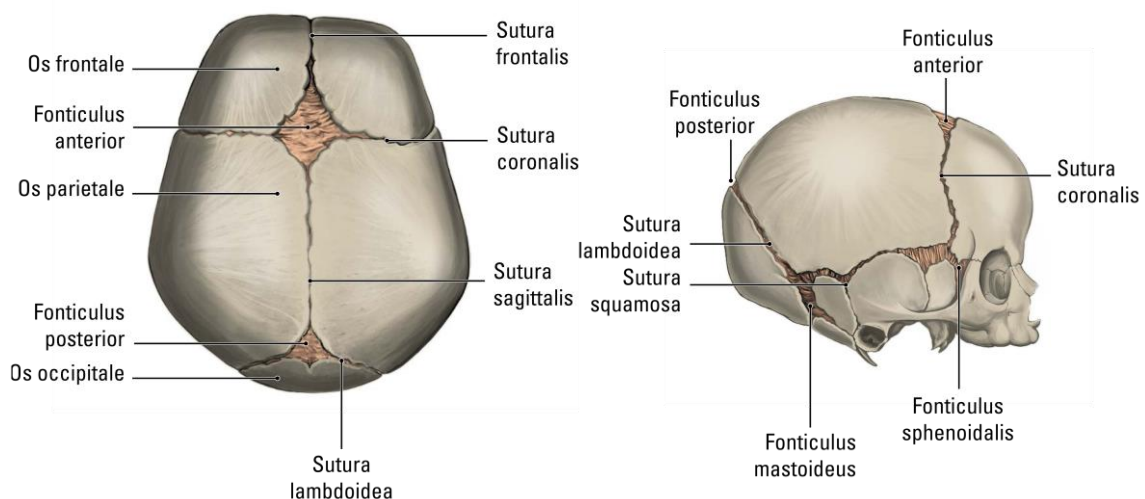


Abbildung 1: Schädel eines Neugeborenen: Ansicht von oben und von der Seite (Fragensammlung Anatomie, 2018, "MEDI-LEARN - Skriptenreihe Bildarchiv," n.d.).

Anders als bei eigentlichen intrinsischen „Wachstumszentren“, beispielsweise bei Röhrenknochen, kommt es im Bereich der Schädelnähte nur dann zu einem Kalottenwachstum, wenn ein zusätzlicher Stimulus vorhanden ist. Dieser Stimulus geht vom wachsenden Gehirn sowie von Signalen der unter der Naht liegenden Dura mater aus und wird über Transkriptions- und Wachstumsfaktoren sowie deren Rezeptoren vermittelt (Opperman, 2000).

Die erste Naht, die beim Menschen verknöchert, ist die Sutura frontalis (= Frontal- oder Metopicanahnt) ab einem Alter von ca. 18 Monaten (Morriss-Kay and Wilkie, 2005). Die Suturæ sagittalis (= Sagittalnaht), coronales (= Koronarnähte) und lambdoideae (= Lambdanähte) hingegen fusionieren beim gesunden Menschen erst im Erwachsenenalter, mit Beginn etwa ab dem 20. Lebensjahr (Morriss-Kay and Wilkie, 2005; Schünke et al., 2006).

Das Gehirnvolumen eines gesunden Neugeborenen beträgt zum Zeitpunkt der Geburt etwa 40 % des endgültigen Volumens eines Erwachsenen. Bis zum vollendeten 3. Lebensjahr nimmt dieses auf 80 % zu, bis zum 7. Lebensjahr auf 90 % des definitiven Volumens (Levi et al., 2012; Stiles and Jernigan, 2010).

1.2 KRANIOSYNOSTOSEN

1.2.1 Krankheitsbild

Kommt es zu einer frühzeitigen Verknöcherung einer oder mehrerer Schädelnähte, spricht man von einer Kraniosynostose. Dabei werden isolierte Synostosen von syndromalen Krankheitsformen mit mehreren betroffenen Schädelnähten unterschieden. Des Weiteren sind sekundäre Formen der Kraniosynostose bekannt, welche in Folge von endokrinologischen, hämatologischen oder metabolischen Störungen auftreten können oder sekundär bei Fehlbildungen vorkommen (Moore and Newell, 2005).

Bei ca. 15 % der Patienten liegt eine syndromale Form vor. Dabei sind mittlerweile über 180 verschiedene Formen bekannt. Häufige Syndrome sind beispielsweise das Crouzon-, Muenke-, Pfeiffer-, Apert- und das Saethre-Chozen-Syndrom. Begleitend treten hier Fehlbildungen des Mittelgesichts, der

Akren oder auch innerer Organe auf. Für einige dieser Syndrome konnten bereits spezifische Genmutationen beispielsweise von *FGFR1-3* bzw. *TWIST1* und 2 identifiziert werden (Boyadjiev, 2007; Melville et al., 2010).

Etwa 85 % aller Kraniosynostosen treten in primärer, nicht-syndromaler Form auf. Die häufigste Form stellt dabei die isolierte Sagittalnahtsynostose mit einer Inzidenz von 1,8 - 2,5/10.000 Lebendgeburten dar (Kabbani and Raghuvver, 2004; Massimi et al., 2012; Ursitti et al., 2011). Dieser entsprechen über die Hälfte aller Synostose-Fälle, gefolgt von Synostosen der Koronarnaht mit ca. 20 - 30 %, der Frontalnaht mit 10-14 %, der Lambdanaht mit nur 3 % und multiplen Synostosen mit ca. 5 % (Boyadjiev, 2007; Kabbani and Raghuvver, 2004). Assoziierte Fehlbildungen werden auch hier in einigen Fällen berichtet. Beispielsweise ist ein gemeinsames Auftreten von nicht-syndromalen Metopica- bzw. auch 2-Nahtsynostosen und Chiari-I-Malformationen möglich (Boyadjiev, 2007).

Insgesamt wird bei ca. 8 % der nicht-syndromalen Synostosen eine familiäre Form angenommen. Auch hier wurden bereits Genmutationen mit überwiegend autosomal-dominantem Erbgang identifiziert. Gleichzeitig gibt es bei der Entstehung einer Synostose Hinweise für begünstigend wirkende Umweltfaktoren wie eine intrauterine Einengung des Kopfes, Fortgeschrittenes väterliches Alter, Nikotinabusus der Mutter oder Valproat-Einnahme der Mutter während der Schwangerschaft. Die Verteilung dieser assoziierten Risikofaktoren, die Geschlechterprädominanz wie auch identifizierte Genmutationen unterscheiden sich abhängig von der betroffenen Sutur, sodass angenommen wird, dass jede Synostoseform ein eigenständiges Krankheitsbild darstellt (Boyadjiev, 2007; Moore and Newell, 2005).

Durch die zugrundeliegende frühzeitige Verknöcherung einer oder mehrerer Nähte bei gleichzeitig vorhandenem perpendikulärem Wachstum des Gehirns kommt es zu einem kompensatorisch erhöhten Wachstum im Bereich der offenen Nähte und folglich zu der typischen, dysmorphen Schädelform (Opperman, 2000).

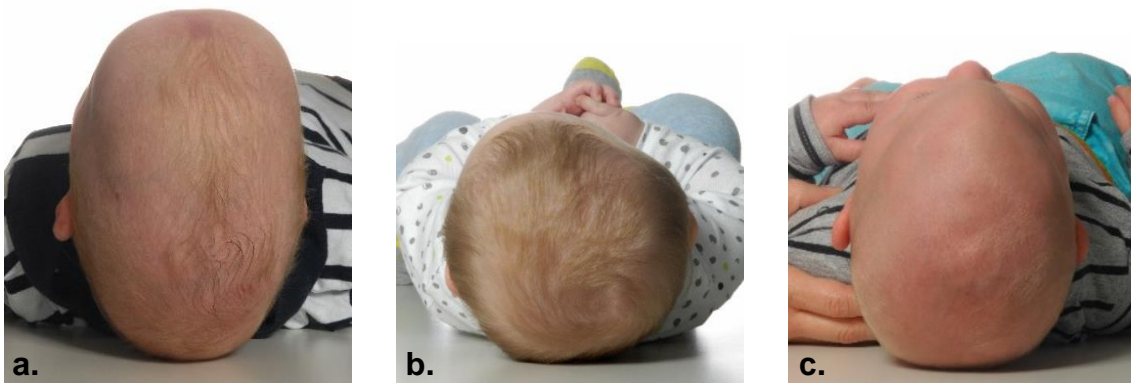


Abbildung 2: Kraniosynostosetypen: a. Scaphocephalus bei Sagittalnahtsynostose, b. anteriorer Plagiocephalus bei unilateraler Koronarnahtsynostose, c. Trigenocephalus bei Metopicanahhtsynostose (Bildmaterial aus der Datenbank des Universitätsklinikums Tübingen). Nicht abgebildet ist die Lambdanahtsynostose, welche zu einem posterioren Plagiocephalus führt. Wesentlich häufiger tritt der nicht zu verwechselnde Lage-Plagiocephalus auf, welcher durch eine einseitige Kopflage bei Säuglingen entsteht und in der Regel keiner Operationsindikation unterliegt (Garza and Khosla, 2012; Levi et al., 2012).

1.2.2 Therapie

Obwohl eine bereits intrauterin vorliegende Nahtverknöcherung postuliert wird, scheint die pränatale Sonographie eine sehr niedrige Sensitivität zur frühzeitigen Diagnosestellung dieses Krankheitsbildes aufzuweisen, sodass diese für gewöhnlich erst im Laufe des ersten Lebensjahres bzw. der ersten 6 Lebensmonate erfolgt (Massimi et al., 2012).

Die heute etablierte Therapie ist die operative Korrektur der Schädelform, die je nach Form der Synostose unterschiedlicher Art ist. Abhängig von der Ausprägung der Deformation und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung ist eine individuelle Anpassung des operativen Verfahrens unabdinglich (Moore and Newell, 2005).

Bei Sagittalnahtsynostosen wird in der Regel über einen koronaren Hautschnitt eine biparietale Kraniektomie inklusive der verschlossenen Sagittalnaht, je nach

Technik mit oder ohne Einbeziehen der angrenzenden Koronar- und Lambdanähte durchgeführt. Zur Ermöglichung einer lateralen Expansion der schmalen Kopfform erfolgen zusätzlich sogenannte Barrel-Staff-Osteotomien im Bereich der temporoparietalen Knochen beidseits. Der Eingriff erfolgt in der Regel um den 6. Lebensmonat (Moore and Newell, 2005; Panchal and Uttchin, 2003). Bei älteren Kindern sollte nach der Remodellierung eine Repositionierung des parietalen Knochens auf der Dura erfolgen (Weinzweig et al., 2002). Lediglich im Falle einer sehr frühen Diagnosestellung und Operation vor dem 4. Lebensmonat kann auch ein weniger umfangreicher Eingriff im Sinne einer medialen Strip-Kraniektomie mit lateralen Entlastungsosteotomien erfolgen. Um hiermit ein gutes kosmetisches Ergebnis zu erzielen ist im Anschluss eine Helmtherapie über 6 bis 8 Monate erforderlich (Jimenez and Barone, 2012; Panchal and Uttchin, 2003; Shah et al., 2011). Retrospektive Analysen zeigten jedoch zum Teil, dass, selbst bei frühzeitiger Therapie, die limitierte Operationsmethode seltener zu einem Erreichen eines normalen kraniellen Index führte als die konventionelle Methode (Garza and Khosla, 2012; Panchal and Uttchin, 2003).

Alle anderen Monosynostosen werden gewöhnlich um den 10. - 12. Lebensmonat korrigiert. Für die Wahl des OP-Zeitpunktes wird eine Nutzen-Risiko-Abwägung zwischen höherem Gesamtblutvolumen bei höherem Blutverlust während der OP, mit der Zeit zunehmender Schädeldeformierung sowie notwendiger Kalottendicke (um die Form der Korrektur zu halten) und Operationsrisiko bei zu spätem Operationszeitpunkt vorgenommen (Cedzich and Farmand, 2003; Massimi et al., 2012; Persing, 2008). Sowohl bei Metopica- als auch bei Koronarnahtsynostosen spielen die Deformierung und Asymmetrie der Orbitae eine wichtige Rolle. Bei beiden Synostoseformen ist in der Regel ein frontoorbitales (= frontobasales) Advancement neben dem Remodelling der Stirnpartie erforderlich. Dabei erfolgt eine Osteotomie der lateralen Orbitawand und des Orbitadaches mit Refixation in korrigierter Position. Die ossa frontalia werden ebenfalls unter Einbeziehen der jeweils betroffenen Naht korrigiert repositioniert. Ergänzend können dabei radiäre Barrel-Staffes angebracht

werden oder die Knochenfragmente gedreht wieder eingesetzt werden (Garza and Khosla, 2012; Moore and Newell, 2005).

Therapieindikation

Trotz allgemeiner Anerkennung der operativen Korrektur als Therapie der Wahl bei allen Kraniosynostoseformen, ist die Indikationsstellung, insbesondere bei Monosynostosen, nicht allgemein uniform und unwidersprochen und hängt von vielen Faktoren, unter anderem vom Ausprägungsgrad der Schädeldeformität ab. Bei syndromalen Formen bzw. dem Verschluss mehrerer Nähte hingegen ist die Indikation klarer, da kombinierte Synostosen mehrerer Schädelnähte und somit schwerwiegendere Kraniosynostosen nachgewiesenermaßen bereits frühzeitig zu einer deutlichen Wachstumsbehinderung des Gehirns mit erhöhtem intrakraniellen Druck (ICP) und dessen neurokognitiven und ophthalmologischen Folgen führen (Hayward and Gonzalez, 2005; Tamburrini et al., 2005, 2012). Als zusätzlicher Faktor dürfte dabei auch eine im Rahmen des jeweiligen Syndroms mitspielende venöse Abflussstauung (durch Verengung der Foramina jugularia im Bereich der Schädelbasis), weitergehend verstärkt durch einen erhöhten Atemwegwiderstand bei Multisystemfehlbildungen, beteiligt sein, sodass die anteriore oder posteriore Erweiterungskranioplastik die einzige und oft lebensnotwendige Therapieoption darstellt (Jeevan et al., 2008; Tamburrini et al., 2012; Taylor et al., 2001). Während diese Patienten häufig bereits frühzeitig klinisch symptomatisch werden, stehen bei einfachen Monosynostosen meist kosmetische Aspekte und die psychologischen Folgen einer abnormen Kopfform im Vordergrund (Cedzich and Farmand, 2003; Massimi et al., 2012).

1.2.3 Auswirkungen und Spätfolgen von Kraniosynostosen

Kognitive Funktionen

Obwohl die meisten Studien einen normalen IQ und eine unauffällige psychomotorische Entwicklung in den ersten Lebensjahren postulieren (Kapp-Simon et al., 1993; Kapp-Simon, 1998), gibt es Hinweise darauf, dass auch Kinder mit isolierten Synostosen einer einzelnen Schädelnaht, sogenannten

Monosynostosen, eine erhöhte Inzidenz von Entwicklungsverzögerungen aufweisen (Kapp-Simon, 1998). Eine Langzeit-Follow-up-Studie an Patienten mit einer isolierten Sagittalnahtsynostose und nur limitiert durchgeführter Stripkraniektomie stellte bei 50 % der Kinder im Alter zwischen 10 und 16 Jahren eine Leseschwäche fest. Diese Inzidenz war im Vergleich zur gesunden Bevölkerung (5 %) deutlich erhöht (Magge et al., 2002).

Eine weitere Untersuchung zeigte, dass sich die neurokognitive Entwicklung durch einen operativen Eingriff nicht positiv beeinflussen lies. Allerdings war hier insbesondere der Ausgangsstatus vor Operation entscheidend für das Outcome (Arnaud et al., 1995). Passend dazu gibt es Hinweise dafür, dass sich eine frühzeitige Operation positiv auf die neurokognitive Entwicklung auswirken soll, da Kinder, die zu einem späteren Zeitpunkt operiert wurden, in einem höheren Ausmaß kognitive Einschränkungen aufwiesen (Bellew et al., 2019; Mandela et al., 2019; Speltz, 2004).

Des Weiteren wurde in einer Studie, welche prä- und postoperativ die mentale und motorische Funktion von Säuglingen zwischen 2,5 und 10 Monaten untersuchte, eine leichte Einschränkung beider Säulen festgestellt. Im Gegensatz zum mentalen Status zeigten hier die Motorfunktionen postoperativ eine Verbesserung (Cohen et al., 2004).

Intrakranielle Druckerhöhung?

Das Vorliegen einer intrakraniellen Druckerhöhung (ICP-Erhöhung) bei isolierten, nicht-syndromalen Synostosen wird vielfach diskutiert, aber, insbesondere als klinisch signifikanter Einflussfaktor, nicht allgemein akzeptiert (Eide et al., 2002; Kabbani and Raghuvver, 2004; Renier et al., 1982; Tamburrini et al., 2005; Thompson et al., 1995a, 1995b; Wall et al., 2014). So basiert die Entscheidung zur Korrektur einer isolierten Kraniosynostose heutzutage in der Regel nicht auf der Annahme eines signifikant erhöhten ICP bzw. einer präoperativen ICP-Messung. Ausnahmen stellen eine Arbeit aus Norwegen sowie eine aktuellere Publikation aus England dar (Eide et al., 2002; Wall et al., 2014). Diese Unsicherheiten führen insbesondere bei der korrekten Beratung der Eltern

bezüglich der Notwendigkeit der operativen Therapie häufig zu Diskrepanzen zwischen einzelnen Institutionen.

In wenigen prospektiven Studien wurden invasive Messtechniken zur Aufzeichnung des ICP bei Kindern mit unterschiedlichen Formen von Kraniosynostosen angewandt.

Thomson et al. stellten erhöhte ICP-Werte bei 24 % der nicht-syndromalen und 52,8 % der syndromalen Kraniosynostoseformen mithilfe subduraler Langzeitmessungen fest. Bei Untersuchung nur jener Kinder mit Monosynostosen ergaben sich erhöhte ICP-Werte in 17 % der Fälle. Dabei waren insbesondere jene mit frühzeitiger Ossifikation einer Naht der Mittellinie betroffen (Thompson et al., 1995b, 1995a).

In einer anderen Studie ergaben sich bei 14 % der Patienten mit einfacher Kraniosynostose eindeutig erhöhte durchschnittliche Druckwerte mithilfe epiduraler ICP-Messungen (Renier et al., 1982), während Eide et al. bei 26,4 % aller untersuchten Kraniosynostosepatienten (einfache und kombinierte Formen) mittlere ICP-Werte über 15 mmHg mittels intraparenchymaler Messung feststellten (Eide et al., 2002).

In allen genannten Studien wurden der durchschnittliche ICP sowie Plateau-Wellen analysiert. Die Messungen wurden jeweils als Übernachtmessungen durchgeführt und pathologisch erhöhte ICP-Werte über 15 mmHg, Borderline-Werte zwischen 10 und 15 mmHg und Normalwerte unter 10 mmHg definiert (Eide et al., 2002; Renier et al., 1982; Thompson et al., 1995b, 1995a).

In den Auswertungen wurde jeweils zwischen einfacher oder syndromaler Krankheitsform unterschieden, jedoch nicht immer Bezug auf die einzelnen Synostosesubtypen genommen. Auch die bisher sehr begrenzte Anzahl untersuchter Fälle und die Inhomogenität der Studienpopulationen bezüglich Alter und Therapiezeitpunkt erschweren eine wegweisende Aussage.

In einer aktuellen Arbeit wurden präoperative intraparenchymale Übernacht-ICP-Messungen bei 39 Kindern durchgeführt, die entweder nur eine minimale kosmetische Deformation aufwiesen oder deren Eltern eine Korrekturoperation primär ablehnten. Bei dieser insgesamt älteren Studienpopulation von durchschnittlich 56 Monaten ergaben sich bei 44 % der Kinder erhöhte ICP-Werte

mit einem noch höheren Anteil von 64 % bei jenen mit geringerer optischer Ausprägung der Schädeldeformation. Es galten ebenfalls identische Grenzwerte wie in den oben genannten Arbeiten (Wall et al., 2014).

Bezüglich der am häufigsten vorkommenden Form, der einfachen Sagittalnahtsynostose, existieren nach wie vor nur schlecht belegte Daten hinsichtlich des Vorliegens eines erhöhten ICP. Neben dem eingeschränkten intrakraniellen Volumen wurde die Hypothese eines erhöhten venösen Druckes mit konsekutiv erhöhtem Liquorresorptionsdruck durch Kompression des Sinus sagittalis superior als zusätzlicher, die Compliance des intrakraniellen Raumes einschränkender Faktor postuliert (Tamburrini et al., 2005).

Wie oben bereits erwähnt, wird als allgemein anerkannter Richtwert bei Säuglingen und Kleinkindern unter einem Jahr ein ICP von unter 10 mmHg als normwertig bezeichnet. Werte über 15 mmHg werden als eindeutig abnorm gewertet. Dazwischen befindet sich eine, als „borderline“ bezeichnete, Grauzone (Eide et al., 2002; Renier et al., 1982; Tamburrini et al., 2005; Thompson et al., 1995a, 1995b; Wall et al., 2014). Jedoch wurde auch diskutiert, dass die Berechnung eines ICP-Durchschnittswertes einer Übernacht-Messung bei Kindern mit Kraniosynostosen unzureichend genaue Aussagen liefert und mit dieser Methode insbesondere eine Bewertung von grenzwertig erhöhten Drücken zwischen 10 und 15 mmHg nicht möglich ist (Eide et al., 2002).

Bislang konnte eine eindeutige Korrelation von ICP zu indirekten Zeichen eines erhöhten ICP mithilfe nicht-invasiver Diagnostik wie der Fundoskopie oder bildgebender Verfahren bei Säuglingen und Kleinkindern nicht nachgewiesen werden (Tuite et al., 1996; Wiegand and Richards, 2007). Während der Nachweis eines Papillenödems als guter Indikator für das Vorliegen eines erhöhten ICP bei Erwachsenen allgemein anerkannt ist, wurde in vorangegangenen Studien, trotz hoher Spezifität, eine altersabhängige Sensitivität von nur 27 % bei Kindern im ersten Lebensjahr gezeigt, sodass die Fundoskopie als Screeningmethode für diese Altersgruppe ungeeignet ist (Tuite et al., 1996). Auch klinische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Lethargie und Sehstörungen scheinen, neben der erschwerten Erhebung bei Säuglingen, nur schlecht mit dem Vorliegen

eines erhöhten ICP zu korrelieren und sind als Spätzeichen eines dann schon kritisch erhöhten ICP anzusehen (Eide et al., 2002; Wall et al., 2014).

Einschränkung der Hirndurchblutung?

Untersuchungen zur Hirndurchblutung bei Kraniosynostosen sind rar. Drei ältere Arbeiten mit geringen Fallzahlen (David et al., 1996; Satoh et al., 1990; Sen et al., 1995) sowie eine aktuellere Studie an 85 Synostosepatienten (Barik et al., 2014) zeigten Asymmetrien der cerebralen Perfusion, abhängig von der Lokalisation der Synostose, mithilfe präoperativer ^{99m}Tc-ECD-SPECT-Untersuchungen. In letzterer Arbeit war dies bei 56,5 % der Patienten der Fall. Drei Monate postoperativ ergab sich eine signifikante Verbesserung der zerebralen Perfusion in wiederholten SPECT-Darstellungen. In einer weiteren Arbeit wurden bei 22 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 7 Monaten und einfacher Kraniosynostose mittels NIRS-Sonde die zerebrale Sauerstoffsättigung, die relative Hämoglobinmenge und die relative Blutflussgeschwindigkeit vor Dekompression (transossär), direkt nach Dekompression sowie erneut nach 15 und nach 30 Minuten (jeweils epidural) gemessen. Dabei zeigte sich eine Verbesserung der Sauerstoffsättigung bei allen Synostosesubtypen und eine verbesserte Hämoglobinmenge bei scaphocephalen, trigonocephalen sowie brachycephalen Kindern (Martini et al., 2014). Eine ICP-Messung erfolgte in dieser Studie nicht.

Untersuchungen zur zerebralen Autoregulation oder intrakraniellen Compliance bei Patienten mit Kraniosynostosen liegen bisher nach unserem Wissensstand nicht vor.

1.3 INTRAKRANIELLER DRUCK, ZEREBRALE PERFUSION UND ZEREBRALE AUTOREGULATION

Der intrakranielle Druck wird beim gesunden Menschen gemäß der Monro-Kellie-Doktrine durch ein Zusammenspiel von Blutvolumen, Liquorvolumen und Hirnvolumen weitestgehend konstant gehalten. Durch eine Zunahme einer Entität bleibt das Gesamtvolumen über eine Abnahme einer oder beider anderen

Entitäten bis zu einem gewissen Grad gleich, z.B. Abnahme des intrakraniellen Blutvolumens bei Zunahme des Hirnvolumens im Rahmen eines Hirnödems (Mokri, 2001). Funktioniert dieser Mechanismus, liegt eine normale zerebrale Compliance vor. Kommt es durch kleine Veränderungen des Volumens zu linearen Veränderungen des intrakraniellen Druckes, so spricht man von einer eingeschränkten Compliance (Czosnyka and Citerio, 2012).

Die Intrakranielle Druckmessung wird auf neurochirurgischen Intensivstationen oder im Rahmen diagnostischer Verfahren, z.B. bei Hydrozephaluspatienten, routinemäßig angewandt. Eine anhaltende intrakranielle Druckerhöhung ist mit einem schlechten Outcome durch sekundäre Schäden und einer Beeinträchtigung der Gehirnperfusion assoziiert. Als Goldstandard gilt die intraventrikuläre Druckmessung, wobei auch die intraparenchymale Messung als sehr zuverlässig gilt (Carney et al., 2016; Harary et al., 2018). Andere Verfahren, wie die subdurale oder epidurale Messung werden aufgrund weniger zuverlässiger Messergebnisse, insbesondere einer Unterschätzung hoher intrakranieller Drucke, nur dann angewandt, wenn eine intraparenchymale Messung nicht möglich ist (Wiegand and Richards, 2007).

Mithilfe der zerebralen Autoregulation hält der Körper den zerebralen Blutfluss unabhängig von Schwankungen des arteriellen Blutdrucks stabil. Bei gesunden Erwachsenen funktioniert dieser Mechanismus im Bereich systolischer Blutdrücke von 50 – 150 mmHg (Moore and Newell, 2005) . Genaue Grenzwerte bei Säuglingen sind bislang nicht bekannt. Studien an intensivpflichtigen Neugeborenen zeigten eine häufig fehlende zerebrale Autoregulation bei Frühgeborenen, insbesondere in Assoziation mit intrazerebralen Blutungen. Gleichzeitig gibt es Beobachtungen, welche stabile zerebrale Blutflüsse bei intubierten Neugeborenen mit mittleren arteriellen Blutdrücken zwischen 25 und 40 mmHg postulieren (Vutskits, 2014).

Bei Erhöhung des intrakraniellen Druckes, beispielsweise nach Schädel-Hirn-Trauma oder Subarachnoidalblutung, wurde gezeigt, dass eine Beeinträchtigung der Autoregulation und folglich des zerebralen Blutflusses durch die unmodulierte, passive Fortleitung des zerebralen Perfusionsdruckes mit einem

schlechten Outcome assoziiert waren (Czosnyka et al., 1998; Fantini et al., 2016; Klein et al., 2019).

Eine indirekte Messung der zerebralen Autoregulation ist über Surrogatparameter für den zerebralen Blutfluss wie der Korrelation zwischen Blutdruck und ICP (Hirndrucksonde), Blutdruck und dem regionalen Gewebesauerstoffgehalt (parenchymale Sauerstoffsonde) (Jaeger et al., 2006), den regionalen Gewebemetabolismus (parenchymale Mikrodialysesonde) oder Messung des regionalen Blutflusses (NIRS, Laser-Doppler-Spektroskopie) möglich (Fantini et al., 2016; Klein et al., 2019).

Der Pressure reactivity index (PRx) ist ein mithilfe der *ICM+*-Software (ICM+®, Cambridge Enterprise, University of Cambridge, UK) computerisiert berechneter Index für die Korrelation von ICP und mittlerem arteriellen Blutdruck (ABP). Dabei wird ein Pearson-Korrelationskoeffizient von ICP und ABP gemittelt im 10-Sekunden-Takt über 5 Minuten berechnet. PRx kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Negative Werte zeigen eine negative Korrelation und somit intakte Autoregulation an, positivere Werte sprechen für einen mehr oder weniger linearen Zusammenhang beider Größen. Bei Patienten mit Schädelhirntrauma wurde gezeigt, dass über 6 Stunden anhaltende PRx-Werte $> 0,2$ mit einer hohen Mortalität assoziiert waren. Dabei lässt PRx als metrischer Parameter auch graduelle Aussagen über die Vasoreaktivität zu (Czosnyka et al., 1998; Steiner et al., 2002). Bei Kindern nach Schädel-Hirn-Trauma konnte die Anwendung und Verwertbarkeit derselben Grenzwerte gezeigt werden. Unabhängig vom Alter korrelierte auch hier eine schlechte Autoregulation mit einem schlechten neurologischen Outcome (Hockel et al., 2017; Nagel et al., 2016).

Die Laser-Doppler-Spektroskopie ist ein relativ neues Verfahren, welches über durch eine Sonde in das Gewebe gesendetes und anschließend reabsorbiertes Laserlicht Erythrozytenbewegungen mithilfe des Dopplereffektes analysiert und darüber den relativen Blutfluss (cFlow) sowie die relative Blutflussgeschwindigkeit (cVelo) berechnet. Über die Weißlichtspektrometrie können durch die Lichtabsorption im Hämoglobin (Hb) der relative Hb-Gehalt (rHb) sowie die Sauerstoffsättigung im kapillär-venösen Blut (cSO₂)

aufgezeichnet werden (Klein et al., 2010, 2011b). Tierexperimentell konnte die Zuverlässigkeit des kombinierten Verfahrens beider Methoden nachgewiesen werden (Walter et al., 2002). Echt-Zeit Veränderungen von cFlow, rHb und cSO₂ konnten während elektiver neurochirurgischer Eingriffe vor und nach Aneurysma-Clipping nachgewiesen werden (Klein et al., 2011b). Eine Beeinflussung der Messparameter durch unterschiedliche Konzentrationen von Sedativa bei intraoperativ durchgeführten Messungen scheint nicht vorzuliegen (Klein et al., 2009, 2011a).

Bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern konnte eine präoperative Einschränkung der cSO₂ mit postoperativer Verbesserung nachgewiesen werden. Des Weiteren wurde gezeigt, dass über eine Berechnung der zerebralen fraktionierten Sauerstoffextraktionsrate (cFTOE) aus Blutgasanalysen und der lokalen Perfusionsmessung, Aussagen über den zerebralen Metabolismus getroffen werden können. CFTOE-Werte von $\geq 0,4$ waren dabei mit einem schlechten neurologischen Outcome assoziiert (Neunhoffer et al., 2018a). Durch Substitution von Erythrozytenkonzentraten konnte so bei postoperativ anämischen Kindern eine Verbesserung der cSO₂ bei gleichzeitigem Ansinken der cFTOE gezeigt werden (Neunhoffer et al., 2018b).

1.4 STUDIENZIEL

Die Indikationsstellung für eine Korrektur von Kraniosynostosen basiert aktuell nicht auf einer präoperativen ICP- oder Durchblutungsmessung. Bei Monosynostosen stehen meist kosmetische Aspekte im Vordergrund. Die Frage nach funktionellen Defiziten, bedingt durch einen möglicherweise relevant erhöhten ICP und eine nachfolgende Einschränkung der Hirnperfusion, ist immer wieder Thema im Beratungsgespräch mit den Eltern, kann aber bei Monosynostosen bislang nicht suffizient beantwortet werden.

Ein zumindest passager erhöhter ICP bei einem nicht-syndromalen, prämaturnen Nahtverschluss ist aufgrund der Wachstumsstörung zum Zeitpunkt des maximalen Hirnwachstums anzunehmen, die auch mit einer Abnahme der intrakraniellen Compliance einhergehen könnte. Die Frage, ob eine solche

(passagere) Hirndruckerhöhung oder auch Abnahme der intrakraniellen Compliance klinisch relevant ist, dürfte am ehesten dann zu bejahen sein, wenn es zu einer Beeinträchtigung der zerebralen Durchblutung kommen würde.

Um die oben aufgeführten offenen Aspekte einer über die kosmetische Indikation hinausgehenden Begründung zur operativen Intervention mit fundierten Daten zu beantworten, wurde diese prospektive, intraoperative Studie mit intrakranieller Druckanalyse und Durchblutungsmessung unter Anwendung von Messmethoden ohne zusätzliche Invasivität geplant.

Die folgenden Hypothesen waren zu prüfen:

- Der Basis-ICP unter kontrollierten Studienbedingungen liegt auch bei Kindern mit Monosynostosen an der Obergrenze des altersentsprechend zu erwartenden Normbereichs von maximal 10 mmHg oder im Grenzbereich darüber.
- Die Veränderungen sind um so pathologischer, je mehr Nähte betroffen sind. Bei den Monosynostosen sind sie ausgeprägter bei Synostose der längeren Sagittalnaht als bei Synostose der kürzeren Metopica- oder einer Koronarnaht.
- Nach knöcherner Dekompression des Kраниums kommt es zu einer signifikanten Zunahme der durchblutungsabhängigen Parameter wie cSO₂, rHb, cVelo, cFlow und einer Verbesserung der Autoregulationsfähigkeit, wenn diese vorher eingeschränkt war.
- Die Deltawerte der Durchblutungsparameter zeigen eine Abhängigkeit vom Ausmaß der vor Entlastung bestehenden Erhöhung des ICP.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 STUDIENDESIGN

Im Rahmen der Doktorarbeit wurde eine prospektive klinische single-center Querschnittsstudie durchgeführt. Dabei wurden über 3 Jahre alle Patienten, bei denen die Indikation zur Durchführung einer operativen Korrektur einer Kraniosynostose gestellt wurde entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien bei Vorliegen einer Zustimmung der Erziehungsberechtigten inkludiert. Die Testergebnisse wurden dann sowohl für die Gesamtgruppe als auch für die unterschiedlichen Kraniosynostosetypen (Sagittal-, Koronar-, Lambda- und Frontalnahtsynostose) in Subgruppen getrennt ausgewertet. Auf eine Kontrollgruppe musste verzichtet werden, da die invasive Hirndruck- oder Durchblutungsmessung an gesunden Kindern unter Narkosebedingungen ethisch nicht zu rechtfertigen ist. Als primärer Endpunkt wurde der intrakraniell gemessene Druck gewählt. Sekundäre Endpunkte waren die Perfusionsparameter cFlow, cSO₂, cVelo und rHb sowie die aus diesen berechneten Parameter Pressure reactivity-Index (PRx), arterieller Sauerstoffgehalt (CaO₂), zerebral-venöser Sauerstoffgehalt (CcvO₂), die Differenz aus CaO₂ und CcvO₂ (acDO₂) und cFTOE.

Vor Studienbeginn erfolgte eine statistische Beratung und a priori Fallzahlberechnung durch das Institut für Biometrie (Prof. Dr. rer. nat. Peter Martus). Unter der Voraussetzung, dass bei Kindern unter einem Jahr das Normintervall des ICP, als gut etablierter Parameter, zwischen 2 und 12 mmHg angenommen werden kann, ist bei dieser einarmigen Studie ohne Kontrollgruppe eine Studienpopulation von 52 Patienten notwendig um einen Unterschied von 1 mmHg oder mehr zwischen den beiden durchgeführten Messungen statistisch feststellen zu können. Um einen Unterschied von 2 mmHg festzustellen, ist eine Fallzahl von 15 Patienten erforderlich. Die Studiendauer wurde bei durchschnittlich 15 Operationen pro Jahr auf 3 Jahre festgelegt. Die Patientenrekrutierung erfolgte von Oktober 2016 bis November 2019.

2.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Alle Kinder mit klinisch oder bildgebend nachgewiesener prämaturer Kraniosynostose einer oder mehrerer Schädelnähte zwischen 4 und 18 Monaten, bei denen eine erstmalige operative Korrektur der Kalotte durchgeführt werden sollte und deren Eltern der Studienteilnahme zustimmten, waren potentielle Studienteilnehmer, wenn folgende Ausschlusskriterien nicht zutrafen:

- Patienten mit einer Nebendiagnose, welche die Messwerte beeinträchtigen könnte, wie:
 - jegliche, nicht durch die Synostose bedingte, Liquorzirkulationstörungen.
 - zerebrale Anomalien oder Raumforderungen.
 - zu einer Abflussstauung führende Veränderungen des venösen Systems am Kopf, welche nachgewiesenermaßen nicht durch die Synostose oder ein der Synostose zugrundeliegendes Syndrom bedingt sind.
 - Herz-Kreislaufanomalien, welche zu einem erhöhten venösen Druck führen.
- Patienten, bei denen aus medizinischer oder anästhesiologischer Sicht eine um maximal 40 Minuten verlängerte Operationsdauer nicht vertretbar ist, z.B. bei kardiopulmonalen Nebenerkrankungen mit erhöhtem perioperativem Risiko oder Immunkompromittierung und erhöhtem Infektionsrisiko.
- Patienten, bei denen aufgrund einer Nebenerkrankung die gewählten standardisierten Anästhesieparameter nachteilige Auswirkungen auf die Gesundheit hätten.
- Vorangegangene intrakranielle oder synostosekorrigierende Eingriffe mit Störung der Integrität der Kalotte.

2.3 STUDIENABLAUF UND UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Kraniosynostosepatienten wurden am Universitätsklinikum Tübingen regulär in einer interdisziplinären Sprechstunde, bestehend aus einem/einer Neuropädiater/-in, einem/einer Neurochirurgen/-in sowie einem/einer Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen/-in, gesehen und die Eltern beraten. Die Diagnosestellung war in der Regel bereits anhand der klinischen Untersuchung möglich. Ergänzend wurde eine sonographische Untersuchung der Schädelnähte durchgeführt um die Diagnose zu bestätigen.

Eine präoperative CCT-, Röntgen- oder CMRT-Bildgebung ist generell aufgrund der Zusatzbelastung durch Röntgenstrahlung bzw. der Notwendigkeit einer Vollnarkose nur unklaren Fällen zur Diagnosesicherung vorbehalten (Ursitti et al., 2011).

Bestand eine Operationsindikation wurde nach ausführlicher Beratung der Eltern und deren Einwilligung zur Operation ein stationärer Aufnahmetermin für den Tag vor dem geplanten Eingriff vereinbart.

Die präoperative Diagnostik bei Aufnahme beinhaltete routinemäßig in unserer Klinik (= auch außerhalb der Studienteilnahme) mindestens eine transkranielle Ultraschalluntersuchung sowie Laborkontrolle von Blutbild, Gerinnung, Serumelektrolyten, -glukose und -laktatspiegel. Im Rahmen der Ultraschalluntersuchung erfolgte bei Studienteilnehmern gleichzeitig die Erhebung von Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme (Liquorzirkulationsstörung, zerebrale Anomalie oder Raumforderung). Am Aufnahmetag erfolgte des Weiteren eine klinische Untersuchung zur erneuten Überprüfung einer Eignung zur Studienteilnahme durch den/die Neurochirurgen/-in, Anästhesisten/-in oder Stationsarzt/-ärztin. Die Aufklärung und schriftliche Einwilligungserklärung der Eltern, sowohl zur Studienteilnahme als auch zur Operation an sich, erfolgten spätestens 24 Stunden vor dem geplanten Eingriff durch einen/eine Neurochirurgen/-in und Prüfarzt/-ärztin.

Die Messungen erfolgten in Intubationsnarkose unter im Rahmen der Studie standardisierten, anästhesiologischen Parametern. Ein PEEP von 0 mbar, ein altersgerechter normaler Blutdruck (45. - 55. Perzentile) sowie ein paCO_2 von 40

± 3 mmHg ermöglichten eine Standardisierung der Untersuchungsbedingungen. Die Patienten wurden, wie üblich, in flacher Rückenlage mithilfe einer Kopfschale in Neutralposition des Kopfes, ohne Kompression des venösen Abflusses gelagert.



Abbildung 3: Perioperative Patientenlagerung in der Kinderkopfschale.

Zu OP-Beginn erfolgten nur eine Teileröffnung des geplanten Hautschnittes sowie eine Minitrepanation beidseits, welche später zur Durchführung der Kraniotomie genutzt wurden. Eine epidurale ICP-Sonde der Firma Spiegelberg (Sonde 2, Spiegelberg GmbH & Co. KG, Hamburg, Deutschland, siehe Abbildung 4a.) wurde links, eine kombinierte Laser-Doppler-Spektroskopie- und Weißlichtspektrometrie-Sonde (LF3, O2C, übertragbarer Wellenlängenbereich 500 – 850 nm) von O2C (Oxygen to see, LEA Medizintechnik, Giessen, Deutschland, siehe Abbildung 4b.) wurde rechts steril eingebracht.

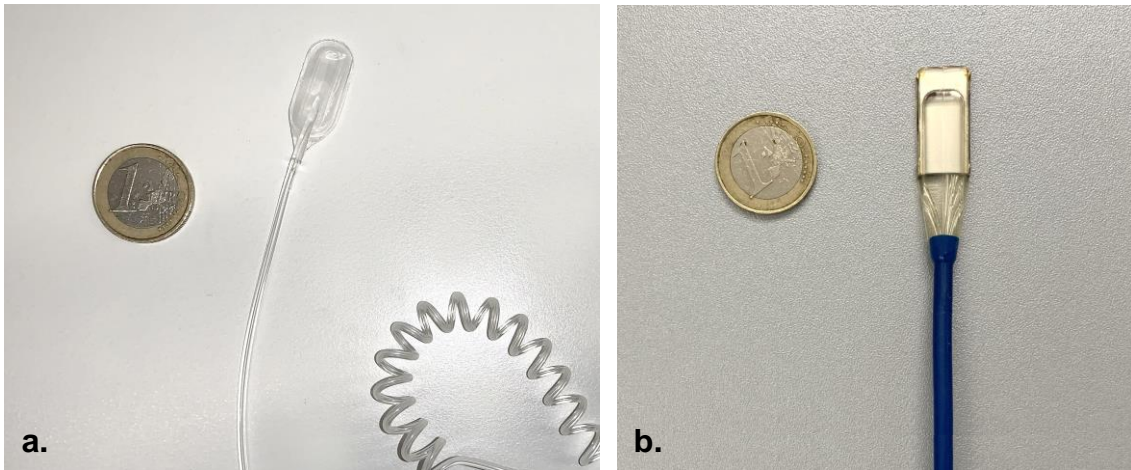


Abbildung 4: a. Epidurale ICP-Sonde (Sonde 2, Spiegelberg GmbH & Co. KG, Hamburg, Deutschland), b. Laser-Doppler-Spektroskopie- und Weißlichtspektrometrie-Sonde (LF3, O2C, LEA Medizintechnik, Giessen, Deutschland); im Größenvergleich mit einer 1-Euro-Münze (eigene Aufnahmen).

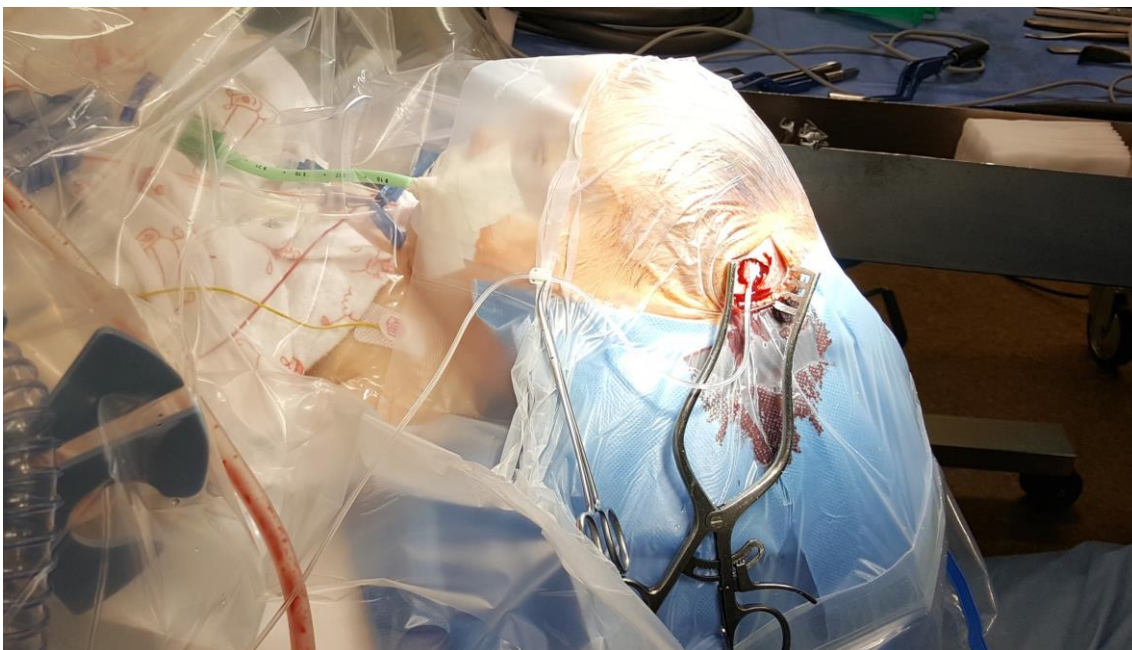


Abbildung 5: Intraoperative Positionierung der epiduralen ICP-Sonde zum Zeitpunkt der ersten Messung (eigene perioperative Aufnahme).

Nach Sicherstellung der korrekten Sondenlage wurde eine Messung für 20 Minuten durchgeführt und die Daten computerisiert mit 100 Hz Samplingfrequenz aufgezeichnet. Dabei wurden ICP und ABP mithilfe der ICM+®Software (ICM+®, Cambridge Enterprise, University of Cambridge, UK) und die Durchblutungsparameter cSO₂, rHB, cVelo und cFlow mithilfe des O2C-Systems aufgezeichnet. Danach erfolgte die Fortführung der Korrekturoperation in üblicher Weise.

Aufgrund technischer Probleme von ICM+® mit vorübergehend nicht verfügbarem System, erfolgten bei 15 Studienteilnehmern Messungen lediglich über den zugehörigen Spiegelberg-ICP-Monitor mit manueller Aufzeichnung der ICP-Werte im 10-Sekunden-Takt und anschließender Berechnung des Durchschnittswertes. Einzelne fehlende Werte bei der Perfusionmessung (siehe Tabelle 6 im Ergebnisteil) kamen durch invalide Messergebnisse oder die kurzfristig nicht gegebene Verfügbarkeit des O2C-Systems zustande.

Nach Dekompression des Kraniums erfolgte eine erneute Messung über 20 Minuten mit den wieder eingebrachten Sonden (die epidurale ICP-Sonde wurde unter den Knochen links frontal, etwa an die gleiche Stelle wie bei der Erstmessung, geschoben). Die Durchblutungsmessung erfolgte an identischer Stelle auf der Gegenseite. Bei Metopica- und Koronarnahtsynostosen erfolgte diese Messung während das frontobasale Bandeau außerhalb des OP-Situs umgeformt wurde um die OP-Zeit nicht unnötig zu verlängern.

Nach Ende der Operation wurden die Patienten regulär für eine Nacht intensivmedizinisch überwacht. Durch die Studienteilnahme verlängerte sich weder die intensivmedizinische, noch die gesamte stationäre Aufenthaltszeit. Eine klinische Kontrolluntersuchung erfolgte drei Monate postoperativ im Rahmen der üblichen ambulanten Vorstellung zur Sicherstellung eines komplikationslosen postoperativen Verlaufs. Eventuelle Komplikationen während des Aufenthaltes oder zu einem späteren Zeitpunkt wurden erfasst.

Zusammengefasst änderten folgende, nur im Falle einer Studienteilnahme durchgeführten Untersuchungen/Eingriffe, den üblichen Ablauf:

- Standardisierung der Anästhesieparameter für die Zeitspanne der Messungen (paCO₂, PEEP, ABP)
- Ausgleich des intraoperativen Blutverlustes zum Zeitpunkt der zweiten Messung auf einen Hb von $10 \pm 0,5$ g/dl bzw. bei niedrigerem Ausgangs-Hb $\pm 0,5$ g/dl des Ausgangs-Hb.
- Zweimaliges Einbringen einer epiduralen ICP-Sonde und Durchblutungssonde
- Maximal 40 Minuten verlängerte Narkosedauer bei Sagittalnahtsynostosen
- Maximal 20 Minuten verlängerte Narkosedauer bei Metopica- und/oder Koronarnahtsynostosen mit frontobasalem Advancement

Alle übrigen Schritte der Operation, Untersuchungen und Klinikbesuche entsprachen dem üblichen Ablauf. Ein Hb-Ausgleich mittels Bluttransfusion auf $10 \pm 0,5$ g/dl am Ende der Operation wird routinemäßig auch ohne eine Studienteilnahme durchgeführt. Hier wurde lediglich der Zeitpunkt der Transfusion mit dem Zeitpunkt der Messung abgestimmt.

2.4 ETHIK

Die Studie wurde vor Beginn der Patientenrekrutierung der Ethikkommission der medizinischen Fakultät Tübingen vorgelegt (Projektnummer: 394/2016BO1). Die Ethikkommission votierte, dass keine ethischen Bedenken gegen die Studie bestehen.

2.5 DATENAUSWERTUNG UND STATISTIK

Zur Auswertung der Daten wurden diese nach jeder erfolgten Messung von den Messgeräten (ICM+®Laptop und O2C-Gerät) auf einen USB-Stick übertragen und anschließend in Microsoft® Excel, Version 16.16.11 die Mittelwerte und Mediane für jede einzelne Messung berechnet. Invalide Messungen wurden aus der weiteren Datenverarbeitung ausgenommen. Die berechneten Ergebnisse wurden anschließend in ein SPSS-File (IBM® SPSS Statistics, Version 20) pseudonymisiert übertragen. In dieser Datei wurden weitere relevante Daten wie Art der Synostose, assoziierte Fehlbildungen, Alter, Geschlecht, BGA-Parameter (Hb, paO₂, paCO₂, sO₂) während der Messungen und im Verlauf aufgetretene Komplikationen festgehalten. Die Berechnung der erweiterten Perfusionsparameter erfolgte über die Kodierung neuer Variablen in SPSS. Auch die statistische Datenauswertung erfolgte mit IBM® SPSS Statistics 20. Die Berechnung von ICP und Perfusionsparametern erfolgte sowohl für das gesamte Patientenkollektiv als auch für Untergruppen. Zusätzlich wurden Patienten mit einem langstreckigen Nahtverschluss (Sagittalnaht oder mehrere betroffene Nähte) und Patienten mit einer kurzstreckigen Synostose (isoliert betroffene Metopicanahnt oder unilaterale Koronarnahtsynostose) zusammengefasst und entsprechend dieser Unterteilung weitere Berechnungen vorgenommen. In weiterer Folge erfolgte eine Unterteilung in Untergruppen gemäß der gemessenen ICP-Werte.

Eine Testung auf Normalverteilung erfolgte mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests für alle metrischen Variablen. Normalverteilte Daten wurden mithilfe von T-Tests verglichen. Ein Vergleich nicht-normalverteilter Daten erfolgte mittels nicht-parametrischer Tests für abhängige (Wilcoxon-Test) und unabhängige (Kruskal-Wallis- oder Mann-Whitney-U-Test) Stichproben. Nominal skalierte Daten wurden mithilfe des Chi-Square- oder Fisher-Exakt-Tests untersucht und Unterschiede auf ihre statistische Signifikanz ermittelt. Korrelationen zwischen metrisch skalierten Variablen wurden mithilfe des Pearson-Korrelationskoeffizienten geprüft.

P-Werte $< 0,05$ wurden als signifikant gewertet. Ein Trend wurde für p-Werte zwischen $0,01$ und $0,05$ angenommen. Das Konfidenzintervall wurde mit 95% festgelegt.

Die Erstellung von Diagrammen erfolgte mithilfe von IBM® SPSS Statistics 20 und Microsoft® Excel 16.16.11.

3 ERGEBNISSE

3.1 BESCHREIBUNG DER STUDIENPOPULATION

Insgesamt konnten 35 Kinder zwischen 5 und 18 Monaten in die Studie inkludiert werden. Dabei waren 28 (80 %) Kinder männlich und 7 (20 %) Kinder weiblich. Die Geschlechterverteilung variierte abhängig vom Synostosetyp (siehe Abbildung 6).

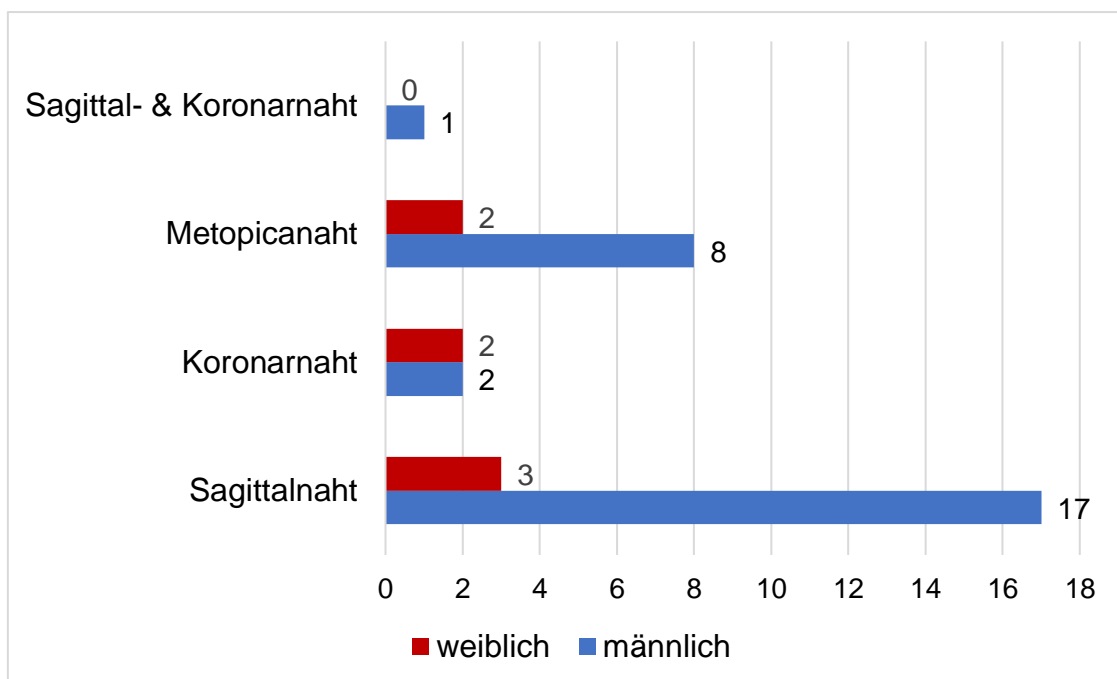


Abbildung 6: Geschlechterverteilung in Abhängigkeit von der betroffenen Schädelnaht (x-Achse = Anzahl betroffener Kinder).

Am häufigsten von der Synostose betroffen war die Sagittalnaht mit 20 (57,1 %) inkludierten Kindern, gefolgt von der Metopianaht mit 10 (28,6 %) Kindern. Vier (11,4 %) Kinder litten an einer unilateralen Koronarnahtsynostose, bei einem (2,9 %) Kind bestand eine kombinierte Sagittalnaht- und unilaterale Koronarnahtsynostose. Kein Kind hatte eine Lambdanahtsynostose.

Bei keinem inkludierten Kind lag eine gesicherte syndromale Synostoseform vor, jedoch war bei 2 Kindern mit Sagittalnahtsynostose eine familiäre Form mit positiver Familienanamnese bei einem Elternteil vorhanden.

Bei dem Kind mit 2-Naht-Synostose lag zusätzlich eine Chiari-I-Malformation vor, welche im Rahmen eines weiteren Eingriffs zu einem späteren Zeitpunkt korrigiert wurde. Bei einem Kind mit Metopicanahstsynostose bestanden weitere Fehlbildungen wie eine Omphalozele, ein persistierendes Foramen ovale sowie ein Markus-Gunn-Syndrom.

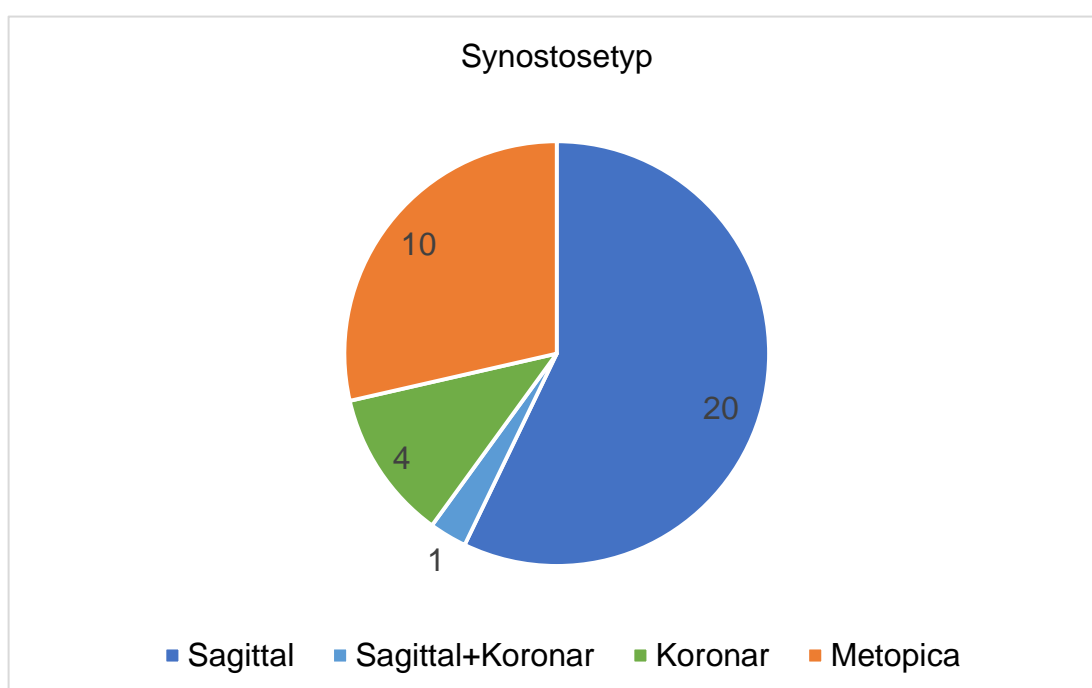


Abbildung 7: Anzahl der inkludierten Patienten in Abhängigkeit vom Synostosetyp.

Entsprechend der vorliegenden Synostoseform wurde bei 20 Kindern eine biparietale Dekompressionskraniektomie mit Barrel-Steve-Osteotomien durchgeführt. Vierzehn Kinder wurden mittels frontobasalem Advancement operativ therapiert. Bei einem Kind erfolgte die Kombination beider Verfahren.

Das mediane Patientenalter zum Operationszeitpunkt betrug bei Kindern mit Sagittalnahtsynostose 6 Monate (Q1 = 5, Q3 = 6), bei Kindern mit isolierter Metopica- oder Koronarnahtsynostose 11 Monate (Q1 = 10, Q3 = 12,25).

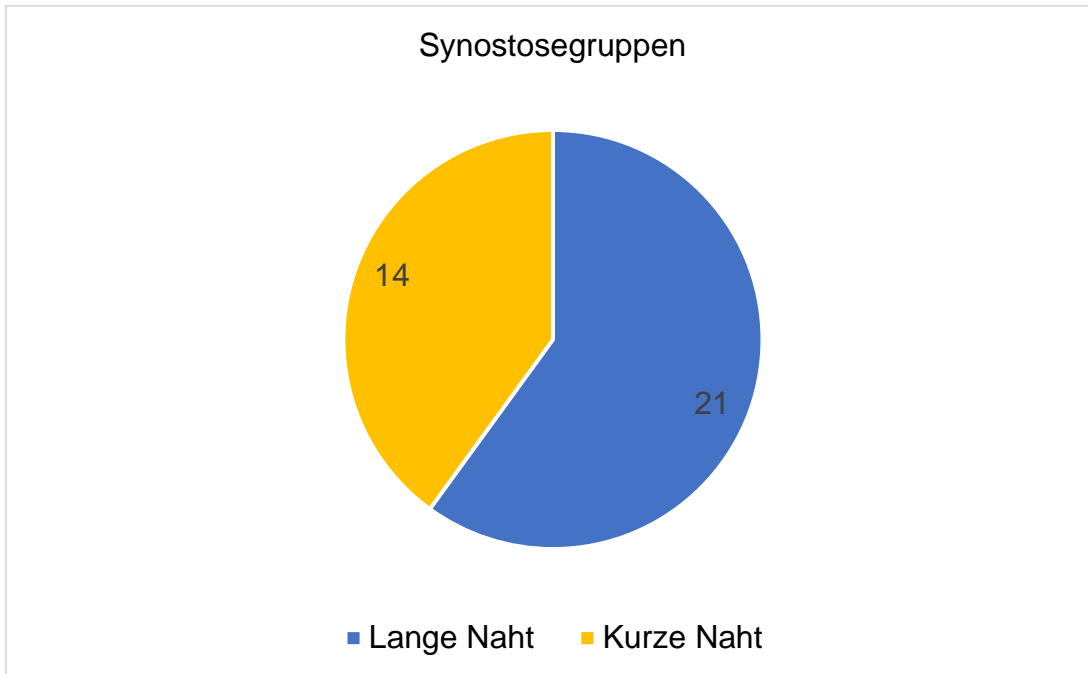


Abbildung 8: Anzahl der inkludierten Patienten mit Synostose einer langen bzw. einer kurzen Schädelnaht.

Im Rahmen der durchgeführten Eingriffe kam es bei 4 Patienten zu einer kleinen intraoperativen Duraverletzung, welche primär wieder abgedichtet werden konnte. Diese trat in allen Fällen während des routinemäßigen Eingriffs auf und nicht in direktem Zusammenhang mit der studienbedingten, epiduralen ICP- bzw. Perfusionsmessung. In keinem Fall war ein Folgeeingriff notwendig. Bei keinem Kind kam es zu einer operationsassoziierten Wundinfektion. Somit konnten keine studienassoziierten Komplikationen detektiert werden.

3.2 VERGLEICH DER ANÄSTHESIOLOGISCHEN PARAMETER

Mittlerer arterieller Blutdruck (ABP)

Intraoperativ erfolgte die invasive kontinuierliche arterielle Blutdruckmessung, welche über ICM+® kontinuierlich aufgezeichnet wurde. Im gesamten Patientenkollektiv ergab sich während der ersten ICP- und Perfusionsmessung ein mittlerer ABP von 62,25 mmHg (SD = 5,37). Zum Zeitpunkt der zweiten Messung zeigte sich ein ABP von 59,88 mmHg (SD = 4,83). Der Unterschied zwischen beiden Messungen war nicht statistisch signifikant ($t(17)=0,34$, $p = 0,19$). Des Weiteren zeigte sich kein signifikanter Unterschied im ABP zwischen den beiden Gruppen mit kurz- bzw. langstreckigem Nahtverschluss (1. Messung $t(15) = -1,16$, $p = 0,27$, 2. Messung $t(15) = 0,91$, $p = 0,38$).

Blutgasanalyse

Während beider ICP- und Perfusionsmessungen erfolgte jeweils eine arterielle Blutgasanalyse. Dabei wurden Hb, sO₂, paO₂ und paCO₂ bestimmt. Es ergaben sich folgende mittlere Messwerte (1 = 1. Messung, 2 = 2. Messung):

Hb 1: 9,20 g/dl (SD = 0,84)	Hb 2: 9,02 g/dl (SD = 1,19)
sO ₂ 1: 98,50 % (SD = 2,71)	sO ₂ 2: 99,17 % (SD = 0,91)
paCO ₂ 1: 39,25 mmHg (SD = 2,65)	paCO ₂ 2: 39,88 mmHg (SD = 3,73)
paO ₂ 1: 127,22 mmHg (SD = 29,39)	paO ₂ 2: 136,01 mmHg (SD = 57,16)

Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Messungen zeigte sich für keinen der erhobenen Parameter:

Hb: $t(32) = 0,71$, $p = 0,51$
sO₂: $t(32) = -1,33$, $p = 0,19$
paCO₂: $z(n=33) = 1,23$, $p = 0,22$
paO₂: $t(32) = -0,75$, $p = 0,46$

Des Weiteren zeigte sich kein signifikanter Unterschied der BGA-Werte zwischen den beiden Subgruppen während der 1. bzw. 2. Messung (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Vergleich der BGA-Parameter zwischen Kindern mit Synostose einer kurzen (Metopica- oder Koronarnaht) und der langen (Sagittal-)Naht (M= Mittelwert, SD = Standardabweichung).

		Kurze Naht (n=14)		Lange Naht (n=21)		
1. Messung		M	SD	M	SD	Unterschied
Hb	g/dl	9,35	0,89	9,15	0,90	t(33) = 0,65, p = 0,52
sO2	%	99,31	0,73	98,11	3,33	t(33) = 1,31, p = 0,20
paCO2	mmHg	38,41	2,97	39,76	2,22	t(33) = -1,54, p = 0,13
paO2	mmHg	137,12	24,80	123,27	32,37	t(33) = 1,36, p = 0,18
2. Messung		M	SD	M	SD	Unterschied
Hb	g/dl	8,99	1,30	9,05	1,16	t(31) = -0,13, p = 0,90
sO2	%	99,17	0,99	99,18	0,89	t(31) = -0,03, p = 0,98
paCO2	mmHg	39,64	2,64	40,02	4,29	t(31) = -0,28, p = 0,79
paO2	mmHg	132,58	26,30	137,97	69,54	t(31) = -0,26, p = 0,80

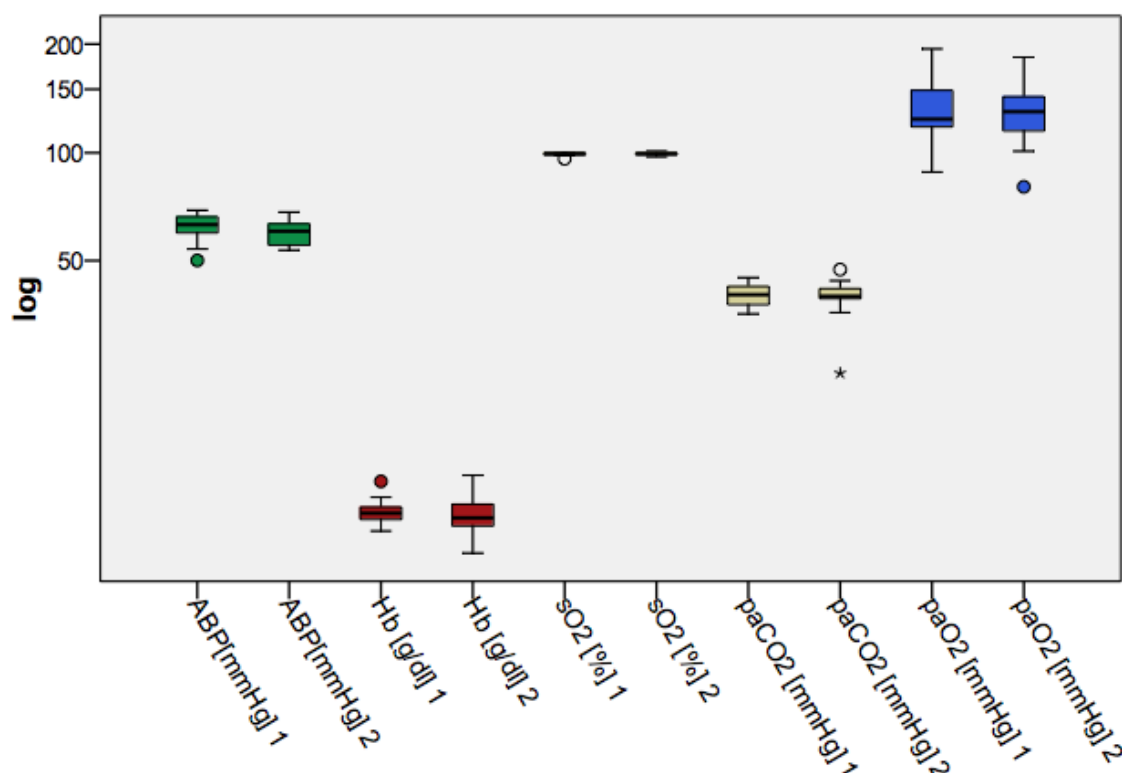


Abbildung 9: Boxplot in logarithmischer Darstellung zur Veranschaulichung von ABP, Hb, sO2, paCO2 und paO2 während der 1. und 2. intraoperativen ICP- und Perfusionsmessung in der gesamten Studienpopulation.

3.3 INTRAKRANIELLE DRUCKMESSUNG

Als primärer Endpunkt galt der ICP. Intraoperativ wurde über ein Bohrloch der intrakranielle Druck epidural vor und nach Dekompression aufgezeichnet. Die mittleren Messwerte während beider Messungen wurden im Rahmen der Auswertung zunächst für das gesamte Patientenkollektiv miteinander verglichen. Dabei betrug der mittlere ICP während der 1. Messung 16,77 mmHg (SD = 5,29). Der mittlere ICP zum Zeitpunkt der 2. Messung betrug 10,13 mmHg (SD = 2,98). Dieser Unterschied war statistisch signifikant, $t(28) = 6,85$, $p < 0,001$.

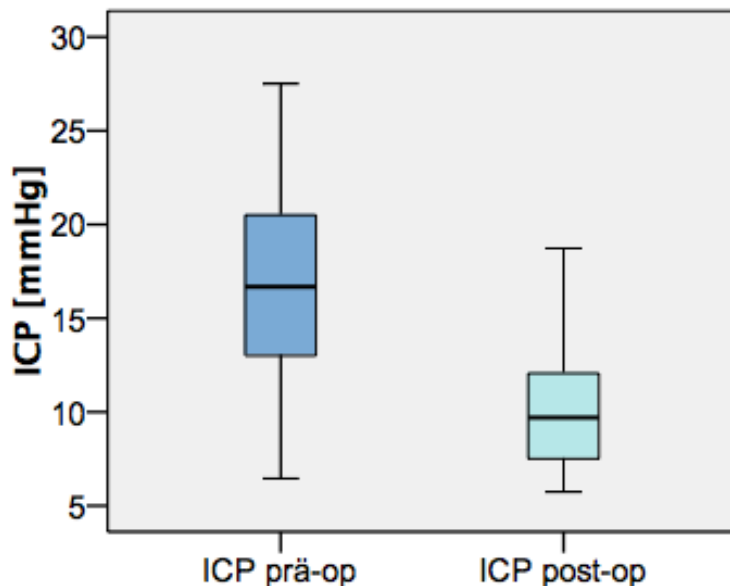


Abbildung 10: Boxplot zur Darstellung der ICP-Werte während der 1. (= prä-op) sowie der 2. (= post-op) Messung in der gesamten Studienpopulation.

Es erfolgte die Analyse der einzelnen Synostosesubtypen hinsichtlich der ICP-Mittelwerte zum Zeitpunkt der 1. bzw. 2. Messung. Dabei ergab sich lediglich für die Sagittalnahtsynostose ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Messungen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Mittelwerte (M) ± Standardabweichung (SD) der ICP-Werte während der 1. und 2. Messung unterteilt nach Synostosetyp. Vergleich der Mittelwerte von 1. und 2. Messung.

	1. Messung M ± SD	2. Messung M ± SD	Unterschied
Unilaterale Koronarnahtsynostose	13,88 mmHg ± 6,31	9,46 mmHg ± 4,52	t(2) = 1,75 p = 0,22
Metopicanahstsynostose	13,41 mmHg ± 3,29	11,14 mmHg ± 1,61	t(6) = 1,06 p = 0,33
Sagittalnahtsynostose	18,64 mmHg ±4,65	9,97 mmHg ±3,18	t(17) = 8,98 p < 0,001
Kombinierte Sagittal- und Koronarnahtsynostose	22,54 mmHg	7,42 mmHg	-

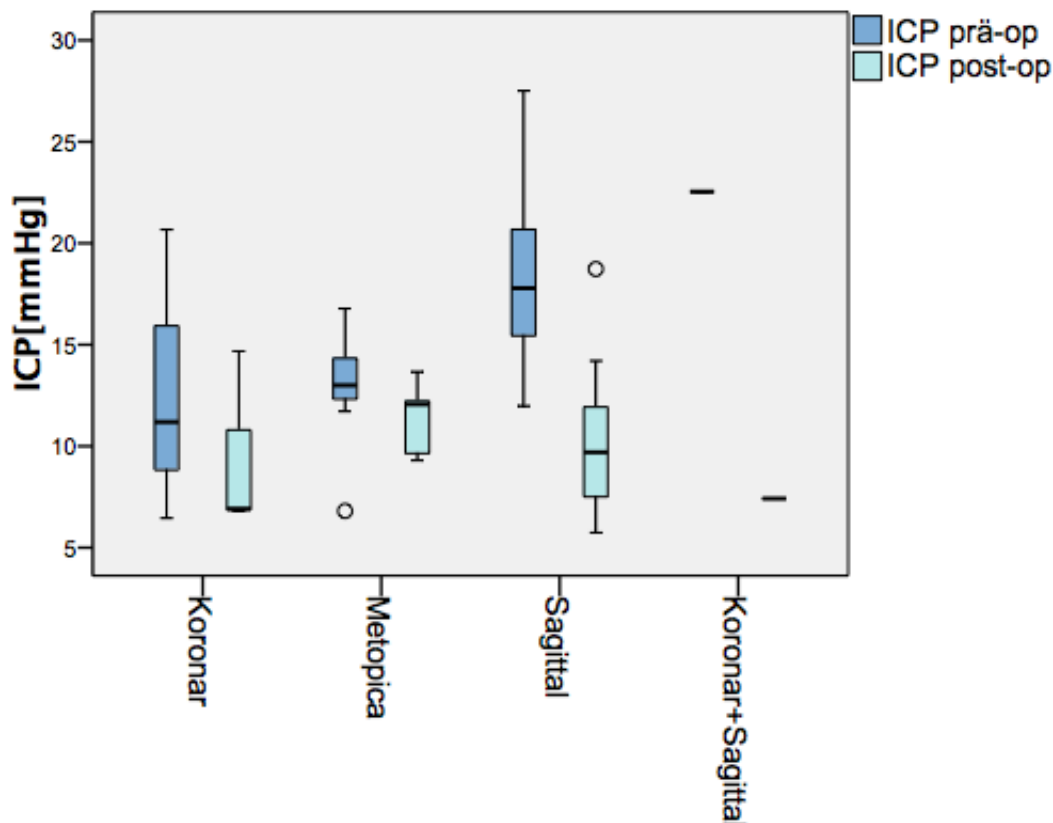


Abbildung 11: Boxplot zur Darstellung der ICP-Werte zum Zeitpunkt der 1. (= prä-op) und 2. (= post-op) Messung unterteilt nach Synostosetyp.

Aufgrund niedriger Fallzahlen in einzelnen Subgruppen wurden zur statistischen Berechnung Kinder mit Verschluss einer kurzen (Metopica- oder Koronarnaht) bzw. der langen (Sagittal-)Naht zusammengefasst.

Für Kinder mit Synostose der Metopica- oder einer Koronarnaht ergab sich ein mittlerer ICP-Wert von 12,82 mmHg (SD = 4,25) während der 1. Messung sowie von 10,71 mmHg (SD = 2,69) während der 2. Messung. Dieser Unterschied zwischen den beiden Messzeitpunkten war für diese Untergruppe nicht statistisch signifikant, $t(9) = 1,80$, $p = 0,11$.

Die Gruppe der Kinder mit Verschluss einer langen Naht zeigte mittlere ICP-Werte von 18,85 mmHg (SD = 4,61) vor Durchführung der Dekompression sowie von 9,83 mmHg (SD = 3,15) zum OP-Ende. In dieser Subgruppe bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Messwerten, $t(18) = 9,25$, $p < 0,001$.

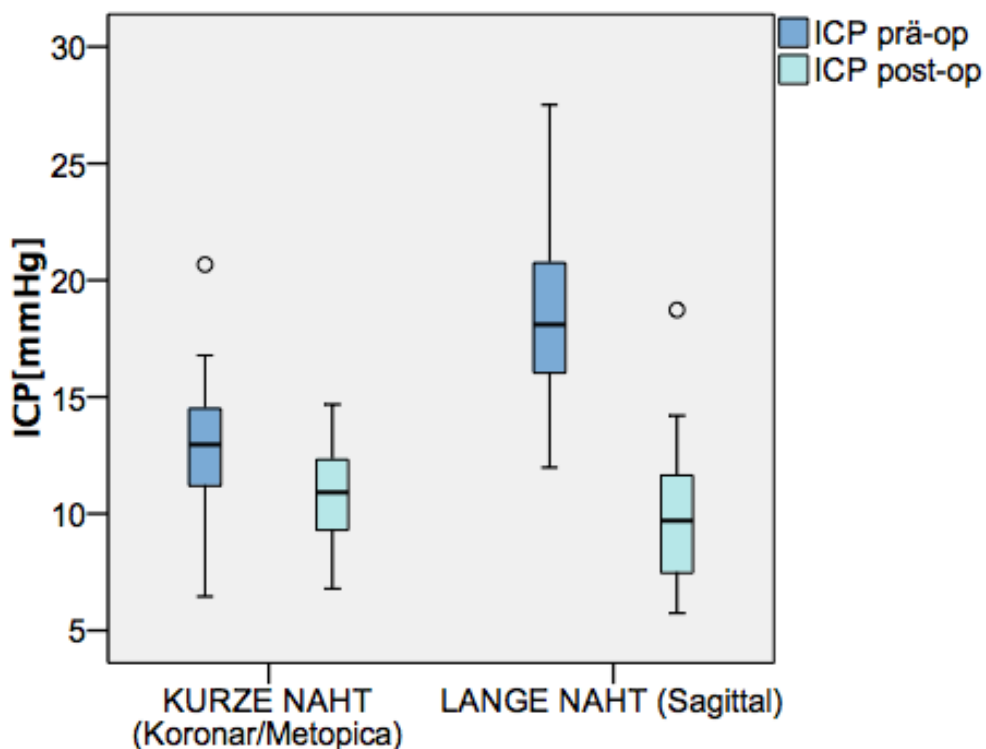


Abbildung 12: Boxplot zur Darstellung der ICP-Werte zum Zeitpunkt der 1. (= prä-op) und 2. (= post-op) Messung bei Kindern mit isolierter Synostose einer kurzen Naht im Vergleich zu Kindern mit Beteiligung einer langen Naht.

Die möglichen gemessenen ICP-Werte wurden gemäß der gängigen Einteilung in „sicher normal“ für Werte < 10 mmHg, „pathologisch“ für Werte > 15 mmHg und „grenzwertig“ für Werte zwischen 10 und 15 mmHg unterteilt. Anschließend wurde die Anzahl der Patienten in jeder Gruppe, unterschieden nach Synostosetyp, untersucht.

Dabei zeigten sich während der 1. Messung, vor Dekompression, normale ICP-Werte bei 16,66 % der Kinder mit kurzer Nahtsynostose, jedoch bei keinem einzigen Kind mit Sagittalnahtsynostose. Eindeutig pathologische Werte hingegen wurden bei 33,33 % der Kinder mit kurzer Nahtsynostose und bei 78,95 % der Patienten mit Sagittalnahtsynostose gemessen (siehe Abbildung 13). Das absolute Risiko für Kinder mit Sagittalnahtsynostose zum Untersuchungszeitpunkt vor Dekompression an einem pathologisch erhöhten ICP zu leiden lag somit bei 78,95% .

Die 2. ICP-Messung nach erfolgter Dekompression zeigte normale ICP-Werte bei 45,45% der Kinder mit kurzer sowie bei 63,16 % der Kinder mit langer Sagittalnahtsynostose. Zu diesem Zeitpunkt wurde bei keinem Patienten mit Synostose der Metopica- oder einer Koronarnaht mehr ein pathologisch erhöhter ICP-Wert gemessen. In der Gruppe der Kinder mit betroffener Sagittalnaht zeigte sich noch in 5,26 % ein pathologisch erhöhter intrakranieller Druck (siehe Abbildung 14).

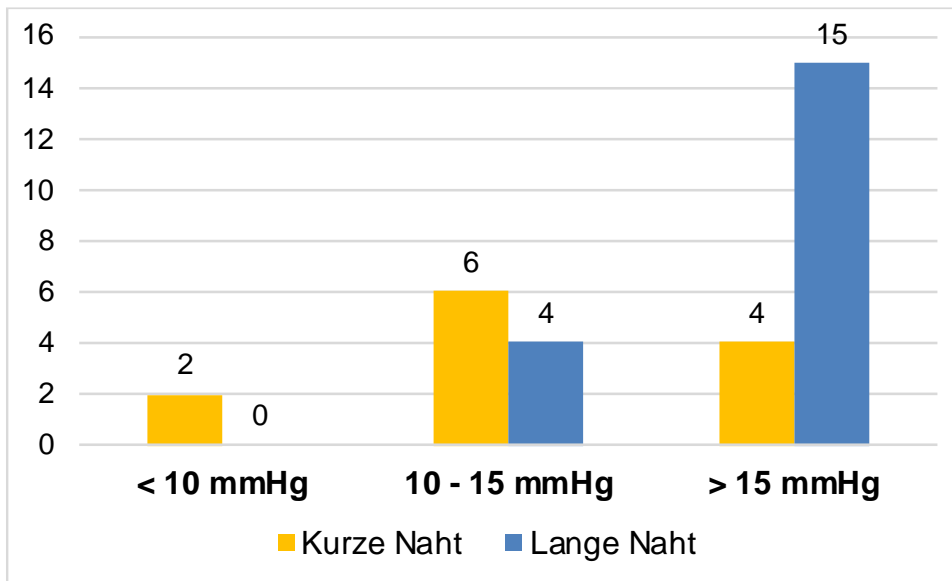


Abbildung 13: Häufigkeit gemessener ICP-Werte < 10 mmHg, zwischen 10 und 15 mmHg oder > 15 mmHg während der 1. Messung in Abhängigkeit vom Synostosetyp (kurze oder lange Nahtsynostose).

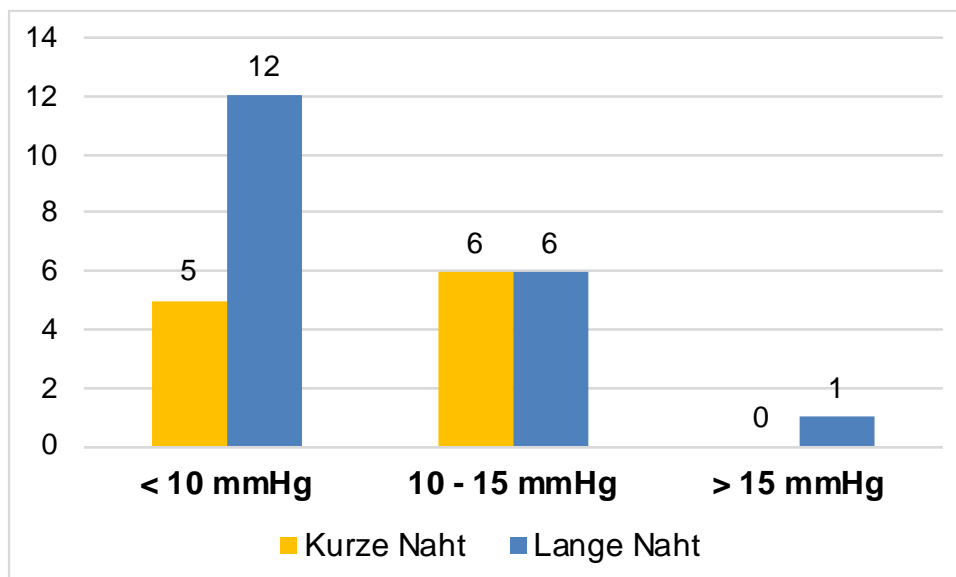


Abbildung 14: Häufigkeit gemessener ICP-Werte < 10 mmHg, zwischen 10 und 15 mmHg oder > 15 mmHg während der 2. Messung in Abhängigkeit vom Synostosetyp (kurze oder lange Nahtsynostose).

3.4 ZEREBRALE AUTOREGULATION

Intraoperativ konnten unterschiedliche Verläufe von ABP und ICP beobachtet werden. Kinder mit erhöhtem ICP vor Entlastung zeigten mehrfach Hinweise für eine nicht intakte Autoregulation. Im Gegensatz dazu wurden auch Kurven, passend zu einer funktionierenden Autoregulation beobachtet. Zur beispielhaften Demonstration wird hier ein Ausschnitt aus der Benutzeroberfläche von ICM+® dargestellt (siehe Abbildungen 15 und 16).

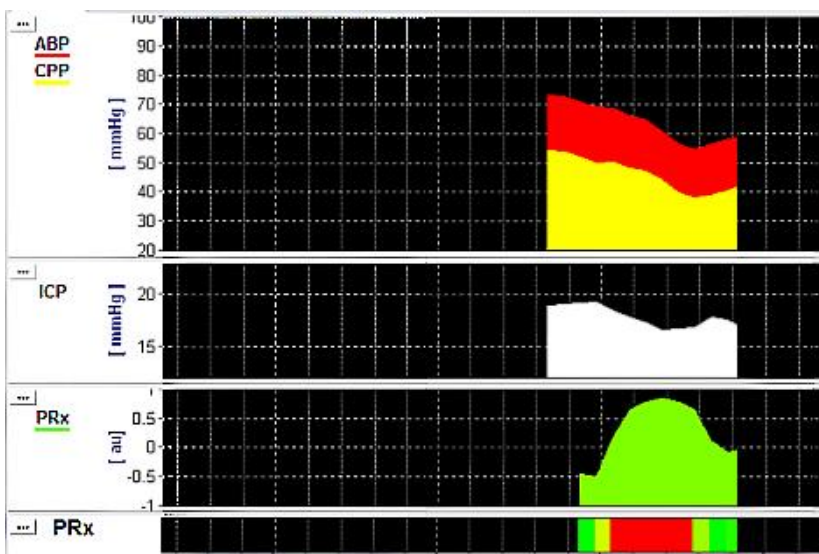


Abbildung 15:
Pathologischer Verlauf: Die Kurven von ABP und ICP zeigen einen annähernd parallelen Verlauf.

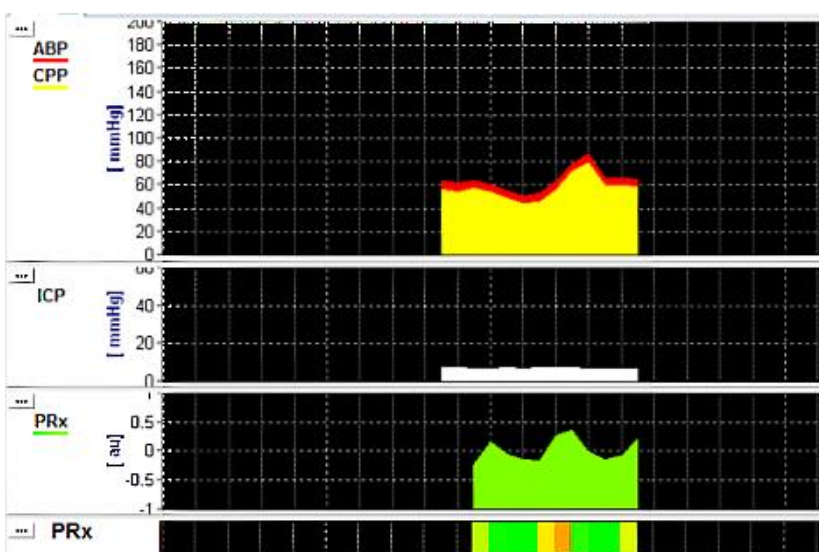


Abbildung 16:
Normaler Verlauf: Die Kurven von ABP und ICP verlaufen unabhängig voneinander. Der ICP bleibt trotz deutlicher Schwankungen des ABP stabil niedrig.

PRx wurde, als Indikator für die zerebrale Autoregulation, mithilfe von ICM+® unter Einbeziehung des ICP und ABP automatisiert berechnet. ICM+®-Daten waren von insgesamt 17 Patienten vorhanden.

Alle PRx-Werte wurden zunächst zur Veranschaulichung in einem Streudiagramm dargestellt (siehe Abbildung 17).

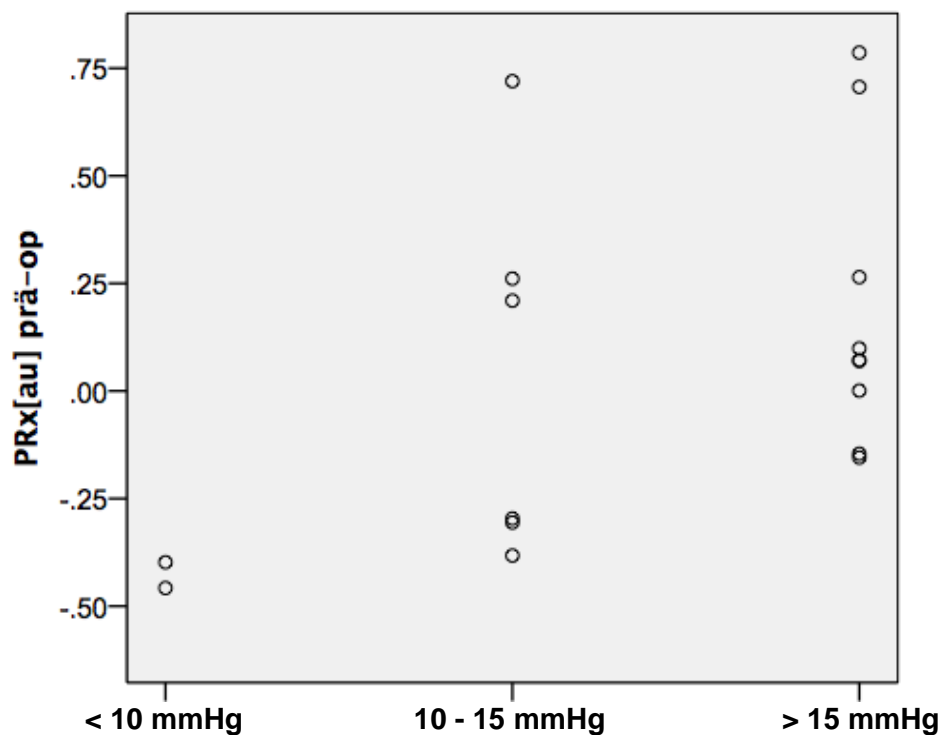


Abbildung 17: PRx-Werte vor Dekompression bei Kindern mit einem sicher normalen (< 10 mmHg), grenzwertigen (10 – 15 mmHg) oder sicher pathologisch erhöhten (> 15 mmHg) ICP.

Es erfolgte der Vergleich der PRx-Mittelwerte zum Zeitpunkt der 1. Messung zwischen Kindern mit kurzer (Metopica- oder Koronarnaht) und langer (Sagittal-) Nahtsynostose. Der Mittelwert von PRx betrug in der Gruppe der Kinder mit kurzer Nahtsynostose (n = 5) -0,15 (SD = 0,49) und in der Gruppe der Patienten mit Sagittalnahtsynostose (n = 12) 0,15 (SD = 0,34). Eine statistische Signifikanz ergab sich dabei nicht (p = 0,17).

Aufgrund der geringen Patientenzahlen in den Subgruppen und der Annahme, dass bei höheren ICP-Werten eine stärkere Einschränkung der Autoregulation besteht, wurde des Weiteren für die präoperative ICP-Messung eine Dichotomisierung mit $ICP \leq 12$ mmHg bzw. $ICP > 12$ mmHg vorgenommen. Die Verteilung der Kinder mit kurzer bzw. Sagittalnahtsynostose kann Abbildung 18 entnommen werden.

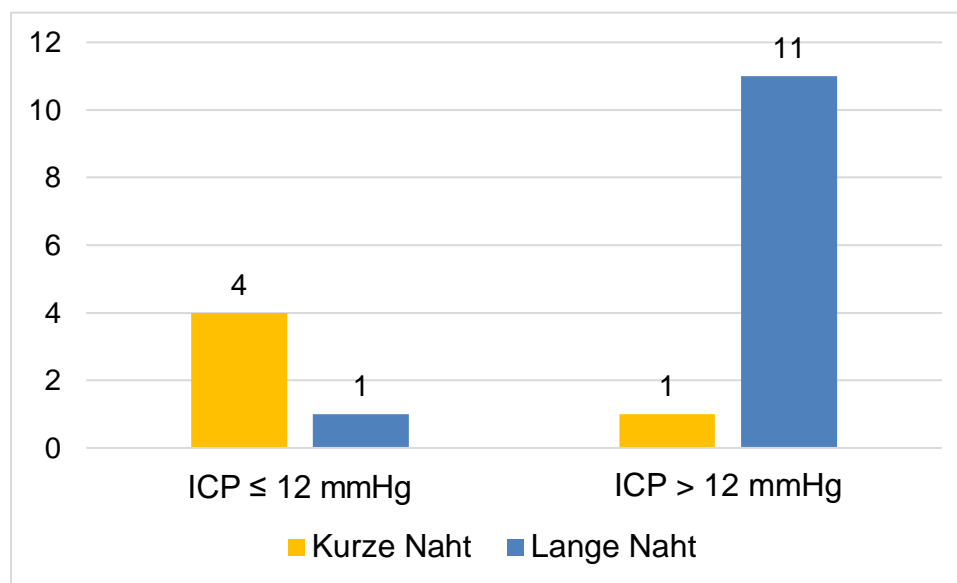


Abbildung 18: Häufigkeit gemessener ICP-Werte ≤ 12 mmHg oder > 12 mmHg während der 1. Messung in Abhängigkeit vom Synostosetyp (kurze oder lange Nahtsynostose).

Entsprechend der Gruppierung nach ICP-Werten vor Dekompression erfolgte dann die Prüfung auf Unterschiede von PRx. Der Mittelwert von PRx betrug in der Gruppe der Kinder mit einem ICP von ≤ 12 mmHg $-0,37$ (SD = $0,07$) und in der Gruppe der Patienten mit einem ICP von > 12 mmHg $0,24$ (SD = $0,33$). Dieser Unterschied war signifikant, $t(15) = -4,03$, $p = 0,001$.

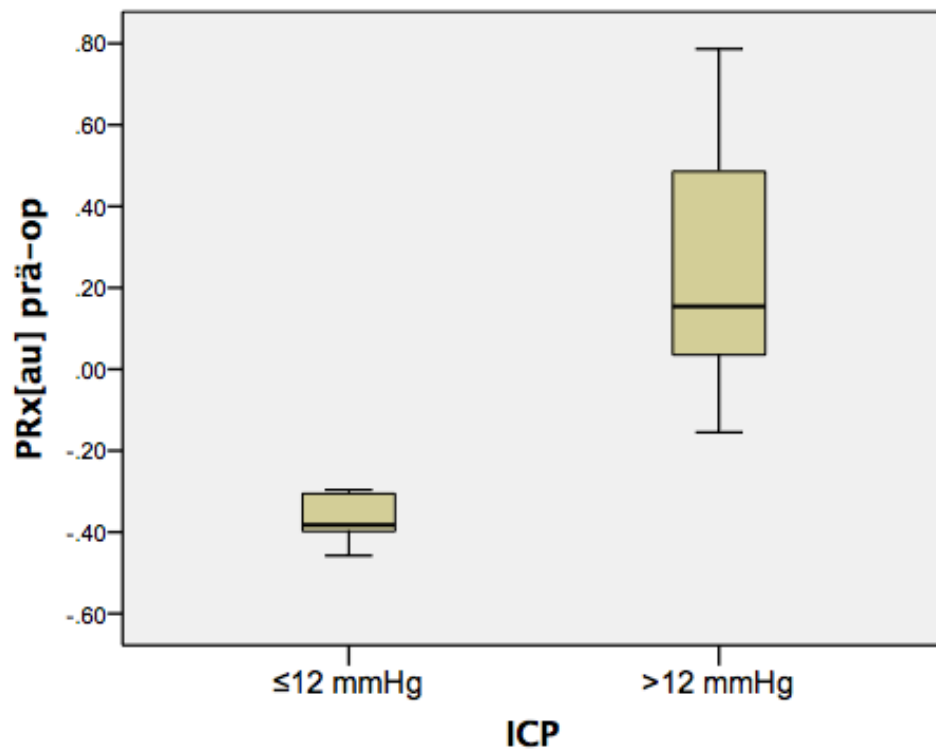


Abbildung 19: Boxplot zur Veranschaulichung der Verteilung der PRx-Werte vor Dekompression unterteilt in Gruppen von Kindern mit ICP ≤ 12 mmHg vs. > 12 mmHg.

Auf eine Berechnung der postoperativen PRx-Werte wurde aufgrund der fehlenden Verwertbarkeit bei nicht geschlossener Kalotte verzichtet.

3.5 ZEREBRALE PERFUSION

Neben der intrakraniellen Druckmessung erfolgte zu Beginn und vor Ende der Operation eine Messung der kortikalen Perfusion mithilfe einer epiduralen Sonde. Mithilfe der Laser-Doppler-Spektroskopie wurden der relative zerebrale Blutfluss cFlow und die relative zerebrale Blutflussgeschwindigkeit cVelo bestimmt. In einem kombinierten Verfahren erfolgte über eine Weißlichtspektrometrie die Bestimmung der zerebralen kapillär-venösen Sauerstoffsättigung cSO₂ und der relativen regionalen Hämoglobinmenge rHb. Perfusionsdaten konnten bei 28 Kindern erhoben werden.

Die genannten Perfusionsparameter wurden auf Unterschiede zwischen den beiden Messungen zunächst im gesamten Patientenkollektiv geprüft. Ein signifikanter Unterschied mit höheren postoperativen Werten zeigte sich hier für cVelo, $t(25) = -2,37$, $p = 0,03$, ein Trend stellte sich für cFlow dar, $t(25) = -1,98$, $p = 0,06$ (für alle Parameter siehe Tabelle 6).

Anschließend erfolgte der Vergleich der Perfusionsparameter zwischen Kindern mit kurzer (Metopica- oder Koronarnaht) und langer (Sagittal-)Nahtsynostose. Ein signifikanter Unterschied der Perfusionsparameter war im Vergleich der beiden Gruppen weder für Messwerte vor, noch für Messwerte nach Dekompression zu verzeichnen (siehe Tabelle 3A).

Beim Vergleich der Gruppen mit einem präoperativen ICP ≤ 12 mmHg vs. > 12 mmHg zeigte sich ebenfalls weder für Messwerte vor, noch für Messwerte nach Dekompression ein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 3B).

Tabelle 3: Mittelwerte (M) ± Standardabweichung (SD) der Perfusionsparameter für beide Messungen unterteilt in Gruppen von Kindern mit kurzer vs. langer Nahtsynostose (A) und mit ICP ≤ 12 mmHg vs. > 12 mmHg zum Zeitpunkt der ersten Messung (B).

A		Kurze Naht (n=10)		Lange Naht (n=16-18)		
1. Messung		M	SD	M	SD	Unterschied
	cFlow au	239,66	38,53	263,55	49,41	t(24) = -1,30, p = 0,21
	cVelo au	95,00	5,25	92,21	6,06	t(24) = 1,20, p = 0,24
	rHb au	97,76	15,55	102,55	22,55	t(26) = -0,60, p = 0,56
	cSO2 %	76,67	7,80	79,23	8,18	t(26) = -0,82, p = 0,43
2. Messung		M	SD	M	SD	Unterschied
	cFlow au	252,93	52,54	284,44	47,59	t(24) = -1,58, p = 0,13
	cVelo au	97,44	5,73	95,28	4,59	t(24) = 1,1, p = 0,30
	rHb au	99,05	23,88	100,29	18,25	t(26) = -0,15, p = 0,88
	cSO2 %	78,71	7,84	77,12	8,14	t(25) = 0,50, p = 0,62

B		ICP≤12 mmHg (n=4)		ICP>12 mmHg (n=18)		
1. Messung		M	SD	M	SD	Unterschied
	cFlow au	245,23	48,64	251,90	44,92	t(20) = -0,27, p = 0,79
	cVelo au	96,86	1,97	92,64	6,48	t(20) = 1,27, p = 0,22
	rHb au	101,28	8,25	99,69	19,04	t(22) = 0,16, p = 0,87
	cSO2 %	80,06	7,25	78,59	7,71	t(22) = 0,35, p = 0,73
2. Messung		M	SD	M	SD	Unterschied
	cFlow au	255,78	45,01	272,99	50,74	t(20) = -0,62, p = 0,54
	cVelo au	98,70	3,76	95,17	4,90	t(20) = 1,35, p = 0,19
	rHb au	85,40	12,94	99,97	16,49	t(22) = -1,66, p = 0,11
	cSO2 %	78,15	12,07	76,65	7,58	t(21) = 0,34, p = 0,75

Des Weiteren zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen 1. und 2. Messung innerhalb der Untergruppen:

Gruppe kurze Naht, 1. vs. 2. Messung:

cFlow: $t(9) = -1,22$, $p = 0,25$

cVelo: $t(9) = -1,55$, $p = 0,16$

rHb: $t(9) = -0,13$, $p = 0,90$

cSO₂: $t(9) = -1,22$, $p = 0,25$

Gruppe lange Naht, 1. vs. 2. Messung:

cFlow: $t(17) = -1,78$, $p = 0,09$

cVelo: $t(15) = -1,80$, $p = 0,09$

rHb: $t(17) = 0,34$, $p = 0,74$

cSO₂: $t(16) = 0,72$, $p = 0,48$

Gruppe ICP ≤ 12 mmHg, 1. vs. 2. Messung:

cFlow: $t(3) = -0,47$, $p = 0,67$

cVelo: $t(3) = -1,18$, $p = 0,33$

rHb: $t(3) = 1,59$, $p = 0,21$

cSO₂: $t(3) = 0,41$, $p = 0,71$

Gruppe ICP > 12 mmHg, 1. vs. 2. Messung:

cFlow: $t(17) = -1,78$, $p = 0,09$

cVelo: $t(17) = -1,54$, $p = 0,14$

rHb: $t(19) = -0,05$, $p = 0,96$

cSO₂: $t(18) = 0,91$, $p = 0,38$

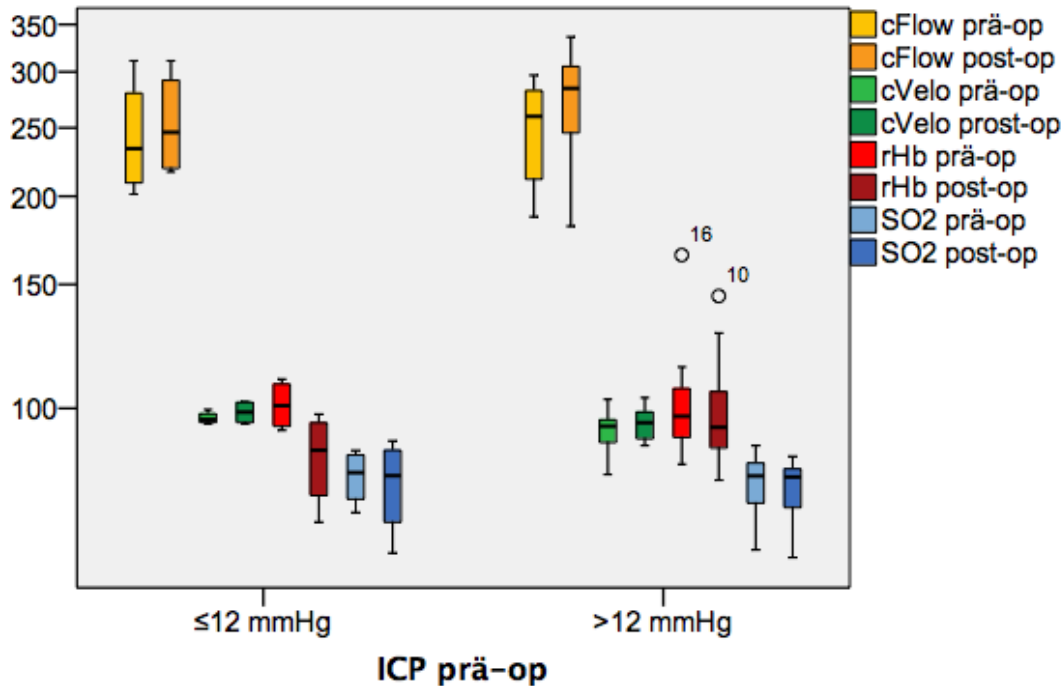


Abbildung 20: Boxplot zur Darstellung der zerebralen Perfusionsparameter zum Zeitpunkt der 1. (= prä-op) und der 2. (= post-op) Messung unterteilt in Gruppen von Kindern mit ICP ≤ 12 mmHg vs. > 12 mmHg zum Zeitpunkt der ersten Messung.

Zusätzlich erfolgte die Berechnung von Delta-Werten (Δ) indem die Differenz aus dem zweiten und dem ersten Messwert für alle 4 Perfusionsparameter ermittelt wurde (Bsp.: $\Delta cFlow = cFlow \text{ post-op} - cFlow \text{ prä-op}$). Diese Deltawerte wurden anschließend auf eine Korrelation mit dem ICP-Wert vor erfolgter Dekompression geprüft. Für keinen der Werte ergab sich eine signifikante Korrelation:

$\Delta cFlow$: M = 17,96, SD = 46,22, r = 0,20, p = 0,38

ΔcSO_2 : M = -0,33, SD = 8,55, r = 0,06, p = 0,78

$\Delta cVelo$: M = 2,83, SD = 6,08, r = -0,04, p = 0,86

ΔrHb : M = -0,10, SD = 28,86, r = 0,24, p = 0,25

Tabelle 4: Mittelwerte (M) ± Standardabweichung (SD) der Δ Perfusionsparameter unterteilt in Gruppen von Kindern mit kurzer vs. langer Nahtsynostose (A) und ICP ≤ 12 mmHg vs. > 12 mmHg zum Zeitpunkt der ersten Messung (B).

A	Kurze Naht (n=10)		Lange Naht (n=16-18)		Unterschied
	M	SD	M	SD	
Δ cFlow au	13,27	34,33	20,89	53,20	t(24) = -0,40, p = 0,69
Δ cVelo au	2,44	4,98	3,07	6,82	t(24) = -0,25, p = 0,80
Δ rHb au	1,29	31,62	-2,26	28,09	t(26) = -0,31, p = 0,76
Δ cSO2 %	2,04	5,29	-1,73	9,87	t(25) = 1,11, p = 0,28

B	ICP ≤ 12 mmHg (n=4)		ICP > 12 mmHg (n=18-20)		Unterschied
	M	SD	M	SD	
Δ cFlow au	10,54	44,98	21,09	50,22	t(20) = -0,39, p = 0,70
Δ cVelo au	1,84	3,14	2,53	6,96	t(10,8) = -0,19, p = 0,85
Δ rHb au	-15,89	20,05	0,28	23,05	t(22) = -1,30, p = 0,21
Δ cSO2 %	-1,91	9,23	-1,57	7,54	t(21) = -0,08, p = 0,94

Im nächsten Schritt wurden entsprechend der folgenden Formeln BGA-korrigierte Perfusionsparameter und Sauerstoffextraktionsraten berechnet:
 Arterieller Sauerstoffgehalt (CaO₂), Zerebral-venöser Sauerstoffgehalt (CcvO₂), Differenz aus arteriellem und zerebral-venösem Sauerstoffgehalt (acDO₂) und zerebrale fraktionale Gewebesauerstoffextraktionsrate (cFTOE).

$$\text{CaO}_2 = \text{SaO}_2/100 * \text{Hb} * 1,36 + \text{PaO}_2 * 0,0034$$

$$\text{CcvO}_2 = \text{cSO}_2/100 * \text{Hb} * 1,36$$

$$\text{acDO}_2 = \text{CaO}_2 - \text{CcvO}_2$$

$$\text{cFTOE} = (\text{SaO}_2 - \text{cSO}_2) / \text{SaO}_2$$

Auch hier zeigte sich für die gesamte Gruppe kein signifikanter Unterschied zwischen Werten der 1. und der 2. Messung (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Mittelwerte (M) \pm Standardabweichung (SD) der Gewebemetabolismusparameter während der 1. und 2. Messung.

	1. Messung			2. Messung			Unterschied
	N	M	SD	N	M	SD	
CaO ₂ ml/dl	35	12,81	1,28	33	12,64	1,63	t(32) = 0,35, p = 0,73
CcvO ₂ ml/dl	28	9,79	1,43	27	9,69	1,80	t(26) = 0,29, p = 0,77
acDO ₂ ml/dl	28	2,94	1,12	27	3,11	0,99	z = 0,29, p = 0,77
cFTOE	28	0,20	0,09	27	0,22	0,08	z = 0,70, p = 0,49

Es erfolgte der Vergleich zwischen Patientengruppen mit erhöhtem und normalem ICP. Des Weiteren wurden die erweiterten Gewebemetabolismusparameter in beiden Gruppen separat hinsichtlich möglicher Unterschiede zwischen 1. und 2. Messung verglichen. Dies ergab ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied.

1. Messung, Gruppe ICP \leq 12 mmHg vs. $>$ 12 mmHg:

acDO₂: U(n=24) = 35.000, p = 0,74

cFTOE: U(n=24) = 42.000, p = 0,91

2. Messung, Gruppe ICP \leq 12 mmHg vs. $>$ 12 mmHg:

acDO₂: U(n=23) = 45.000, p = 0,61

cFTOE: U(n=23) = 45.000, p = 0,61

Gruppe ICP \leq 12 mmHg, 1. vs. 2. Messung:

acDO₂: z(n=4) = -0,37, p = 0,72

cFTOE: z(n=4) = -0,37, p = 0,72

Gruppe ICP $>$ 12 mmHg, 1. vs. 2. Messung:

acDO₂: z(n=19) = 1,01, p = 0,31

cFTOE: z(n=19) = 1,33, p = 0,18

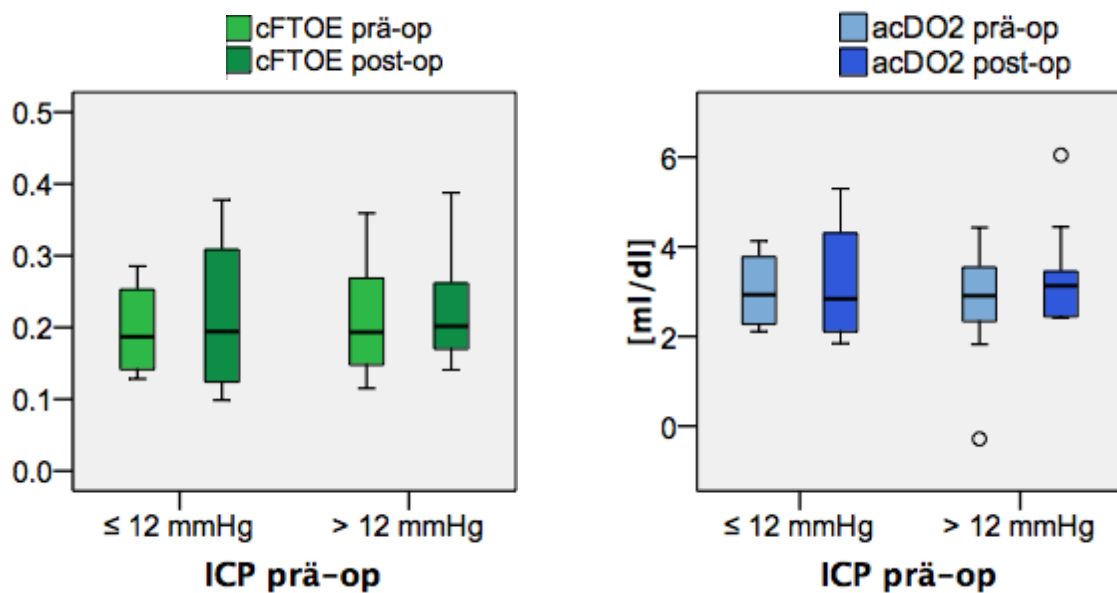


Abbildung 21: Darstellung der Gewebemetabolismusparameter zum Zeitpunkt der 1. (= prä-op) und der 2. (= post-op) Messung in den Gruppen von Kindern mit ICP-Werten von ≤ 12 mmHg bzw. > 12 mmHg.

Die mittleren cFTOE-Werte in der Gruppe der Kinder mit ICP ≤ 12 mmHg ($M = 0,20$) und mit ICP > 12 mmHg ($M = 0,20$) wurden berechnet. Diese zeigten sich identisch.

Des Weiteren konnte keine signifikante Korrelation zwischen ICP und cFTOE festgestellt werden ($r = -0,12$, $p = 0,58$).

Tabelle 6: Patienteneigenschaften und Messdaten aller untersuchten Kinder einzeln sowie Mittelwerte (M) \pm Standardabweichung (SD) der Gruppen abhängig vom Synostosetyp (1 = 1. Messung, 2 = 2. Messung).

Synostose	Verschluss	Alter [Monate]	ICP 1 [mmHg]	ICP 2 [mmHg]	PRx 1 [au]	PRx 2 [au]	cSO2 1 [%]	cSO2 2 [%]	rHb 1 [au]	rHb 2 [au]	cFlow 1 [au]	cFlow 2 [au]	cVelo 1 [?]	cVelo 2 [?]	cFTOE 1	cFTOE 2
Sagittal	komplett	6					88,8	86,0	143,2	92,1	334,9	378,4	85,9	89,0	0,1	0,1
Sagittal	komplett	6					65,6	84,4	73,8	87,9	311,9	274,9	95,1	98,6	0,3	0,1
Sagittal	komplett	8	12,0	9,9	-0,4	0,2	77,6	62,2	106,5	68,8	201,4	273,9	96,8	95,9	0,2	0,4
Sagittal	teilweise	5	12,1	7,0	0,2	0,2	83,7	81,6	88,9	98,7					0,1	0,2
Sagittal	komplett	6	13,4	8,5			85,7		111,8	107,0	340,5	341,0	85,3	95,8	0,1	
Sagittal	komplett	5	14,8	6,5	0,3	0,6										
Sagittal	komplett	5	15,4	11,9	0,0	0,0	81,9	62,8	106,7	84,3	270,0	284,3	89,4	95,6	0,2	0,4
Sagittal	komplett	5	16,6	5,7	0,8	0,5	85,7	79,8	90,3	123,2	295,3	188,0	88,0	100,2	0,1	0,2
Sagittal	teilweise	6	16,7	11,4	0,7	0,0	74,5	70,8	97,4	105,6	190,1	196,4	103,0	100,9	0,2	0,3
Sagittal	komplett	10	17,3	12,0			70,0	77,5	98,2	94,0	226,3	245,9	94,0	98,8	0,3	0,2
Sagittal	komplett	5	17,5	7,1	0,1	0,0	85,6	80,1	111,2	111,1	218,9	296,1	91,9	89,4	0,1	0,2
Sagittal	komplett	5	18,1	9,7			80,1	84,1	165,1	102,5	211,4	296,1	95,8	92,5	0,2	0,2
Sagittal	komplett	6	19,6	7,5	0,1	0,5	82,1	82,0	104,8	128,0	296,7	305,3	92,1	103,5	0,2	0,2
Sagittal	komplett	5	19,7	14,2	-0,1	0,4	88,5	81,1	97,9	144,4	285,0	271,1	85,9	98,7	0,1	0,2
Sagittal	komplett	5	20,5	7,8												
Sagittal	teilweise	7	20,7	10,3	0,3	0,6	83,6	81,2	95,6	94,6	284,3	320,4	94,3	91,5	0,2	0,2
Sagittal	komplett	6	20,8	9,7			62,8	78,7	89,9	79,0	196,4	313,8	100,9	90,5	0,4	0,2
Sagittal	komplett	5	25,8	12,5												
Sagittal	komplett	6	27,2	9,0			87,8	84,1	109,0	102,7	275,3	291,6	80,5	89,0	0,0	0,2
Sagittal	komplett	6	27,5	18,7	-0,2	-0,1	69,0	73,5	68,2	94,9					0,3	0,2

Synostose	Verschluss	Alter [Monate]	ICP 1 [mmHg]	ICP 2 [mmHg]	PRx 1 [au]	PRx 2 [au]	cSO2 1 [%]	cSO2 2 [%]	rHb 1 [au]	rHb 2 [au]	cFlow 1 [au]	cFlow 2 [au]	cVelo 1 [au]	cVelo 2 [au]	cFTOE 1	cFTOE 2
Sagiittal & Koronar	komplett	6	22,5	7,4	0,1	0,3	73,3	61,2	87,5	86,3	278,6	273,9	96,4	94,6	0,3	0,4
Gruppe Sagittal	M	5,9	18,9	9,8	0,1	0,3	79,2	77,1	102,6	100,3	263,5	284,4	92,2	95,3	0,2	0,2
	± SD	1,2	4,6	3,1	0,3	0,3	8,2	8,1	22,5	18,2	49,4	47,6	6,1	4,6	0,1	0,1
Koronar	unilateral	11	6,5	6,8	-0,5	-0,6	84,6	84,5	95,6	98,1	251,7	216,6	96,0	102,2	0,2	0,1
Koronar	unilateral	11	11,2	6,9	-0,3	-0,5										
Koronar	unilateral	10	17,2													
Koronar	unilateral	10	20,7	14,7			79,7	83,7	83,3	89,4	282,1	313,0	96,3	96,2	0,2	0,2
Gruppe Koronar	M	10,5	13,9	9,5	-0,4	-0,5	82,1	84,1	89,4	93,7	266,9	264,8	96,2	99,2	0,2	0,2
	± SD	0,6	6,3	4,5	0,1	0,1	3,4	0,6	8,7	6,2	21,5	68,2	0,2	4,3	0,0	0,0
Metopica	komplett	13					80,5	78,7	129,4	112,2	215,2	220,3	94,9	98,0	0,2	0,2
Metopica	komplett	18		10,3			66,0	80,1	78,3	162,6	236,4	269,7	94,6	105,4	0,3	0,2
Metopica	komplett	13	6,8	12,1	-0,4	0,1	71,0	76,1	93,0	92,7	216,9	221,6	99,6	101,7	0,3	0,2
Metopica	komplett	12	11,7	13,7	-0,3	0,1	87,1	89,9	110,0	82,0	311,0	311,0	95,0	95,0	0,1	0,1
Metopica	komplett	11	12,9	9,5	0,7	0,9	64,2	63,7	91,0	88,2	194,6	206,2	81,6	89,1	0,4	0,4
Metopica	komplett	10	13,0	12,3			78,2	72,2	91,6	84,6	259,5	253,4	94,4	95,4	0,2	0,3
Metopica	komplett	10	14,2	9,8			72,8	72,8	90,9	93,0	187,1	181,4	101,7	102,9	0,3	0,3
Metopica	komplett	12	14,5	9,3			82,6	85,4	114,5	87,8	242,2	336,1	95,9	88,5	0,2	0,1
Metopica	komplett	11	16,8	12,1												
Metopica	komplett	10	17,4													
Gruppe Metopica	M	12,0	13,4	11,1	0,0	0,4	75,3	77,4	99,8	100,4	232,8	250,0	94,7	97,0	0,2	0,2
	± SD	2,4	3,3	1,6	0,6	0,5	8,1	8,2	16,6	26,8	39,7	53,2	5,9	6,2	0,1	0,1

4 DISKUSSION

4.1 ALLGEMEINE MERKMALE

Über einen Zeitraum von 3 Jahren wurden 35 Kinder, bei denen aufgrund einer Kraniosynostose erstmals die Operationsindikation gestellt wurde, in die Studie inkludiert. Entsprechend der Inzidenzangaben in der Literatur (Kabbani and Raghuveer, 2004) war die häufigste Variante die isolierte Sagittalnahtsynostose mit über der Hälfte der Fälle. Die Metopicanahnt war in der vorliegenden Studienpopulation mit 28,6 % entgegen der Erwartung (10 - 14 %, (Boyadjiev, 2007)) am zweithäufigsten betroffen, gefolgt von der Koronarnaht, welche mit 11,4 % deutlich seltener involviert war, als in der Literatur berichtet (20 – 30 %, (Boyadjiev, 2007)). Es konnte kein Kind mit Lambdanahtsynostose inkludiert werden, welche mit nur 3 % auch am seltensten auftritt (Kabbani and Raghuveer, 2004). Ein Kind litt an einer 2-Naht-Synostose mit begleitender Chiari-I-Malformation. Eine eben solche Konstellation aus Sagittal- und Koronarnahtsynostose sowie Chiari-I-Malformation wird für 30 % der betroffenen Kinder mit Multinahtsynostose ohne zugrunde liegendes Syndrom beschrieben (Renier et al., 1997). Das Alter war, entsprechend dem früheren Operationszeitpunkt bei Kindern mit Sagittalnahtsynostose, in dieser Gruppe deutlich niedriger (M = 6 Monate) als bei den Kindern, die bei Metopica- bzw. Koronarnahtsynostose ein frontobasales Advancement erhielten (M = 11 Monate).

Die Geschlechterverteilung entsprach in etwa den Angaben aus der Literatur, wobei abgesehen von der Koronarnahtsynostose, welche häufiger bei Mädchen auftritt, eine männliche Prädominanz besteht (Boyadjiev, 2007). In unserer Studienpopulation waren Jungen insgesamt dreimal häufiger betroffen, lediglich bei unilateralen Koronarnahtsynostosen zeigte sich ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis. Metaanalysen zeigten, dass es sich bei insgesamt 8 % der Kraniosynostosen um familiäre Formen handelt (Boyadjiev, 2007). Lediglich anhand der Familienanamnese konnte dies in unserer Studienpopulation bei 5,7 % der Fälle bestätigt werden.

Die durchgeführten etablierten Operationstechniken mittels biparietaler Kraniektomie und bitemporalen Barrel-Stave-Osteotomien für Sagittalnahtsynostosen bzw. frontobasalem Advancement und frontalem Remodelling für Metopica- und Koronarnahtsynostosen erwiesen sich als sicher. Ebenso ergaben sich durch die epidurale ICP- und Perfusionsmessung keine Komplikationen.

Entsprechend Vorarbeiten, welche Hinweise dafür zeigten, dass möglicherweise bei Synostose der Sagittalnaht eher eine intrakranielle Druckerhöhung zu erwarten ist, als bei Synostosen einer kürzeren Naht (Tamburrini et al., 2005; Thompson et al., 1995b), erfolgte für die weiteren Berechnungen die Einteilung der Patienten in Gruppen mit und ohne Beteiligung der Sagittalnaht. Des Weiteren wurde ein besonderes Augenmerk auf den Vergleich von prä- und postoperativer Messung gelegt. Ein Vergleich der determinierten anästhesiologischen Größen sowie der Parameter aus der Blutgasanalyse konnte einen Bias durch eine Inhomogenität der Gruppen und während der 1. bzw. 2. Messung ausschließen. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

4.2 INTRAKRANIELLE DRUCKMESSUNG

Die epidurale ICP-Messung zeigte im Mittel für die Gesamtgruppe an Kindern zu OP-Beginn einen eindeutig pathologischen Wert mit 16,8 mmHg, welcher nach erfolgter Dekompression in den oberen Normbereich, auf 10,1 mmHg abfiel. Zu einer Verbesserung des ICP nach Remodelling kam es dabei bei allen außer 3 Patienten, welche einen leichten Anstieg aufwiesen. Der postoperative Abfall des ICP zeigte sich jedoch für die Gesamtgruppe signifikant. Alle Patienten wurden während beider Messungen sowie während des gesamten Eingriffs in Rückenlage ohne Inklination des Kopfes gelagert um falsch hohe Messergebnisse durch einen verminderten venösen Rückstrom zu vermeiden (Petersen et al., 2016). Das zur Narkose verwendete Propofol führt über eine Reduktion der metabolischen Rate zu einem Absinken des zerebralen

Blutflusses sowie des intrakraniellen Druckes bei Erhalt der Autoregulation. Für Remifentanyl besteht kein Nachweis für eine Beeinflussung des intrakraniellen Drucks oder der Autoregulation (Dagal and Lam, 2009; Klein et al., 2011a; Szabó et al., 2009). Bei den gewählten Beatmungsparametern und Blutdruckwerten unter Narkosebedingungen mit total-intravenöser Anästhesie ist somit eine Beeinflussung der Hirndruckwerte zu eher weniger pathologischen Werten als im Wachzustand zu erwarten. Auch das Verfahren der epiduralen ICP-Messung führt durch die Rigidität der dazwischenliegenden Dura eher zu falsch niedrigen Messwerten, insbesondere bei höheren Drücken (Wiegand and Richards, 2007). In der gezeigten Studienpopulation wurde bei keinem einzigen Kind mit Sagittalnahtsynostose unter den besagten Narkosebedingungen ein komplett normwertiger ICP < 10 mmHg gemessen. Der niedrigste gemessene Wert fand sich bei 12 mmHg, der höchste bei 27,5 mmHg. Dabei waren Kinder mit lediglich einem Teilverschluss der Naht nicht weniger schwer betroffen als jene mit komplettem Verschluss – 2 von 3 Kindern mit Teilverschluss zeigten pathologisch erhöhte ICP-Werte > 15 mmHg. Kinder mit Synostose einer kurzen Naht wiesen insgesamt niedrigere ICP-Werte auf, wobei auch hier nur in 16,7 % der Fälle völlig normale Werte gemessen wurden. Der höchste gemessene Wert lag, bei einer unilateralen Koronarnahtsynostose, bei 20,7 mmHg.

Unsere Studienpopulation bestand nur aus Kindern mit nicht-syndromalen Synostosen zum Zeitpunkt der Primäroperation, also nur aus Kindern, bei denen aufgrund der deutlichen Auffälligkeiten der Kopfform, gemeinsam mit den Eltern, unabhängig von der Frage, ob ein erhöhter ICP vorliegen könnte oder nicht, eine OP-Indikation gestellt wurde. Im Vergleich zu allen unten zitierten Untersuchungen, die sich auf Übernachtmessungen von nicht sedierten Kindern beziehen, handelt es sich in dieser Studie um 20-minütige intraoperative Messungen unter Vollnarkose und unter standardisierten Rahmenbedingungen. Damit ist anzunehmen, dass sich die Einschlusskriterien und die Selektion der Kinder für eine ICP-Messung grundlegend von den ansonsten in dieser Arbeit zitierten Studien unterscheiden und eine direkte Vergleichbarkeit nicht gegeben ist.

In einer Studie von Hayward and Gonzalez wurden bei asymptomatischen Kindern mit syndromaler Multinahtsynostose zwischen 6 und 80 Monaten Übernacht-ICP-Messungen durchgeführt und im Anschluss bei 73 % der Kinder aufgrund erhöhter Hirndrucke operative Interventionen durchgeführt. Die Hälfte dieser Kinder hatte jedoch bereits im Vorfeld eine dekompressive Kalottenkorrektur oder eine VP-Shuntanlage erhalten (Hayward and Gonzalez, 2005), sodass dieser Anteil nicht dem Gesamtanteil erhöhter Hirndrucke in der Patientenpopulation entspricht. Das Auftreten kritisch erhöhter Hirndrucke ist dabei bei syndromalen Formen unbestritten (Hayward and Gonzalez, 2005; Tamburrini et al., 2012), anders als bei isolierten Synostosen.

In den präoperativen Hirndruckmessungen von Renier et al. sowie von Thompson et al. wurden bei nicht syndromalen Synostosen jeweils bei etwa einem Viertel der Patienten pathologisch erhöhte ICP-Werte festgestellt (Renier et al., 1982; Thompson et al., 1995a). Eine aktuellere Studie ergab noch höhere Anteile von 44 % bei Kindern mit Monosynostosen (Wall et al., 2014). In der hier beschriebenen Studie war dieser Anteil mit 61,3 % für die gesamte Gruppe sogar noch deutlich höher. Kinder, bei denen eine kurze Naht betroffen war, waren signifikant seltener betroffen, jedoch immerhin in einem Drittel der Fälle. Bei Patienten mit Sagittalnahtsynostosen waren in der durchgeführten Studie sogar in 79 % der Fälle erhöhte ICP-Werte nachweisbar. Auch Thompson et al. berichteten bereits höhere Raten an ICP-Erhöhungen bei Kindern mit Synostosen der Mittellinie im Vergleich zu anderen Monosynostosen. Hier lag der Anteil an Kindern mit pathologischer ICP-Erhöhung bei betroffener Sagittalnaht bei 24 % im Vergleich zu 8 % bei Plagiocephalus. Der höchste Anteil an ICP-Erhöhungen zeigte sich bei Kindern mit Trigonocephalus (Thompson et al., 1995b), entgegen unserer Ergebnisse.

In der Studie von Inagaki et al. - allerdings an älteren Kindern mit klinisch mild ausgeprägter nicht-syndromaler Kraniosynostose durchgeführt - zeigten sich bei 69,4 % der Patienten pathologisch erhöhte ICP-Werte. Alle diese Kinder waren jedoch im Vorfeld mit einer leichten Entwicklungsverzögerung oder Lernschwierigkeiten auffällig geworden. Dabei kam es auch nach verzögert

erfolgreichem operativen Eingriff zu einer Besserung der neurokognitiven Funktionen (Inagaki et al., 2007). Genaue Altersangaben fehlen hier.

Problematisch im Sinne einer direkten Vergleichbarkeit bei vorangegangenen Untersuchungen ist das sehr inhomogene und unterschiedliche Patientenkollektiv, welches beispielsweise bei Renier et al. zwischen 6 Wochen und 15 Jahren alt war (Renier et al., 1982), bei Thompson et al. zwischen einem Monat und 14 Jahren (Thompson et al., 1995a) und einer weiteren Studie von Thompson et al. zwischen 2 Monaten und 10 Jahren (Thompson et al., 1995b). Auch wurde nicht immer zwischen bereits voroperierten Kindern und neu diagnostizierten Patienten unterschieden. Das Patientenalter zum Messzeitpunkt könnte eine entscheidende Rolle spielen und eine Erklärung für den in unserer Studie deutlich höheren Anteil an Patienten mit pathologisch erhöhtem ICP sein. Für diese Studie wurde bewusst als Einschlusskriterium eine enge Altersgrenze gewählt und lediglich bislang unbehandelte Kinder zum Zeitpunkt der Operation eingeschlossen um eine genauere Aussage zu ermöglichen.

Es wäre denkbar, dass es zum Zeitpunkt des maximalen Hirnwachstums im ersten Lebensjahr, wo auch ein rascheres Wachstum der Kalotte erforderlich ist (Levi et al., 2012; Stiles and Jernigan, 2010), eher auch zu einem Anstieg des ICP kommt als zu einem späteren Zeitpunkt mit langsamem Hirnwachstum. In die Bewertung der Ergebnisse ist somit sicherlich auch der Altersunterschied zwischen Patienten mit Sagittalnahtsynostosen und Kindern mit Koronar- oder Metopicasynostosen einzubeziehen. Auch dies könnte möglicherweise Unterschiede in den ICP-Werten beider Gruppen verursacht haben.

Bei Thompson et al., welche eine große Altersspanne von 10 Jahren in ihrer Studienpopulation aufwiesen, konnte eine inverse Korrelation von Alter und ICP sowohl bei Kindern mit Scaphocephalus als auch mit Trigonocephalus gezeigt werden (Thompson et al., 1995b). Dies könnte ebenfalls erklären, warum in unserer Studienpopulation von Kindern in der Regel unter einem Jahr deutlich höhere Anteile an hohen ICP-Werten gemessen wurden, als in allen bisherigen Publikationen, welche immer auch ältere Kinder beinhalteten. In einer größeren Serie von Arnaud et al., in welcher Kinder mit Scaphocephalus neuropsychologisch untersucht und zusätzlich ICP-Messungen vorgenommen

wurden, zeigte sich eine positive Korrelation von Alter und ICP, wobei hier darauf hingewiesen wurde, dass Kinder über einem Jahr meist dann vorstellig wurden, wenn sie bereits Entwicklungsverzögerungen aufgrund einer Kraniosynostose wegen unbehandelter Kraniosynostose oder aufgrund eines „Rezidivs“ nach der Primär-OP aufwiesen, während jüngere Kinder vorwiegend wegen der Deformität an sich auffällig waren (Arnaud et al., 1995).

Die Hypothese, dass der Zeitpunkt der ICP-Messung ein wichtiges Kriterium für die Bewertung der Ergebnisse darstellt, könnte auch erklären, dass ein operativer Eingriff in vorangegangenen Studien mit inhomogenem Patientenkollektiv keine direkt positiven Auswirkungen auf die Entwicklung zeigen konnte (Shipster et al., 2003; Speltz, 2004). Shipster et al. fanden eine signifikant erhöhte Rate an Verhaltens- und Sprachauffälligkeiten ohne kognitive Defizite bei Kindern mit Sagittalnahtsynostose unabhängig davon ob eine Operation durchgeführt wurde, wobei Details zum Operationszeitpunkt fehlen (Shipster et al., 2003).

Man könnte dann davon ausgehen, dass das Outcome von Kindern nach frühzeitig erfolgter Operation eben durch das Verhindern einer Entwicklungsverzögerung langfristig positiv beeinflusst wird. Dies unterstricht die Ergebnisse von Arnaud et al., welche postulieren, dass der Zeitpunkt der Operation möglicherweise entscheidend für das Outcome ist und der Status vor OP signifikant mit dem endgültigen IQ korreliert (Arnaud et al., 1995).

Eine entscheidende Erkenntnis dieser Studie ist, dass bei 80% der Kinder mit Sagittalnahtsynostose zum Zeitpunkt der Operation im Alter von knapp 6 Monaten pathologisch erhöhte ICP Werte unter standardisierten Narkosebedingungen (die eher zu niedrigeren ICP-Werten als während einer nächtlichen ICP-Messung ohne Sedierung führen sollten) zu finden waren. Eine solch hohe Rate an pathologischer ICP-Erhöhung ist bislang nicht beschrieben, wobei Untersuchungen an einem vergleichbaren Kollektiv in der Literatur fehlen. Stellt man diese Ergebnisse in Zusammenhang mit der Studie von Bellew et al., die zeigte, dass Kinder mit Sagittalnahtsynostose, die im Lebensalter von unter 7 Monaten operiert wurden ein besseres neurokognitives Outcome nach 10 Jahren zeigten als Kinder die später operiert wurden (Bellew et al., 2019), muss

man die Frage stellen, ob der in dieser Studie nachgewiesene erhöhte ICP einen Co-Faktor darstellt, der zu einer Abnahme des kognitiven Leistungsprofils führt, wenn er unbehandelt fortbesteht.

4.3 ZEREBRALE AUTOREGULATION

Intraoperativ konnte bei manchen Patienten ein paralleler Verlauf von ABP und ICP beobachtet werden. Beispielhaft wurde eine solche Kurve unter den Resultaten aufgeführt.

Die Beobachtung des ICP-Verlaufs als Antwort auf ABP-Veränderungen war der Ursprung hinsichtlich weiterer wissenschaftlicher Arbeiten zur Autoregulation. Bei intakter Autoregulation bleibt während ABP-Schwankungen durch Veränderungen im Gefäßdurchmesser der ICP stabil, sodass keine oder eine inverse Korrelation beider Komponenten vorliegt (Czosnyka et al., 2017; W. Lang, R. M. Chesnut, 2000). Dieser Zusammenhang wurde 1994 als PRx beschrieben bzw. definiert (Czosnyka et al., 1994). Bei 17 der in die aktuelle Studie inkludierten Patienten war eine computerisierte Datenauswertung über ICM+® möglich und der PRx konnte berechnet werden. Hier zeigten sich bei Patienten mit präoperativ nicht erhöhten ICP-Werten negative PRx-Werte, welche mit einer intakten Autoregulation einhergehen. Allerdings befanden sich in dieser Gruppe lediglich 2 Patienten. Bei Kindern mit grenzwertigen oder Erhöhten ICP-Werten waren sowohl normale als auch pathologische PRx-Werte zu beobachten. Wurde die Patientengruppe bei einem Cut-off von 12 mmHg dichotomisiert, so zeigten sich signifikant höhere PRx-Werte von durchschnittlich 0,24 in der Gruppe mit ICP > 12 mmHg. Dieser Wert spricht für eine eindeutig beeinträchtigte Autoregulation (Hockel et al., 2017; Steiner et al., 2002) während die Gruppe mit ICP ≤ 12 mmHg eine intakte Autoregulation mit durchschnittlichem PRx von -0,37 aufwies. Genau genommen ist der PRx durch eine Mittelung über 30 Minuten definiert (Czosnyka et al., 2017), sodass die oben berichteten Ergebnisse sicherlich nicht unwidersprochen hingenommen werden können. In der durchgeführten Studie fanden die Messungen lediglich über 20 Minuten statt, sodass PRx durch den kurzen Messzeitraum gegebenenfalls nicht

verwertbare Schwankungen aufweisen kann. Die beschriebenen PRx-Werte deckten sich jedoch mit der intraoperativen Beobachtung eines parallelen ABP- und ICP-Verlaufs bei hohem PRx, weshalb die Ergebnisse trotzdem vorgestellt wurden. Auf eine längere intraoperative ICP-Messung wurde aus ethischen Gründen verzichtet.

Beim Vergleich der PRx-Werte zwischen den Gruppen von Kindern mit kurzer (Metopica- oder Koronarnahtsynostose) und langer (Sagittal-)Nahtsynostose zeigten sich ebenfalls pathologischere Werte bei den Kindern Sagittalnahtsynostose (0,15 vs. -0,15). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Möglicherweise könnte ein Unterschied bei höheren Fallzahlen festgestellt werden.

Der PRx wurde lediglich vor Dekompression berechnet. Voraussetzung für eine valide PRx-Berechnung ist eine ungestörte Druck-Volumen-Beziehung, für die ein geschlossenes Kranium oder eine straff gespannte Dura erforderlich ist (Adams et al., 2017).

4.4 ZEREBRALE PERFUSION

Zeitgleich zur erfolgten ICP-Messung wurde kontralateral eine Durchblutungsmessung durchgeführt. Hier muss man überlegen, ob sich bei asymmetrischen Deformitäten möglicherweise die Messwerte abhängig von der Seitenlokalisation der Messung unterscheiden könnten. Dies wurde im Rahmen dieser Studie, auch aufgrund der begrenzten Patientenzahl, nicht untersucht, die ICP-Sonde wurde immer links, die O2C-Sonde immer rechts positioniert. Der Anteil der Kinder mit unilateraler Koronarnahtsynostose an der Gesamtgruppe lag bei 14,3 %. Davon litt ein Kind zusätzlich an einer Sagittalnahtsynostose. Bei allen Kindern, bei denen eine Perfusionsmessung erfolgte, wurde die O2C-Sonde (zufällig) auf der betroffenen Seite positioniert.

Für keinen der erhobenen Perfusionsparameter liegen allgemein gültige Normalwerte in der entsprechenden Altersgruppe vor. Folglich ist vor allem der Vergleich zwischen den beiden Messungen bzw. den Patientengruppen von Interesse. Für die gesamte Gruppe zeigte sich ein signifikanter Anstieg der

Flussgeschwindigkeit in der 2. Messung nach Dekompression. Da die Messung im kapillär-venösen Stromgebiet erfolgte, könnte dies theoretisch durch einen verbesserten venösen Abfluss bei niedrigerem ICP erklärt werden. Des Weiteren stellte sich ein Trend für einen erhöhten regionalen Blutfluss nach Dekompression dar. Auch dies wäre möglicherweise mit einem verringerten Perfusionswiderstand infolge eines verbesserten CPP durch ein Absinken des ICP und gegebenenfalls Verbesserung der Autoregulationsfähigkeit erklärbar. Beim Vergleich der Untergruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, jedoch lässt sich aus Tabelle 6 ableiten, dass sowohl in der Gruppe der Sagittalnahtsynostosen, als auch in der Gruppe der Metopicanahntsynostosen für cVelo und cFlow eine Zunahme des Mittelwertes zu verzeichnen ist, wenn dieser auch nicht signifikant ist. In der Gruppe der Kononarnahntsynostosen gab es nur 2 Messungen. Bei diesen wurde ebenfalls eine Zunahme für cVelo und ein fast identischer Wert für cFlow in der 2. Messung aufgezeichnet. Es wäre denkbar, dass aufgrund des signifikanten Ergebnisses in der Gesamtgruppe auch ein Unterschied in den Subgruppen bei größeren Fallzahlen ersichtlich sein könnte. Bezüglich Unterschieden in der regionalen Hirnperfusion zwischen den Subgruppen kann hier daher keine sichere Aussage getroffen werden. Unterstrichen werden diese Ergebnisse durch eine vorangegangene Untersuchung, welche ebenfalls eine postoperative Verbesserung der Perfusionsparameter feststellte, wobei hier die präoperative Messung transossär und die postoperative Messung transdural erfolgte (Martini et al., 2014), und damit ein signifikanter systematischer Unterschied zwischen beiden Messungen und zu unserer Studie vorliegt, sodass diese Studie per se in Ihrer Aussagekraft eingeschränkt ist und mit unserer Studie nicht verglichen werden kann.

Die Berechnung der Parameter CaO_2 , $CcvO_2$, $acDO_2$ und $cFTOE$ erfolgte gemäß Berichten von Klein et al. (Klein et al., 2011a). Die Berechnung von CaO_2 und $CcvO_2$ erfolgte dabei für die weitere Ermittlung von $acDO_2$. Ein statistischer Vergleich der beiden ersten Parameter wurde zum Ausschluss eines Bias durch Inhomogenitäten in der peripheren Oxygenierung aufgeführt und konnte ausgeschlossen werden.

Neunhoeffler et al. zeigten, dass über die Berechnung von $acDO_2$ und $cFTOE$ Aufschluss hinsichtlich des Gehirnmotabolismus und der regionalen zerebralen Sauerstoffausschöpfung bei Kindern mit zyanotischen und nicht-zyanotischen angeborenen Herzerkrankungen sowie bei anämischen Kindern gewonnen werden kann (Neunhoeffler et al., 2018a, 2018b). Vorangegangene Arbeiten zeigten für $cFTOE$ einen kritischen Grenzwert von 0,04, wobei höhere Werte mit einem schlechten Outcome assoziiert waren (Balegar et al., 2014). $cFTOE$ ist in der Regel dann erhöht, wenn im Verhältnis zum Sauerstoffbedarf des Gehirns ein vermindertes Angebot besteht (Balegar et al., 2014; Neunhoeffler et al., 2017, 2018b). Sowohl für $acDO_2$ als auch für $cFTOE$ zeigten unsere Untersuchungen keinen signifikanten Unterschied zwischen der 1. und der 2. Messung. $cFTOE$ zeigte sowohl für die Gesamtgruppe an untersuchten Kindern als auch für die synostosespezifischen Untergruppen in beiden Messungen Werte von durchschnittlich 0,2. Ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -konsum konnte somit nicht nachgewiesen werden. Gleichzeitig zeigte sich für sO_2 und rHb , welche als Parameter für die regionale Sauerstoffversorgung gesehen werden können, kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Messungen.

Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse eine initiale Erhöhung des intrakraniellen Druckes sowie nach Dekompression eine Verbesserung der Mikroperfusion bei unverändertem Sauerstoffangebot und -ausschöpfung.

Abschließend stellt sich die Frage bezüglich der klinischen Relevanz und langfristigen Auswirkungen dieser Daten. Da sowohl die Veränderungen in der Perfusion als auch die beschriebenen PRx -Werte auf eine gewisse Einschränkung der Autoregulation hindeuten, kann postuliert werden, dass bei den gewählten altersentsprechenden ABP-Werten unter Narkosebedingungen, welche per se zu einem verminderten Gewebemetabolismus des Gehirns führen, eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Gehirns zum Messzeitpunkt vorhanden war. Dies ist bei einer soweit erkennbaren normalen Entwicklung der Kinder zum Zeitpunkt der OP auch zu erwarten. Hiermit prinzipiell vereinbar wäre

trotzdem eine Einschränkung der Reservekapazitäten zum Beispiel bei erhöhtem Sauerstoffbedarf oder im Rahmen von Blutdruckabfällen, wie auch im Schlaf, mit vorübergehenden Phasen einer Minderperfusion. Treten diese, abhängig vom Ausmaß der Beeinträchtigung, insbesondere in der Phase des maximalen Hirnwachstums wiederholt auf, können daraus neurokognitive Defizite resultieren, analog zu Patienten mit der Moyamoya-Erkrankung oder chronischem Hydrocephalus (Baek et al., 2014; de Beer and Scheltens, 2016; Roder et al., 2019; Zielińska et al., 2017).

Diese Ergebnisse eines grundsätzlich erhöhten intrakraniellen Druckes bei Kindern mit Sagittalnahtsynostose sowie auch bei vielen Kindern mit Synostose einer kürzeren Naht stellen einen Paradigmenwechsel dar, der auch einen Einfluss auf die Stellung der OP-Indikation haben kann. Eine Fortführung der Studie mit dem Ziel größere Patientenkohorten zu untersuchen erscheint daher sinnvoll um diese ersten Ergebnisse zu bestätigen und an einem großen Kollektiv abzusichern.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Anders als bei syndromalen Formen der Kraniosynostose, konnte die Frage nach relevanten intrakraniellen Druckerhöhungen und einer folglich möglichen Beeinträchtigungen der kindlichen Gehirnentwicklung bei monosuturalen Kraniosynostosen bislang nicht suffizient beantwortet werden (Massimi et al., 2012; Tamburrini et al., 2005). Dies kann die Entscheidungsfindung hinsichtlich einer operativen Korrektur im klinischen Alltag erschweren und entsprechende Fragen von Eltern können im Beratungsgespräch nicht mit Daten belegt beantwortet werden.

Um dieser Frage nachzugehen wurden im Rahmen einer prospektiven single-center Querschnittsstudie über 3 Jahre 35 Kinder zwischen 5 und 18 Monaten mit bislang unbehandelter nicht-syndromaler Kraniosynostose, bei denen aufgrund einer als signifikant empfundenen Schädeldeformierung eine Operationsindikation gestellt wurde, untersucht. Es erfolgte während des planmäßigen Eingriffs die zweimalige Messung von intrakraniell Druck und kortikaler Perfusion über epidural eingebrachte Sonden für je 20 Minuten.

Bei insgesamt 61,3 % der Kinder ergaben sich eindeutig pathologisch erhöhte ICP-Werte (> 15 mmHg) und nur bei 6,5 % eindeutig normale Werte (< 10 mmHg) vor Dekompression. Kinder mit Sagittalnahtsynostose waren signifikant häufiger betroffen indem ca. 80% der Kinder pathologisch erhöhte ICP Werte zeigten ($p < 0,001$). Postoperativ kam es zu einer deutlichen Reduktion der ICP-Werte, welche für die Gruppe der Sagittalnahtsynostosen ebenfalls signifikant war ($p < 0,001$). Die Messung der regionalen Durchblutung zeigte eine signifikante Verbesserung der relativen Flussgeschwindigkeit sowie einen Trend für eine Zunahme der Mikroperfusion in der Gesamtgruppe nach Dekompression.

Der Anteil an Kindern mit erhöhtem intrakraniellen Druck ist in dieser homogen gewählten Altersgruppe zum Zeitpunkt des maximalen Hirnwachstums wesentlich höher als dies aus bisherigen Berichten der Literatur (Arnaud et al., 1995; Renier et al., 1982; Thompson et al., 1995b), mit größtenteils inhomogenen Patientenpopulationen, hervorgeht. Die präsentierten Daten geben Hinweise für

eine, wenn auch nicht kritische, Einschränkung der Autoregulation bei diesen Patienten zusätzlich zu den erhöhten ICP Werten. Entwicklungsdefizite, welche bei Kindern mit Monosynostosen in den vereinzelt vorhandenen Studien häufiger auftraten (Shipster et al., 2003) oder bei späterem OP-Zeitpunkt häufiger waren (Bellew et al., 2019), könnten, analog zu einer verminderten Reservekapazität bei Moyamoya oder Hydrocephalus die Folge sein (Baek et al., 2014; Zielińska et al., 2017).

Eine Fortführung der Studie um diese ersten Resultate zu bestätigen, erscheint sinnvoll, da diese Ergebnisse eines grundsätzlich erhöhten intrakraniellen Druckes bei Kindern mit Monosynostosen, insbesondere bei Sagittalnahtsynostosen, einen Paradigmenwechsel darstellen, der auch einen Einfluss auf die Stellung der OP-Indikation haben kann und deshalb an einem großen Kollektiv abgesichert werden sollte.

6 LITERATURVERZEICHNIS

Adams, H., Donnelly, J., Czosnyka, M., Koliaas, A.G., Helmy, A., Menon, D.K., Smielewski, P., Hutchinson, P.J., 2017. Temporal profile of intracranial pressure and cerebrovascular reactivity in severe traumatic brain injury and association with fatal outcome: An observational study. *PLoS Med* 14, e1002353. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002353>

Arnaud, E., Renier, D., Marchac, D., 1995. Prognosis for mental function in scaphocephaly. *Journal of Neurosurgery* 83, 476–479. <https://doi.org/10.3171/jns.1995.83.3.0476>

Baek, H.J., Chung, S.Y., Park, M.S., Kim, S.M., Park, K.S., Son, H.U., 2014. Preliminary Study of Neurocognitive Dysfunction in Adult Moyamoya Disease and Improvement after Superficial Temporal Artery-Middle Cerebral Artery Bypass. *J Korean Neurosurg Soc* 56, 188. <https://doi.org/10.3340/jkns.2014.56.3.188>

Balegar, K.K., Stark, M.J., Briggs, N., Andersen, C.C., 2014. Early Cerebral Oxygen Extraction and the Risk of Death or Sonographic Brain Injury in Very Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics* 164, 475–480.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.10.041>

Barik, M., Bajpai, M., Das, R.R., Malhotra, A., Panda, S.S., Sahoo, M.K., Dwivedi, S., 2014. Role of 99mTc-ECD SPECT in the management of children with craniosynostosis. *Biomed Res Int* 2014, 172646. <https://doi.org/10.1155/2014/172646>

Bellew, M., Mandela, R.J., Chumas, P.D., 2019. Impact of age at surgery on neurodevelopmental outcomes in sagittal synostosis. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 23, 434–441. <https://doi.org/10.3171/2018.8.PEDS18186>

Boyadjiev, S., 2007. Genetic analysis of non-syndromic craniosynostosis. *Orthod Craniofac Res* 10, 129–137. <https://doi.org/10.1111/j.1601-6343.2007.00393.x>

Carney, N., Totten, A.M., O'Reilly, C., Ullman, J.S., Hawryluk, G.W.J., Bell, M.J., Bratton, S.L., Chesnut, R., Harris, O.A., Kisson, N., Rubiano, A.M., Shutter, L., Tasker, R.C., Vavilala, M.S., Wilberger, J., Wright, D.W., Ghajar, J., 2016. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition: *Neurosurgery* 1. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001432>

Cedzich, C., Farmand, M., 2003. Diagnostik und Therapie der nichtsyndromalen und syndromalen Kraniosynostosen. *HNO* 51, 198–208. <https://doi.org/10.1007/s00106-002-0799-1>

Cohen, S.R., Cho, D.C., Nichols, S.L., Simms, C., Cross, K.P., Burstein, F.D., 2004. American Society of Maxillofacial Surgeons Outcome Study: Preoperative and Postoperative Neurodevelopmental Findings in Single-Suture

Craniosynostosis: *Plastic and Reconstructive Surgery* 114, 841–847. <https://doi.org/10.1097/01.PRS.0000132854.14237.A8>

Czosnyka, M., Citerio, G., 2012. Brain compliance: the old story with a new 'et cetera.' *Intensive Care Med* 38, 925–927. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2572-6>

Czosnyka, M., Czosnyka, Z., Smielewski, P., 2017. Pressure reactivity index: journey through the past 20 years. *Acta Neurochir* 159, 2063–2065. <https://doi.org/10.1007/s00701-017-3310-1>

Czosnyka, M., Smielewski, P., Kirkpatrick, P., Piechnik, S., Laing, R., Pickard, J.D., 1998. Continuous Monitoring of Cerebrovascular Pressure-Reactivity in Head Injury, in: Marmarou, A., Bullock, R., Avezaat, C., Baethmann, A., Becker, D., Brock, M., Hoff, J., Nagai, H., Reulen, H.-J., Teasdale, G. (Eds.), *Intracranial Pressure and Neuromonitoring in Brain Injury*. Springer Vienna, Vienna, pp. 74–77. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6475-4_23

Czosnyka, M., Whitehouse, H., Smielewski, P., Kirkpatrick, P., Guazzo, E.P., Pickard, J.D., 1994. Computer supported multimodal bed-side monitoring for neuro intensive care. *J Clin Monit Comput* 11, 223–232. <https://doi.org/10.1007/BF01139874>

Dagal, A., Lam, A.M., 2009. Cerebral autoregulation and anesthesia: Current Opinion in Anaesthesiology 22, 547–552. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e32833020be>

David, L.R., Wilson, J.A., Watson, N.E., Argenta, L.C., 1996. Cerebral perfusion defects secondary to simple craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 7, 177–185.

de Beer, M.H., Scheltens, P., 2016. Cognitive Decline in Patients with Chronic Hydrocephalus and Normal Aging: 'Growing into Deficits'. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 6, 500–507. <https://doi.org/10.1159/000450547>

Eide, P.K., Helseth, E., Due-Tønnessen, B., Lundar, T., 2002. Assessment of Continuous Intracranial Pressure Recordings in Childhood Craniosynostosis. *Pediatric Neurosurgery* 37, 310–320. <https://doi.org/10.1159/000066311>

Fantini, S., Sassaroli, A., Tgavalekos, K.T., Kornbluth, J., 2016. Cerebral blood flow and autoregulation: current measurement techniques and prospects for noninvasive optical methods. *Neurophoton* 3, 031411. <https://doi.org/10.1117/1.NPh.3.3.031411>

Fragensammlung Anatomie, 1. Auflage. ed, 2018. , Examensfragen. MEDI-LEARN Verlag GbR, Ottendorf.

Garza, R., Khosla, R., 2012. Nonsyndromic Craniosynostosis. *Seminars in Plastic Surgery* 26, 053–063. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1320063>

Harary, M., Dolmans, R.G., Gormley, W., 2018. Intracranial Pressure Monitoring—Review and Avenues for Development. *Sensors* 18, 465. <https://doi.org/10.3390/s18020465>

Hayward, R., Gonzalez, S., 2005. How low can you go? Intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and respiratory obstruction in children with complex craniosynostosis. *J. Neurosurg.* 102, 16–22. <https://doi.org/10.3171/ped.2005.102.1.0016>

Hockel, K., Diedler, J., Neunhoeffer, F., Heimberg, E., Nagel, C., Schuhmann, M.U., 2017. Time spent with impaired autoregulation is linked with outcome in severe infant/paediatric traumatic brain injury. *Acta Neurochir* 159, 2053–2061. <https://doi.org/10.1007/s00701-017-3308-8>

Inagaki, T., Kyutoku, S., Seno, T., Kawaguchi, T., Yamahara, T., Oshige, H., Yamanouchi, Y., Kawamoto, K., 2007. The intracranial pressure of the patients with mild form of craniosynostosis. *Child's Nervous System* 23, 1455–1459. <https://doi.org/10.1007/s00381-007-0436-0>

Jaeger, M., Schuhmann, M.U., Soehle, M., Meixensberger, J., 2006. Continuous assessment of cerebrovascular autoregulation after traumatic brain injury using brain tissue oxygen pressure reactivity*: *Critical Care Medicine* 34, 1783–1788. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000218413.51546.9E>

Jeevan, D.S., Anlsow, P., Jayamohan, J., 2008. Abnormal venous drainage in syndromic craniosynostosis and the role of CT venography. *Childs Nerv Syst* 24, 1413–1420. <https://doi.org/10.1007/s00381-008-0667-8>

Jimenez, D.F., Barone, C.M., 2012. Endoscopic technique for sagittal synostosis. *Child's Nervous System* 28, 1333–1339. <https://doi.org/10.1007/s00381-012-1768-y>

Jin, S.-W., Sim, K.-B., Kim, S.-D., 2016. Development and Growth of the Normal Cranial Vault: An Embryologic Review. *J Korean Neurosurg Soc* 59, 192. <https://doi.org/10.3340/jkns.2016.59.3.192>

Kabbani, H., Raghuveer, T.S., 2004. Craniosynostosis. *Am Fam Physician* 69, 2863–2870.

Kapp-Simon, K.A., 1998. Mental development and learning disorders in children with single suture craniosynostosis. *Cleft Palate Craniofac. J.* 35, 197–203. [https://doi.org/10.1597/1545-1569\(1998\)035<0197:MDALDI>2.3.CO;2](https://doi.org/10.1597/1545-1569(1998)035<0197:MDALDI>2.3.CO;2)

Kapp-Simon, K.A., Figueroa, A., Jocher, C.A., Schafer, M., 1993. Longitudinal assessment of mental development in infants with nonsyndromic craniosynostosis with and without cranial release and reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 92, 831-839; discussion 840-841.

Klein, K.U., Fukui, K., Schramm, P., Stadie, A., Fischer, G., Werner, C., Oertel, J., Engelhard, K., 2011a. Human cerebral microcirculation and oxygen saturation

during propofol-induced reduction of bispectral index †. *British Journal of Anaesthesia* 107, 735–741. <https://doi.org/10.1093/bja/aer227>

Klein, K.U., Glaser, M., Reisch, R., Tresch, A., Werner, C., Engelhard, K., 2009. The Effects of Arterial Carbon Dioxide Partial Pressure and Sevoflurane on Capillary Venous Cerebral Blood Flow and Oxygen Saturation During Craniotomy: *Anesthesia & Analgesia* 109, 199–204. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181a800e5>

Klein, K.U., Schramm, P., Glaser, M., Reisch, R., Tresch, A., Werner, C., Engelhard, K., 2010. Intraoperative Monitoring of Cerebral Microcirculation and Oxygenation—A Feasibility Study Using a Novel Photo-Spectrometric Laser-Doppler Flowmetry: *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 22, 38–45. <https://doi.org/10.1097/ANA.0b013e3181bea439>

Klein, K.U., Stadie, A., Fukui, K., Schramm, P., Werner, C., Oertel, J., Engelhard, K., Fischer, G., 2011b. Measurement of Cortical Microcirculation During Intracranial Aneurysm Surgery by Combined Laser-Doppler Flowmetry and Photospectrometry: *Neurosurgery* 69, 391–398. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3182178bc9>

Klein, S.P., Depreitere, B., Meyfroidt, G., 2019. How I monitor cerebral autoregulation. *Crit Care* 23, 160, s13054-019-2454–1. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2454-1>

Levi, B., Wan, D.C., Wong, V.W., Nelson, E., Hyun, J., Longaker, M.T., 2012. Cranial Suture Biology: From Pathways to Patient Care. *Journal of Craniofacial Surgery* 23, 13–19. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e318240c6c0>

Magge, S.N., Westerveld, M., Pruzinsky, T., Persing, J.A., 2002. Long-term neuropsychological effects of sagittal craniosynostosis on child development. *J Craniofac Surg* 13, 99–104.

Mandela, R., Bellew, M., Chumas, P., Nash, H., 2019. Impact of surgery timing for craniosynostosis on neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 23, 442–454. <https://doi.org/10.3171/2018.10.PEDS18536>

Martini, M., Röhrig, A., Wenghoefer, M., Schindler, E., Messing-Jünger, A.M., 2014. Cerebral oxygenation and hemodynamic measurements during craniosynostosis surgery with near-infrared spectroscopy. *Childs Nerv Syst* 30, 1367–1374. <https://doi.org/10.1007/s00381-014-2418-3>

Massimi, L., Caldarelli, M., Tamburrini, G., Paternoster, G., Rocco, C., 2012. Isolated sagittal craniosynostosis: definition, classification, and surgical indications. *Child's Nervous System* 28, 1311–1317. <https://doi.org/10.1007/s00381-012-1834-5>

MEDI-LEARN - Skriptenreihe Bildarchiv [WWW Document], n.d. URL <https://www.medi-learn.de/examen/bildarchiv/index.php?skr=Anatomie%204&aufgabe=> (accessed 11.19.19).

Melville, H., Wang, Y., Taub, P.J., Jabs, E.W., 2010. Genetic basis of potential therapeutic strategies for craniosynostosis. *Am. J. Med. Genet.* 152A, 3007–3015. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33703>

Mokri, B., 2001. The Monro-Kellie hypothesis: Applications in CSF volume depletion. *Neurology* 56, 1746–1748. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.12.1746>

Moore, A.J., Newell, D.W. (Eds.), 2005. *Neurosurgery, Springer specialist surgery series.* Springer, London ; New York.

Morriss-Kay, G.M., Wilkie, A.O.M., 2005. Growth of the normal skull vault and its alteration in craniosynostosis: insights from human genetics and experimental studies: Growth of the normal skull vault and its alteration in craniosynostosis, G. M. Morriss-Kay and A. O. M. Wilkie. *Journal of Anatomy* 207, 637–653. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2005.00475.x>

Nagel, C., Diedler, J., Gerbig, I., Heimberg, E., Schuhmann, M.U., Hockel, K., 2016. State of Cerebrovascular Autoregulation Correlates with Outcome in Severe Infant/Pediatric Traumatic Brain Injury, in: Ang, B.-T. (Ed.), *Intracranial Pressure and Brain Monitoring XV.* Springer International Publishing, Cham, pp. 239–244. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22533-3_48

Neunhoeffler, F., Hofbeck, M., Schlensak, C., Schuhmann, M.U., Michel, J., 2018a. Perioperative Cerebral Oxygenation Metabolism in Neonates with Hypoplastic Left Heart Syndrome or Transposition of the Great Arteries. *Pediatr Cardiol* 39, 1681–1687. <https://doi.org/10.1007/s00246-018-1952-2>

Neunhoeffler, F., Hofbeck, M., Schuhmann, M.U., Fuchs, J., Schlensak, C., Esslinger, M., Gerbig, I., Icheva, V., Heimberg, E., Kumpf, M., Michel, J., 2018b. Cerebral Oxygen Metabolism Before and After RBC Transfusion in Infants Following Major Surgical Procedures: *Pediatric Critical Care Medicine* 19, 318–327. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001483>

Neunhoeffler, F., Warmann, S.W., Hofbeck, M., Müller, A., Fideler, F., Seitz, G., Schuhmann, M.U., Kirschner, H.-J., Kumpf, M., Fuchs, J., 2017. Elevated intrathoracic CO₂ pressure during thoracoscopic surgery decreases regional cerebral oxygen saturation in neonates and infants-A pilot study. *Paediatr Anaesth* 27, 752–759. <https://doi.org/10.1111/pan.13161>

Opperman, L.A., 2000. Cranial sutures as intramembranous bone growth sites. *Dev. Dyn.* 219, 472–485. [https://doi.org/10.1002/1097-0177\(2000\)9999:9999::AID-DVDY1073>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1097-0177(2000)9999:9999::AID-DVDY1073>3.0.CO;2-F)

Panchal, J., Uttchin, V., 2003. Management of Craniosynostosis: Plastic and Reconstructive Surgery 111, 2032–2048. <https://doi.org/10.1097/01.PRS.0000056839.94034.47>

Persing, J.A., 2008. MOC-PS(SM) CME Article: Management Considerations in the Treatment of Craniosynostosis: Plastic and Reconstructive Surgery 121, 1–11. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000305929.40363.bf>

Petersen, L.G., Petersen, J.C.G., Andresen, M., Secher, N.H., Juhler, M., 2016. Postural influence on intracranial and cerebral perfusion pressure in ambulatory neurosurgical patients. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 310, R100–R104. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00302.2015>

Renier, D., Cinalli, G., Lajeunie, E., Arnaud, E., Marchac, D., 1997. L'oxycéphalie, une craniosténose sévère. À propos d'une série de 129 cas. Archives de Pédiatrie 4, 722–729. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(97\)83408-2](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(97)83408-2)

Renier, D., Sainte-Rose, C., Marchac, D., Hirsch, J.F., 1982. Intracranial pressure in craniostenosis. J. Neurosurg. 57, 370–377. <https://doi.org/10.3171/jns.1982.57.3.0370>

Roder, C., Haas, P., Fudali, M., Milian, M., Ernemann, U., Meyer, P.T., Tatagiba, M., Khan, N., 2019. Neuropsychological impairment in adults with moyamoya angiopathy: preoperative assessment and correlation to MRI and H215O PET. Neurosurg Rev. <https://doi.org/10.1007/s10143-019-01192-3>

Satoh, M., Ishikawa, N., Enomoto, T., Takeda, T., Yoshizawa, T., Nose, T., 1990. [Study by I-123-IMP-SPECT before and after surgery for craniosynostosis]. Kaku Igaku 27, 1411–1418.

Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., 2006. Kopf und Neuroanatomie: 1182 Illustrationen, 72 Tabellen, Prometheus. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York.

Sen, A., Dougal, P., Padhy, A.K., Bhattacharya, A., Kumar, R., Bal, C., Bajpai, M., Bharadwaj, M., Mitra, D.K., Basu, A.K., 1995. Technetium-99m-HMPAO SPECT cerebral blood flow study in children with craniosynostosis. J. Nucl. Med. 36, 394–398.

Shah, M.N., Kane, A.A., Petersen, J.D., Woo, A.S., Naidoo, S.D., Smyth, M.D., 2011. Endoscopically assisted versus open repair of sagittal craniosynostosis: the St. Louis Children's Hospital experience: Clinical article. Journal of Neurosurgery: Pediatrics 8, 165–170. <https://doi.org/10.3171/2011.5.PEDS1128>

Shipster, C., Hearst, D., Somerville, A., Stackhouse, J., Hayward, R., Wade, A., 2003. Speech, language, and cognitive development in children with isolated sagittal synostosis. Dev Med Child Neurol 45, 34–43.

Speltz, M.L., 2004. Single-Suture Craniosynostosis: A Review of Neurobehavioral Research and Theory. *Journal of Pediatric Psychology* 29, 651–668. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsh068>

Steiner, L.A., Czosnyka, M., Piechnik, S.K., Smielewski, P., Chatfield, D., Menon, D.K., Pickard, J.D., 2002. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury: *Critical Care Medicine* 30, 733–738. <https://doi.org/10.1097/00003246-200204000-00002>

Stiles, J., Jernigan, T.L., 2010. The Basics of Brain Development. *Neuropsychol Rev* 20, 327–348. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9148-4>

Szabó, E.Z., Luginbuehl, I., Bissonnette, B., 2009. Impact of anesthetic agents on cerebrovascular physiology in children. *Pediatric Anesthesia* 19, 108–118. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2008.02826.x>

Tamburrini, G., Caldarelli, M., Massimi, L., Gasparini, G., Pelo, S., Di Rocco, C., 2012. Complex craniosynostoses: a review of the prominent clinical features and the related management strategies. *Child's Nervous System* 28, 1511–1523. <https://doi.org/10.1007/s00381-012-1819-4>

Tamburrini, G., Caldarelli, M., Massimi, L., Santini, P., Rocco, C., 2005. Intracranial pressure monitoring in children with single suture and complex craniosynostosis: a review. *Child's Nervous System* 21, 913–921. <https://doi.org/10.1007/s00381-004-1117-x>

Taylor, W.J., Hayward, R.D., Lasjaunias, P., Britto, J.A., Thompson, D.N.P., Jones, B.M., Evans, R.D., 2001. Enigma of raised intracranial pressure in patients with complex craniosynostosis: the role of abnormal intracranial venous drainage. *Journal of Neurosurgery* 94, 377–385. <https://doi.org/10.3171/jns.2001.94.3.0377>

Thompson, D.N., Harkness, W., Jones, B., Gonzalez, S., Andar, U., Hayward, R., 1995a. Subdural intracranial pressure monitoring in craniosynostosis: its role in surgical management. *Childs Nerv Syst* 11, 269–275.

Thompson, D.N., Malcolm, G.P., Jones, B.M., Harkness, W.J., Hayward, R.D., 1995b. Intracranial pressure in single-suture craniosynostosis. *Pediatr Neurosurg* 22, 235–240.

Tuite, G.F., Chong, W.K., Evanson, J., Narita, A., Taylor, D., Harkness, W.F., Jones, B.M., Hayward, R.D., 1996. The effectiveness of papilledema as an indicator of raised intracranial pressure in children with craniosynostosis. *Neurosurgery* 38, 272–278.

Ursitti, F., Fadda, T., Papetti, L., Pagnoni, M., Nicita, F., Iannetti, G., Spalice, A., 2011. Evaluation and management of nonsyndromic craniosynostosis:

Evaluation and management of nonsyndromic craniosynostosis. *Acta Paediatrica* 100, 1185–1194. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02299.x>

Vutskits, L., 2014. Cerebral blood flow in the neonate. *Paediatr Anaesth* 24, 22–29. <https://doi.org/10.1111/pan.12307>

W. Lang, R. M. Chesnut, E., 2000. A bedside method for investigating the integrity and critical thresholds of cerebral pressure autoregulation in severe traumatic brain injury patients. *British Journal of Neurosurgery* 14, 117–126. <https://doi.org/10.1080/02688690050004534>

Wall, S.A., Thomas, G.P.L., Johnson, D., Byren, J.C., Jayamohan, J., Magdum, S.A., McAuley, D.J., Richards, P.G., 2014. The preoperative incidence of raised intracranial pressure in nonsyndromic sagittal craniosynostosis is underestimated in the literature. *J Neurosurg Pediatr* 14, 674–681. <https://doi.org/10.3171/2014.8.PEDS1425>

Walter, B., Bauer, R., Krug, A., Derfuss, T., Traichel, F., Sommer, N., 2002. Simultaneous Measurement of Local Cortical Blood Flow and Tissue Oxygen Saturation by Near Infra-Red Laser Doppler Flowmetry and Remission Spectroscopy in the Pig Brain, in: Czosnyka, M., Pickard, J.D., Kirkpatrick, P.J., Smielewski, P., Hutchinson, P. (Eds.), *Intracranial Pressure and Brain Biochemical Monitoring*. Springer Vienna, Vienna, pp. 197–199. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6738-0_51

Weinzweig, J., Baker, S.B., Whitaker, L.A., Sutton, L.N., Bartlett, S.P., 2002. Delayed Cranial Vault Reconstruction for Sagittal Synostosis in Older Children: An Algorithm for Tailoring the Reconstructive Approach to the Craniofacial Deformity: *Plastic and Reconstructive Surgery* 110, 397–408. <https://doi.org/10.1097/00006534-200208000-00003>

Wiegand, C., Richards, P., 2007. Measurement of intracranial pressure in children: a critical review of current methods. *Developmental Medicine & Child Neurology* 49, 935–941. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.00935.x>

Zielińska, D., Rajtar-Zembaty, A., Starowicz-Filip, A., 2017. Cognitive disorders in children's hydrocephalus. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 51, 234–239. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2017.02.001>

7 ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

Die Arbeit wurde in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Martin U. Schuhmann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. med. Felix Neunhoeffler (Oberarzt, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung II), Dr. med. Karlheinz G. Decker (Oberarzt, Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin), Dr. med. Karin Haas-Lude (Fachärztin, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung III) und Prof. Dr. Dr. Michael Krimmel (Leitender Oberarzt, Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie).

Die Operationen wurden durch Prof. Dr. med. Martin U. Schuhmann routinemäßige durchgeführt und die Sonden für die Messungen durch ihn während der Eingriffe positioniert. Währenddessen erfolgte die standardisierte Einstellung der anästhesiologischen Parameter durch den/die Anästhesisten/in. Die Bedienung der Studienmessgeräte (O2C und ICM+), die Protokollierung sowie die weitere Datenverarbeitung erfolgten durch mich.

Die statistische Auswertung erfolgte nach einer initialen Beratung zur a priori Fallzahlplanung durch das Institut für Biometrie (Prof. Dr. rer. nat. Peter Martus) eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, 03.02.2020

Helene Hurth

8 VERÖFFENTLICHUNGEN

Im Rahmen einer inhaltlich von der Doktorarbeit unabhängigen Studie zur Erhebung der Korrelation von Optikusscheidendurchmesser und ICP, wurden ICP-Werte, welche im Rahmen der Studie zum Thema der Doktorarbeit erhoben und analysiert wurden, genutzt und in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Kerscher, S.R., Schöni, D., Hurth, H., Neunhoeffler, F., Haas-Lude, K., Wolff, M., Schuhmann, M.U., 2020. The relation of optic nerve sheath diameter (ONSD) and intracranial pressure (ICP) in pediatric neurosurgery practice - Part I: Correlations, age-dependency and cut-off values. Childs Nerv Syst 36, 99–106. <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04266-1>