

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie
Klinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. Helmuth Steinmetz

**Evaluation ultraschallgestützter Verfahren zur
Messung des intrakraniellen Drucks**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Susanne Bolesch

aus Kaufbeuren

Frankfurt am Main, 2018

Dekan: Prof. Dr. Josef Pfeilschifter
Referent: Prof. Dr. med. Matthias W. Lorenz
Korreferent: Prof. Dr. Volker Seifert
Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.2019

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung in deutscher und englischer Sprache.....	4
1.1 Conclusion	4
1.2 Zusammenfassung.....	5
2. Abkürzungsverzeichnis.....	6
3. Übergreifende Zusammenfassung	7
3.1 Einleitung	7
3.2 Darstellung des Manuskripts.....	9
Material und Methoden.....	9
Auswertung und Ergebnisse	11
3.3 Diskussion.....	15
4. Übersicht der zur Veröffentlichung angenommenen Publikationen.....	17
5. Publikationen	17
5.1 Transcranial ultrasound to detect elevated intracranial pressure: comparison of septum pellucidum undulations and optic nerve sheath diameter. Ultrasound Med Biol.....	17
5.2 Evaluation ultraschallgestützter Verfahren zur Messung des intrakraniellen Drucks. Poster Neurowoche 2014	26
6. Darstellung meines Beitrags zu den einzelnen Manuskripten	27
7. Literaturverzeichnis.....	28
8. Schriftliche Erklärung.....	31

1. Zusammenfassung in deutscher und englischer Sprache

1.1 Conclusion

To assess increased intracranial pressure, the gold standard is the invasive measurement e. g. via external ventricular drain in ICU patients, or lumbar puncture with measurement of the opening pressure. Funduscopy is most used in clinical settings without the possibility of invasive monitoring. In the last 30 years two ultrasound tests have been described to detect increased intracranial pressure as a substitute of funduscopy. The aim of our study was to compare the measurement of the optic nerve sheath diameter (ONSD) and the measurement of the septum pellucidum undulation (SPU) provoked by passive rotation of the head with invasively measured ICP and with funduscopy. We measured the ONSD by transbulbar B mode sonography and the SPU by transtemporal M mode sonography. First, we included healthy test persons to assess intrarater and interrater reproducibility of the measurement of the ONSD and the SPU. The intrarater reproducibility of the ONSD ranged from 0.65 to 0.84 and the interrater reproducibility was between 0.69 and 0.91 (n=10). The intrarater reproducibility of the SPU was 0.29 and the interrater reproducibility was 0.26 (n=15). Subsequently we included 45 patients who received invasive ICP measurement. In addition to the measurement of the ONSD and the SPU we performed funduscopy to detect papilledema. We assessed sensitivity and specificity of ONSD, SPU and funduscopy to predict ICP > 20cm H₂O. For funduscopy the sensitivity was 87.5% with 25% specificity. By contrast both ultrasound tests combined reached a sensitivity of 80% with a specificity of 100 %. The results of our study stress that there are in addition to funduscopy good noninvasive examination methods of high sensitivity and specificity to detect increased ICP in daily routine. The SPU test and ONSD may be useful alternatives to funduscopy in clinical routine, preferably in combination.

1.2 Zusammenfassung

Der Goldstandard zur Detektion eines erhöhten intrakraniellen Drucks ist das invasive Monitoring, z. B. mittels externer Ventrikeldrainage bei Intensivpatienten bzw. die Lumbalpunktion mit Messung des Liquoreröffnungsdrucks. Die am häufigsten angewendete klinische Untersuchung zum Ausschluss eines erhöhten ICP ist die Funduskopie. In den letzten 30 Jahren wurden zwei ultraschallbasierte Untersuchungsmethoden beschrieben um einen erhöhten ICP zu detektieren und die Funduskopie zu diesem Zweck zu ersetzen. Das Ziel unserer Studie war es, die Messung des Durchmessers der Sehnervenscheide (optic nerve sheath diameter, ONSD), der Undulation des Septum pellucidum (septum pellucidum undulation, SPU) hervorgerufen durch passive Rotation des Kopfes, und die Funduskopie mit einer invasiven Hirndruckmessung zu vergleichen. Der ONSD wurde mittels transbulbärer B-Mode Sonographie gemessen, für die Ermittlung der SPU wurde eine transtemporale M-Mode Sonographie durchgeführt. Zunächst schlossen wir gesunde Probanden ein, um die intrarater- und interrater-Reproduzierbarkeit der Ultraschalluntersuchungen zu berechnen. Die intrarater Reproduzierbarkeit des ONSD betrug 0,65 bis 0,84 und die interrater Reproduzierbarkeit war zwischen 0,69 und 0,91 (n=10). Die intrarater Reproduzierbarkeit der SPU war 0,29 und die interrater Reproduzierbarkeit ergab 0,26 (n=15). Anschließend untersuchten wir 45 Patienten, die für eine invasive Hirndruckmessung vorgesehen waren. Auch hier ermittelten wir die SPU und den ONSD, zusätzlich erfolgte die Funduskopie zum Ausschluss oder Bestätigung einer Stauungspapille. Die Sensitivität und Spezifität der drei Untersuchungen zur Ermittlung einer Erhöhung des intrakraniellen Drucks auf über 20 cm H₂O wurden berechnet. Die Sensitivität der Funduskopie betrug 87,5% bei einer Spezifität von 25%. Im Vergleich hierzu betrug die Sensitivität der beiden Sonographieverfahren in Kombination 80% bei einer Spezifität von 100%. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass es zusätzlich zur Funduskopie sensitive und spezifische klinische Untersuchungsmethoden gibt zur Detektion eines erhöhten intrakraniellen Drucks im Alltag. Die Messung des ONSD und der SPU können nützliche Alternativen zur Funduskopie darstellen, optimalerweise in Kombination.

2. Abkürzungsverzeichnis

CB	Schädelkalotte (cranial bone)
CT	Computertomographie
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient (Intraclass correlation coefficient)
ICP	Intrakranieller Druck (intracranial pressure)
J.	Jahre
LP	Lumbalpunktion
min.	Minuten
MRT	Magnetresonanztomographie
NPV	Negativer prädiktiver Wert (negative predictive value)
ONSD	Durchmesser der Nervenscheide des N. opticus (Optic nerve sheath diameter)
PPV	Positiver prädiktiver Wert (positive predictive value)
ROC	receiver operating characteristic
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SP	Septum pellucidum
SPU	Septum pellucidum Undulation
V	Laterale Ventrikelwand

3. Übergreifende Zusammenfassung

3.1 Einleitung

Im Rahmen vieler Erkrankungen kann es zu einer akuten oder chronischen Erhöhung des intrakraniellen Drucks (ICP) kommen. Dieser kann sich oligosymptomatisch präsentieren, aber auch als lebensbedrohlicher Zustand. In beiden Fällen sind eine schnelle Primärdiagnostik sowie ein engmaschiges Monitoring des Verlaufs notwendig.

Im Rahmen der klinischen Untersuchung des Patienten kann häufig als indirektes Zeichen einer Erhöhung des intrakraniellen Drucks mittels Funduskopie eine Stauungspapille festgestellt werden. Aber auch eine relevante intrakranielle Druckerhöhung kann ohne Ausbildung einer Stauungspapille vorliegen (Digre et al. 1999; Marcelis et al. 1991; Howard et al. 1972). Zudem ist die Beurteilung des Augenhintergrunds häufig nicht einfach. Bei miotischen Pupillen ist die Untersuchung nur erschwert möglich, weshalb unterstützend anticholinerg wirkende Augentropfen angewendet werden können. Bei kritisch kranken Patienten verbietet sich jedoch oft die Anwendung von Mydriaka, da diese die klinische Beurteilbarkeit des Patienten anhand der Pupillenreaktion einschränken. Des Weiteren ist die Funduskopie mit der breiteren Verfügbarkeit bildgebender Verfahren wie der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie in den Hintergrund gerückt, weshalb viele Ärzte die Untersuchung in der klinischen Routine selten anwenden und ihre Fähigkeiten diesbezüglich als verbesserungswürdig ansehen (Bruce et al. 2011; Roberts et al. 1999).

In der Schädelbildgebung mittels MRT oder CT sind raumfordernde Prozesse, wie intrakranielle Blutungen oder Tumoren einfach zu detektieren, Erkrankungen wie die benigne intrakranielle Hypertonie zeigen häufig jedoch nur subtile Veränderungen (Bidot et al. 2015). Klinische Symptome eines erhöhten Hirndrucks sind nicht zuverlässig und können verzögert auftreten (Tayal et al. 2007).

Als einziges quantitativ messendes Verfahren und Goldstandard (Chestnut et al. 2012) ist die invasive Druckmessung mittels Ventrikeldrainage zu nennen. Bei kommunizierenden Liquorräumen kann der ICP durch eine Lumbalpunktion (LP)

am liegenden Patienten mit großer Genauigkeit gemessen werden (Lenfeld et al. 2007).

Seit den 1990er Jahren wurden als Alternative zur Funduskopie ultraschallgestützte Verfahren beschrieben, um einen erhöhten Hirndruck zu detektieren. Diese Verfahren haben die Vorteile nicht invasiv, einfach verfügbar, günstig und schnell zu sein (Robba et al. 2015).

Zum einen wurde die transbulbäre Messung des Durchmessers der Nervenscheide des Nervus opticus (ONSD) beschrieben (Helmke and Hansen 1996a, 1996b, 1996c). Die Untersuchungsmethode basiert auf einem von Lui et al. 1993 an Leichen nachgewiesenen linearen Zusammenhang zwischen intrakraniellm Druck und dem Druck im Subarachnoidalraum um den N. opticus. Die sonographische Messung des ONSD wurde seitdem als einfache Untersuchungsmethode mit guten Ergebnissen vielfach evaluiert (Amini et al. 2013; Caffery et al. 2014; Geeraerts et al. 2007, 2008; Kimberly et al. 2008; Raffiz and Abdullah 2017; Rajajee et al. 2011; Toscano et al. 2017; Wang et al. 2015). Zum anderen wurde ein diagnostisches Verfahren mittels transkranieller M-Mode-Sonographie von Becker et al. (1994) beschrieben, welches bisher nicht weiter untersucht wurde. Dabei wird die Schwingungsfähigkeit des Septum pellucidum (SP), die sich als trennende Membran zwischen den Seitenventrikeln aufspannt, ins Verhältnis gesetzt zum Schwingungsvermögen anderer intrakranieller Strukturen. Es wurde postuliert, dass im Rahmen einer intrakraniellen Druckerhöhung die Undulation des (gespannten) Septum pellucidum (SPU) bei passiver Rotation des Kopfes abnimmt. Becker et al. zeigten, dass die Schwingungsfähigkeit des SP nicht in einem linearen Zusammenhang mit dem ICP steht, jedoch die Diskrimination von relevant erhöhten Druckwerten (<20 cm H₂O) möglich ist (Becker et al. 1994).

Ziel unserer Studie war, beide oben beschriebenen Verfahren mit einer invasiven Druckmessung ins Verhältnis zu setzen und deren diagnostischen Wert bei alleiniger und gemeinsamer Anwendung zu evaluieren. Zudem wurden diese untereinander sowie mit der Funduskopie verglichen.

3.2 Darstellung des Manuskripts

Material und Methoden

Zunächst wurden zur Ermittlung der Reproduzierbarkeit der Untersuchungen gesunde Probanden eingeschlossen. Als Einschlusskriterien wurden neben der unterschriebenen Einverständniserklärung das Alter zwischen 18 und 90 Jahren festgesetzt. Ausschlusskriterium war, neben den unten genannten, welche für die beiden Patientengruppen definiert wurden, eine bekannte Erhöhung des intrakraniellen Drucks.

Um die Ultraschallmessungen mit einem invasiv gemessenen ICP ins Verhältnis zu setzen wurden zwei Patientengruppen ausgewählt:

- A) Ambulante Patienten, die bei Verdacht auf eine intrakranielle Druckerhöhung eine Druckmessung im Rahmen einer Lumbalpunktion erhalten sollten (n=20)
- B) Stationäre Patienten der neurologischen Intensivstation der Universitätsklinik Frankfurt, welche aufgrund eines erhöhten ICP eine invasive Druckmessung mittels Ventrikeldrainage oder intraparenchymaler Sonde im Rahmen des Monitorings erhalten haben (n=25)

Als Einschlusskriterien wurden das Alter zwischen 18 und 90 Jahren sowie die von Patienten oder, im Fall der intensivpflichtigen Patienten, vom gerichtlich bestellten Betreuer unterschriebene Einverständniserklärung zur Studie definiert. Ausschlusskriterien waren ein fehlendes transtemporales Schallfenster, Z. n. Trauma oder Operationen an Auge, Sehnerv oder Gesicht, die die Messung des ONSD oder die Funduskopie beeinträchtigen könnten, Kontraindikationen für schnelle Kopfbewegungen, intrazerebrale Läsionen nahe der Seitenventrikel oder der Sehnerven sowie Zustand nach Kraniektomie.

Die transbulbäre Untersuchung des Nervus opticus erfolgte am liegenden Probanden mit einem Linearschallkopf mit reduzierter Schallenergie. Die Ultraschallsonde wurde auf das Oberlid aufgesetzt und ein möglichst optimaler Längsschnitt des N. opticus hinter dem Augenhintergrund dargestellt. Das Bild wurde zur späteren Offlineauswertung gespeichert und nun der Querschnitt des N. opticus mit seinen Hüllstrukturen 3 mm hinter dem Augenhintergrund gemessen. Als Cut-off-Wert für einen erhöhten ICP wurde 5,7 mm definiert.

Dieser Wert folgt der Publikation von Soldatos et al. (2008) und deren Berechnung des optimalen Cut-off zur Vorhersage eines ICP > 20 cm H₂O (Soldatos et al.2009).

Die Messung der SPU erfolgte am liegenden Probanden unter Verwendung eines transkraniellen Sektorschallkopfs. Dieser wurde auf das temporale Schallfenster, in der Regel auf der rechten Seite, aufgesetzt und das Septum pellucidum (SP) zwischen den Seitenventrikeln im B-Bild-Modus identifiziert. Nun wurde das Sonographiergerät auf M-Mode umgestellt zur Darstellung des Ultraschallsignals der Hirnstrukturen als durchlaufende Linien in Abhängigkeit der Zeit. Nach sicherer Identifikation des SP, der lateralen Ventrikelwand (V) und der Schädelkalotte (CB) wurde der Kopf repetitiv passiv um ca. 20° zu beiden Seiten rotiert. Die Auslenkung der Hirnstrukturen wurde aufgezeichnet, gespeichert und am unbewegten Bild am Ultraschallgerät (online) gemessen. Der Quotient der Amplituden des SP und der lateralen Ventrikelwand (SP/V) und des SP und der Schädelkalotte (SP/CB) wurde berechnet. Ein Cut-off-Wert von 1.05 wurde festgelegt, Werte > 1.05 wurden als normwertig und Werte ≤ 1.05 als pathologisch definiert.

Um die Reproduzierbarkeit der Ultraschalluntersuchungen zu bestimmen durchliefen die gesunden Probanden drei Untersuchungszyklen, zunächst durch Untersucher 1, anschließend durch Untersucher 2 und abschließend erneut durch Untersucher 1. Ein Untersuchungszyklus beinhaltete die Erfassung des ONSD beider Augen sowie der SPU.

Bei ambulanten Patienten wurde zunächst ein Untersuchungszyklus wie oben beschrieben durchgeführt, anschließend erfolgte die Funduskopie mit einem Taschenophthalmoskop sowie im Rahmen einer geplanten ambulanten Vorstellung die Lumbalpunktion mit Messung des Liquoreröffnungsdrucks mit Hilfe eines Steigrohres. Die Erhebung aller für die Studie relevanter Daten erfolgte in einem Zeitraum von vier Stunden.

Bei der Untersuchung der stationären Patientengruppe wurde bei geschlossener Ventrikeldrainage zunächst durch eine zweite Person der aktuelle intrakranielle Druck dokumentiert und dann der Monitor verdeckt zur Verblindung des Untersuchers. Der Untersucher führte dann einen vollständigen Untersuchungszyklus durch, danach erfolgte die Funduskopie. Im Anschluss wurde erneut der aktuelle ICP dokumentiert. Die Untersuchungen erfolgten

innerhalb einer Stunde. Für die statistische Auswertung wurden die beiden dokumentierten Druckwerte, welche am Monitor in mm Hg gemessen wurden, gemittelt und in cm H₂O umgerechnet.

Die statistischen Berechnungen der Studienergebnisse wurden mit SPSS Version 20 (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Alle eingeschlossenen Studienpatienten (n=45) wurden in die Auswertung mit einbezogen.

Die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse durch den selben und einen zweiten Untersucher wurde mittels Intraklassen-Korrelationskoeffizienten nach Shrout und Fleiss (1979) ermittelt. Receiver-operating-characteristic (ROC)- Kurven wurden zur Beurteilung der Diskrimination der Ultraschalluntersuchungen unabhängig vom gewählten cut-off-Wert erstellt. Interaktionen wurden mittels logistischen Regressionsmodellen ermittelt. Zur Validierung der Ultraschalluntersuchungen in Abhängigkeit von den prädefinierten cut-off Werten wurden Vierfeldertafeln erstellt und die Sensitivität, Spezifität sowie der positive und negative prädiktiven Wert berechnet. Für die Vierfeldertafeln wurde die statistische Signifikanz mit Hilfe des exakten Fisher Tests bestimmt, für die metrischen Variablen mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Variablen.

Die durchgeführte Studie wurde prospektiv geplant und nach einem prädefinierten Studienprotokoll durchgeführt. Dieses wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik Frankfurt begutachtet und befürwortet. Eine Änderung des Prüfplans nach Beginn der Studie ergab sich ausschließlich im Hinblick auf die Aufklärung der Patientengruppe B. Als aufklärungsberechtigte Personen in Vertretung der nicht aufklärungsfähigen, intensivpflichtigen Patienten wurden die nächsten Angehörigen und mutmaßlichen Vertreter zusätzlich zum gerichtlich bestellten Betreuer hinzugefügt.

Auswertung und Ergebnisse

Zunächst wurde die Reproduzierbarkeit der Untersuchungen an 19 Probanden ohne neurologische Vorerkrankungen überprüft. Tabelle 1 zeigt die demographischen Daten der Probanden.

Die Messungen zur Berechnung der Reproduzierbarkeit der SPU wurde bei den 19 Probanden in 26 ± 12 min. (5-47 min.) durchgeführt. Daraus wurden die Quotienten aus der Auslenkung des Septum pellucidum und der der lateralen Ventrikelwand (SP/V) sowie der Quotient aus der Auslenkung des Septum

pellucidum und der der Schädelkalotte (SP/CB) berechnet. Dabei waren SP/V in 79% der Untersuchungen (n=15) verwertbar und SP/CB in 53% (n=10). Da diese Variablen bei allen Probanden über 1,05 lagen war die Ermittlung von Cohen's κ nicht wie geplant möglich. Alternativ wurde der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) für die Quotienten bestimmt. Der ICC für die Intrarater- Reproduzierbarkeit der Untersuchung betrug 0,29 für SP/V und 0,24 für SP/CB. Der ICC für die Interrater- Reproduzierbarkeit war 0,26 für SP/V und 0 für SP/V. Um die Reproduzierbarkeit der Messung des ONSD zu bestimmen wurde eine Untergruppe von 10 gesunden Probanden untersucht. Alle 10 Untersuchungen konnten ausgewertet werden (100%). Die Messung dauerte im Durchschnitt 8:30 min (\pm 2:51 min; 5-15 min.). Der ICC für die Intrarater- Reproduzierbarkeit der Messung des ONSD betrug 0,65 bis 0,84 und für die Interrater- Reproduzierbarkeit 0,69 bis 0,91.

	n	Mittleres Alter	SD	Min. – Max.	männlich
Probanden	19	23,8 J.	\pm 2,3J	19-29 J.	10 52,6%
Patientengruppe A	20	35,2 J.	\pm 15,9J.	18-74 J.	5 25%
Patientengruppe B	25	55,2 J	\pm 11,0 J.	42-77 J.	7 28%
Patienten gesamt	45	46,3 J.	\pm 16,6 J.	18-77 J.	12 26,7%

Tabelle 1. Demographische Daten der Probanden und Patienten

In die Studie wurden 45 Patienten aus zwei Patientengruppen eingeschlossen. Die Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Patientengruppe A (n=20) waren Patienten, die sich aufgrund einer bekannten oder vermuteten Erhöhung des intrakraniellen Drucks in der neurologischen Hochschulambulanz der Goethe-Universität Frankfurt/Main vorstellten. Eine invasive Hirndruckmessung mittels Lumbalpunktion war geplant. Vier der Patienten mussten nach Durchführung der Ultraschalluntersuchungen ausgeschlossen werden, da aus klinischen Gründen keine Lumbalpunktion erfolgte und somit keine invasive Hirndruckmessung vorlag. Bei allen Patienten dieser Patientengruppe wurde die SPU durch das rechte temporale Schallfenster gemessen. Die Untersuchungen inklusive Liquorpunktion beanspruchten im Mittel 85 min (\pm 62 min, 25 min- 230 min.). Die Zeit, die für die einzelnen

Untersuchungen benötigt wurde, wurde nicht dokumentiert. Die Anwendung von Mydriaka wurde von den Patienten im Regelfall abgelehnt, so dass die Funduskopie erschwert war. Bei 15 der verbleibenden 16 Patienten konnte eine Funduskopie durchgeführt werden, bei 3 davon allerdings nur auf einem Auge. Die Patienten der Studiengruppe B (n=25) waren alle aufgrund einer Subarachnoidalblutung in intensivmedizinischer Betreuung unter Analgosedation, intubiert und maschinell beatmet. Fünf dieser Patienten mussten sekundär ausgeschlossen werden: zwei der Patienten mussten vor der Studienmessung einem neurochirurgischen Eingriff zugeführt werden, bei zwei Patienten wurde aufgrund klinischer Besserung die invasive Druckmessung entfernt. Bei einem Patienten der zweiten Studiengruppe musste die Untersuchung abgebrochen werden, da aufgrund stark schwankender intrakranieller Drücke das Schließen der Ventrikelsonde für die Dauer der Untersuchung nicht vertretbar war. Die Messung der SPU wurde in 17 der verbliebenen 20 Patienten durch das rechte temporale Schallfenster durchgeführt, bei drei Patienten von links. Aufgrund der analgetischen Therapie mit Opioiden als Teil der Anagosedation waren die Pupillen miotisch, eine Funduskopie war bei keinem der Patienten möglich. Die Untersuchungen wurden von allen sedierten Patienten gut toleriert ohne eine Stressreaktion, wie beispielsweise eine Blutdruck- oder Pulserhöhung. Die Messungen erfolgten im Mittel innerhalb von 28,7 min. ($\pm 11,8$ min.; 10 min.- 56 min.).

Der invasiv gemessene intrakranielle Druck betrug bei den 36 eingeschlossenen Patienten im Mittel 19,1 cm H₂O ($\pm 10,9$ cm H₂O; 4- 51 cmH₂O). Dabei war der ICP in der Patientengruppe A mit 26 ± 12 cm H₂O signifikant höher als der ICP in der Patientengruppe B (14 ± 6 cm H₂O; $p < 0,001$). Tabelle 2 gibt einen Überblick über die pathologischen Funduskopiebefunde und die unter (SPU) bzw. über (ONSD und ICP) den prädefinierten cut-off-Werten liegenden Messungen.

	ONSD			SPU	Funduskopie		ICP
	rechts	links	beide	SP/V	rechts	links	
Cut off	> 5,7 mm			< 1,05	Stauungspapille		> 20 cm H2O
Online	7 (20%)	6 (18%)	8 (23%)	7 (21%)	9 (60%)	9 (75%)	15 (42%)
Offline	7 (19%)	6 (17%)	8 (22%)	9 (28%)			

Tabelle 2. Anzahl und Prozentsatz der über bzw. unter den prädefinierten cut-offs liegenden Untersuchungsbefunde

Die Diskrimination der verschiedenen Untersuchungen wurde mit Hilfe der area under the ROC curve ermittelt. Hierbei waren die offline- Untersuchungen den online-Messungen überlegen. Die Daten sind Tabelle 2 der Veröffentlichung (Bolesch et al. 2014) zu entnehmen. Die Diskrimination der Messung der SPU mittels des Quotienten SP/V war der Messung mittels des Quotienten SP/CB deutlich überlegen. Es zeigte sich eine gute Diskrimination der beiden Ultraschallverfahren (SP/V < 1,05 und ONSD einseitig > 5,7 mm), vor allem in Kombination. Hier betrug die AUC 0,90% (95% Konfidenzintervall: 0,78-1,00; p <0,001; n=35). Die Diskrimination der Funduskopie war mit einer AUC von 0,58 (95% Konfidenzintervall: 0,28-0,88; p nicht signifikant; n=15) unzureichend. Betrachtet man die Diskrimination der Ultraschallverfahren (offline-Messung) getrennt nach Patientengruppen zeigt sich eine wesentlich bessere Diskrimination der Messverfahren bei den ambulanten Patienten im Vergleich zu den intensivmedizinisch betreuten Patienten. Tabelle 4 der Publikation in Ultrasound in Medicine and Biology (Bolesch et al. 2014) sind die entsprechenden Werte zu entnehmen. Zusätzlich wurde mittels einer Kreuztabelle Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert (PPV und NPV) der SPU (Quotient SP/V < 1,05), des ONSD (einseitig > 5,7 mm) und der Funduskopie (Stauungspapille einseitig) ermittelt. Dabei beläuft sich die Sensitivität der beiden Ultraschalltests in Kombination auf 80%, die Spezifität auf 100%, der PPV auf 100% und der NPV auf 87% (p<0,001). Die Sensitivität der Funduskopie betrug 87,5%, die Spezifität 25%, der PPV 50% und der NPV 70% (p nicht signifikant). Die vollständigen Werte finden sich in Tabelle 3 der Veröffentlichung.

Angesichts der Sensitivität von 80% und des negativen prädiktiven Werts von 87% haben wir die Patienten genauer untersucht, bei welchen erhöhte

Hirndruckwerte nicht entdeckt wurden. Dabei fiel der signifikant geringere ICP im Vergleich zu den richtig positiv detektierten Fällen auf ($22,7 \pm 1,2$ cm H₂O; 22- 24 cm H₂O vs. $30,9 \pm 9$ cm H₂O; 23- 51 cm H₂O; $p < 0,010$). Auch nach Patientengruppen aufgeschlüsselt ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A und Gruppe B (26 ± 12 cm H₂O vs. 14 ± 4 cm H₂O; $p < 0,001$). In den logistischen Regressionsmodellen wurde keine signifikante Interaktion zwischen den beiden Patientengruppen und dem ONSD oder der SPU gefunden.

3.3 Diskussion

Ziel unserer Studie war die Validierung der beiden sonographischen Verfahren zur Detektion eines erhöhten ICP und deren Vergleich mit der etablierten klinischen Untersuchungsmethode, der Funduskopie.

Zunächst muss hervorgehoben werden, dass die Einschlusskriterien eine selektierte Patientensubgruppe herauskristallisierten. Da eine invasive Messung des ICP als Referenz gewählt wurde kam nur ein bestimmter Anteil aller Patienten mit einem potentiell erhöhten intrakraniellen Druck für die Studie in Betracht. Personen mit einer intrakraniellen Raumforderung wurden in der Studie nicht beachtet, da hier im Regelfall die Anlage einer Liquordrainage oder die Druckmessung im Rahmen einer Punktion kontraindiziert ist. Zusätzlich wurden intrazerebrale Läsionen mit Mittellinienverschiebung als Ausschlusskriterium betrachtet, da sie die Darstellung des SP alterieren können. Entsprechend kann unsere Untersuchung keine Aussage über die Allgemeinheit aller Patienten mit einem erhöhten intrakraniellen Druck treffen, da sie kein repräsentatives Patientenkollektiv untersucht.

Zudem muss erwähnt werden, dass unser Patientenkollektiv mit im Mittel 46,3 Jahren relativ jung ist, was auf die gewählten Krankheitsbilder zurückzuführen ist. Dies macht sich in der geringen Ausschlussquote von Patienten aufgrund eines schlechten transtemporalen Schallfensters bemerkbar. Bei den online-Messungen waren nur zwei der 36 Messungen (5,6%) nicht verwertbar, bei den offline-Messungen vier (11%). Bei einer Anwendung der Untersuchungen in einem breiteren Patientengut kann möglicherweise die Ausschlussquote aufgrund eines schlechten transtemporalen Schallfensters höher sein.

Als weitere Limitation der Studie ist die notwendige Abweichung vom Prüfplan bei der Auswertung der Reproduzierbarkeit der Messung der SPU. Diese konnte nicht, wie geplant mit Hilfe von Cohen's K berechnet werden, da alle gemessenen Werte oberhalb des prädefinierten Cut-offs lagen. Als beste Alternative wurde die Intra-Klassen-Korrelation berechnet.

Wie schon von Becker et al. (1993) vorbeschrieben ist die SPU hochvariabel und von multiplen Faktoren abhängig. Entsprechend lässt die Messung keine Aussage über den Absolutwert des intrakraniellen Drucks zu. Hochpathologische Erhöhungen des ICP können jedoch mit guter Sensitivität und Spezifität diagnostiziert werden. Es zeigt sich aber auch in unseren Daten, dass die Diskrimination nur moderat erhöhter Hirndruckwerte (20-24 cmH₂O) unzureichend ist.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die getesteten Ultraschallverfahren, vor allem in Kombination eine hervorragende Sensitivität und Spezifität zur Detektion eines erhöhten Hirndrucks aufweisen. Für bestimmte Einsatzgebiete, wie dem Monitoring von kritisch kranken Patienten, bei denen von einer invasiven Hirndruckmessung abgesehen wurde oder zur Verlaufskontrolle von Patienten mit einer benignen intrakraniellen Hypertension, kann ein klinischer Einsatz der Ultraschallverfahren diskutiert werden. Auch die Anwendung als Screeningmethode für einen erhöhten Hirndruck kann, bei Durchführung durch einen erfahrenen Untersucher, diskutiert werden.

Um den klinischen Nutzen der beiden Untersuchungsmethoden näher zu untersuchen und eine breitere Akzeptanz im klinischen Alltag zu erreichen sind Studien mit einer größeren Patientenzahl und einem weiteren Spektrum an zugrundeliegenden Erkrankungen notwendig.

4. Übersicht der zur Veröffentlichung angenommenen Publikationen

Bolesch S, von Wegner F, Senft C, Lorenz MW. Transcranial ultrasound to detect elevated intracranial pressure: comparison of septum pellucidum undulations and optic nerve sheath diameter. *Ultrasound Med Biol.* 2015 May;41(5):1233-40.

Bolesch S, von Wegner F, Lorenz MW. Evaluation ultraschallgestützter Verfahren zur Messung des intrakraniellen Drucks. Poster veröffentlicht auf der Neurowoche 2014 in München

5. Publikationen

5.1 Transcranial ultrasound to detect elevated intracranial pressure: comparison of septum pellucidum undulations and optic nerve sheath diameter. *Ultrasound Med Biol.*

● *Original Contribution*

TRANSCRANIAL ULTRASOUND TO DETECT ELEVATED INTRACRANIAL PRESSURE: COMPARISON OF SEPTUM PELLUCIDUM UNDULATIONS AND OPTIC NERVE SHEATH DIAMETER

SUSANNE BOLESCH,* FREDERIC VON WEGNER,* CHRISTIAN SENFT,[†] and MATTHIAS W. LORENZ*

*Department of Neurology, University Hospital Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany; and [†]Department of Neurosurgery, University Hospital Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany

(Received 12 September 2014; revised 8 December 2014; in final form 19 December 2014)

Abstract—Two ultrasound tests that can be used to assess increased intracranial pressure (ICP) at the bedside are described. In outpatients receiving lumbar puncture and in intensive care patients with invasive ICP monitoring, we measured the optic nerve sheath diameter (ONSD) with transbulbar B-mode sonography and septum pellucidum undulation (SPU) induced by repeated passive head rotation with transtemporal M-mode sonography. We assessed the sensitivity and specificity of ONSD and SPU in the prediction of ICP >20 cm H₂O. For ONSD, sensitivity was 53% and specificity 100% (n = 35, p < 0.001). The sensitivity of the SPU test was 75% and the specificity 100% (n = 32, p < 0.001). Although the SPU test may not be feasible in some patients, it has high sensitivity and specificity comparable to those of ONSD measurement. The SPU test and ONSD may be useful alternatives to fundoscopy in clinical routine, preferably in combination. (E-mail: matthias.lorenz@em.uni-frankfurt.de) © 2015 World Federation for Ultrasound in Medicine & Biology.

Key Words: Intracranial pressure, Ultrasound, Intracranial hypertension, Papilledema, Bedside test.

INTRODUCTION

Increased intracranial pressure (ICP) is a potentially life-threatening condition that is not always easy to detect with simple means. Space-occupying lesions and occlusive hydrocephalus are frequently detected by cerebral imaging, but the diagnosis of communicating hydrocephalus or benign intracranial hypertension relies on fundoscopy and direct measurement of cerebrospinal fluid (CSF) pressure (Friedman 2008).

Traditionally, fundoscopy is the bedside test most widely used to detect increased ICP, as the latter is often associated with papilledema. However, many physicians have ceased to rely on fundoscopy, which is reflected by the fact that it is not routinely administered (Bruce et al. 2011; Roberts et al. 1999), and many physicians rate their own fundoscopy skills as “could

be improved” (Bruce et al. 2011). Despite this uncertainty, fundoscopy is often seen as the standard test for excluding intracranial space-occupying lesions before lumbar puncture is performed in outpatients.

Fundoscopy can be challenging in some patients, for example, patients who are unable to cooperate or whose pupils are miotic. Mydriatic eye drops can help to facilitate the fundoscopic examination, but are rarely administered in practice, as they have disadvantages: Outpatients prefer no mydriatic eye drops, as they cannot drive for several hours after their application. In the ICU, the resulting mydriasis bears the risk of alarming misinterpretation, in particular on the neurologic or neurosurgical intensive care unit, where the dilated pupil routinely triggers emergency algorithms.

Today, ultrasound techniques have been suggested as alternative bedside tests. Optic nerve sheath diameter (ONSD) can be assessed with transbulbar B-mode sonography, which is easier to learn than fundoscopy and is feasible even under field conditions (Hightower et al. 2012). The association between intracranial pressure and ONSD has been reproduced many times (Bauerle and Nedelmann 2011; Blaivas et al. 2003; Frumin et al. 2014; Geeraerts et al. 2007; Hansen and Helmke 1996;

Address correspondence to: Matthias W. Lorenz, Schleusenweg 2-16, D-60528 Frankfurt/Main, Germany. E-mail: matthias.lorenz@em.uni-frankfurt.de

Conflicts of interest: Susanne Bolesch, Frederic von Wegner, Christian Senft and Matthias W. Lorenz declare that they have no conflicts of interest.

Helmke and Hansen 1996; Kimberly et al. 2008; Moretti and Pizzi 2009; Rajajee et al. 2011).

The less well known measurement of mechanically induced septum pellucidum undulation (SPU) is another option for quantification intracranial pressure, as described by Becker et al. (1994). For this bedside test, the head of the patient is repeatedly rotated by 20°, and the resulting undulations of the septum pellucidum and the ventricular wall are recorded with transcranial M-mode ultrasound. In case of increased CSF pressure, the ventricular walls including the septum are tight, and the amplitude of the septum undulation is the same as that of the ventricular wall and the surrounding parenchymal tissue. Under physiologic conditions, the relaxed septum oscillates with higher amplitude than the ventricular wall and parenchyma (Becker et al. 1994).

Our aim in study described here was to compare these two ultrasound bedside tests with each other and with fundoscopy, with respect to their ability and accuracy in detecting increased intracranial pressure.

METHODS

To assess the reproducibility of the measurements, we included healthy patients. To assess the association between ultrasound measurements and intracranial pressure, we included two groups of patients: group A comprised outpatients for whom lumbar puncture was planned, and group B comprised intensive care patients with continuous invasive ICP measurement (external ventricular drain or intraparenchymal pressure sensor). The study population was a consecutive series of patients. The sequence of study measurements in each group is illustrated in Figure 1. The duration of each measurement step was not clocked, but we documented the absolute time of the start of every procedure.

To be included, patients had to be 18–90 y of age and had to give written informed consent. Excluded were patients with (i) a missing or poor transtemporal bone window; (ii) contra-indications to rapid head movements (*e.g.*, cervical instability or dissection of neck vessels); (iii) contra-indications to mydriatic eye drops (group A

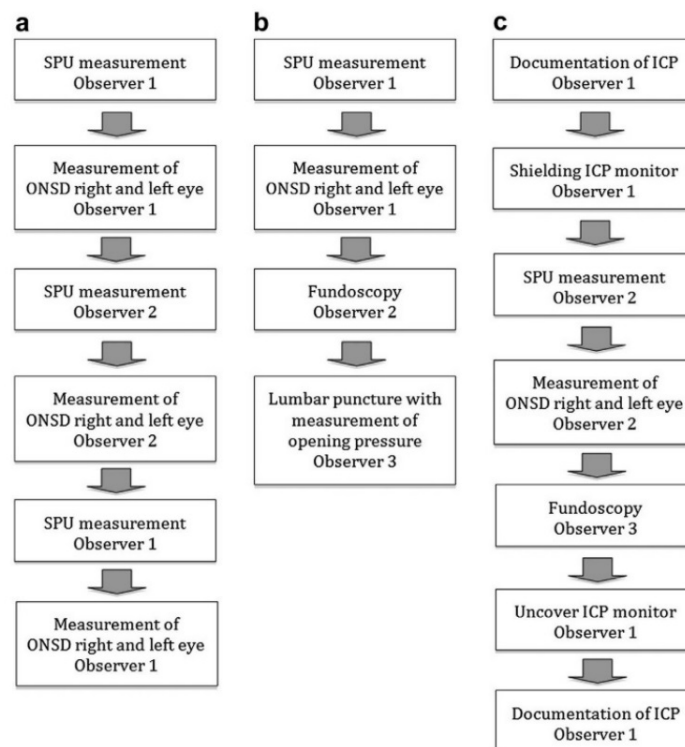


Fig. 1. Flowchart of the study measurements. (a) Reproducibility measurements in healthy patients. (b) Measurements in outpatients. (c) Measurements in intensive care unit patients. ICP = intracranial pressure; ONSD = optic nerve sheath diameter; SPU = septum pellucidum undulation.

only); (iv) trauma of the optic nerve, eye or face preventing or distorting fundoscopy or transbulbar sonography; (v) brain lesions near the optic nerve or septum pellucidum; and (vi) decompressive surgery of the skull.

To assess the reproducibility of the ultrasound measurements, healthy patients underwent ONSD and SPU measurements three times (observer 1, observer 2, observer 1) in direct sequence. Outpatients (group A) underwent ONSD measurement, SPU measurement, fundoscopy with a pocket ophthalmoscope (Heine Beta 200 or Heine mini 3000, Heine Optotechnik, Herrsching, Germany) and finally lumbar puncture with measurement of the CSF opening pressure (with a rising tube), within 4 h. In ICU patients (group B), we measured ICP invasively, ONSD and SPU, and ICP invasively again, in this sequence, within 1 h. Fundoscopy was performed before the second invasive ICP measurement. The ultrasound observer was blinded to invasive ICP measurements, which were documented by another person, and the monitor was shielded from view of the ultrasound observer.

Optic nerve sheath diameter was measured with a Philips IU22 (Philips GmbH, Hamburg, Germany) duplex ultrasound system using a linear transducer (Philips L17-5). We chose B-mode sonography with reduced emission energy (mechanical index = 0.1, <2 mW/cm²). To achieve the optimal position of the eye bulb, we placed the transducer gently on the upper lid and asked the subject to focus on a distant point. In sedated patients, the (suboptimal) resting position of the bulb had to be accepted. We displayed the bulb in a horizontal centered section, with the optic nerve head at the bottom point of the bulb in the 2-D image. The frozen image was stored for later off-line analysis. After this, the ONSD was measured on-line with an electronic measurement tool. In both measurements, the ONSD was measured 3 mm from the tip of the optic nerve head, as described by others (Ballantyne *et al.* 1999; Bauerle and Nedelmann 2011; Blaivas *et al.* 2003; Geeraerts *et al.* 2007; Girisgin *et al.* 2007; Kimberly *et al.* 2008; Moretti and Pizzi 2009; Rajajee *et al.* 2011) and as illustrated in Figure 2.

Septum pellucidum undulation was assessed on the same ultrasound machine with a transcranial sector transducer (Philips S5-1) through the transtemporal bone window on one side. As described by Becker *et al.* (1994), starting from an axial plane and angulating upward, the anterior ventricular horns were depicted and the septum pellucidum (SP) was identified. Then we switched to M-mode and readjusted the transducer position to obtain clear horizontal lines for the septum, the lateral ventricular wall and the cranial bone. We gently rotated the patient's head in alternate directions with a frequency of 2–3 Hz, while the probe was kept in place manually. The rotation was maintained for at least three full oscilla-



Fig. 2. Measurement of optic nerve sheath diameter.

tion cycles. Then the M-mode image was frozen and stored for later off-line analysis. Measurements were also done on-line with the electronic measurement tool of the duplex machine software. The cleanest cycle was used to measure the amplitudes of the septum, the ventricle wall and the cranial bone, along with the oscillation period (Fig. 3). Off-line measurements were performed with the software package ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA).

From the different amplitudes measured, we calculated the two ratios: SP/V = amplitude of SP/amplitude of ventricle wall, SP/CB = amplitude of SP/amplitude of cranial bone. A cutoff for these ratios of 1.05 was pre-defined to categorize the measurements into normal (>1.05) and pathologic (≤ 1.05). For the ONSD, a pre-defined cutoff of 5, 7 mm was used, as suggested by Soldatos *et al.* (2008) (normal: ≤ 5.7 mm, pathologic: >5.7 mm). In ICU patients (group B), the invasive ICP measurements made at the beginning and end of the

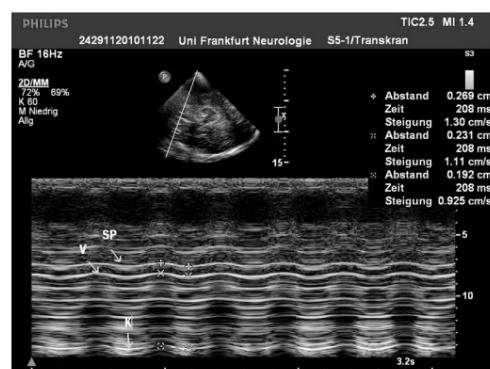


Fig. 3. Measurement of the undulation of the septum pellucidum, ventricle wall and cranial bone with M-mode sonography. K = cranial bone; SP = septum pellucidum; V = ventricle wall.

procedure were averaged, and the resulting ICP value was compared with the ultrasound measurements. ICP values measured in millimeters of mercury (mm Hg) were transformed into centimeters of water (cm H₂O). ICP values >20 cm H₂O were pre-defined as increased.

Statistical analysis

To assess the intra- and interrater reproducibility of SPU measurements, we planned to calculate Cohen's κ for the pre-specified cutoff thresholds. Intraclass correlation coefficients (ICCs) were calculated to estimate inter- and intrarater reproducibility using Shrout and Fleiss model ICC (2;k) (Shrout and Fleiss 1979). To judge the discrimination of the clinical tests independent of cutoff values, we used receiver operating characteristic (ROC) analysis. Interaction terms were assessed with logistic regression models. For validation of ultrasound measurements with the pre-defined cut-off thresholds, we used 2 × 2 tables to calculate sensitivity, specificity and positive and negative predictive values. Statistical significance was assessed with Fisher's exact test for 2 × 2 tables and with the unpaired Student *t*-test for continuous variables. All analyses were done as complete case analysis; no outliers were removed or altered. Statistical calculations were done using SPSS Version 20 (IBM, Armonk, NY, USA).

The study was prospectively planned, and approved by the institutional review board of our university hospital. Informed consent to participate in the study was obtained from all healthy volunteers and patients.

RESULTS

Reproducibility studies

To assess reproducibility, we evaluated 19 healthy patients with a mean age of 23.8 y (standard deviation [SD]: 2.3 y, range: 19–29 y). Ten were male (52.6%). SPU was measured from the right side in all patients. Cohen's κ for the dichotomized variables "SP/V <1.05" and "SP/CB <1.05" could not be calculated, as the respective ratios were all above 1.05 in all volunteers. Instead, as the best substitute, we decided to calculate ICCs for the ratios. The ICC for intrarater reproducibility was 0.29 for SP/V and 0.24 for SP/CB. The interrater ICC was 0.26 for SP/V and 0 for SP/CB. The reproducibility measurements for SPU were readable in 15 patients for SP/V (79%) and in 10 patients for SP/CB (53%). The reproducibility of the ONSD was assessed in a subset of 10 patients, in whom 100% were readable. The intrarater ICC for the ONSD ranged from 0.65 to 0.84, and the interrater ICC was between 0.69 and 0.91. The mean time needed for SPU in healthy volunteers was 26 ± 12 min (range: 5–47 min); ONSD was measured on average in 8:30 ± 2:51 min (range: 5–15 min).

Patients

Between September 2010 and May 2014, we recruited 45 patients, including 20 outpatients and 25 ICU inpatients. Outpatients (group A) underwent lumbar puncture because of (suspected) benign intracranial hypertension (17 patients, 85%), normal pressure hydrocephalus (2 patients, 10%) or residual communicating hydrocephalus after meningitis (1 patient, 5%). Their mean age was 35 y (SD: 16 y, range: 18–74 y); 5 (25%) were male. From the outpatient group, 4 had to be excluded secondarily, as they declined lumbar puncture despite initial assent. SPU was measured through the right temporal bone window in all group A patients. Fundoscopy was possible in 15 of the remaining 16 patients (94%), although in only one eye in three patients. Despite initially planned, we did not use mydriatic eye drops, because many patients refused. The measurements (SPU plus ONSD) were completed within a mean of 85 min (SD: 62 min, range: 25–230 min, not documented for SPU and ONSD separately). ICU patients (group B) were all treated for subarachnoid hemorrhage; they were all sedated and mechanically ventilated. Among these patients, 5 had to be excluded: 2 went for emergency surgery before ultrasound measurements were completed; the ICP measurement probe was removed from 2 patients; and in 1 patient, the external drain was opened during the procedure, precluding valid ICP measurement. In the remaining group B patients, transcranial sonography was performed from the right side in 17 and from the left side in 3. Because of the distinct miosis induced by opioid infusions (fentanyl or remifentanyl), fundoscopy was impossible in all ICU patients. No adverse events were observed as a result of study measurements.

Table 1 gives an overview of the ultrasound measurements and the reference ICP values. SP/V was below the prespecified cutoff in 7 patients in on-line measurements and in 9 patients in off-line measurements (21% and 28%, respectively). ONSD was above the cutoff in 7 (right, on-line), 6 (left, on-line), 7 (right, off-line) and 6 (left, off-line measurement) cases, respectively (20%, 18%, 19% and 17%). A pathologic ONSD on any side was found in 8 patients measured on- and off-line (23% and 22%, respectively). With fundoscopy, we detected papilledema on the right and in the left eye in 9 (60% and 75%) and in any eye in 10 (83%) of 12 patients. ICP, as measured directly with the rising tube or the external drain, was >20 cm H₂O in 15 patients (42%). Table 2 summarizes discrimination, as estimated with the area under the ROC curve (AUC), for different tests.

When both ultrasound methods were combined (SP/V <1.05 or any ONSD >5.7 mm), the resulting AUC was 0.90 (95% confidence interval [CI]: 0.78–1.00, *p* < 0.001, *n* = 35). Table 3 gives an overview of

Table 1. Ultrasound measurements and directly measured intracranial pressure

Variable	On-line measurement			Off-line measurement		
	n	Mean \pm SD	Range	n	Mean \pm SD	Range
SP/V	34	1.46 \pm 0.39	1.00–3.00	32	1.56 \pm 1.34	1.00–7.00
SP/CB	17	2.42 \pm 0.96	1.00–5.00	22	2.51 \pm 3.55	1.20–18.14
ONSD (mm)						
Right	35	4.8 \pm 1.1	3.2–7.2	36	4.8 \pm 1.2	3.3–7.5
Left	34	4.7 \pm 1.3	2.9–7.6	36	4.8 \pm 1.1	3.1–7.2
ICP (cm H ₂ O)	36	19.1 \pm 10.9	4–51			

ICP = intracranial pressure; ONSD = optic nerve sheath diameter; SP/CB = ratio of amplitude of septum pellucidum to amplitude of cranial bone; SP/V = ratio of amplitude of septum pellucidum to amplitude of ventricle wall.

the performance of SPU, ONSD and fundoscopy using the pre-specified cutoff thresholds.

Because of their better performance, only off-line measurements are given for the ultrasound tests. When both methods are combined, sensitivity reaches 80% with 100% specificity. The “increased ICP” cases that were missed by both ultrasound methods had moderately increased ICP values between 22 and 24 cm H₂O (mean: 22.7 \pm 1.2), as opposed to the cases that were correctly detected (mean ICP: 30.9 \pm 9.0 cm H₂O, range: 23–51, p = 0.010). For the SPU ratio SP/CB, the pre-specified cutoff value of 1.05 turned out to be unfeasible, as the ratio was higher in all patients (off-line measurement).

In Figure 4 are the ROC curves of SPU (SP/V, off-line) and ONSD (maximum of left and right, off-line) measurements. Table 4 summarizes the discrimination of the different tests separately for the outpatient (group A) and ICU (group B) groups. Group A had higher ICP values than group B (26 \pm 12 vs. 14 \pm 6 cm H₂O, p = 0.001). In logistic regression models, no significant interaction between patient group and SPU or ONSD was detected.

DISCUSSION

Proportion of assessable patients

The aim of the study described here was to validate bedside measurement of SPU and ONSD as an alternative to fundoscopy for the detection of increased ICP. Therefore, it is noteworthy that a relatively large proportion of patients can be assessed with either ultrasound method (79% of healthy volunteers, 81% of outpatients and 95% of ICU patients for SPU, each 100% for ONSD), but that fundoscopy was not feasible in ICU patients without mydriatic eye drops. However, the large proportion of assessable patients may not be realistic outside study conditions; we must keep in mind that a poor trans-temporal bone window is an exclusion criterion. Under clinical conditions, poor insonation conditions may exclude a relevant number of patients from SPU measurement, and poor cooperation may exclude some patients from both methods.

Reproducibility

The reproducibility of SPU was not calculable as planned (Cohen’s κ), as all volunteers had a SP/V ratio (and SP/CB ratio) above the prespecified cutoff. Evaluating the ICCs of the ratios instead, we found that their reproducibility was only “slight” according to the Shrut and Fleiss (1979) classification. As the amplitudes and even their ratios are highly sensitive to tonus of the neck muscles and other factors, it is very difficult to produce comparable oscillations in the SPU test; however, the important thing is whether the SP amplitude is the same as that of the ventricle wall. In retrospect, the best option may have been to include repeated measurements for reproducibility in the patient study. This is a limitation of our study design we did not foresee. In contrast, the reproducibility estimates for ONSD were moderate to substantial. On average, the reproducibility sample was younger than the patient sample, so with a hypothetical influence of age on reproducibility, a bias cannot be ruled out.

Discrimination

The discrimination of normal and increased ICP was surprisingly good for the ultrasound methods and surprisingly poor for fundoscopy. In particular, when both

Table 2. Area under receiver operating characteristic curve for different tests

Test	Measurement	n	AUC (95% CI)	p
SPU	SP/V			
	On-line	34	0.70 (0.52–0.88)	0.048
	Off-line	32	0.86 (0.68–1.00)	0.001
	SP/CB			
	On-line	17	0.59 (0.30–0.88)	n.s.
	Off-line	22	0.54 (0.28–0.79)	n.s.
ONSD	Maximum (left, right)			
	On-line	35	0.79 (0.62–0.96)	0.004
	Off-line	36	0.81 (0.66–0.97)	0.002
Fundoscopy	Any papilledema	15	0.58 (0.28–0.88)	n.s.

AUC = area under receiver operating characteristic curve; CI = confidence interval; ONSD = optic nerve sheath diameter; SP/CB = ratio of amplitude of septum pellucidum to amplitude of cranial bone; SP/V = ratio of amplitude of septum pellucidum to amplitude of ventricle wall; SPU = septum pellucidum undulation.

Table 3. Sensitivity, specificity, PPV and NPV of the tests

Method	Criterion (prespecified)	n	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	p*
SPU [†]	SP/V < 1.05	32	75.0%	100.0%	100.0%	87.0%	<0.001
ONSD [‡]	Any side >5.7 mm	35	53.5%	100.0%	100.0%	74.1%	<0.001
SPU and ONSD	SP/V < 1.05 or any ONSD >5.7 mm	35	80.0%	100.0%	100.0%	87.0%	<0.001
Fundoscopy	Papilledema on any side	12	87.5%	25.0%	50.0%	70.0%	n.s.

NPV = negative predictive value; ONSD = optic nerve sheath diameter; PPV = positive predictive value; SPU = septum pellucidum undulation; SP/V = ratio of amplitude of septum pellucidum to amplitude of ventricle wall.

* Fisher's test.

[†] Off-line measurement.

methods are combined, the performance of these two ultrasound tests may already be suitable for clinical use.

Choice of reference structure

Becker et al. (1994), who first described the SPU technique, suggested using the ventricle wall and the cranial bone as reference structures, to compare with SPU. In their publication, the authors used the ventricle wall, but they did not test the two structures against each other. Our data indicated that use of the ventricle wall is clearly superior to use of the cranial bone, in terms of both reproducibility and discrimination.

On-line versus off-line measurements

For both SPU and ONSD, off-line measurements performed better than on-line measurements. For SPU, on-line measurements were hampered by the limited resolution of the Philips software measuring tool. In the off-

line measurements, we were able to measure more precisely, and exercised stricter quality control, excluding more measurements for insufficient quality. In the transfer of these ultrasound tests into clinical routine, it is very important to remain self-critical and to discard insufficient scans. If off-line analysis is chosen for future clinical application, an extra work step would be necessary that may prolong the analysis and limit clinical usefulness.

Time needed for measurements

As stated under Methods, we did not clock the net assessment times and recorded only the absolute time for the start of every procedure. In reproducibility studies, the measurements could be done consecutively without much delay; the average time for assessing ONSD was <10 min, and that for SPU was <30 min. This leaves room for improvement, but seems already acceptable

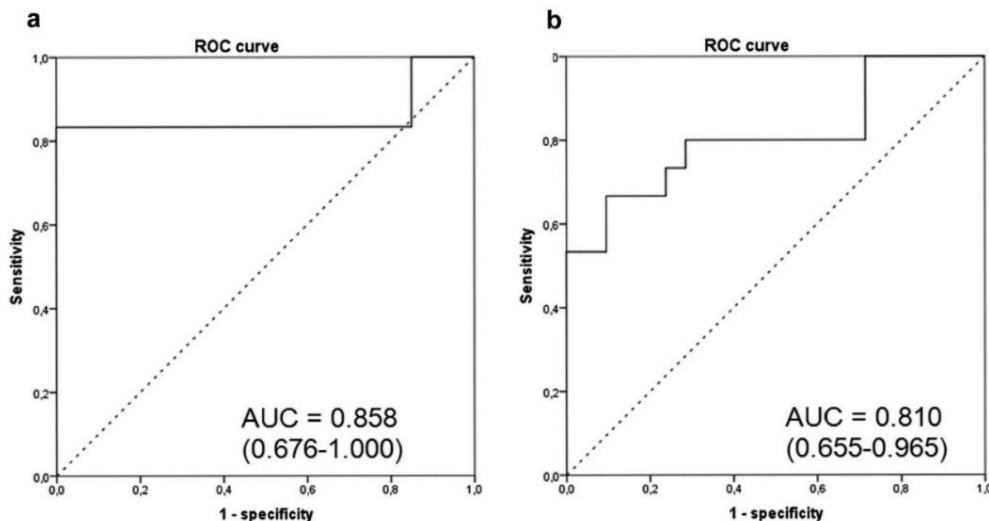


Fig. 4. Receiver operating characteristic (ROC) curves of septum pellucidum undulation (SPU) and optic nerve sheath diameter (ONSD) in prediction of increased intracranial pressure. (a) SP/V = amplitude of septum pellucidum to amplitude of ventricle wall. (b) ONSD (maximum of both sides). AUC = area under ROC curve.

Table 4. Use of areas under the receiver operating curves to predict intracranial pressure >20 cm H₂O by subgroup

Method	N	Outpatients			Intensive care patients	
		AUC (95% CI)	<i>p</i>	n	AUC (95% CI)	<i>p</i>
SPU*	13	1.00 (1.00–1.00)	0.003	19	0.60 (0.19–1.00)	n.s.
ONSD*	16	0.82 (0.61–1.00)	0.047	20	0.64 (0.33–0.95)	n.s.
SPU and ONSD*	16	0.96 (0.85–1.00)	0.005	19	0.75 (0.42–1.00)	n.s.
Fundoscopy	12	0.56 (0.20–0.93)	n.s.	0	—	—

AUC = area under receiver operating characteristic curve; CI = confidence interval; ONSD = optic nerve sheath diameter; SPU = septum pellucidum undulation.

* Off-line measurement.

for a bedside test both for outpatients and for ICU patients.

In patient measurements, study procedures were often delayed as we had to deal with clinical standards where often ward rounds, X-rays or nursing procedures were prioritized before study measurements. Compared with the reproducibility sample, assessment times were far longer, with nearly 1½ h for an average measurement of both ONSD and SPU. This would be too long for a bedside test in clinical routine. However, the study procedure was optimized for validity rather than for speed; for example, we placed emphasis on keeping the observer blind to ICP monitoring, as described under Methods. Considering these restrictions, we have reason to believe that once established, these measurements may be done far more quickly.

Patient subgroups

When the subgroups outpatients and ICU patients were assessed separately, we found no significant discrimination in the ICU group, as opposed to the impressive AUCs for outpatients. This may be explained by the fact that all ICU patients had an external ventricular drain, allowing reduction of the ICP when a pre-defined threshold was crossed. Therefore, the outpatients reached higher ICP values than ICU patients.

Despite this difference between the two patient groups, the fact that no significant interaction was detected between patient group and SPU or ONSD means that although the performance of both ultrasound tests may be weaker in ICU patients, they still discriminate. Given the obstacles to fundoscopy, SPU and ONSD measurements may be valuable alternatives to invasive ICP measurement in ICU patients.

Strengths and limitations

The strengths of our study were the prospective study design and the use of pre-specified cutoff values. Compared with the first description of SPU (Becker *et al.* 1994), we used a more transparent analysis scheme. Becker *et al.* used a more qualitative approach, potentially giving room to subjective judgment, whereas our

study followed a clear and objective measurement algorithm. A limitation of our study was the inability to report optimal reproducibility estimates for SPU within the given study design.

CONCLUSIONS

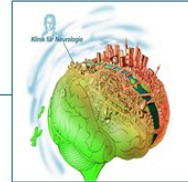
With the increasing availability of ultrasound machines in outpatient departments, medical practices and ICUs, SPU and ONSD may be valuable bedside tools to screen for increased intracranial pressure. Technical development to improve the precision of the on-line measurements may yield greater benefit from the SPU test in clinical use. Possible applications include (i) screening for elevated ICP before lumbar puncture in outpatients, as a substitute for fundoscopy; and (ii) as an alternative to invasive ICP monitoring or frequent computed tomography scans in some ICU patients with critical ICP, in particular subarachnoid hemorrhage.

REFERENCES

- Ballantyne J, Hollman AS, Hamilton R, Bradnam MS, Carachi R, Young DG, Dutton GN. Transorbital optic nerve sheath ultrasonography in normal children. *Clin Radiol* 1999;11:740–742.
- Bauerle J, Nedelmann M. Sonographic assessment of the optic nerve sheath in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol* 2011;11:2014–2019.
- Becker G, Bogdahn U, Strassburg HM, Lindner A, Hassel W, Meixensberger J, Hofmann E. Identification of ventricular enlargement and estimation of intracranial pressure by transcranial color-coded real-time sonography. *J Neuroimaging* 1994;1:17–22.
- Blaivas M, Theodoro D, Sierzenski PR. Elevated intracranial pressure detected by bedside emergency ultrasonography of the optic nerve sheath. *Acad Emerg Med* 2003;4:376–381.
- Bruce BB, Lamirel C, Wright DW, Ward A, Heilpern KL, Biousse V, Newman NJ. Nonmydriatic ocular fundus photography in the emergency department. *N Engl J Med* 2011;4:387–389.
- Friedman DI. Pseudotumor cerebri presenting as headache. *Expert Rev Neurother* 2008;3:397–407.
- Frumin E, Schlang J, Wiechmann W, Hata S, Rosen S, Anderson C, Pare L, Rosen M, Fox JC. Prospective analysis of single operator sonographic optic nerve sheath diameter measurement for diagnosis of elevated intracranial pressure. *West J Emerg Med* 2014;2:217–220.
- Geeraerts T, Launey Y, Martin L, Pottecher J, Vigue B, Duranteau J, Benhamou D. Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. *Intensive Care Med* 2007;10:1704–1711.

- Girisgin AS, Kalkan E, Kocak S, Cander B, Gul M, Semiz M. The role of optic nerve ultrasonography in the diagnosis of elevated intracranial pressure. *Emerg Med J* 2007;4:251–254.
- Hansen HC, Helmke K. The subarachnoid space surrounding the optic nerves. An ultrasound study of the optic nerve sheath. *Surg Radiol Anat* 1996;4:323–328.
- Helmke K, Hansen HC. Fundamentals of transorbital sonographic evaluation of optic nerve sheath expansion under intracranial hypertension: II. Patient study. *Pediatr Radiol* 1996;10:706–710.
- Hightower S, Chin EJ, Heiner JD. Detection of increased intracranial pressure by ultrasound. *J Spec Oper Med* 2012;3:19–22.
- Kimberly HH, Shah S, Marill K, Noble V. Correlation of optic nerve sheath diameter with direct measurement of intracranial pressure. *Acad Emerg Med* 2008;2:201–204.
- Moretti R, Pizzi B. Optic nerve ultrasound for detection of intracranial hypertension in intracranial hemorrhage patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2009;1:16–20.
- Rajajee V, Vanaman M, Fletcher JJ, Jacobs TL. Optic nerve ultrasound for the detection of raised intracranial pressure. *Neurocrit Care* 2011;3:506–515.
- Roberts E, Morgan R, King D, Clerkin L. Funduscopy. *Postgrad Med J* 1999;883:282–284.
- Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations. *Psychol Bull* 1979;2:420–428.
- Soldatos T, Karakitsos D, Chatzimichail K, Papathanasiou M, Gouliamos A, Karabinis A. Optic nerve sonography in the diagnostic evaluation of adult brain injury. *Crit Care* 2008;3:R67.

5.2 Evaluation ultraschallgestützter Verfahren zur Messung des intrakraniellen Drucks. Poster Neurowoche 2014



EVALUATION ULTRASCHALLGESTÜTZTER VERFAHREN ZUR MESSUNG DES INTRAKRANIELLEN DRUCKS

S. Bolesch, Dr. F. v. Wegner, PD Dr. M. Lorenz
Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Frankfurt

Hintergrund:

Klinischer Standard zur Erkennung eines erhöhten intrakraniellen Druckes, z.B. vor Liquorpunktion, ist die Funduskopie mit dem Taschenophthalmoskop. Diese Methode wird nicht immer eingesetzt, viele Ärzte sind unsicher in der Anwendung. Als neue, nicht-invasive Alternativen stehen heute zwei Ultraschalltechniken zur Verfügung, die auch am Patientenbett eingesetzt werden können.

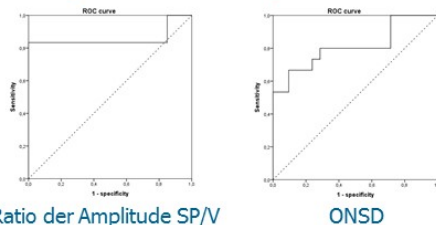
Ergebnisse:

SPU und ONSD hatten einzeln und in Kombination eine hohe Sensitivität und Spezifität, um einen erhöhten ICP vorherzusagen ($ICP > 20 \text{ cmH}_2\text{O}$, s. Tab. 1). Die zum Vergleich durchgeführte Funduskopie war wesentlich unspezifischer.

Tabelle 1: Sensitivität und Spezifität

Methode	Sensitivität	Spezifität
SPU	75.0%	100,0%
ONSD	53.5%	100.0%
combined	80.0%	100.0%
Fundoscopy	87.5%	25.0%

Abb. 3: ROC-Kurven von SPU und ONSD zur Vorhersage eines $ICP > 20 \text{ cm H}_2\text{O}$



Declaration of interest:

Ich erkläre hiermit, dass ich seit dem 1. September 2013 keine geschäftlichen, persönlichen oder materiellen Beziehungen zu Industrieunternehmen unterhalten habe

Methoden:

Es wurden untersucht:

- (1) Ambulante Patienten mit geplanter Lumbalpunktion (n=20) und
- (2) Intensivpflichtigen Patienten mit invasiver Druckmessung (n=25).

Untersuchungsprotokoll:

- Messung des Sehnervkopf-Durchmessers (ONSD, B-Bild transbulbär, Abb. 1)



Abb 1:

- Messung der Septum-pellucidum-Undulationen bei passivem ‚Head-Shaking‘ (transtemporal, M-Mode, Abb. 2)

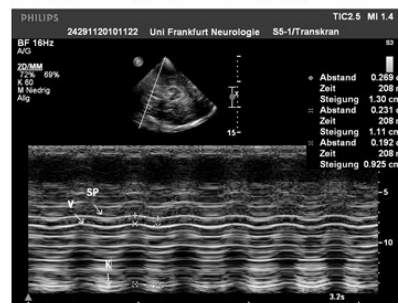


Abb 2:

Schlussfolgerung:

Wenn ein gutes Ultraschallgerät zur Verfügung steht, könnten diese beiden Ultraschall-Verfahren zukünftig die Funduskopie ersetzen und höhere diagnostische Sicherheit schaffen.

6. Darstellung meines Beitrags zu den einzelnen Manuskripten

Im Rahmen der klinischen Studie zur Evaluation ultraschallgestützter Verfahren zur Messung des intrakraniellen Drucks habe ich wesentlich zur Planung, Durchführung und Auswertung der Studie beigetragen. In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. M. W. Lorenz habe ich einen Prüfplan erstellt, Einverständniserklärungen und Datendokumentationsbögen für Patienten und Probanden entworfen und einen Antrag auf ein Ethikvotum gestellt. Nach einer Einarbeitungszeit zum Erlernen der Ultraschalluntersuchungen war ich im Rahmen der Studie für die Akquise, Aufklärung und Untersuchung aller Probanden und Patienten verantwortlich. Ausschließlich die Funduskopie und je Proband eine Messung zur Bestimmung der interrater Reproduzierbarkeit wurden von Prof. Dr. M. W. Lorenz oder Dr. F. v. Wegner durchgeführt. Nach Untersuchung der Patienten und Probanden wurden von mir die offline-Messungen durchgeführt. Alle erfassten Daten habe ich anschließend für die statistische Auswertung aufgearbeitet. An der Publikation im Journal for Ultrasound in Medicine and Biology und der Revision im Rahmen des Peer Review-Verfahrens war ich unterstützend beteiligt. Nach Abschluss der Studie habe ich diese zur Präsentation im Rahmen der Neurowoche 2014 in München zu einem Poster aufgearbeitet und dort präsentiert.

7. Literaturverzeichnis

Amini A, Kariman H, Arhami Dolatabadi A, Hatamabadi HR, Derakhshanfar H, Mansouri B, Safari S, Eqtesadi R. Use of the sonographic diameter of optic nerve sheath to estimate intracranial pressure. *Am J Emerg Med.* 2013 Jan;31(1):236-9.

Becker G, Bogdahn U, Strassburg HM, Lindner A, Hassel W, Meixensberger J, Hofmann E. Identification of ventricular enlargement and estimation of intracranial pressure by transcranial color-coded real-time sonography. *J Neuroimaging.* 1994 Jan;4(1):17-22.

Bidot S, Saindane AM, Peragallo JH, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Brain Imaging in Idiopathic Intracranial Hypertension. *J Neuroophthalmol.* 2015 Dec;35(4):400-11.

Bolesch S, von Wegner F, Senft C, Lorenz MW. Transcranial ultrasound to detect elevated intracranial pressure: comparison of septum pellucidum undulations and optic nerve sheath diameter. *Ultrasound Med Biol.* 2015 May; 41(5): 1233-40.

Caffery TS, Perret JN, Musso MW, Jones GN. Optic nerve sheath diameter and lumbar puncture opening pressure in nontrauma patients suspected of elevated intracranial pressure. *Am J Emerg Med.* 2014 Dec;32(12):1513-5.

Chesnut RM, Temkin N, Carney N, Dikmen S, Rondina C, Videtta W, Petroni G, Lujan S, Pridgeon J, Barber J, Machamer J, Chaddock K, Celix JM, Cherner M, Hendrix T. Global Neurotrauma Research Group. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2012 Dec 27;367(26):2471-81.

Digre KB, Nakamoto BK, Warner JE, Langeberg WJ, Baggaley SK, Katz BJ. A comparison of idiopathic intracranial hypertension with and without papilledema. *Headache.* 2009 Feb;49(2):185-93.

Geeraerts T, Launey Y, Martin L, Pottecher J, Vigué B, Duranteau J, Benhamou D. Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. *Intensive Care Med.* 2007 Oct;33(10):1704-11.

Geeraerts T, Merceron S, Benhamou D, Vigué B, Duranteau J. Non-invasive assessment of intracranial pressure using ocular sonography in neurocritical care patients. *Intensive Care Med.* 2008 Nov;34(11):2062-7.

Helmke K, Hansen HC. Fundamentals of transorbital sonographic evaluation of optic nerve sheath expansion under intracranial hypertension. I. Experimental study. *Pediatr Radiol.* 1996 Oct;26(10):701-5.

Helmke K, Hansen HC. Fundamentals of transorbital sonographic evaluation of optic nerve sheath expansion under intracranial hypertension II. Patient study. *Pediatr Radiol.* 1996 Oct;26(10):706-10.

Hansen HC, Helmke K. The subarachnoid space surrounding the optic nerves. An ultrasound study of the optic nerve sheath. *Surg Radiol Anat.* 1996;18(4):323-8.

Kimberly HH, Shah S, Marill K, Noble V. Correlation of optic nerve sheath diameter with direct measurement of intracranial pressure. *Acad Emerg Med.* 2008 Feb;15(2):201-4.

Lenfeldt N, Koskinen LO, Bergenheim AT, Malm J, Eklund A. CSF pressure assessed by lumbar puncture agrees with intracranial pressure. *Neurology.* 2007 Jan 9;68(2):155-8.

Lipton HL, Michelson PE. Pseudotumor Cerebri Syndrome Without Papilledema. *JAMA.* 1972;220(12):1591-1592.

Liu D, Kahn M. Measurement and relationship of subarachnoid pressure of the optic nerve to intracranial pressures in fresh cadavers. *Am J Ophthalmol.* 1993 Nov 15;116(5):548-56.

Marcelis J, Silberstein SD. Idiopathic Intracranial Hypertension Without Papilledema. *Arch Neurol.* 1991;48(4):392-399.

Raffiz M, Abdullah JM. Optic nerve sheath diameter measurement: a means of detecting raised ICP in adult traumatic and non-traumatic neurosurgical patients. *Am J Emerg Med.* 2017 Jan;35(1):150-153.

Rajajee V, Vanaman M, Fletcher JJ, Jacobs TL. Optic nerve ultrasound for the detection of raised intracranial pressure. *Neurocrit Care.* 2011 Dec;15(3):506-15.

Robba C, Bacigaluppi S, Cardim D, Donnelly J, Bertuccio A, Czosnyka M. Non-invasive assessment of intracranial pressure. *Acta Neurol Scand.* 2016 Jul;134(1):4-21.

Soldatos T, Karakitsos D, Chatzimichail K, Papathanasiou M, Gouliamos A, Karabinis A. Optic nerve sonography in the diagnostic evaluation of adult brain injury. *Crit Care.* 2008;12(3):R67.

Soldatos T, Chatzimichail K, Papathanasiou M, Gouliamos A. Optic nerve sonography: a new window for the non-invasive evaluation of intracranial pressure in brain injury. *Emerg Med J.* 2009 Sep;26(9):630-4.

Tayal VS, Neulander M, Norton HJ, Foster T, Saunders T, Blaivas M. Emergency department sonographic measurement of optic nerve sheath diameter to detect findings of increased intracranial pressure in adult head injury patients. *Ann Emerg Med.* 2007 Apr;49(4):508-14.

Toscano M, Spadetta G, Pulitano P, Rocco M, Di Piero V, Mecarelli O, Vicenzini E. Optic Nerve Sheath Diameter Ultrasound Evaluation in Intensive Care Unit: Possible Role and Clinical Aspects in Neurological Critical Patients' Daily Monitoring. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:1621428.

Wang L, Feng L, Yao Y, Wang Y, Chen Y, Feng J, Xing Y. Optimal optic nerve sheath diameter threshold for the identification of elevated opening pressure on lumbar puncture in a Chinese population. *PLoS One.* 2015 Feb 9;10(2):e0117939.

8. Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Evaluation ultraschallgestützter Verfahren zur Messung des intrakraniellen Drucks

in der Klinik für Neurologie unter Betreuung und Anleitung von PD Dr. med. M. W. Lorenz mit Unterstützung durch Dr. med. F. v. Wegner ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

S. Bolesch, F. v. Wegner, Ch. Senft, M. W. Lorenz. Transcranial ultrasound to detect elevated intracranial pressure: comparison of septum pellucidum undulations and optic nerve sheath diameter, *Ultrasound in Medicine and - Biology*, Vol. 41, No. 5, pp. 1233–1240, 2015

S. Bolesch, F. v. Wegner, M. W. Lorenz. Evaluation ultraschallgestützter Verfahren zur Messung des intrakraniellen Drucks: E-Book der Neurowoche 2014, pp. 188-189, 2014

(Ort, Datum)

(Unterschrift)