

Aus der Klinik für Neurochirurgie - Arbeitsbereich Pädiatrische
Neurochirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Neuroendoskopie bei pädiatrischen Hydrozephaluspatienten - präoperative, computergestützte Planung und Durchführung

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hannah Knaus

aus Biberach a.d. Riss

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. U.-W. Thomale
2. Prof. Dr. med. U. Meier
3. Priv.-Doz. Dr. med. M. J. Fritsch

Datum der Promotion: 30. November 2012

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	3
ZUSAMMENFASSUNG	4
1 Einleitung	5
2 Patienten und Methoden	6
2.1 Lokalisation des Bohrlochs für endoskopische Operationen im dritten Ventrikel bei Kindern	
2.2 Endoskopische Single-Bohrloch-Biopsie mit Ventrikulozisternostomie: Messung und computergestützte Planung	
2.3 Navigierte Neuroendoskopie bei Kindern mit multilokulärem Hydrozephalus	
3 Ergebnisse	10
3.1 Lokalisation des Bohrlochs für endoskopische Operationen im dritten Ventrikel bei Kindern	
3.2 Endoskopische Single-Bohrloch-Biopsie mit Ventrikulozisternostomie: Messung und computergestützte Planung	
3.3 Navigierte Neuroendoskopie bei Kindern mit multilokulärem Hydrozephalus	
4 Diskussion	13
ANTEILSERKLÄRUNG	16
PUBLIKATION I - Measurements of burr-hole localization for endoscopic procedures in the third ventricle in children	17
PUBLIKATION II - Single burr hole endoscopic biopsy with third ventriculostomy—measurements and computer-assisted planning	24
PUBLIKATION III - Navigated endoscopic surgery for multiloculated hydrocephalus in children	33
LEBENS LAUF	42
PUBLIKATIONS LISTE	43
SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	44
DANKSAGUNG	45

Neuroendoskopie bei pädiatrischen Hydrozephaluspatienten - präoperative, computergestützte Planung und Durchführung

Hannah Knaus

Abstract:

Einleitung: Der nicht-kommunizierende Hydrozephalus ist ein gängiges Krankheitsbild in der pädiatrischen Neurochirurgie. Die intraventriculäre Endoskopie bietet eine optimale, minimalinvasive Therapieoption zur Wiederherstellung der Liquorpassage und auch die Möglichkeit einer histologischen Sicherung bei intraventriculären Tumoren.

Methodik: Bei insgesamt 79 Kindern wurde in drei Studien der optimale Zugangsweg durch ein Bohrloch berechnet, entweder nur für eine endoskopische Ventrikulostomie oder derselbe Eingriff in Kombination mit einer Intervention im dorsalen Bereich des dritten Ventrikels. In der ersten Studie erfolgte die reine Vermessung anhand von MRT-Bildern mit okklusivem Hydrozephalus und in der zweiten Studie die Operationsplanung, Computer-gestützt, anhand von prä- und postoperativen, 3D-rekonstruierten MRT-Bilddatensätzen von Patienten mit Indikation zur zusätzlichen Tumorbiopsie oder Zystenfensterung. Bei den Vermessungen wurden theoretische Trajektorien zu den verschiedenen Zielpunkten im Ventrikelsystem konzipiert, um optimale Eintrittspunkte zu bestimmen. Bei der Operationsplanung waren die Zielpunkte der Boden des dritten Ventrikels und, bei gleichzeitiger Tumorbiopsie, die Entnahmestelle im dritten Ventrikel oder im Seitenventrikel. Die optimale Trajektorie wurde so konstruiert, dass die Gewebeverschiebung durch das Endoskop im Bereich des Foramen Monroi bei Erreichen der verschiedenen Zielstrukturen möglichst gering ausfällt. In der dritten Studie wurde bei Patienten mit multilokulärem Hydrozephalus, bei welchem die gewohnten anatomischen Landmarken fehlen, die Endoskopie mittels Neuronavigation durchgeführt, um präoperative Planung und intraoperative Orientierung zu verbessern.

Ergebnisse: In unserer ersten Studie zeigte sich, dass der Eintrittspunkt, um den Boden des dritten Ventrikels zu erreichen, signifikant weiter posterior zu dem Eintrittspunkt liegt, der zum hinteren Teil des Ventrikels führt. Insgesamt lag eine recht hohe individuelle Variationsbreite der Position der Eintrittspunkte vor. Unsere zweite Arbeit zeigte die optimale Bohrlochlokalisation für die gleichzeitige Tumorbiopsie und Ventrikulostomie 111 ± 17 mm vom Nasion und 16 ± 11 mm von der Mittellinie entfernt. Die Liquorpassage konnte bei 86,7% - in einem Untersuchungszeitraum von ca. 34 Monaten - dauerhaft durch die Ventrikulostomie wiederhergestellt werden. Eine histologische Sicherung der Raumforderung gelang bei 86,7%.

In unserer dritten Studie wurden bei 16 Kindern mit multilokulärem Hydrozephalus und insgesamt 91 Eingriffen neuroendoskopisch ein bis zwei Katheter platziert, um durchschnittlich $3,6 \pm 1,7$ Kompartimente über ein gemeinsames Shuntsystem zu drainieren. Bei 9 Patienten (56%) war die navigierte Neuroendoskopie der letzte notwendige Eingriff innerhalb des Untersuchungszeitraums. Die Kontroll-MRTs wiesen bei allen Patienten eine ausreichende Liquorzirkulation nach.

Schlussfolgerung: Minimalinvasive Verfahren wie die Neuroendoskopie benötigen eine hohe Präzision in der Planung von Zugang und Trajektorien zum Zielpunkt sowie in der Durchführung der Intervention. Die navigierte Neuroendoskopie stellt dabei einen großen Fortschritt in der Behandlung komplizierter Hydrozephalusformen dar.

1 Einleitung

Das Krankheitsbild des nicht-kommunizierenden Hydrozephalus zeichnet sich durch einen verminderten Liquorabfluss aufgrund von Stenosen im zerebrospinalen Liquorsystem aus. Die Störung der Liquorpassage kann durch eine Aquäduktstenose, eine Obstruktion des Foramen Monroi, aufgrund von Fehlbildungen, Entzündungen, Tumoren oder Blutgerinnseln entstehen (Hydrozephalus internus okklus). Ohne Therapie kommt es bei Hydrozephaluspatienten durch Verdrängungssymptomatik, intrazerebrale Druckerhöhung und Liquorzirkulationsstörungen zu einer signifikanten neurologischen Morbidität und zu Entwicklungsrückständen, weswegen eine Behandlung direkt nach der Diagnosestellung notwendig wird.

Neuroendoskopische Interventionen wie die Ventrikulozisternostomie sind etablierte Behandlungsoption beim nicht-kommunizierenden Hydrozephalus. Dieser Eingriff stellt eine sichere Alternative zur extrakraniellen Liquordrainage dar, um z.B. Shuntkomplikationen zu verhindern. In einzelnen Fällen kann die endoskopische intrakranielle Biopsie oder die Zystenfensterung, beides in Kombination mit einer Ventrikulozisternostomie, notwendig sein. Dies ist weitaus weniger invasiv als offene Eingriffe am Gehirn wie z.B. eine Kraniotomie in der Tumorchirurgie. Die Aquäduktplastie wird bei einem nicht-kommunizierenden Hydrozephalus mit isoliertem viertem Ventrikel durchgeführt. Diese wird mit einer Liquor-Shuntanlage kombiniert. Der multilokuläre Hydrozephalus, bestehend aus mehreren, nicht kommunizierenden Kompartimenten und gegebenenfalls zusätzlichen extraventrikulären Zysten stellt eine besonders komplizierte Unterform des nicht-kommunizierenden Hydrozephalus dar, bei dem mehrfache Zystenfensterungen mit Stenteinlagen und einer Shuntableitung kombiniert werden.

Bei der präoperativen Planung neuroendoskopischer Eingriffe, insbesondere bei kombinierter Durchführung, ist unter Berücksichtigung der anatomischen Orientierungsstrukturen (Foramen Monroi, Boden des dritten Ventrikels, Eingang zum Sylvischen Aquaedukt, intraventrikuläre Biopsiestelle) die Definition der Bohrlochlokalisierung auf der Kalotte entscheidend. Direkte Zugangswege zu verschiedenen intraventrikulären Zielstrukturen erfordern mehrere Eintrittspunkte.

In unserer ersten retrospektiven Studie analysierten wir bei Patienten mit nicht-kommunizierendem Hydrozephalus Computer assistiert anhand von MRT-Bilddatensätzen die optimale Bohrlochlokalisierung, um verschiedene anatomische Strukturen im 3. Ventrikel erreichen zu können.

In einer zweiten Studie bei Patienten mit Ventrikulostomie und einer Läsion des dritten Ventrikels wird der optimale Eintrittspunkt definiert, um mehrere Zielpunkte gleichzeitig unter möglichst geringer Gewebetraumatisierung zu erreichen.

Die dritte Studie beschäftigt sich mit dem multilokulären Hydrozephalus, bei dem die Endoskopie eine Herausforderung darstellt, da die intrakranielle Anatomie stark verändert ist und man sich nicht

an den üblichen Leitstrukturen orientieren kann. Mit Hilfe von intraoperativer Neuronavigation kann dies überwunden werden. Die operativen Therapieformen bei diesem Krankheitsbild bestehen aus endoskopischer Ventrikulo- und Zystozystostomie in Kombination mit einer Shuntplatzierung, um abgetrennte Liquorkompartimente durch Katheter miteinander verbinden zu können. Über Erfahrungen mit navigierter Neuroendoskopie in der Behandlung des multilokulären Hydrozephalus wird hier berichtet.

2 Patienten und Methoden

2.1 Lokalisation des Bohrlochs für endoskopische Operationen im dritten Ventrikel bei Kindern

Bei 48 Kindern mit einem Hydrozephalus okklusiv wurden dünn-schichtige, T2-gewichtete MRT-Bilder in der Workstation iPlan 1.5 (BrainLAB, Heimstetten) eingelesen und virtuell ein dreidimensionales Modell erstellt. Auf Grundlage dessen konnten die jeweiligen Trajektorien konstruiert und ausgemessen werden. Der Verlauf zweier Trajektorien geht vom Foramen Monroi aus zum Boden des dritten Ventrikels oder zum Eingang des Sylvischen Aquaedukts. Die Verlängerung der Trajektorien zur Konvexität der Kalotte definiert deren jeweiligen Eintrittspunkt. Ebenso wurde der Eintrittspunkt der dritten Trajektorie als Verlängerung des Sylvischen Aquaedukts bestimmt. Diese drei Trajektorien bildeten die Grundlage für die weiteren Vermessungen.

Außerdem wurden zwei weitere Eintrittspunkte definiert: Der *optimale virtuelle Eintrittspunkt* und der *tatsächliche Eintrittspunkt*. Der *optimale virtuelle Eintrittspunkt* ergibt sich aus dem Schnittpunkt der Schädelkalotte mit der Trajektorie, welche vom Mittelpunkt zwischen dem Boden des dritten Ventrikels und dem Eingang zum Sylvischen Aquaedukt entspringt, durch das Foramen Monroi verlängert wird und damit als optimal zum Erreichen beider Zielpunkte im dritten Ventrikel bezeichnet werden kann.

Der *tatsächliche Eintrittspunkt* wurde entweder durch ein sichtbares Bohrloch (n=15) definiert oder durch die Lokalisation des Routinebohrlochs bei entsprechenden Operationen (1,5 cm vor der Coronalnaht in der mittleren Pupillenebene, n=33).

Folgende sieben Trajektorien wurden insgesamt konstruiert und ausgemessen:

A: Vom Boden des dritten Ventrikels (an der Grenze zur präpontinen Zisterne) durch das Foramen Monroi bis zur Schädeloberfläche.

B: Vom Eingang des Sylvischen Aquaeducts ebenfalls durch das Foramen Monroi bis zur Schädeloberfläche.

C: Vom optimalen virtuellen Eintrittspunkt zum Boden des dritten Ventrikels.

D: Vom optimalen virtuellen Eintrittspunkt zum Eingang des Sylvischen Aquaeducts.

E: Vom tatsächlichen Eintrittspunkt zum Boden des dritten Ventrikels.

F: Vom tatsächlichen Eintrittspunkt zum Eingang des Sylvischen Aquaeducts.

G: Die virtuelle Verlängerung des Verlaufs des Sylvischen Aquaeducts bis zur Schädeloberfläche.

Für alle Trajektorien wurden folgende Parameter ausgemessen:

1. Distanz des ermittelten Eintrittspunktes zum Nasion in der Sagittalebene (x-Koordinate) und zur Medianebene, jeweils der Schädelform folgend (y-Koordinate).
2. Strecke der Trajektorie durch den Cortex und das Marklager .
3. Zwei Winkel der Trajektorien wurden ausgemessen: Zum einen der Winkel in der Sagittalebene zwischen der Trajektorie und Ebene durch das Inion und die Glabella; zum anderen in der Coronalebene zwischen der Trajektorie und der Medianebene.
4. Für die Trajektorien C bis G wurde die kürzeste Distanz zwischen der Trajektorie und dem Rand des Foramen Monroi ausgemessen, um die virtuelle Gewebeverdrängung durch das Endoskop beim Erreichen der Zielpunkte im Ventrikel zu bestimmen.

Um die anatomischen Dimensionen des Schädels und der Ventrikel bei jedem Kind zu quantifizieren wurden die folgenden Parameter zusätzlich ermittelt: der biparietale und der frontookzipitale Durchmesser, die maximale Ausdehnung der Frontalhörner der Seitenventrikel in der Coronalebene, die maximale Ausdehnung des dritten Ventrikels in der Coronalebene und die maximale Ausdehnung des Foramen Monroi in der Sagittal- und Coronalebene.

2.2 Endoskopische Single-Bohrloch-Biopsie mit Ventrikulozisternostomie: Messung und computergestützte Planung

Als Schlussfolgerung der Erkenntnisse der ersten Arbeit wurde bei 15 Patienten - mit nicht-kommunizierendem Hydrozephalus aufgrund paraventrikulärer Raumforderungen - durch ein einziges Bohrloch endoskopisch gleichzeitig eine Gewebeprobeentnahme bzw. Fensterung einer Zyste und eine Ventrikulozisternostomie durchgeführt. Die Kohorte wurde in 2 Untergruppen aufgeteilt, je nach Lokalisation der Biopsie. Bei Gruppe A (n=11) lag die Lokalisation der Biopsie im 3. Ventrikel, bei Gruppe B (n=4) im seitlichen Ventrikel. Die dünnenschichtigen, T2-gewichteten MRT-Bilddatensätze wurden wie bereits unter 1.1 beschrieben bearbeitet und die Trajektorien ebenso konstruiert. Die Eintrittspunkte werden als Schnittpunkt der Trajektorien mit der Schädeloberfläche definiert.

Folgende Trajektorien wurden konstruiert und ausgemessen:

Für Gruppe A:

A_A: Verlängerung vom Boden des 3. Ventrikels durch das Foramen Monroi auf die Schädeloberfläche.

B_A: Verlängerung von der Biopsiestelle durch das Foramen Monroi auf die Schädeloberfläche.

C_A: Die gemittelte Trajektorie, welche den *optimalen Eintrittspunkt* definiert. Der Verlauf liegt genau zwischen den Trajektorien A_A und B_A, beginnend mittig zwischen deren Eintrittspunkten, durch das Foramen Monroi auf die Mitte zwischen deren Zielpunkten (Boden des 3. Ventrikels, Biopsiestelle) zulaufend.

D_A: Vom *optimalen Eintrittspunkt* zum Boden des 3. Ventrikels.

E_A: Vom *optimalen Eintrittspunkt* zur Biopsiestelle im 3. Ventrikel.

Für Gruppe B:

A_B: Verlängerung vom Boden des 3. Ventrikels durch das Foramen Monroi auf die Schädeloberfläche.

Dieser Eintrittspunkt definiert für diese Gruppe den *optimalen Eintrittspunkt*.

B_B: Vom *optimalen Eintrittspunkt* zur Biopsiestelle im Seitenventrikel.

C_B: Die Trajektorie, deren Verlauf genau zwischen den Trajektorien A_B und B_B liegt, von der Mitte zwischen den Zielpunkten ausgehend auf den *optimalen Eintrittspunkt* zulaufend.

Die Berechnung des *optimalen Eintrittspunktes* ermöglicht, in den jeweiligen Untergruppen A und B endoskopisch beide Zielpunkte (Boden des 3. Ventrikels und Biopsiestelle) unter minimaler Gewebeverletzung zu erreichen. In beiden Gruppen wurden die Trajektorien zur Orientierung für die Navigation des Endoskops bei der Penetration des Seitenventrikels und zum Erreichen der jeweiligen Zielpunkte benutzt.

Für die Trajektorien wurden zusätzlich zu den unter 2.1 bereits genannten Punkten 1. bis 3. folgende Parameter ausgemessen:

4. Für die Trajektorien D_A und E_A wurde die kürzeste Distanz zwischen der Trajektorie und dem Rand des Foramen Monroi ausgemessen, um die virtuelle Gewebeverdrängung durch das Endoskop beim Erreichen der jeweiligen Zielpunkte zu bestimmen.
5. Für die Trajektorien A_B und B_B wurde die Distanz zwischen dem Punkt, an dem das Endoskop durch das Ependym in den Seitenventrikel eintritt und dort wo dies bei Trajektorie C_B geschieht, ausgemessen, um die virtuelle Hirngewebeverdrängung durch das Endoskop beim Erreichen der jeweiligen Zielpunkte zu bestimmen.

Die anatomischen Schädelmaße wurden wie unter 2.1 beschrieben erfasst.

Operationstechnik und Outcome

Der chirurgische Eingriff erfolgte mit dem Neuroendoskop Minop (Aesculap), welches intraoperativ mit dem BrainLab VectorVison2 Navigationssystem verbunden wurde. Die präoperativ konstruierten Trajektorien wurden verwendet, um den optimalen Eintrittspunkt und die Richtung, in welche das Endoskop den Seitenventrikel penetriert, zu bestimmen. Postoperativ wurde eine erfolgreiche Ventrikulozisternostomie als solche bewertet, wenn keine weiteren operativen Interventionen, wie Shuntableitungen oder eine erneute Ventrikulozisternostomie, notwendig waren. Die histologische Diagnosesicherung durch eine ausreichende Gewebeprobe definierte den Erfolg der endoskopischen Tumorbiopsie.

2.3 Navigierte Neuroendoskopie bei Kindern mit multilokulärem Hydrozephalus

In der Abteilung für pädiatrische Neurochirurgie der Charité, Berlin wurden im Zeitraum 2004 bis 2008 16 Kinder mit einem Durchschnittsalter von $16,1 \pm 23,3$ Monaten wegen eines multilokulären Hydrozephalus navigationsgestützt endoskopisch operiert. Präoperativ wurden die zuvor angefertigten, dünnenschichtigen, T2-gewichteten MRT-Bilder in der Workstation iPlan 1.5 (BrainLAB, Heimstetten) zur weiteren Operationsplanung der Eintrittspunkte und zur Konzeption der Trajektorien eingelesen und virtuell in einem dreidimensionalen Modell dargestellt. Die Trajektorien wurden so konstruiert, dass möglichst viele isolierte Kompartimente miteinander verbunden werden konnten. Länge und Position der Trajektorien diente zur Berechnung der Lokalisation der notwendigen Membranfenestrierungen und Positionierung der Ventrikelkatheter, um die Liquorkompartimente untereinander verbinden und gemeinsam durch einen Shunt ableiten zu können. Die erarbeiteten Bilddatensätze wurden in das Navigationssystem (BrainLab VectorVison2) übertragen.

Operationstechnik

Nach Fixierung des Kopfes wurde die Referenzeinheit des Navigationssystems am Operationstisch fixiert und die Registrierung durch Oberflächenerkennung mittels eines SoftTouch-Pointers (BrainLab) durchgeführt. Das Endoskop wurde mit einem Referenzstern verbunden und mit Hilfe der Referenzmatrix in Länge und Durchmesser identifiziert.

Die bereits geplanten Eintrittspunkte wurden unter Zuhilfenahme des Navigationssystems aufgesucht, um an dieser Stelle der Kalotte ein Bohrloch zu platzieren. Die Handhabung des Endoskops innerhalb der Liquorräume erfolgte navigationsgestützt und wurde entlang der geplanten Trajektorien geführt. So gelangen auch die Identifizierung der Fenestrationsstellen und die Platzierung der Ventrikelkatheter. Zuerst wurden die Zysten fenestriert, um sie dann durch Ventrikelkatheter, welche zusätzliche Perforationslöcher entsprechend der Zystenlage erhielten, zu verbinden und zu drainieren.

Danach konnte der Ventrikelkatheter am Bohrloch mit einem Reservoir und dem subkutan gelegenen Ventil verbunden werden. Die Liquorableitung erfolgte in dieser Serie nach peritoneal.

Perioperative Daten wie Anzahl der drainierten Kompartimente, Komplikationen und Revisionsoperationen wurden dokumentiert. Klinische Follow-up-Untersuchungen fanden nach Entlassung regelmäßig statt. Ebenso wie MRT-Kontrollaufnahmen des Schädels.

3 Ergebnisse

3.1 Lokalisation des Bohrlochs für endoskopische Operationen im dritten Ventrikel bei Kindern

Der Eintrittspunkt, um den Boden des dritten Ventrikels direkt zu erreichen, lag bei 119,7±26,4 mm (vom Nasion aus) und 20,5±11,5 mm (von der Mittellinie entfernt), beziehungsweise 57,4±26,5 mm und 18,8±8,3 mm, um den Eingang des Sylvischen Aquaedukts direkt zu erreichen. Der optimale virtuelle Eintrittspunkt, um beide Ziele parallel zu erreichen, lag bei 86,5±25,3 mm bzw. 20,9±9,8 mm. Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem optimalen virtuellen und dem tatsächlichen Bohrloch relativ zum Nasion errechnet. Um den Eingang des Sylvischen Aquaedukts zu erreichen war die Gewebeverdrängung bei der optimalen virtuellen Trajektorie signifikant geringer als bei der vom tatsächlichen Bohrloch ausgehenden. Die vollständigen Ergebnisse sind in Tabelle 1 und 2 aufgeführt.

Tabelle 1 Mittelwerte der Messdaten

Trajektorie		A	B	C	D	E	F	G
Lokalisation des Eintrittspunktes	Distanz zum Nasion (mm)	119,7±26	57,4±27	86,5±25		110±15		97,6±25
	Distanz zur Mittellinie (mm)	20,5±12 ^{E/F***}	18,8±8 ^{E/F***}	20,9±10 ^{E/F**}		26,7±5		-
	Sagittalebene (°)	63,8±14	14,7±16	43,1±13	31,7±15	57,8±13	44,5±12	40,2±13
Winkel	Coronalebene (°)	15,6±8	32,9±24	17,8±9	21,9±11	20,5±8	22,9±7	-
	Gewebeperforation (mm)	28,2±11*	30,3±10	29,2±14 ^{G*}	28,7±14 ^{G**}	30,6±15 ^{G**}	29,9±19 ^{G**}	37,8±12
	Gewebeverschiebung am Foramen Monro (mm)	-	-	5,8±4,2 ^{F**}	4,5±2,5 ^{F/G**}	5,8±5,4 ^{F**}	9,6±4,1	8,8±3,8

- *p<0,05 ; **p<0,01; ***p<0,001; ^{E/F/G} Signifikanzen gegenüber den jeweiligen Trajektorien
- Signifikante Unterschiede in den Abständen zur Mittellinie wurden interessanterweise für den eigentlichen Eintrittspunkt (E/F) im Vergleich zu den Eintrittspunkten der Trajektorien A und B und dem optimalen virtuellen Eintrittspunkt (C/D) ermittelt.
- Die Gewebeverschiebung am Foramen Monroi war am stärksten bei Trajektorie F ausgedehnt und der Eintrittspunkt lag signifikant unterschiedlich zu den Trajektorien C, D und E. Die Gewebeverschiebung durch Trajektorie G unterschied sich signifikant zu der durch Trajektorie D, welche das Foramen am wenigsten ausdehnt.

Tabelle 2 Distanz zum Nasion

Trajektorien	A	B	C/D	E/F	G
A		***	***		**
B	***			**	***
C/D	***			**	
E/F		**	**		*
G	**	***		*	

Die Distanz zum Nasion ist für jeden Eintrittspunkt der Trajektorien aufgeführt. Der vorderste Eintrittspunkt besteht bei Trajektorie B. Nach dorsal gehend liegt der optimale virtuelle Eintrittspunkt (C/D) vor der Verlängerung des Sylvischen Aquaeducts (G), gefolgt vom tatsächlichen Eintrittspunkt. In Tabelle 2 sind die signifikanten Unterschiede in der Lokalisation aufgeführt. (*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001)

3.2 Endoskopische Single-Bohrloch-Biopsie mit Ventrikulozisternostomie: Messung und computergestützte Planung

Der *optimal Eintrittspunkt* für Läsionen im dritten Ventrikel (für Gruppe A) liegt 111±17 mm vom Nasion und 16±11 mm von der Mittellinie entfernt. Die durchschnittliche Gewebeverdrängung am Rand des Foramen Monroi betrug 2,4±4 mm.

Um den Boden des dritten Ventrikels und gleichzeitig die Läsion im Seitenventrikel zu erreichen (bei Gruppe B) lag der *optimale Eintrittspunkt* 122±11 mm vom Nasion und 17±9 mm von der Mittellinie entfernt.

Eine histologische Diagnosesicherung durch eine Biopsie konnte bei 86,7% der Patienten erzielt werden. Die Ventrikulozisternostomie war bei einer durchschnittlichen Follow-up-Periode von 34 Monaten in 86,7% erfolgreich. Die vollständigen Ergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3

Trajektorien Gruppe A		A _A	B _A	C _A	D _A	E _A
Lokalisation des Eintrittspunktes	Distanz zum Nasion (mm)	136,0±22	85,0±27		111,0±17	
	Distanz zur Mittellinie (mm)	14,0±11	19,0±12		16,0±11	
Winkel	Sagittalebene (°)	65,3±9	26,2±14	52,8±12	43,5±13	47,9±12
	Coronalebene (°)	10,6±6	25,2±16	12,8±8	15,0±9	13,1±8
Gewebeperforation (mm)		40,0±7	39,0±8	39,0±7	41,0±7	39,0±7
Gewebeverschiebung am Foramen Monroi (mm)				1,9±2	2,4±4	
Trajektorien Gruppe B		A _B	B _B	C _B		
Lokalisation des Eintrittspunktes	Distanz zum Nasion (mm)		122,0±11			
	Distanz zur Mittellinie (mm)		17,0±9			
Winkel	Sagittalebene (°)	59,0±7	39,0±10	51,0±8		
	Coronalebene (°)	13,0±5	15,0±4	13,0±4		
Gewebeperforation (mm)		33,3±9	33,8±7	33,1±9		
Gewebeverschiebung am Seitenventrikel (mm)		5,5±2	7,0±2			

3.3 Navigierte Neuroendoskopie bei Kindern mit multilokulärem Hydrozephalus

Patienten und Operationen

Es wurden bei 16 Kindern 91 Eingriffe im untersuchten Zeitraum durchgeführt. Durchschnittlich 5.7 ± 2.8 Eingriffe pro Kind. 29 dieser 91 Eingriffe waren navigierte endoskopische Operationen. In der Hälfte der Fälle reichte 1 navigationsgestützte Endoskopieoperation aus. 1 (6,3%), 3 (18,8%) und 4 (25%) Patienten benötigten jeweils 4, 3 oder 2 Interventionen. Für 9 Patienten war die navigierte endoskopische Operation der letzte operative Eingriff innerhalb des Follow-up-Zeitraumes. 3 Patienten benötigten eine weitere Operation und 4 Patienten mussten sich noch 2 weiteren Eingriffen nach der navigierten Endoskopie unterziehen. Die Gründe dafür waren Katheterrevisionen (3 Patienten), Einlage eines zusätzlichen Katheters ohne Navigation (3 Patienten), Austausch des Ventils (2 Patienten), Wundinfektionen (2 Patienten) und die Notwendigkeit einer Aquäduktoplastie (1 Patient).

Die Anzahl der drainierten Kompartimente des multilokulären Hydrozephalus mit 1 (21 navigierte Eingriffe) oder 2 (8 Eingriffe) Kathetern reichte von 2 Kompartimenten (9 Patienten) bis zu 9 Kompartimenten (1 Patient). Im Durchschnitt wurden 3.6 ± 1.7 Kompartimente mit dem Katheter drainiert.

Komplikationen

Von den 29 navigierten endoskopischen Eingriffen verliefen 18 (62,1%) komplikationslos. In 11 Fällen (37,9%) traten Komplikationen auf, welche im Beobachtungszeitraum operative Eingriffe notwendig machten. Nach 4 navigierten Endoskopien (13,8%) traten Shuntinfektionen auf. In diesen Fällen wurde der Shunt explantiert und eine temporäre Ableitung nach außen angelegt. Nach Antibiotikatherapie wurde dann – nach erneuter endoskopischer, navigationsgestützter Fensterung und Kathetereinlage - ein neues Shuntsystem implantiert. Nach 3 Eingriffen (10,3%) wurden verstopfte Ventrikelkatheter beobachtet, welche eine erneute endoskopische Intervention erforderlich machten. In 2 Fällen (6,9%) war ein operativer Eingriff wegen einer oberflächlichen Wundinfektion notwendig, in 2 weiteren Fällen (6,9%) wurde eine signifikante Größenzunahme der Zysten beobachtet, welche daraufhin fenestriert wurden. Es traten keine relevanten intra- oder postoperativen Blutungen auf.

Klinisches und radiologisches Follow-up

Eine postoperative MRT-Bildgebung innerhalb von 3 Monaten wurde bei allen Kindern durchgeführt. Es zeigte sich bei allen Patienten eine Größenregredienz sämtlicher durch die Katheter verbundenen Ventrikel- und Zystenkompartimente. Die Eltern oder Betreuer der Kinder beschrieben in allen Fällen einen Entwicklungsfortschritt nach erfolgreicher Shuntimplantation.

4 Diskussion

Als Therapie des nicht-kommunizierenden Hydrozephalus ist die neuroendoskopische Chirurgie weit verbreitet. Im letzten Jahrzehnt erfuhr die minimalinvasive Chirurgie einen enormen Erfahrungszuwachs und technische Verbesserungen. Für die Behandlung von Liquorzirkulationsstörungen des nicht-kommunizierenden Hydrozephalus entwickelte sich die Ventrikulozisternostomie zur wichtigsten Methode. Wird die Abflussstörung distal des dritten Ventrikels durch eine intrakranielle Raumforderung wie Mittellinientumore oder periventrikuläre Zysten hervorgerufen, ergibt sich zusätzlich zur Wiederherstellung der Abflusswege die Indikation, die intrakranielle Endoskopie um einen therapeutischen oder diagnostischen Eingriff auszuweiten. In einem minimalinvasiven Ansatz kann gleichzeitig zur Ventrikulozisternostomie die Biopsie eines Tumors oder die Fenestrierung von Zysten durch dasselbe Bohrloch und den gleichen Arbeitskanal durchgeführt werden. Das durch die Biopsie erlangte histologische Ergebnis ist entscheidend für weitere Therapieoptionen.

Viele Studien beschreiben exzellente Erfolgsraten für Ventrikulozisternostomien ebenso wie für Tumorbiopsien und Aquäduktplastien. Die Durchführung der neuroendoskopischen Operationen erfordert dennoch einen hohen Erfahrungsgrad, vor allem bei einem pädiatrischen Patientenkollektiv. Um eine erfolgreiche Endoskopie durchzuführen ist die Wahl der Bohrlochlokalisierung als Eintrittspunkt für das Endoskop und die Planung der Arbeitstrajektorien einer der ausschlaggebenden Schritte des Eingriffes. Die Konzeption wird noch komplizierter, wenn mehrere verschiedene anatomisch Strukturen im dritten und seitlichen Ventrikel mit einem starren Endoskop erreicht werden sollen. Der wichtigste Aspekt dabei ist die sorgfältige Auswahl des Eintrittspunktes, der die kürzeste lineare Strecke zum Zielpunkt vorgibt. Das Bohrloch zusammen mit dem Foramen Monroi, welches als Verbindungsstruktur zwischen den Ventrikeln mit dem Endoskop passiert werden muss, limitiert hierbei den Bewegungsfreiheitsgrad. Es gibt folglich nur einen geringen Spielraum, den Arbeitswinkel während des Eingriffes zu verändern; dies, um zum Beispiel bei einer Ventrikulozisternostomie nach der Perforation des Ventrikelbodens eine Gewebeprobe aus einem stenosierenden Tumor am Eingang des Sylvischen Aquaedukts zu entnehmen. Korrekturen an der Positionierung des Endoskops können umliegende Strukturen verletzen oder neuronales Gewebe verdrängen. Das Gewebe, welches das Foramen Monroi und den Arbeitskanal des Endoskops umgibt, sind hierbei die Strukturen, welche dem größten mechanischen Stress ausgesetzt und somit besonders gefährdet sind.

In unseren Studien wurde systematisch die computergestützte Umsetzung für neuroendoskopische Operationen bei pädiatrischen Hydrozephaluspatienten untersucht. Die Grundlage bildet die retrospektiv erfasste, theoretische Bestimmung der idealen Bohrlochlokalisierung bei

Ventrikulozisternostomien. Als direkte Konsequenz aus diesen Überlegungen wurden die gewonnenen Ergebnisse zur Planung kombinierter intraventrikulärer Eingriffe herangezogen und in der praktischen Anwendung umgesetzt. Eine präoperative Planung des Eingriffes, wie in unseren Studien beschrieben, ermöglicht die Berücksichtigung der individuellen anatomischen Gegebenheiten. Bohrlochkoordinaten können auf ein heterogenes Patientenkollektiv nicht allgemeingültig übertragen werden. Als Schlussfolgerung aus unseren Messungen sollte - bei normaler Anatomie - der Eintrittspunkt relativ nah an der Mittellinie (1,7-2 cm) liegen. Der Abstand zum Nasion kann anhand sagittaler MRT-Bilder ohne großen Aufwand vor dem Eingriff individuell ausgemessen werden. Die gleichzeitige Ventrikulozisternostomie und Biopsie eines intraventrikulären Tumors ist über nur ein Bohrloch möglich; ein enges Ventrikelsystem erfordert zwingend eine Navigation. Der durch die Navigation entstehende vermehrte zeitliche und technische Aufwand wird durch eine erhöhte Patientensicherheit gerechtfertigt.

Beim multilokulären Hydrozephalus sind jegliche anatomischen Landmarken und Orientierungsstrukturen für die intraventrikuläre Neuroendoskopie aufgehoben. Eine effektive operative Behandlung des multilokulären Hydrozephalus ist deshalb nur mit Hilfe von navigierter Neuroendoskopie zu leisten. Zur Beherrschung dieses komplexen Krankheitsbilds sind wiederholte Operationen notwendig, um den Hydrozephalus ins Gleichgewicht zu bringen. Dies ist eine große psychische und physische Belastung für die betroffenen Kinder und deren Familien. Die Kombination von Navigation und Neuroendoskopie verringert die Anzahl der operativen Eingriffe, wie unsere Ergebnisse zeigen. Der Einsatz von Neuronavigation ist teuer und auch mit Risiken behaftet. Durch die verlängerte Vorbereitungszeit und den hohen technischen Aufwand wird der Operationsablauf verkompliziert und es können zusätzliche Fehlerquellen auftreten. Bei minimalinvasiver intrakranieller Druckentlastung ist der Brainshift, zum Beispiel nach einer Ventrikulozisternostomie, nicht gänzlich zu vermeiden und erhöht die Unschärfe zu den gekoppelten Bilddatensätzen. Der Einsatz eines endoskopischen Spülsystems mit passivem Ablauf kann diesen Effekt jedoch deutlich vermindern. Trotz der erwähnten Nachteile überwiegt der Nutzen der Navigation, welche die intraoperative Orientierung beim multilokulären Hydrozephalus überhaupt erst möglich macht. Durch computergestützte präoperative Planung können durch ein Bohrloch die Katheter exakt platziert werden und so eine Druckentlastung und Wiederherstellung des Liquorflusses erreicht werden.

Zusammenfassung

Neuroendoskopie ist eine sichere und effektive Behandlungsoption für Patienten mit nicht-kommunizierendem Hydrozephalus. Als Goldstandard ist die Ventrikulozisternostomie bei Aquaeduktstenosen weitgehend akzeptiert. Für das Gelingen des Eingriffes ist die Definition der Bohrlochlokalisierung als Eintrittspunkt für das Endoskop von entscheidender Bedeutung. Unseren

Berechnungen zufolge liegt diese etwas medial der mittleren Pupillarlinie. Der Abstand zum Nasion sollte anhand der sagittalen Bilddatensätze individuell bestimmt werden. Die Kombination von Endoskopie und Neuronavigation optimiert darüber hinaus die präoperative Planung für den optimalen Eintrittspunkt und die intraoperative Orientierung, wenn zusätzlich zur Ventrikulozisternostomie bei paraventrikulären Raumforderungen gleichzeitig eine diagnostische Gewebeentnahme notwendig ist. Durch die präoperative Berechnung einer optimalen Arbeitstrajektorie, die zwischen den direkten Zugangswegen zu den jeweiligen Zielpunkten liegt, wird die Verletzung des umliegenden Gewebes minimiert. Bei einer komplizierten Situation wie dem multilokulären Hydrozephalus kann mittels navigierter Neuroendoskopie die Drainage möglichst vieler Liquorkompartimente erreicht werden. Ziel ist hierbei, mit einer minimalen Anzahl ventrikulärer Katheter eine angemessene Liquorableitung zu erreichen. Aufgrund der hohen Revisionsrate bei diesem Krankheitsbild sind engmaschige klinische und radiologische Kontrolluntersuchungen obligatorisch.

ANTEILSERKLÄRUNG

Hannah Knaus hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1: *H. Knaus, A. Abbushi, K. T. Hoffmann, K. Schwarz, H. Haberl, U. W. Thomale*: Measurements of burr-hole localization for endoscopic procedures in the third ventricle in children. Childs Nerv Syst. 2009.

60 Prozent:

- Konzeption und Gestaltung
- Datenerhebung
- Statistische Auswertung
- Entwurf und Überarbeitung des Artikels

Publikation 2: *M. Schulz, G. Bohner, H. Knaus, H. Haberl, U. W. Thomale*: Navigated endoscopic surgery for multiloculated hydrocephalus in children. J Neurosurg Pediatrics 2010.

15 Prozent:

- Datenerhebung

Publikation 3: *H. Knaus, M. Schultz, A. Koch, U. W. Thomale*: Single burr hole endoscopic biopsy with third ventriculostomy - measurements and computer-assisted planning. Childs Nerv Syst. 2011.

70 Prozent:

- Konzeption und Gestaltung
- Datenerhebung
- Statistische Auswertung
- Entwurf und Überarbeitung des Artikels

PUBLIKATION I

Knaus H, Abbushi A, Hoffmann KT, Schwarz K, Haberl H, Thomale UW: Measurements of burr-hole localization for endoscopic procedures in the third ventricle in children. Childs Nerv Syst. 2009 Mar; 25(3).

URL: <http://www.springerlink.com/content/7351h7p821585555/>

Knaus H, Abbushi A, Hoffmann KT, Schwarz K, Haberl H, Thomale UW: Measurements of burr-hole localization for endoscopic procedures in the third ventricle in children. Childs Nerv Syst. 2009 Mar; 25(3).

URL: <http://www.springerlink.com/content/7351h7p821585555/>

Knaus H, Abbushi A, Hoffmann KT, Schwarz K, Haberl H, Thomale UW: Measurements of burr-hole localization for endoscopic procedures in the third ventricle in children. Childs Nerv Syst. 2009 Mar; 25(3).

URL: <http://www.springerlink.com/content/7351h7p821585555/>

Knaus H, Abbushi A, Hoffmann KT, Schwarz K, Haberl H, Thomale UW: Measurements of burr-hole localization for endoscopic procedures in the third ventricle in children. Childs Nerv Syst. 2009 Mar; 25(3).

URL: <http://www.springerlink.com/content/7351h7p821585555/>

Knaus H, Abbushi A, Hoffmann KT, Schwarz K, Haberl H, Thomale UW: Measurements of burr-hole localization for endoscopic procedures in the third ventricle in children. Childs Nerv Syst. 2009 Mar; 25(3).

URL: <http://www.springerlink.com/content/7351h7p821585555/>

Knaus H, Abbushi A, Hoffmann KT, Schwarz K, Haberl H, Thomale UW: Measurements of burr-hole localization for endoscopic procedures in the third ventricle in children. Childs Nerv Syst. 2009 Mar; 25(3).

URL: <http://www.springerlink.com/content/7351h7p821585555/>

Knaus H, Abbushi A, Hoffmann KT, Schwarz K, Haberl H, Thomale UW: Measurements of burr-hole localization for endoscopic procedures in the third ventricle in children. Childs Nerv Syst. 2009 Mar; 25(3).

URL: <http://www.springerlink.com/content/7351h7p821585555/>

PUBLIKATION II

Knaus H, Schulz M, Koch A, Thomale UW: Single burr hole endoscopic biopsy with third ventriculostomy - measurements and computer-assisted planning. Childs Nerv Syst. 2011 Aug; 27(8).

URL: <http://www.springerlink.com/content/g773w66426l80u04/>

Knaus H, Schulz M, Koch A, Thomale UW: Single burr hole endoscopic biopsy with third ventriculostomy - measurements and computer-assisted planning. Childs Nerv Syst. 2011 Aug; 27(8).

URL: <http://www.springerlink.com/content/g773w66426180u04/>

Knaus H, Schulz M, Koch A, Thomale UW: Single burr hole endoscopic biopsy with third ventriculostomy - measurements and computer-assisted planning. Childs Nerv Syst. 2011 Aug; 27(8).

URL: <http://www.springerlink.com/content/g773w66426180u04/>

Knaus H, Schulz M, Koch A, Thomale UW: Single burr hole endoscopic biopsy with third ventriculostomy - measurements and computer-assisted planning. Childs Nerv Syst. 2011 Aug; 27(8).

URL: <http://www.springerlink.com/content/g773w66426180u04/>

Knaus H, Schulz M, Koch A, Thomale UW: Single burr hole endoscopic biopsy with third ventriculostomy - measurements and computer-assisted planning. Childs Nerv Syst. 2011 Aug; 27(8).

URL: <http://www.springerlink.com/content/g773w66426180u04/>

Knaus H, Schulz M, Koch A, Thomale UW: Single burr hole endoscopic biopsy with third ventriculostomy - measurements and computer-assisted planning. Childs Nerv Syst. 2011 Aug; 27(8).

URL: <http://www.springerlink.com/content/g773w66426180u04/>

Knaus H, Schulz M, Koch A, Thomale UW: Single burr hole endoscopic biopsy with third ventriculostomy - measurements and computer-assisted planning. Childs Nerv Syst. 2011 Aug; 27(8).

URL: <http://www.springerlink.com/content/g773w66426180u04/>

Knaus H, Schulz M, Koch A, Thomale UW: Single burr hole endoscopic biopsy with third ventriculostomy - measurements and computer-assisted planning. Childs Nerv Syst. 2011 Aug; 27(8).

URL: <http://www.springerlink.com/content/g773w66426180u04/>

Knaus H, Schulz M, Koch A, Thomale UW: Single burr hole endoscopic biopsy with third ventriculostomy - measurements and computer-assisted planning. Childs Nerv Syst. 2011 Aug; 27(8).

URL: <http://www.springerlink.com/content/g773w66426180u04/>

PUBLIKATION III

Schulz M, Bohner G, Knaus H, Haberl H, Thomale UW: Navigated endoscopic surgery for multiloculated hydrocephalus in children. J Neurosurg Pediatrics. 2010 May; 5(5).

URL: <http://thejns.org/doi/full/10.3171/2010.1.PEDS09359>

Schulz M, Bohner G, Knaus H, Haberl H, Thomale UW: Navigated endoscopic surgery for multiloculated hydrocephalus in children. J Neurosurg Pediatrics. 2010 May; 5(5).

URL: <http://thejns.org/doi/full/10.3171/2010.1.PEDS09359>

Schulz M, Bohner G, Knaus H, Haberl H, Thomale UW: Navigated endoscopic surgery for multiloculated hydrocephalus in children. J Neurosurg Pediatrics. 2010 May; 5(5).

URL: <http://thejns.org/doi/full/10.3171/2010.1.PEDS09359>

Schulz M, Bohner G, Knaus H, Haberl H, Thomale UW: Navigated endoscopic surgery for multiloculated hydrocephalus in children. J Neurosurg Pediatrics. 2010 May; 5(5).

URL: <http://thejns.org/doi/full/10.3171/2010.1.PEDS09359>

Schulz M, Bohner G, Knaus H, Haberl H, Thomale UW: Navigated endoscopic surgery for multiloculated hydrocephalus in children. J Neurosurg Pediatrics. 2010 May; 5(5).

URL: <http://thejns.org/doi/full/10.3171/2010.1.PEDS09359>

Schulz M, Bohner G, Knaus H, Haberl H, Thomale UW: Navigated endoscopic surgery for multiloculated hydrocephalus in children. J Neurosurg Pediatrics. 2010 May; 5(5).

URL: <http://thejns.org/doi/full/10.3171/2010.1.PEDS09359>

Schulz M, Bohner G, Knaus H, Haberl H, Thomale UW: Navigated endoscopic surgery for multiloculated hydrocephalus in children. J Neurosurg Pediatrics. 2010 May; 5(5).

URL: <http://thejns.org/doi/full/10.3171/2010.1.PEDS09359>

Schulz M, Bohner G, Knaus H, Haberl H, Thomale UW: Navigated endoscopic surgery for multiloculated hydrocephalus in children. J Neurosurg Pediatrics. 2010 May; 5(5).

URL: <http://thejns.org/doi/full/10.3171/2010.1.PEDS09359>

Schulz M, Bohner G, Knaus H, Haberl H, Thomale UW: Navigated endoscopic surgery for multiloculated hydrocephalus in children. J Neurosurg Pediatrics. 2010 May; 5(5).

URL: <http://thejns.org/doi/full/10.3171/2010.1.PEDS09359>

LEBENS LAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

PUBLIKATIONSLISTE

- 1) *Knaus H, Schulz M, Koch A, Thomale UW*: Single burr hole endoscopic biopsy with third ventriculostomy - measurements and computer-assisted planning. *Childs Nerv Syst.* 2011 Aug; 27(8)
- 2) *Chaudhry S, Margulies D, Bottger J, Szkudlarek C, Knaus H, Horn P, Freimann F, Sprung C, Streitberger K-J, Sack I, Vajkoczy P, Villringer A, Abbushi A*: Functional Connectivity of the Supplementary Motor Area in Normal Pressure Hydrocephalus. [Kongressbeitrag] 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Barcelona, Spanien, June 2010
- 3) *Schulz M, Bohner G, Knaus H, Haberl H, Thomale UW*: Navigated endoscopic surgery for multiloculated hydrocephalus in children. *J Neurosurg Pediatrics.* 2010 May; 5(5)
- 4) *Knaus H, Abbushi A, Hoffmann KT, Schwarz K, Haberl H, Thomale UW*: Measurements of burr-hole localization for endoscopic procedures in the third ventricle in children. *Childs Nerv Syst.* 2009 Mar; 25(3)
- 5) *Knaus H, Hoffmann KT, Abbushi A, Schwarz K, Haberl H, Thomale UW*: Localisation of the entry point for endoscopic procedures in the third ventricle in children. [Kongressbeitrag] 59. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC); 3. Joint Meeting mit der Italienischen Gesellschaft für Neurochirurgie (SINch), Würzburg, June 2008
- 6) *Woiciechowsky C, Knaus H, Sarrafzadeh A, Haber H, Lehmann TN, Thomale UW*: Neuro- endoscopy in pineal region tumors - Where is the optimal bore hole for ventriculostomy and tumor biopsy. [Kongressbeitrag] Neuroendoscopy 2007, Paris, Frankreich, May 2007

SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Erklärung

„Ich, Hannah Knaus, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Neuroendoskopie bei pädiatrischen Hydrozephaluspatienten - präoperative, computergestützte Planung und Durchführung“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Hannah Knaus

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. Ulrich-Wilhelm Thomale. Seit der Hausarbeit im 1. Klinischen Semester bis zur Promotion war er stets ein kompetenter Ansprechpartner, der sich immer Zeit für mich genommen hat. Durch ihn habe ich die Instrumente des fundierten wissenschaftlichen Arbeitens kennen gelernt.

Vielen Dank auch an meine Familie, dass sie immer hinter mir steht und für mich da ist. Mein besonderer Dank gilt meiner Mutter, Dr. Wiltrud Knaus, für die Durchsicht und das Korrekturlesen meiner Arbeit.

Zum Schluss möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir meine Ausbildung ermöglicht haben.