

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie  
(Direktor Univ.-Prof. Dr. med. Henry W. S. Schroeder)  
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

Thema:

**Prädiktion des Erfolges einer endoskopischen  
Drittventrikulostomie (ETV) unter besonderer  
Berücksichtigung des intraoperativ entnommenen  
Liquorbefundes**

Inaugural – Dissertation  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
(Dr. med.)  
der  
Universitätsmedizin  
der  
Universität Greifswald  
2022

Vorgelegt von:  
Christin Maria Gasch  
geb. am 17.09.1991  
in Leisnig

Wissenschaftlicher Vorstand / Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

Studiendekan: Prof. Dr. rer. nat. Mladen V. Tzvetkov

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Henry W. S. Schroeder

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Veit Rohde

Ort, Raum: Greifswald, Seminarraum Neurologie/Neurochirurgie (D0.30)

Tag der Disputation: 15.03.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>Glossar</b>	<b>IV</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Hydrozephalus . . . . .	1
1.1.1 Pathophysiologische Überlegungen . . . . .	3
1.1.2 Klinische Symptomatik . . . . .	5
1.1.3 Diagnostik . . . . .	6
1.1.4 Therapieoptionen . . . . .	7
1.2 Endoskopische Drittventrikulostomie (ETV) . . . . .	8
1.2.1 Entwicklung und Fortschritt . . . . .	8
1.2.2 Indikation . . . . .	9
1.2.3 Prädiktoren des Erfolges . . . . .	9
<b>2 Ziele der Arbeit</b>	<b>12</b>
<b>3 Material und Methoden</b>	<b>13</b>
3.1 Datengrundlage . . . . .	13
3.2 Operationstechnik . . . . .	14
3.3 Definition des ETV-Erfolges . . . . .	15
3.4 Aufteilung der Promotionsthemen . . . . .	15
3.5 Analyse der Patientendaten . . . . .	16
3.6 Statistische Methoden . . . . .	19
3.6.1 Liquordaten . . . . .	19
3.6.2 Kaplan-Meier-Analyse . . . . .	20
3.6.3 Logistische Regressionsanalyse . . . . .	21
3.6.4 Validierung bestehender ETV-Erfolgs-Vorhersagemodelle . . . . .	23
3.6.5 Flussdiagramm der Studie . . . . .	25

<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>26</b>
4.1	Patientenkollektiv . . . . .	26
4.1.1	Ätiologie des Hydrozephalus . . . . .	27
4.1.2	Präoperative klinische Symptomatik . . . . .	28
4.1.3	Liquordaten und Bildgebung . . . . .	28
4.1.4	Langzeitverlauf . . . . .	29
4.1.5	Zusammenfassung der Patientenmerkmale . . . . .	30
4.2	Operation . . . . .	33
4.2.1	Sekundäreingriffe . . . . .	34
4.2.2	Komplikationen . . . . .	34
4.2.3	Zusammenfassung der Operationsmerkmale . . . . .	38
4.2.4	Operationserfolg . . . . .	40
4.3	Einflussfaktoren auf den Erfolg . . . . .	44
4.3.1	Kaplan-Meier-Analyse . . . . .	44
4.3.2	Logistisches Regressionsmodell . . . . .	57
4.4	Validierung bestehender ETV-Erfolgs- Vorhersagemodelle . . . . .	65
4.4.1	ETVSS nach Kulkarni für 305 Patienten . . . . .	65
4.4.2	Erfolgseinteilung nach Kehler für 164 Patienten . . . . .	70
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>73</b>
5.1	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse . . . . .	73
5.2	Limitationen der Studie . . . . .	75
5.3	Einsatz und Grenzen der ETV . . . . .	76
5.4	Operationserfolg der ETV . . . . .	79
5.5	Einflussfaktoren auf den Erfolg der ETV . . . . .	81
5.5.1	ETVSS nach Kulkarni . . . . .	89
5.5.2	Erfolgseinteilung nach Kehler . . . . .	91
5.5.3	Modellierung der Greifswalder Studienpopulation . . . . .	92
5.6	Zukunft und offene Fragen der ETV . . . . .	94
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>95</b>

<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>110</b>
<b>Anhang</b>	<b>110</b>

# Glossar

a	.....	Jahr
ASi	.....	Aquäduktstenose, idiopathisch
ASpe	.....	Aquäduktstenose, postentzündlich
ASph	.....	Aquäduktstenose, posthämorrhagisch
ASpt	.....	Aquäduktstenose, posttraumatisch
ASt	.....	Aquäduktstenose, tumorbedingt
AUC	.....	englisch, <i>area under the curve</i>
CT	.....	Computertomografie
CSF	.....	englisch, <i>cerebrospinal fluid</i>
d	.....	Tag
EIVH	.....	extraventrikulärer-intrazisternaler Verschlusshydrozephalus
ERY	.....	Erythrozyten
ETV	.....	englisch, <i>endoscopic third ventriculostomy</i>
ETVSS	.....	englisch, <i>endoscopic third ventriculostomy success score</i>
EVD	.....	externe Ventrikeldrainage
FM	.....	Blockade <i>Foramen Magendii/Luschkae</i>
GLC	.....	Glukose
iNPH	.....	englisch, <i>normal pressure hydrocephalus</i> , idiopathisch
IVH	.....	intraventrikuläre Blutung

LAKT	. . . . .	Laktat
LEUK	. . . . .	Leukozyten
LOVA	. . . . .	englisch, <i>longstanding overt ventriculomegaly in adults</i>
m	. . . . .	Monat
MICE	. . . . .	englisch, <i>multivariate imputation by chained equations in R</i>
MMC	. . . . .	Myelomeningozele
MRT	. . . . .	Magnetresonanztomografie
n-Zahl	. . . . .	Anzahl
PROT	. . . . .	Proteine
RHSGay	. . . . .	Raumforderung hintere Schädelgrube, aneurysmabedingt
RHSGb	. . . . .	Raumforderung hintere Schädelgrube, blutungsbedingt
RHSGi	. . . . .	Raumforderung hintere Schädelgrube, infarktbedingt
RHSGt	. . . . .	Raumforderung hintere Schädelgrube, tumorbedingt
ROC	. . . . .	englisch, <i>receiver operating characteristic</i>
sKO	. . . . .	sekundär kommunizierender Hydrozephalus
VA	. . . . .	ventrikulo-atrial
VP	. . . . .	ventrikulo-peritoneal
w	. . . . .	Woche
ZNS	. . . . .	zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

Innerhalb der letzten 30 Jahre konnte sich die endoskopische Drittventrikulostomie (ETV) zunehmend als anerkannte Alternative zur liquorableitenden Shunt-Therapie bei Patienten mit Hydrozephalus etablieren. Der Erfolg der ETV wird hierbei maßgeblich durch die zugrunde liegende Ätiologie des Hydrozephalus bestimmt. So profitieren insbesondere Patienten mit einem obstruktiven Hydrozephalus im Sinne eines tumorassozierten, raumfordernden Prozesses oder einer idiopathischen Aquäduktstenose von der Durchführung einer ETV. Bei anderen Ätiologien des Hydrozephalus, wie beispielsweise einem Normaldruckhydrozephalus, wird die ETV als Therapieoption hingegen kontrovers diskutiert. Auch besteht eine erhebliche Debatte über den Einfluss von Patientenalter und früheren neurochirurgischen Eingriffen, insbesondere vorausgegangener Shunt-Therapie. Kulkarni *et al.* veröffentlichten 2009 einen *Success Score* (ETVSS), um den voraussichtlichen 6-Monats-Erfolg der ETV bei Kindern mit Hydrozephalus im Vorfeld der Operation bestimmen zu können. Bisher konnte jedoch kein vergleichbares Modell für Patienten > 18 Jahre eruiert werden. [3, 5, 13, 24, 27, 34, 35, 38, 39, 49, 53, 61, 62, 66, 71, 73, 74, 82, 84, 92, 100, 101, 116, 119, 123]

Diese Arbeit untersucht mögliche Einflussfaktoren auf den 6-Monats-Erfolg der ETV mit dem Ziel, ein Vorhersagemodell für den Einsatz in einer gemischten Studienpopulation zu entwickeln und damit die Entscheidung für oder gegen eine ETV zu erleichtern. Zusätzlich zu grundlegenden demografischen und klinischen Merkmalen werden Bildgebungsvariablen und Liquorbefunde betrachtet.

## 1.1 Hydrozephalus

Ein Hydrozephalus (griechisch ύδωρ *hydōr* für „Wasser“ und κεφαλή *kephalē* für „Kopf“) ist als eine pathologische Erweiterung der Liquorräume des Gehirns definiert. Ursächlich ist ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Produktion und Resorption des *Liquor cerebrospinalis*. [67, 75, 78] Grundsätzlich wird zwischen einem **angeborenen (kongenitalen)** und einem **erworbenen Hydrozephalus** differenziert [67, 78].



Mögliche Ursachen eines angeborenen Hydrozephalus sind Entwicklungsstörungen während der Schwangerschaft wie beispielsweise ein Neuralrohrdefekt, eine Chiari-Malformation oder ein Dandy-Walker-Syndrom. Der Begriff „Neuralrohrdefekt“ (auch Dysraphie) umfasst eine Gruppe kombinierter kongenitaler Fehlbildungen des zentralen Nervensystems (ZNS), der Wirbelsäule und des Schädels, verursacht durch einen unvollständigen Verschluss der Neuralplatte während der embryonalen Organogenese. Es kann zwischen kranialen Dysraphien mit Akranie, Anenzephalie, Enzephalozele oder Meningoenzephalozele sowie spinalen Dysraphien mit oder ohne Meningozele bzw. Meningomyelozele unterschieden werden. Bei der Chiari-Malformation verlagern sich Anteile des *Cerebellum* sowie der *Medulla oblongata* durch das *Foramen magnum* nach kaudal in den Spinalkanal. Beim Dandy-Walker-Syndrom handelt es sich um eine zerebelläre Dysgenese mit zystenartigen Strukturveränderungen im Bereich des IV. Ventrikels. [8, 69, 78, 102]

Gemäß einer Versuchsreihe von Walter Edward Dandy und Kenneth Blackfan (1913/1914) sowie einer Definition von Dorothee Russell (1949) wird zudem zwischen einem ***Hydrocephalus occlusus*** und einem ***Hydrocephalus communicans*** unterschieden. Ein *Hydrocephalus occlusus* (obstruktiver Hydrozephalus oder Verschlusshydrozephalus) wird durch eine gestörte Liquorpassage verursacht. Eine der häufigsten Ursachen ist die Aquäduktstenose, welche entweder primär idiopathisch oder sekundär, beispielsweise infolge einer tumor- oder blutungsbedingten Massenläsion, auftreten kann. Eine Sonderform des obstruktiven Hydrozephalus bildet die sogenannte LOVA (*longstanding overt ventriculomegaly in adults*), welche sich gemäß Bächli *et al.* (2018) [8] zumeist durch eine aquäduktale Stenose sowie eine bereits juvenile Makrozephalie auszeichnet. Eine hydrozephale Beschwerdesymptomatik tritt jedoch häufig erst im Erwachsenenalter auf. Ein extraventrikulärer-intrazisternaler Verschlusshydrozephalus (EIVH) wiederum resultiert nach Kehler *et al.* (2003) [64] beispielsweise aus Verklebungen zwischen *Cisterna magna* und präpontiner Zisterne. Ein *Hydrocephalus communicans*, welcher auch als *Hydrocephalus malresorptivus* bzw. *Hydrocephalus aresorptivus* bezeichnet wird, entsteht durch eine unzureichende bzw. fehlende Resorption von Liquor und wird insbesondere durch entzündliche Erkrankungen des ZNS oder intraventrikuläre Blutungen verursacht. Die überaus seltene Form eines *Hydrocephalus hypersecretorius* wiederum entwickelt sich durch eine übermäßig gesteigerte Produktion von Liquor. Zu den möglichen Ursachen zählen ein Papillom oder (selten) Karzinom sowie eine Hypertrophie des *Plexus choroideus*.

Eine Sonderform des kommunizierenden Hydrozephalus stellt der Normaldruckhydrozephalus (*normal pressure hydrocephalus*, idiopathisch, iNPH) dar, dessen Pathogenese noch nicht hinreichend verstanden ist. Als mögliche Ursache wird eine verminderte intrakranielle Compliance diskutiert. Der iNPH ist gekennzeichnet durch eine kombinierte, progrediente klinische Symptomatik aus einem verlangsamten, kleinschrittigen und breitbasigen Gangbild, einer dementiellen Gedächtnisstörung sowie Urininkontinenz. Dieser Symptomkomplex wurde erstmalig im Jahr 1965 von Salomón Hakim und Raymond Delacy Adams beschrieben. Der mittlere intrakranielle Druck ist normwertig, typisch sind jedoch gelegentliche nächtliche Druckspitzen. Bildmorphologisch imponieren dilatierte innere Liquorräume bei normalen bis engen äußeren Liquorräumen. Eine zusätzliche Sonderstellung nimmt der *Hydrocephalus e vacuo* ein, welcher durch eine primäre oder sekundäre Atrophie des Gehirns verursacht wird und insbesondere im höheren Lebensalter sowie im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen auftritt. Die Liquorzirkulation ist in diesem Fall nicht beeinträchtigt. Aufgrund des Verlustes von Hirnparenchym ist lediglich das Liquor-Gesamt-Volumen erhöht, sodass der *Hydrocephalus e vacuo* für sich allein stehend keinen Krankheitswert besitzt.

In Hinblick auf die weitere therapeutische Vorgehensweise wird zudem zwischen **akuten** (innerhalb von Tagen bis wenigen Wochen) und **chronischen** Verläufen (über Monate oder Jahre) differenziert. [2, 8, 22, 31, 38, 67, 75, 78, 80, 81, 123]

### 1.1.1 Pathophysiologische Überlegungen

Gehirn und Rückenmark sind allseitig von einer klaren, farblosen Flüssigkeit, dem *Liquor cerebrospinalis*, umgeben. Es wird zwischen einem inneren und einem äußeren Liquorraum differenziert. Die Liquorproduktion findet hierbei im inneren und die Resorption vorwiegend im äußeren Liquorraum statt. Der äußere Liquorraum wird auch als subarachnoidaler Raum (*Spatium subarachnoideum*), welcher von *Arachnoidea* und *Pia mater* begrenzt ist, bezeichnet. Der innere Liquorraum wird durch vier Ventrikel sowie durch den *Aquaeductus mesencephali* und den *Canalis centralis* der *Medulla spinalis* gebildet und ist von Ependymzellen ausgekleidet. Die paarig angelegten Seitenventrikel stehen jeweils über ein *Foramen interventriculare* (auch *Foramen Monroi*) mit dem III. Ventrikel, welcher nach ventral durch die *Lamina terminalis* begrenzt ist, in Verbindung.

Über den Aquädukt wiederum sind III. und IV. Ventrikel miteinander verbunden. Die *Apertura mediana ventriculi quarti (Foramen Magendii)* und die *Aperturales laterales ventriculi quarti (Foramina Luschkae)* schaffen eine Verbindung zwischen IV. Ventrikel und äußerem Liquorraum.

Der Liquor wird vor allem vom *Plexus choroideus*, einem Geflecht aus gefäßreichem Gewebe der *Pia mater*, produziert. Die Produktion des Liquor ist altersabhängig und beträgt beim Erwachsenen 450-600 ml pro Tag. Der äußere und innere Liquorraum führen gemeinsam ein Gesamtvolumen von 100-160 ml. Dreimal täglich erfolgt der vollständige Austausch des Liquor, zu dessen wichtigsten Funktionen der Schutz vor mechanischer Krafteinwirkung von außen sowie der Abtransport von Stoffwechselprodukten zählen. Gemäß des klassischen Modells der Liquorzirkulation (auch *Bulk-Flow*-Theorie, 1926) von Harvey Cushing gelangt der Liquor vom *Plexus choroideus* über die beiden Seitenventrikel, in den III. und letztlich IV. Ventrikel. Über die *Foramina Luschkae* und das unpaarig angelegte *Foramen Magendii* zirkuliert er in den äußeren Liquorraum. Der Liquor wird über die gefäßfreien *Granulationes arachnoidales* (Pacchioni-Granulationen) im Drainagegebiet des *Sinus sagittalis superior* sowie über subarachnoidale Aussackungen im Bereich der Spinalnerven des Rückenmarkes resorbiert. Gemäß Bächli *et al.* (2018) [8] kann eine Okklusion im Bereich der ableitenden Strukturen zu einer Dilatation der vorgeschalteten Liquorräume und folglich zu einem Verschlusshydrozephalus führen. Auch kann die Liquorrückresorption infolge einer Druckerhöhung in den venösen Sinus, einer Verklebung der subarachnoidalen Räume sowie eines Anstieges des Liquorproteingehaltes behindert werden. So führt eine Erhöhung des onkotischen Drucks, verursacht beispielsweise durch eine Meningitis oder Blutung, zu einer intrakraniellen Flüssigkeitsansammlung und insofern zu einem kommunizierenden Hydrozephalus. Durch die *Bulk-Flow*-Theorie sind jedoch nicht alle Formen des Hydrozephalus, wie beispielsweise der iNPH, erklärbar. Einen weiterführenden Erklärungsansatz bietet die hydrodynamische Theorie nach Dan Greitz (2004) [45], welche auf MR-tomographischen Untersuchungen der intrakraniellen Pulsatilität im arteriellen und venösen Kreislauf sowie im Liquorraum basiert. Eine Störung der Synchronizität der Pulsation aller drei Systeme wird hierbei als mögliche Ursache für die Entstehung eines Hydrozephalus diskutiert. Als wesentlicher Einflussfaktor auf die zerebrale Pulsatilität wiederum wird die intrakranielle Compliance (entspricht der Druck-Volumen-Beziehung) angenommen. [2, 8, 22, 45, 67, 75, 78, 80, 81, 123]

### 1.1.2 Klinische Symptomatik

Zum typischen Symptomkomplex eines Hydrozephalus, welcher wiederum aus der konsekutiven intrakraniellen Drucksteigerung infolge des gestörten Gleichgewichts aus Liquorproduktion und -resorption und der damit verbundenen Dilatation der Ventrikel resultiert, zählen periodisch rezidivierende starke Kopf- und Nackenschmerzen (initial meist morgens), Übelkeit und Erbrechen (zunächst morgendliches Nüchternerebrechen), Seh- (Stauungspapillen, Doppelbilder) sowie Vigilanzstörungen. Bei Kindern bzw. Säuglingen können ein gestörtes Ess- bzw. Trinkverhalten oder ein vermehrt schrilles Schreien auftreten. Kennzeichnend sind zudem eine Stauung der kutanen Venen des Kopfes, eine vorgewölbte Stirn sowie prall-elastisch gespannte Fontanellen. Ist die Ossifikation der Suturen noch nicht abgeschlossen, so kann infolge des erhöhten intrakraniellen Drucks ein perzentilen-schneidendes Kopfwachstum mit einer disproportionalen Größenzunahme des *Neurocranium* im Vergleich zum *Viscerocranium* beobachtet werden. Weitere Hinweise auf einen gesteigerten Hirndruck sind u. a. Sprach- und Schluckbeschwerden, Störungen der Feinmotorik, Gangunsicherheiten, Visusminderung bis hin zur Erblindung sowie Augenmotilitätsstörungen mit Gesichtsfeldausfällen, Strabismus und „Sonnenuntergangsphänomen“ bei Kindern (vertikale Blickparese mit kompensatorischer Lidretraktion). Zudem können Konzentrations-, Entwicklungsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten auftreten. [75, 81, 105, 107]

Wie bereits erwähnt, kann in Bezug auf die Dynamik der Symptomentwicklung zwischen einem **akuten** und einem **chronischen Hydrozephalus** differenziert werden. Gemäß Langner *et al.* (2017) [75] handelt es sich bei einem akuten Hydrozephalus um eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, welche eine unmittelbare neurochirurgische Intervention erfordert. Infolge der mitunter rapiden intrakraniellen Druckerhöhung besteht die Gefahr einer transtentoriellen bzw. tonsillären Herniation. Die transtentorielle Herniation wird auch als horizontale Dislokation bezeichnet, wobei sich Anteile des Temporallappens in den Tentoriumschlitz vorwölben. Bei der tonsillären Herniation werden eine oder beide Kleinhirntonsillen in das *Foramen magnum* verdrängt. Die Folge sind Vigilanzstörungen, vegetative Entgleisung und Ausfall von Hirnstammreflexen bis hin zum Tod. [75, 78, 88] Ein chronischer Hydrozephalus wiederum ist zumeist durch eine langsam fortschreitende und initial unspezifische Beschwerdesymptomatik gekennzeichnet [75].

### 1.1.3 Diagnostik

#### **Bildmorphologische Kriterien**

In der Akut- bzw. Notfallsituation stellt die Computertomografie (CT) aufgrund ihrer kurzen Untersuchungsdauer sowie der raschen Verfügbarkeit die primär bevorzugte Untersuchungsmethode dar. In der CT können ein plump erweitertes Ventrikelsystem, eine Dilatation der Temporalhörner auf einen Durchmesser von mehr als 2 mm, eine Ausziehung des Bodens des III. Ventrikels, frontal betonte Hypodensitäten in Ventrikelnähe („Druckkappen“) sowie verstrichene *Gyri* imponieren. Darüber hinaus gilt die Magnetresonanztomografie (MRT) als favorisiertes bildgebendes Verfahren, welches eine detailliertere Darstellung etwaiger Ursachen des Hydrozephalus wie Tumoren, zystischen Septierungen oder Stenosen ermöglicht. Der Liquorfluss im Aquädukt kann über das sogenannte *Flow-void*-Phänomen in T2-gewichteten Sequenzen beurteilt werden. Darunter wird eine Signalauslöschung verstanden, welche infolge der Bewegung von Körperflüssigkeiten (hier *Liquor cerebrospinalis*) entsteht. Das Fehlen einer solchen Signalauslöschung kann insofern hinweisend auf eine Abflussstörung im Aquädukt sein. In der Pränatalperiode sowie im Säuglingsalter stellt die Sonografie aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung die initial bevorzugte Untersuchungsmethode dar. [75, 81, 105]

#### **Liquorablass- und Infusionstest**

Weiterführende Untersuchungsmöglichkeiten bei Verdacht auf einen iNPH bilden der Liquorablass- (auch *Spinal-Tap-Test*) sowie der Infusionstest. Beim *Spinal-Tap-Test* werden mittels Lumbalpunktion 30-50 ml Liquor aus dem Spinalkanal entnommen. Anschließend erfolgt die neurologische Untersuchung des Patienten, wobei u. a. das Gangbild über zehn Meter betrachtet wird. Hierbei werden Schrittzahl und -geschwindigkeit vor und nach der Liquorentnahme verglichen. Für einen iNPH spricht eine Erhöhung der Schrittgeschwindigkeit um mindestens 20 % bei einer Reduktion der Schrittzahl [109]. Beim Infusionstest wird das Adaptationsvermögen des Nervenwasserraumes an veränderte Volumina analysiert. Dabei wird von extern kontinuierlich Volumen zugegeben und parallel der intrakranielle Druck sowie der Liquorabflusswiderstand („Rout“) bestimmt. Gemäß Fichtner *et al.* (2019) [31] ist bei einem iNPH der Abflusswiderstand typischerweise erhöht, wobei die Normwerte in Abhängigkeit vom Alter variieren. Als ergänzende diagnostische Maßnahmen stehen zudem neuropsychologische Testverfahren zur Verfügung. [31, 70]

### 1.1.4 Therapieoptionen

Die gebräuchlichsten Therapieoptionen zur Behandlung eines Hydrozephalus sind die Anlage eines *cerebrospinal fluid* (CSF)-Shuntsystems oder eine **endoskopische Drittventrikulostomie (ETV)**. Ersteres schafft einen artifiziellen und von extern regulierbaren Liquorumgehungskreislauf. Ein solches Ableitungssystem setzt sich aus einem Ventrikelkatheter, welcher in einem der beiden Seitenventrikel positioniert wird, einem Ventil zur Kontrolle des Liquorflusses sowie einem nach distal ableitenden Katheter zusammen. Es wird zwischen einem ventrikulo-atrialen (VA, Verbindung zwischen Ventrikelsystem und rechtem Atrium) und einem ventrikulo-peritonealen (VP, Verbindung zwischen Ventrikelsystem und Peritonealhöhle) Shuntsystem differenziert. Ventilgesteuerte Shuntsysteme finden seit den 1950er Jahren Anwendung und haben maßgeblich zu einer verbesserten Prognose des Hydrozephalus beigetragen. Bezug nehmend auf die Nutzen-Risiko-Abschätzung wird hauptsächlich das ventrikulo-peritoneale Shuntsystem verwendet. Zu den häufigsten Komplikationen zählen Katheterdislokation bzw. -abriss sowie -obstruktion und Shunt-Infektion. Infolge einer VA-Shunt-Implantation können Patienten zudem mitunter eine bakterielle Endokarditis oder Lungenarterienembolie entwickeln. In seltenen Fällen kann eine Überdrainage nach Shunt-Implantation zu intrakraniellen Entlastungsblutungen und Aufwärtsherniationen sowie einem sogenannten „Schlitzventrikelsyndrom“ führen. Letzteres ist durch einen Kollaps der Ventrikelwände und eine intermittierende Hirndrucksteigerung gekennzeichnet. [11, 76, 81, 85, 105, 123]

Die ETV wiederum schafft über die Eröffnung des Bodens des III. Ventrikels eine neue Liquorpassage und umgeht darüber den Aquädukt und den IV. Ventrikel [3, 23]. Die ETV bietet damit den Vorteil, dass sie ohne die Implantation von Fremdmaterial auskommt [6, 66, 83]. Gemäß Aref *et al.* (2017) [6] können interne Strukturen zudem direkt visualisiert sowie Sekundäreingriffe, wie beispielsweise eine Tumorbiopsie, ergänzend durchgeführt werden. Eine ausführliche Beschreibung der Operationstechnik befindet sich in Kapitel 3 „Material und Methoden“.

Sogenannte externe Lumbal- oder Ventrikeldrainagen (EVD) kommen lediglich als vorübergehende Behandlungsmaßnahmen, beispielsweise infolge einer akuten Blutung oder einer Infektion des Liquorraumes, zum Einsatz [81].

## 1.2 Endoskopische Drittventrikulostomie (ETV)

### 1.2.1 Entwicklung und Fortschritt

Die erste erfolgreiche ETV wurde 1923 von William Jason Mixter bei einem neun Monate alten Säugling mit einem primär obstruktiven Hydrozephalus und unter Verwendung eines Urethroskops durchgeführt. Der Prototyp eines Ventrikuloskops wurde 1934 durch Tracy Jackson Putnam entwickelt und 1935 durch ein noch komplexeres System von John Edwin Scarff ergänzt. Letzteres verfügte, neben einer Kauterisierungselektrode und einer beweglichen Operationsspitze, über ein Spülsystem für die Aufrechterhaltung des intraventrikulären Drucks, um so einen intraoperativen Kollaps der Ventrikelwände zu verhindern. [7, 23, 66, 89]

Aufgrund der hohen Komplikations- und Mortalitätsraten, welche insbesondere den unzureichenden Beleuchtungsverhältnissen sowie der fehlenden Vergrößerung geschuldet waren, wurde das Gebiet der Neuroendoskopie zunächst jedoch zugunsten der Entwicklung der Shuntsysteme wieder verlassen [3, 36, 117, 118]. Die ersten Shuntsysteme wurden 1952 durch Frank Nulsen und Eugene Spitz vorgestellt [23, 66]. Erst durch technische Neuerungen rückte die ETV erneut in den Fokus des Interesses. 1966 entwickelte der britische Physiker Harold Horace Hopkins ein Stablinsen-Endoskop, welches ein vergrößertes operatives Sichtfeld ermöglichte. Der Prototyp eines fiberoptischen Neuroendoskops wurde 1973 durch Takanori Fukushima vorgestellt. Aufgrund der technischen Entwicklung war es möglich, die perioperative Morbidität und Mortalität der ETV erheblich zu reduzieren. Denn obwohl die CSF-Shuntsysteme die Behandlungsoptionen eines Hydrozephalus maßgeblich revolutionierten, sind diese doch häufig mit Komplikationen wie Shunt-Dysfunktion oder -Infektion verbunden. [7, 23, 76, 81, 123] Das Risiko für eine Shunt-Infektion variiert je nach Literatur zwischen sechs und 15 % [47, 85]. Weiterhin ist die Implantation eines liquorableitenden Shuntsystems zwar durch eine niedrigere perioperative Komplikationsrate im Vergleich zur ETV gekennzeichnet, zeigt jedoch im klinischen Langzeitverlauf ein höheres Revisionsrisiko. So versagen bis zu 40 % aller Shuntsysteme innerhalb der ersten zwölf Monate nach Implantation. [26, 56, 72] Seit Anfang der 1990er Jahre hat sich die ETV zunehmend als anerkannte Alternative zur CSF-Shunt-Therapie bei Patienten mit Verschlusshydrozephalus etabliert. Bisherige Studien berichten über Erfolgsraten von 55 bis 90 % [3, 5, 11, 14, 28, 35, 38, 43, 57, 58, 61, 66, 74, 84, 100, 110, 116, 119, 120].

## 1.2.2 Indikation

Die mit Abstand häufigsten Indikationen für die Durchführung einer ETV sind die idiopathische Aquäduktstenose sowie obstruktiv-tumoröse Prozesse der *Fossa cranii posterior* [9, 116, 123]. Für Patienten mit palliativem Therapiekonzept stellt die ETV zudem eine minimalinvasive Alternative zur Shunt-Implantation dar [19, 58, 83]. Gemäß Niknejad *et al.* (2015) [83] bietet die ETV hierbei den Vorteil einer kürzeren postoperativen Erholungszeit, sodass ein zeitnahe Beginn einer adjuvanten Radiatio und/oder Chemotherapie realisiert werden kann. Auch kann die ETV bei Patienten mit frustraner CSF-Shunt-Therapie angewandt werden. Die Durchführung der ETV bei einem kommunizierenden Hydrozephalus wird in der Literatur kontrovers diskutiert, kann jedoch mitunter die zerebrale Pulsatilität und Liquorflussdynamik verbessern. [38, 49, 123]

## 1.2.3 Prädiktoren des Erfolges

Wenngleich selten, können perioperative Komplikationen der ETV zu neurologischen Schäden oder sogar zum Tod des Patienten führen [82]. Zudem besteht bei einigen Patienten ein erhöhtes Risiko, dass sich die geschaffene Öffnung teilweise oder auch vollständig wieder verschließt, sodass eine erneute Operation notwendig wird. Gemäß Naftel *et al.* (2011) [82] könnte ein präoperatives Bewertungssystem zur Erfolgsprädiktion die Entscheidung für oder gegen eine ETV maßgeblich erleichtern. Bisherige Studien legen nahe, dass der Erfolg von Patientenmerkmalen wie Alter, Ätiologie des Hydrozephalus und früheren neurochirurgischen Eingriffen, insbesondere vorausgegangener Shunt-Therapie, beeinflusst wird [13, 71, 82, 120]. So wird für Kinder im Alter von unter sechs Monaten ein höheres Risiko für ein Therapieversagen angenommen [61, 68, 100]. Patienten mit Aquäduktstenose oder obstruktiv-tumorösen Prozessen weisen hingegen die höchsten Erfolgsraten nach ETV auf [3, 62, 66, 92, 100]. Frühere Shunt-Operationen werden wiederum als Risikofaktor für ein Therapieversagen diskutiert [34, 101, 119].

### **ETV Success Score (ETVSS)**

Kulkarni *et al.* (2009) [71] entwickelten den ETVSS zur Vorhersage des 6-Monats-Erfolgs nach ETV bei Kindern mit Hydrozephalus. Dieses Vorhersagemodell basiert auf den Patientenmerkmalen „Alter, Ätiologie des Hydrozephalus und Vorhandensein eines früheren Shuntsystems“.



Der ETVSS reicht von 0 bis 90 Punkten und entspricht in etwa der prozentualen Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen ETV. [71, 72] Der ETVSS wurde in mehreren Studien für pädiatrische Patienten mit Hydrozephalus validiert [13, 27, 39, 79]. Eine Studie von Labidi *et al.* (2015) [73] mit 168 Patienten im Alter von drei bis 85 Jahren konnte jedoch keine adäquate Unterscheidungsfähigkeit des ETVSS in einer gemischten Population zeigen. Die Unterscheidungsfähigkeit (auch Differenzierungsfähigkeit) beschreibt hierbei, inwieweit ein Klassifizierungs- bzw. Diagnosetestverfahren Erfolgsunterschiede zuverlässig abbilden kann [94].

**Tabelle 1.1: ETVSS nach Kulkarni *et al.***

ETVSS = Bewertung von Alter + Ätiologie + Shuntsystem [71]

<b>Score</b>	<b>Alter</b>	<b>Ätiologie</b>	<b>Vorheriges Shuntsystem</b>
0	< 1 Monat	postinfektiös	ja
10	1-6 Monate		nein
20		Myelomeningozele, posthämorrhagisch, nicht-tektale Tumoren	
30	> 6 Monate, < 1 Jahr	Aquäduktstenose, tektale Tumoren, andere	
40	> 1 Jahr, < 10 Jahre		
50	≥ 10 Jahre		

### **Erfolgseinteilung nach Kehler**

Das durch Kehler *et al.* (2006) [65] publizierte Bewertungssystem klassifiziert Patienten mit Hydrozephalus anhand der präoperativen MRT und der Entwicklung der klinischen Symptomatik in den letzten zwölf Monaten vor der Operation in fünf Gruppen (siehe Tabelle 1.3). Bildmorphologisch werden das Ausmaß der Vorwölbung des Bodens des III. Ventrikels in die basale Zisterne sowie die Sichtbarkeit eines möglichen Abflusshindernisses berücksichtigt (siehe Tabelle 1.2). Ein Hydrozephalus der Gruppe 1 zeigt eine konstante klinische Symptomatik, keine nachweisbare Obstruktion und eine regelrechte Konfiguration des Bodens des III. Ventrikels. Gemäß Kehler *et al.* besteht in diesem Fall keine Indikation für die Durchführung einer ETV. [65]

Die Gruppen 2, 3 und 4 weisen hingegen verschiedene Kombinationen der beschriebenen Parameter auf. In Gruppe 2 und 3 beträgt die ETV-Erfolgsrate weniger als 50 %, sodass die Implantation eines VP-Shuntsystems empfohlen wird. Der Versuch einer ETV sei jedoch in Fällen mit rezidivierenden Shunt-Komplikationen zulässig. Bei einer rund 60%igen Erfolgsrate sollte Patienten in Gruppe 4 die ETV als mögliche Therapieoption angeboten werden. In Gruppe 5 wiederum werden sämtliche Beurteilungskriterien (Vorwölbung des Bodens des III. Ventrikels um  $> 5$  mm, direkt sichtbares Abflusshindernis, progrediente Symptomatik) erfüllt, sodass hier von einer ETV-Erfolgsrate von 95 % auszugehen ist. [65]

**Tabelle 1.2: Beurteilungskriterien eines Hydrozephalus nach Kehler *et al.***

Die Summe der erzielten Punkte entspricht der jeweiligen Gruppeneinteilung nach Kehler *et al.* [65]

Parameter		Punkte
Vorwölbung des Bodens des III. Ventrikels	keine	0
	$\leq 5$ mm	1
	$> 5$ mm	2
Abflusshindernis	nicht sichtbar	0
	sichtbar	1
Symptomentwicklung in 12 Monaten	konstant	1
	progredient	2

**Tabelle 1.3: Empfehlungen für die Therapie eines Hydrozephalus nach Kehler *et al.* [65]**

Gruppe	Erfolgsrate der ETV	Therapieoptionen
1		Überwachung oder VP-Shunt-Implantation
2		VP-Shunt-Implantation
3	40 %	VP-Shunt-Implantation, ggf. ETV
4	58 %	ETV oder VP-Shunt-Implantation
5	95 %	ETV

Der ETVSS und die Erfolgseinteilung nach Kehler konnten bisher jedoch lediglich in ausgewählten Studienpopulationen validiert werden [13, 27, 39, 73, 79]. Darüber hinaus besteht noch eine mitunter erhebliche Ungenauigkeit bei der Abbildung der jeweiligen Erfolgsunterschiede, sodass sich die Notwendigkeit der Erarbeitung weiterer Prädiktorvariablen, wie beispielsweise der Liquorparameter, ergibt.

## 2 Ziele der Arbeit

Ausgehend von dem in der Einleitung skizzierten wissenschaftlichen Kontext und der daraus resultierenden klinischen Notwendigkeit wurden zu Beginn der Dissertation folgende Zielstellungen definiert:

- A] Umfassende Charakterisierung und Analyse aller in Greifswald durchgeführten ETV seit 1993.
- B] Untersuchung des Einflusses intraoperativ entnommener Liquorbefunde auf die Erfolgsvorhersage der ETV.
- C] Validierung bestehender ETV-Erfolgs-Vorhersagemodelle (ETVSS nach Kulkarni und Erfolgseinteilung nach Kehler) anhand der Greifswalder Studienpopulation aus pädiatrischen und adulten Patienten.

# 3 Material und Methoden

## 3.1 Datengrundlage

Die Grundlage dieser Arbeit bildet eine prospektive Datenbank der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Universitätsmedizin Greifswald. Diese wird seit 1993 geführt und umfasst grundlegende Patientendaten, bestehend aus Diagnose und durchgeführter neuroendoskopischer Operation. Aufbauend auf diesem Datenmaterial konnte eine studentische Arbeitsgruppe 378 Patienten ermitteln, welche sich zwischen März 1993 und Juli 2016 einer ETV unterzogen haben. Zur weiterführenden Analyse der Daten, insbesondere in Bezug auf mögliche Prädiktorvariablen des ETV-Erfolges, wurde ein Fragebogen (siehe Anhang) entwickelt. Die zu evaluierenden Patientendaten umfassten:

### **A Kerndaten der Patienten**

- 1 Name, Vorname
- 2 Geburtsdatum
- 3 Geschlecht
- 4 Körpergröße, Körpergewicht
- 5 Diagnose

### **B Frühere neurochirurgische Operationen**

### **C Klinische Symptomatik**

### **D Liquorbefunde**

### **E Bildgebung**

### **F Angaben zum operativen Eingriff**

- 1 Datum
- 2 Dringlichkeit
- 3 Operationsdauer
- 4 Sekundäreingriffe neben der ETV
- 5 Komplikationen

### **G Langzeitverlauf**

- 1 Evaluation von Rezidiveingriffen am liquorableitenden System
- 2 Evaluation der Entwicklung der klinischen Symptomatik

### **H Operationserfolg**

Die Daten wurden u. a. mithilfe von Krankenakten, Akten der ambulanten Nachsorge, Operationsprotokollen, Bildgebungsberichten und (wenn vorhanden) mittels der originären radiologischen Bilder erhoben. Telefongespräche mit Patienten und Angehörigen dienten der Komplementierung und Aktualisierung der Daten, insbesondere des Langzeiterfolges.

## 3.2 Operationstechnik

Gemäß Yadav *et al.* (2012) [123] wird die ETV in Rückenlage durchgeführt, wobei der Kopf in 30°-Anteflexion fixiert ist. Die nach vorn gebeugte Haltung des Kopfes verhindert hierbei den intraoperativen Verlust von Liquor sowie das Eindringen von Luft in die Ventrikel und den subduralen Raum. Üblicherweise wird der Schädel rechtsseitig eröffnet. Der optimale Zugangsort zum III. Ventrikel befindet sich unmittelbar vor der *Sutura coronalis* und etwa 25-30 mm lateral der Mittellinie. Über die geschaffene, etwa 10 mm große Öffnung (Bohrlochtrepanation) gelangt man zunächst transkortikal in den rechten Seitenventrikel und von dort über das *Foramen Monroi* in den III. Ventrikel. Am *Foramen Monroi* vereinigen sich *Vena thalamostriata*, *Vena septi pellucidi* und *Vena choroidea* zur *Vena cerebri interna*. Die Perforation des Ventrikelbodens erfolgt im Mittelpunkt eines Dreiecks zwischen den *Corpora mamillaria* und dem *Recessus infundibularis*. Dabei wird der Ventrikelboden stumpf mit einer Zange eröffnet, um so das Risiko einer möglichen Gefäßverletzung zu minimieren. Mittels eines Fogarty-Katheter-Ballons wird die anfänglich geschaffene Ventrikulostomie auf einen Durchmesser von ca. 3-5 mm erweitert. Die Liliequist'sche Membran und zusätzliche präpontine Membranen, welche sich unterhalb des Ventrikelbodens befinden und so den ungehinderten Liquorfluss behindern können, werden, insofern vorhanden, ebenfalls eröffnet. Abschließend wird das Operationsgebiet auf mögliche Blutungsquellen untersucht und das Endoskop unter Sicht entfernt. In den Bohrlochdefekt wird ein steriles, resorbierbares Gelatineschwämmchen eingebracht und die Wunde schichtweise mittels Naht verschlossen. [8, 81, 123]

Am Universitätsklinikum Greifswald wurde zwischen 1993 und 2007 das Gaab-System (Karl Storz SE und Co. KG, Tuttlingen, Deutschland), bestehend aus einem starren Stablinsen-Endoskop (Schaftdurchmesser 6,5 mm) mit entweder vier Diagnose-Hopkins-Optiken mit verschiedenen Blickwinkeln (0°, 30°, 70°, 120°) oder einer Optik mit abgewinkeltem Augenstück, für die Durchführung neuroendoskopischer Eingriffe verwendet. Des Weiteren konnte auf ein halbstarres pädiatrisches Endoskop (Schaftdurchmesser 3,8 mm) zurückgegriffen werden. Ab 2008 erfolgte die Umstellung auf das Lotta-System (Karl Storz SE und Co. KG, Tuttlingen, Deutschland), welches einen Schaftdurchmesser von 6,8 mm besitzt. Seit Anfang 2011 steht zusätzlich das Little-Lotta-System mit einem Durchmesser von 4,5 mm zur Verfügung. [36]

### 3.3 Definition des ETV-Erfolges

Der Erfolg der ETV wurde unter zwei verschiedenen Gesichtspunkten definiert.

- A** Gemäß **konventioneller Kriterien**, welche vielfach in der Literatur Anwendung finden, wurde die ETV als nicht erfolgreich angesehen, wenn ein weiterer permanenter neurochirurgischer Eingriff am liquorableitenden System notwendig oder der Patient infolge intra- bzw. postoperativer Komplikationen der ETV verstorben war. Die ETV wurde ebenso als nicht erfolgreich bewertet, wenn die Indikation zur Durchführung einer erneuten Operation bestand, diese jedoch durch den Patienten abgelehnt wurde. Da bei dieser Betrachtung u. a. mögliche Symptomveränderungen im Langzeitverlauf nicht berücksichtigt werden, wurden zusätzlich individuelle Erfolgskriterien erarbeitet.
- B** Gemäß **individueller Kriterien** wurde die ETV als nicht erfolgreich erachtet, wenn zwar keine weiteren neurochirurgischen Eingriffe durchgeführt wurden, jedoch auch keine signifikante Besserung der klinischen Symptomatik eintrat. Weiterhin wurde ein sogenanntes „Sekundäres Therapieversagen“ definiert, welches vor dem Ausfall der ETV eine mehrjährige shunt- bzw. rezidivoperationsfreie Zeit ( $\geq 4$  Jahre) voraussetzt. Sekundäre Therapieversager wurden in der individuellen Erfolgsbetrachtung als initial erfolgreich gewertet.

### 3.4 Aufteilung der Promotionsthemen

Die Studiendaten wurden zu gleichen Anteilen durch drei Doktorandinnen des Studienganges der Humanmedizin (Christin Maria Gasch, Eva-Maria Stuppe - geb. Lemke, Victoria Bogaczyk - geb. Richter) erhoben. Die individuelle Auswertung der Daten und deren Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext erfolgte gesondert anhand der jeweiligen Dissertationsschwerpunkte, wobei die hier vorliegende Arbeit mögliche Einflussfaktoren auf den 6-Monats-Erfolg der ETV untersucht, mit dem Ziel, ein Vorhersagemodell für den Einsatz in einer gemischten Studienpopulation zu entwickeln. Die beiden anderen Arbeiten befassen sich im Besonderen mit der 1) Bedeutung der ETV als mögliche Erstlinientherapie bei kommunizierendem Hydrozephalus sowie der Untersuchung der Erfolgswahrscheinlichkeit bei Rezidiv-ETV (Fr. Stuppe) und der 2) Lebensqualität bei pädiatrischen Patienten nach ETV (Fr. Bogaczyk).

### 3.5 Analyse der Patientendaten

Bisherige Studien haben gezeigt, dass der Erfolg der ETV in Abhängigkeit von Patientenmerkmalen wie Alter, Ätiologie des Hydrozephalus und früheren neurochirurgischen Eingriffen variiert [13, 71, 82, 120].

In diesem Zusammenhang wurden die Patienten anhand ihres **Alters** in vier Gruppen eingeteilt:

- 1 < 6 Monate
- 2 ≥ 6 bis < 24 Monate
- 3 ≥ 2 bis < 18 Jahre
- 4 ≥ 18 Jahre

Die folgende Tabelle 3.1 zeigt die Kategorisierung der **Ätiologie des Hydrozephalus** zum Zeitpunkt der Operation.

**Tabelle 3.1: Ätiologie des Hydrozephalus.**

Kategorie	Ätiologie
A <b>Kommunizierender Hydrozephalus</b>	- iNPH - sekundär kommunizierend
B <b>Obstruktiver Hydrozephalus</b>	- Aquäduktstenose <ul style="list-style-type: none"> <li>1 idiopathisch</li> <li>2 tumorbedingt</li> <li>3 postentzündlich</li> <li>4 posthämorrhagisch</li> <li>5 posttraumatisch</li> </ul> - Raumforderung hintere Schädelgrube <ul style="list-style-type: none"> <li>1 tumorbedingt</li> <li>2 aneurysmabedingt</li> <li>3 infarktbedingt</li> <li>4 blutungsbedingt</li> </ul> - Intraventrikuläre Blutung - EIVH - Blockade <i>Foramen Magendii/Luschkae</i> - Myelomeningozele

Um den Einfluss früherer neurochirurgischer Eingriffe beurteilen zu können, wurde zwischen Erst- und Rezidiveingriff unterschieden. Die ETV wurde als **Ersteingriff** definiert, wenn sich der Patient im Vorfeld keiner neurochirurgischen Operation zur Behandlung des Hydrozephalus unterzogen hatte.

Wenn bereits eine

- 1 ETV,
- 2 Aquäduktplastie oder
- 3 VA-/VP-Shunt-Implantation

stattgefunden hatte, so wurde die ETV als **Rezidiveingriff** bewertet.

In dieser Arbeit wurde zudem der mögliche Einfluss weiterer Parameter auf den ETV-Erfolg untersucht. Hierbei wurden klinische Symptomatik, Dringlichkeit der Operation, Sekundäreingriffe neben der ETV, Komplikationen der ETV, Liquorbefunde sowie prä- und postoperative Bildgebung erfasst.

Die **klinische Symptomatik** wurde nach dem Zeitraum ihrer Entwicklung in zwei Kategorien eingeteilt:

- 1 akut: < 30 Tage
- 2 chronisch:  $\geq$  30 Tage

Zudem wurde der typische Symptomkomplex einer intrakraniellen Drucksteigerung aus Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Vigilanzstörung erfasst. Als weitere präoperative Symptome wurden Gleichgewichts- (Schwindel) bzw. Gangstörungen, Urininkontinenz, Gedächtnisstörungen, Krampfanfälle, Visusstörungen (Stauungspapille) sowie febrile Temperaturen berücksichtigt. Bei Patienten im Säuglingsalter wurden zusätzlich Augenmotilitätsstörungen, auffällige Schreiphasen, Trinkschwäche und Vorwölbung der Fontanellen eingeschlossen.

Die **Dringlichkeit** hinsichtlich der Durchführung des Eingriffes wurde wie folgt eingestuft:

- 1 geplant: nach längerfristiger Operationsvorbereitung
- 2 akut: innerhalb von 24 Stunden
- 3 Notfall: unmittelbar nach der Ankunft im Krankenhaus



Die durchgeführten **Sekundäreingriffe** neben der ETV wurden gelistet als:

- 1] Aquäduktoplastie/Interventrikulostomie/Septostomie
- 2] EVD-Implantation/-Explantation
- 3] VA-/VP-Shunt-Implantation/-Explantation
- 4] Rickham-Reservoir-Implantation/-Explantation
- 5] Koagel-/Clot-Entfernung
- 6] Biopsie
- 7] Tumorresektion
- 8] Zystenfensterung/-resektion

Die **Komplikationen** wurden geführt als:

- 1] intra-/postoperative Blutung
- 2] Infarkt
- 3] Meningitis, definiert als Kombination aus anhaltendem Fieber ( $> 38\text{ °C}$  über  $> 5$  Tage), Meningismus und Erhöhung des C-reaktiven Proteins.
- 4] Liquorpolster/-fistel
- 5] Hygrom
- 6] oberflächliche Fornixläsion
- 7] Hirnnervenparese, transient/permanent
- 8] Diabetes insipidus, transient/permanent
- 9] Wundheilungsstörung

Zu den erfassten **Liquorparametern** zählen:

- 1] Leukozyten in Mpt/l
- 2] Erythrozyten in Mpt/l
- 3] Leukozyten/Erythrozyten (Verhältnis)
- 4] Proteine in mg/l
- 5] Laktat in mmol/l
- 6] Glukose in mmol/l
- 7] Laktat/Glukose (Verhältnis)

Die Analyse der prä- und postoperativen **Bildgebung** erfolgte gemeinsam mit einem Facharzt der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie (Privatdozent Dr. med. habil. Sascha Marx) sowie zwei Neuroradiologen (Privatdozent Dr. med. habil. Michael Kirsch und Professor Dr. med. Sönke Langner). Hierbei wurde die Konfiguration

- 1] des Bodens des III. Ventrikels,
- 2] der *Lamina terminalis* und
- 3] des *Aquaeductus mesencephali* beurteilt sowie mögliche
- 4] periventrikuläre Hypodensitäten („Druckkappen“) erfasst.

## 3.6 Statistische Methoden

Die statistische Analyse wurde in Zusammenarbeit mit einem wissenschaftlichen Mitarbeiter des Instituts für Bioinformatik der Universitätsmedizin Greifswald (Dr. rer. nat. Marcus Vollmer) sowie unter Verwendung der Computerumgebung R (Version 3.6.2) und dem Tabellenkalkulationsprogramm Gnumeric (Version 1.12.35) durchgeführt.

Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 408 ETV an 378 Patienten dokumentiert, wobei in der statistischen Analyse ausschließlich primäre ETV berücksichtigt wurden. Zudem wurden acht Patienten mit einer unzureichenden Datenlage für eine abschließende Erfolgsbetrachtung aus dem zu analysierenden Datensatz entfernt. Für die verbleibenden Patienten wurden geeignete Alters- und Diagnosegruppen gebildet, um deren Aufnahme als Prädiktorvariablen zu ermöglichen. Aufgrund der besseren literarischen Vergleichbarkeit, dem Vorhandensein eines konkreten Zeitpunktes (Operations- oder Todesdatum) und da der individuelle im Wesentlichen dem konventionellen Erfolg entsprach, wurde sowohl in der Kaplan-Meier-Analyse als auch in der logistischen Regressionsanalyse die Zeit bis zum Eintritt eines konventionellen Ereignisses betrachtet.

### 3.6.1 Liquordaten

Die Liquorwerte wurden logarithmisch transformiert, um quasi-normalisierte Verteilungen zu erhalten. Weiterhin erfolgte die Kategorisierung der Liquordaten anhand optimaler *Cut-Off*-Werte, welche unter Verwendung des R-Pakets „*cutpointr*“ (Version 1.0.32) definiert wurden [112].

Mittels nicht-parametrischer (verteilungsfreier) Testverfahren wurde untersucht, ob statistisch signifikante Unterschiede der Liquorwerte für die jeweiligen Alters- und Diagnosegruppen, das Geschlecht, die Dynamik der Symptomentwicklung sowie für das Vorhandensein einer liquorableitenden Voroperation und/oder vorherigen Tumoroperation bestehen. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  wurde hierbei als statistisch signifikant angesehen.

### **Wilcoxon-Rangsummen-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test**

Beim Wilcoxon-Rangsummen-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test handelt es sich um ein nicht-parametrisches Testverfahren, welches die Nullhypothese  $H_0$  prüft, dass  $k$  ( $k = 2$ ) unabhängige Stichproben aus derselben Grundgesamtheit stammen und insofern die gleiche Verteilungsfunktion besitzen [30, 95].

### **Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test**

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test stellt die Alternative zum Wilcoxon-Rangsummen-Test für gepaarte, abhängige Stichproben ( $k = 2$ ) dar [30, 95].

### **Kruskal-Wallis- $H$ -Test**

Beim Kruskal-Wallis- $H$ -Test handelt es sich um ein nicht-parametrisches, rangbasiertes Testverfahren, welches prüft, ob zwei oder mehr Stichproben unabhängiger Variablen ( $k \geq 2$ ) derselben Grundgesamtheit entstammen. Für  $k = 2$  ist der Kruskal-Wallis- $H$ -Test äquivalent mit dem Wilcoxon-Rangsummentest. [29, 30, 93, 96]

## **3.6.2 Kaplan-Meier-Analyse**

Die Kaplan-Meier-Analyse (auch „Produkt-Limit-Schätzung“) ist definiert als eine nicht-parametrische Schätzung der „Überlebenszeit“. Es handelt sich um eine univariate Analyse. [97] Kaplan-Meier-Schätzer wurden erstellt, um die Beziehung möglicher Prädiktorvariablen („Alter, Geschlecht, Ätiologie des Hydrozephalus, vorausgegangene Shunt-Therapie, Dynamik der Symptomentwicklung sowie Liquorbefunde“) mit der Zeit zu einem konventionellen Ereignis („Rezidiveingriff bzw. Versterben infolge perioperativer Komplikationen der ETV“) aufzuzeigen. Insgesamt wurden 370 Patienten in die Kaplan-Meier-Analyse einbezogen.

Die Analyse wurde aufgrund einer fehlenden Systematisierung der Nachbeobachtungszeit auf die ersten 18 Monate nach der Operation begrenzt, um mögliche Verzerrungen und Reliabilitätsverluste zu vermeiden. Beobachtungen wurden als „rechts-zensiert“ bezeichnet, wenn die Nachbeobachtungszeit weniger als 18 Monate betrug bzw. das zu untersuchende Ereignis bis zum Ende der Beobachtungszeit ausblieb. Die Kaplan-Meier-Kurven (auch „Überlebenszeitkurven“, „*time-to-event*-Kurven“) wurden unter Verwendung eines Signifikanztests (Log-Rang-Test) ausgewertet und ein p-Wert  $\leq 0,05$  als statistisch signifikant angesehen. [41, 63, 97, 124, 126]

### 3.6.3 Logistische Regressionsanalyse

Bei der (binär) logistischen Regression handelt es sich um eine multivariable Analyse, welche prüft, ob ein Zusammenhang zwischen einer binären („0 oder 1“, im vorliegenden Fall 6-Monats-Erfolg „ja oder nein“) abhängigen und mehreren unabhängigen Variablen besteht [98]. Die Interpretation des Zusammenhangs zwischen den zu untersuchenden Variablen erfolgt mittels sogenannter *Odds* (Wahrscheinlichkeitsverhältnisse). Hierbei handelt es sich um den Quotienten der Eintrittswahrscheinlichkeit für ein Ereignis ( $y = 1$ ) und der Gegenwahrscheinlichkeit ( $y = 0$ ). Die *Odds Ratio* ist definiert als das Verhältnis zweier *Odds*. Eine *Odds Ratio*  $> 1$  ist mit einer erhöhten, eine *Odds Ratio*  $< 1$  mit einer verringerten Eintrittswahrscheinlichkeit für ein Ereignis ( $P(Y = 1)$ ) assoziiert. Bei einer *Odds Ratio* = 1 ist keine Veränderung von  $P(Y = 1)$  zu erwarten. [98, 122]

### Entwicklung der Regressionsmodelle A, B und C

Die Zeit bis zum Eintritt eines konventionellen Ereignisses wurde als Indikatorvariable für den Operationserfolg nach sechs Monaten kategorisiert. Jener Zeitpunkt der Erfolgsbetrachtung wurde gewählt, um eine adäquate literarische Vergleichbarkeit sicherzustellen. Insgesamt wurden 305 Patienten mit bekanntem 6-Monats-Erfolg in die weiterführende Analyse eingeschlossen.

Es wurden drei Regressionsmodelle (A, B, C) entwickelt, um den Einfluss von grundlegenden demografischen und klinischen Merkmalen sowie von Bildgebungsvariablen und Liquorparametern auf den 6-Monats-Erfolg (binäre, abhängige Variable) zu evaluieren.

**Modell A** Untersucht **demografische Daten und grundlegende klinische Merkmale**. Es werden das kategorisierte Alter, die Diagnose zum Zeitpunkt der ETV, die Dynamik der Symptomentwicklung, die Differenzierung zwischen Erst- und Rezidiveingriff sowie mögliche Sekundäreingriffe betrachtet.

**Modell B** Untersucht **demografische Daten, grundlegende klinische Merkmale und Bildgebungsvariablen**. Zusätzlich zu den Merkmalen von Modell A werden strukturelle Auffälligkeiten am Boden des III. Ventrikels, an der *Lamina terminalis*, am Aquädukt sowie das Vorliegen möglicher „Druckkappen“ berücksichtigt.

**Modell C** Untersucht **demografische Daten, grundlegende klinische Merkmale, Bildgebungsvariablen und Liquorparameter**. Ergänzend zu den Merkmalen von Modell A und B wird die Zusammensetzung des Liquor betrachtet.

Um den direkten Vergleich der prädiktiven Leistung aller drei Regressionsmodelle (A, B, C) bei denselben Patienten zu ermöglichen, wurden 180 Patienten mit drei oder mehr fehlenden Werten in den Liquordaten und/oder Bildgebungsvariablen von der weiterführenden statistischen Analyse ausgeschlossen. In der Regressionsanalyse wurden somit 125 der insgesamt 305 Patienten mit bekanntem 6-Monats-Erfolg berücksichtigt.

Mithilfe des R-Pakets „MICE“ (*multivariate imputation by chained equations in R*) (Version 3.9.0) wurden mehrere zufällige Gesamtstrukturimputationen erstellt, um fehlende Daten zu ersetzen [16]. Die Variablenauswahl in jedem der Variablensätze wurde mithilfe der *Elastic Net* Methode durchgeführt, um zu große und ungenaue Konfidenzintervalle zu vermeiden [91]. Die prädiktive Leistung der Regressionsmodelle wurde mittels ROC-Analyse (ROC, *receiver operating characteristic*) untersucht. Die ROC-Methode wurde ursprünglich in den frühen 1950er Jahren für die elektronische Signalerkennung und Auswertung von Radarsignalen entwickelt. Mitte der 1960er Jahre wurden ROC-Kurven zunächst in der experimentellen Psychologie und in anderen nicht-medizinischen Bereichen verwendet. Die erste medizinische Studie, welche auf das ROC-Modell zurückgriff, wurde 1969 durchgeführt. [4, 125] Das ROC-Diagramm und die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC, *area under the curve*) beschreiben die zu erwartende Unterscheidungsfähigkeit eines Klassifizierungs- bzw. Diagnostestverfahrens.

Hierbei werden die Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate) und die 1-Spezifität (Falsch-Positiv-Rate) für jeden beobachteten Datenwert berechnet und gegeneinander aufgetragen. Eine ROC-Kurve nahe der „Winkelhalbierenden“ ( $AUC = 0,5$ ) deutet darauf hin, dass die Unterscheidungsfähigkeit eines Testverfahrens annähernd gleich der Falsch-Positiv-Rate ist und insofern einem „Münzwurf“ entspricht. Eine ideale ROC-Kurve verläuft eingangs senkrecht, wobei die Unterscheidungsfähigkeit bei nahezu 100 % ( $AUC = 1$ ) liegt; später im Verlauf steigt auch die Falsch-Positiv-Rate an. In der praktischen Anwendung bewegt sich der Kurvenverlauf zumeist zwischen diesen beiden Extremen. [4, 94]

Es wurde insofern nach optimalen Abstimmungsparametern gesucht, für welche die durchschnittliche Fläche unter der ROC-Kurve aus 5-mal wiederholter, 20-facher Kreuzvalidierung maximal berechnet werden konnte. Für Modell B und C wurden die Bildgebungsvariablen bzw. Liquorparameter sowie die Summe der beta-Koeffizienten aus Modell A bzw. B als neue Prädiktoren verwendet. Die drei resultierenden, regulierten *Feature-Sets* wurden in die logistischen Regressionsmodelle eingegeben und die AUC zwischen den verschiedenen Modellen verglichen. Die nachfolgende Tabelle 3.2 zeigt einen möglichen Bewertungsmaßstab für die AUC logistischer Regressionsmodelle.

**Tabelle 3.2: Richtwerte für AUC nach Hosmer und Lemeshow [55]**

AUC	Bewertung
$AUC = 0,5$	keine Unterscheidungsfähigkeit („Münzwurf“)
$0,7 \leq AUC < 0,8$	akzeptable Unterscheidungsfähigkeit
$0,8 \leq AUC < 0,9$	ausgezeichnete Unterscheidungsfähigkeit
$AUC \geq 0,9$	herausragende Unterscheidungsfähigkeit (sehr selten)

### 3.6.4 Validierung bestehender ETV-Erfolgs-Vorhersagemodelle

#### ETVSS nach Kulkarni

[1] Der **ETVSS nach Kulkarni** wurde für die Grundgesamtheit aus 305 Patienten mit bekanntem 6-Monats-Erfolg ermittelt und dessen prädiktive Leistung in der ROC-Analyse mit Modell A verglichen. Das Modell A wurde dabei unter Verwendung der Rückwärtseliminierung auf seine wesentlichen Prädiktoren reduziert.

- 2] Zur Adaptation des ETVSS an das vorliegende Patientenkollektiv mit hauptsächlich adulten Patienten wurde ein weiteres Regressionsmodell generiert („**kalibrierter ETVSS**“). Hierbei wurde der *Success Score* um die Altersgruppe „ $\geq 18$  Jahre“ erweitert und die Koeffizienten auf Basis der Greifswalder Daten neu geschätzt.
- 3] Mittels schrittweiser Reduktion der zu untersuchenden Parameter wurde zusätzlich der „**ETVSS<sup>+</sup>**“ definiert, welcher den ETVSS um die Variablen „Sekundäreingriffe neben der ETV: EVD-/Shunt-/Rickham-Reservoir-Implantation bzw. -Explantation“ sowie „Dynamik der Symptomentwicklung“ ergänzt.
- 4] Der kalibrierte ETVSS, ETVSS<sup>+</sup> sowie Modell A wurden auf einen Teil der Daten trainiert und mit den verbleibenden Datensätzen validiert (*5-fold cross-validation*). Dieser Vorgang wurde 20 Mal wiederholt, sodass die vergleichende Prädiktionsfähigkeit an 100 verschiedenen Validierungsdatensätzen (fünf verschiedene *fold*, 20 Wiederholungen) geprüft werden konnte. Im Anschluss wurde die durchschnittliche ROC-Kurve mit Standardfehler berechnet. Da der ETVSS für eine pädiatrische Population entwickelt wurde, erfolgte die Berechnung der ROC-Kurve nach dem Alter getrennt.

### **Erfolgseinteilung nach Kehler**

Die **Erfolgseinteilung nach Kehler** wurde retrospektiv bei 164 Patienten ermittelt und deren Korrelation mit dem 6-Monats-Erfolg mittels Fisher-Yates-Test (auch Exakter-Fisher-Test bzw. Exakter-Chi-Quadrat-Test) untersucht. Beim Fisher-Yates-Test handelt es sich um einen verteilungsfreien Signifikanztest, welcher überprüft, ob ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen zwei diskreten Merkmalen (hier Erfolgseinteilung nach Kehler und 6-Monats-Erfolg) besteht [99].

Im nachfolgenden Abschnitt „3.6.5 Flussdiagramm der Studie“ befindet sich eine zusammenfassende Darstellung der statistischen Analyse.

### 3.6.5 Flussdiagramm der Studie

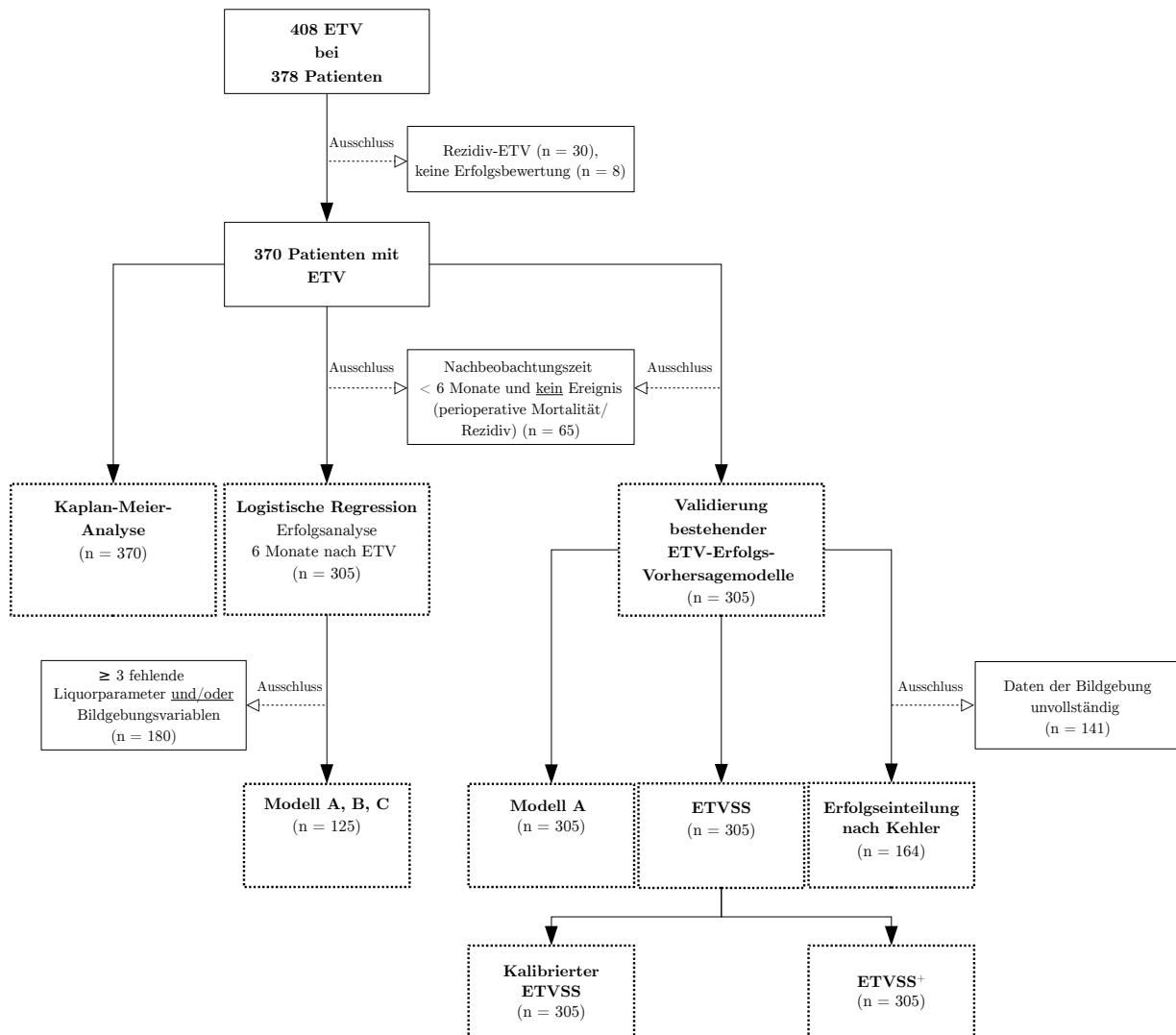


Abbildung 3.1: Flussdiagramm der Studie.

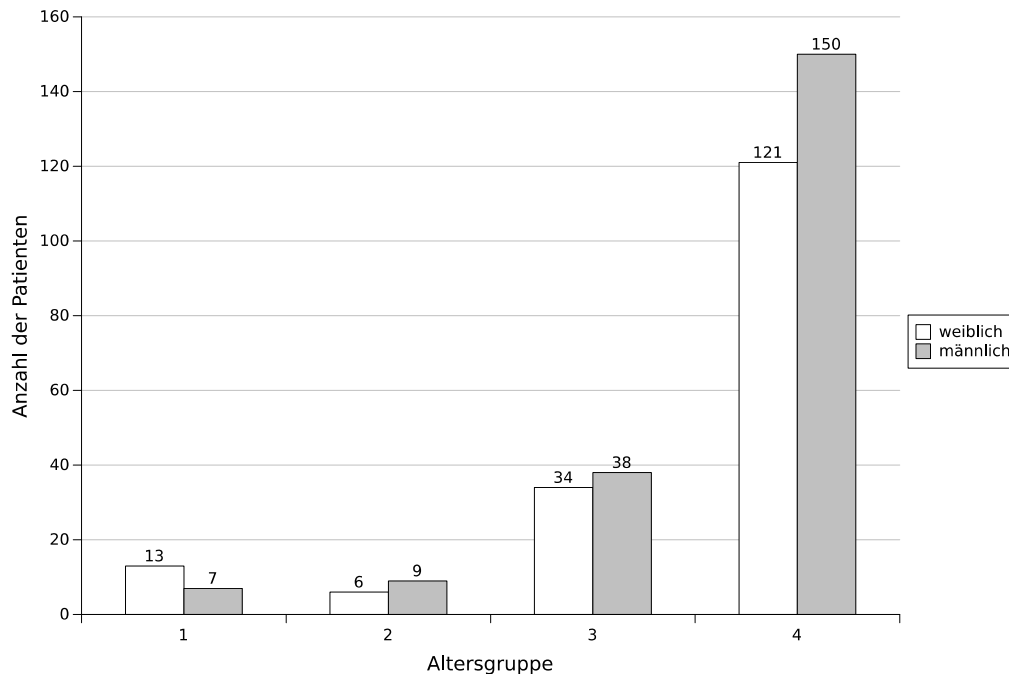
Die Abbildung zeigt die statistische Datenanalyse im Überblick.



# 4 Ergebnisse

## 4.1 Patientenkollektiv

Zwischen März 1993 und Juli 2016 wurden in der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Universitätsmedizin Greifswald 408 ETV bei 378 Patienten durchgeführt. Hierbei wurden 289 Eingriffe bei 271 erwachsenen Patienten im Alter von 18 bis 85 Jahren dokumentiert. Die adulte Patientengruppe umfasste 150 Männer (55,35 %) und 121 Frauen (44,65 %) mit einem Durchschnittsalter von 53 Jahren. In der pädiatrischen Patientengruppe wurden 119 ETV bei 107 Patienten im Alter von zwei Tagen bis 17 Jahren erfasst. Es bestand ein ausgewogenes Verhältnis von Jungen (n = 54) und Mädchen (n = 53). Das Durchschnittsalter betrug sieben Jahre; 18,7 % (n = 20) aller pädiatrischen Patienten waren jünger als sechs Monate, 14 % (n = 15) jünger als 24 Monate und 67,3 % (n = 72) älter als zwei Jahre.



**Abbildung 4.1: Alters- und Geschlechtsverteilung (n = 378).**

Die Abbildung zeigt die Anzahl der Patienten gruppiert nach Alter und Geschlecht.

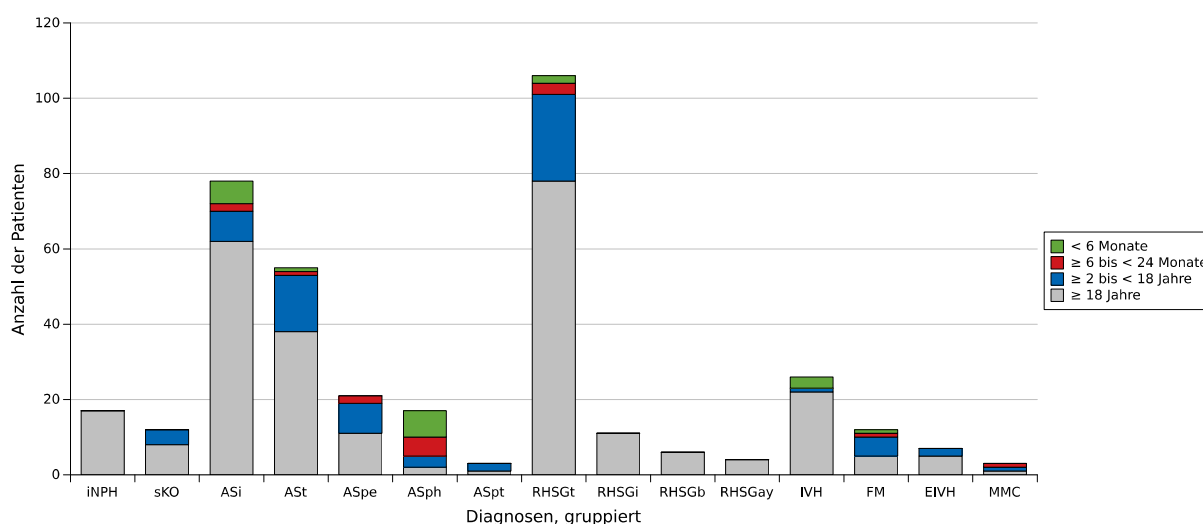
Altersgruppe: 1 < 6 Monate    2 ≥ 6 < 24 Monate    3 ≥ 2 < 18 Jahre    4 ≥ 18 Jahre

### 4.1.1 Ätiologie des Hydrozephalus

Es wurde zwischen einem kommunizierenden (n = 29; 7,7 %) und einem obstruktiven Hydrozephalus (n = 349; 92,3 %) differenziert.

In Bezug auf einen **kommunizierenden Hydrozephalus** wurde zwischen einem idiopathischen Normaldruckhydrozephalus (iNPH, n = 17; 58,6 %) und einem sekundär kommunizierenden Hydrozephalus (sKO, n = 12; 41,4 %) unterschieden.

Die häufigste Ursache eines **obstruktiven Hydrozephalus** war mit einer tumorbedingten Raumforderung der hinteren Schädelgrube assoziiert (RHSGt, n = 106; 30,4 %). Gefolgt von einer idiopathischen (ASi, n = 78; 22,35 %), einer tumorbedingten (ASt, n = 55; 15,8 %), einer postentzündlichen (ASpe, n = 21; 6 %), einer posthämorrhagischen (ASph, n = 17; 4,9 %) und einer posttraumatischen (ASpt, n = 3; 0,9 %) Aquäduktstenose. Weitere Ursachen waren eine intraventrikuläre Blutung (IVH, n = 26; 7,45 %), eine Blockade des *Foramen Magendii/Luschkae* (FM, n = 12; 3,4 %), ein extraventrikulärer-intrazisternaler Verschlusshydrozephalus (EIVH, n = 7; 2 %), eine infarktbedingte (RHSGi, n = 11; 3,15 %), eine blutungsbedingte (RHSGb, n = 6; 1,7 %) und eine aneurysmabedingte (RHSGay, n = 4; 1,15 %) Raumforderung der hinteren Schädelgrube sowie eine Myelomeningozele (MMC, n = 3; 0,9 %).



**Abbildung 4.2: Diagnosegruppen (n = 378).**

Die Abbildung zeigt die Häufigkeitsverteilung der Diagnosen für die jeweiligen Altersgruppen.

Altersgruppe:  1 < 6 Monate     2 ≥ 6 < 24 Monate     3 ≥ 2 < 18 Jahre     4 ≥ 18 Jahre

### 4.1.2 Präoperative klinische Symptomatik

Es wurden 168 Patienten (44,4 %) mit einer akuten und 210 (55,6 %) mit einer chronischen klinischen Beschwerdesymptomatik ermittelt. Zu den am häufigsten erfassten Symptomen zählen Kopfschmerzen (n = 231), Gang- (n = 212) und Gleichgewichtsstörungen (Schwindel, n = 156) sowie Übelkeit (n = 155) und Erbrechen (n = 136). Des Weiteren fielen Patienten durch Vigilanzstörungen (n = 109), Urininkontinenz (n = 85), Gedächtnisstörungen (n = 42), Krampfanfälle (n = 41), Visusstörungen (Stauungspapille, n = 36) und febrile Temperaturen (n = 19) auf. Bei Patienten im Säuglingsalter wurden zusätzlich Augenmotilitätsstörungen (n = 19), eine Vorwölbung der Fontanelle (n = 14), auffällige Schreiphasen (n = 11) und eine Trinkschwäche (n = 9) beobachtet.

### 4.1.3 Liquordaten und Bildgebung

Für insgesamt 226 Patienten (59,8 %) konnten die **Liquorbefunde** vollständig erhoben werden. Bei 22 Patienten (5,8 %) waren bis zu zwei und bei 130 Patienten (34,4 %) drei oder mehr Liquorparameter fehlend.

Für 192 Patienten (50,8 %) lag eine vollständige Beurteilung der **Bildgebung** vor. Bei 14 Patienten (3,7 %) konnten bis zu zwei und bei 172 Patienten (45,5 %) drei oder mehr Bildgebungsvariablen nicht erfasst werden.

87 Patienten (n = 87/204; 42,65 %) zeigten sowohl eine Vorwölbung des Bodens des III. Ventrikels als auch eine der *Lamina terminalis*. Bei 131 Patienten (n = 131/296; 44,3 %) wurden periventrikuläre Hypodensitäten („Druckkappen“) nachgewiesen. Bei 70 Patienten (n = 70/197; 35,5 %) wurde eine Erweiterung der Ampulle des Aquädukts beschrieben.

#### 4.1.4 Langzeitverlauf

Die Nachbeobachtungszeit lag zwischen drei Tagen und maximal 294 Monaten, mit einem Durchschnitt von 72 Monaten. Für insgesamt 96 (25,4 %) der 378 Patienten wurde ein Nachbeobachtungszeitraum von weniger als sechs Monaten ermittelt:

- a 49 Patienten (51 %) besaßen eine Nachbeobachtungszeit von weniger als einem Monat ( $< 1$  Monat): Davon waren 28 Patienten ihrer Grunderkrankung erlegen; 13 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung bereits in einem palliativen Stadium ihrer Erkrankung. Ein Patient verstarb infolge einer intraoperativen Blutungskomplikation. Zwei Patienten unterzogen sich einer externen Weiterbehandlung. Von fünf Patienten standen trotz intensiver Recherche keine Kontaktdaten zur Verfügung.
- b Für 32 Patienten (33,3 %) wurde eine Nachbeobachtungszeit von weniger als drei Monaten ( $\geq 1 < 3$  Monate) ermittelt: 14 Patienten waren infolge ihrer Grunderkrankung und ein Patient an einer Komplikation der ETV verstorben. Es handelte sich dabei um eine Multiorganinsuffizienz bei septisch-toxischem Syndrom mit Leptomeningitis, eitrig konfluierender Pneumonie und Splenitis.  
Neun Patienten befanden sich wiederum in einem palliativen Krankheitsstadium. Drei Patienten wurden extern weiterbehandelt und von fünf Patienten konnten keine aktuellen Kontaktdaten erfasst werden.
- c 15 Patienten (15,6 %) besaßen eine Nachbeobachtungszeit zwischen drei und sechs Monaten ( $\geq 3 < 6$  Monate): Zehn Patienten waren ihrer Grunderkrankung erlegen, drei befanden sich in einer palliativen Behandlungssituation und von zwei Patienten konnten keine Kontaktdaten ermittelt werden.

Eine detaillierte Falldarstellung einzelner perioperativer Komplikationen befindet sich in Abschnitt „4.2.2 Komplikationen“.

### 4.1.5 Zusammenfassung der Patientenmerkmale

Tabelle 4.1: Übersicht der Patientenmerkmale.

Patientenmerkmale	n-Zahl	(%)
<b>Gesamtzahl der durchgeführten ETV</b>	<b>408</b>	
Erwachsene	289	(70,8)
Kinder	119	(29,2)
<b>Gesamtzahl der Patienten</b>	<b>378</b>	
Erwachsene	271	(71,7)
männlich	150	(55,35)
weiblich	121	(44,65)
Kinder	107	(28,3)
männlich	54	(50,5)
weiblich	53	(49,5)
<b>Durchschnittsalter in Jahren</b>		
Erwachsene	53	
Kinder	7	
<b>Langzeitverlauf</b>		
mittlere Nachbeobachtungszeit:	72 Monate	
minimale Nachbeobachtungszeit:	3 Tage	
maximale Nachbeobachtungszeit:	294 Monate	
<u>Nachbeobachtungszeit &lt; 6 Monate</u>	96	(25,4)
< 1 Monat	49	(51)
≥ 1 < 3 Monate	32	(33,3)
≥ 3 < 6 Monate	15	(15,6)
<b>Ätiologie</b>		
<u>Kommunizierender Hydrozephalus</u>	<b>29</b>	<b>(7,7)</b>
iNPH	17	(58,6)
sekundär kommunizierend	12	(41,4)
<u>Obstruktiver Hydrozephalus</u>	<b>349</b>	<b>(92,3)</b>
Aquäduktstenose, idiopathisch	78	(22,35)
Aquäduktstenose, tumorbedingt	55	(15,8)
Aquäduktstenose, postentzündlich	21	(6)
Aquäduktstenose, posthämorrhagisch	17	(4,9)
Aquäduktstenose, posttraumatisch	3	(0,9)
Raumforderung hintere Schädelgrube, tumorbedingt	106	(30,4)

Tabelle 4.1: Übersicht der Patientenmerkmale - Fortsetzung.

Patientenmerkmale	n-Zahl	(%)
Raumforderung hintere Schädelgrube, infarktbedingt	11	(3,15)
Raumforderung hintere Schädelgrube, blutungsbedingt	6	(1,7)
Raumforderung hintere Schädelgrube, aneurysmabedingt	4	(1,15)
Intraventrikuläre Blutung	26	(7,45)
Blockade <i>Foramen Magendii/Luschkae</i>	12	(3,4)
EIVH	7	(2)
Myelomeningozele	3	(0,9)
<b>Dynamik der Symptomentwicklung</b>		
akut	168	(44,4)
chronisch	210	(55,6)
<b>Symptome</b>		
Kopfschmerzen	231	
Übelkeit	155	
Erbrechen	136	
Vigilanzstörungen	109	
Gangstörungen	212	
Schwindel	156	
Urininkontinenz	85	
Gedächtnisstörung	42	
Krampfanfall	41	
Stauungspapille	36	
Fieber	19	
Augenmotilitätsstörungen	19	
Vorwölbung der Fontanelle	14	
auffällige Schreiphasen	11	
Trinkschwäche	9	
<b>Liquordaten</b>		
vollständig	226	(59,8)
≤ 2 Parameter fehlend	22	(5,8)
≥ 3 Parameter fehlend	130	(34,4)

Tabelle 4.1: Übersicht der Patientenmerkmale - Fortsetzung.

Patientenmerkmale	n-Zahl	(%)
<b>Bildgebung</b>		
vollständig	192	(50,8)
≤ 2 fehlend	14	(3,7)
≥ 3 fehlend	172	(45,5)
 Boden III. Ventrikel		
konkav	15	
gerade	93	
konvex	96	
nicht erfasst	174	
 <i>Lamina terminalis</i>		
konkav	23	
gerade	83	
konvex	98	
nicht erfasst	174	
 Aquädukt, Ampulle erweitert		
ja	70	
nein	127	
nicht erfasst	181	
 „Druckkappen“		
ja	131	
nein	165	
nicht erfasst	82	

---

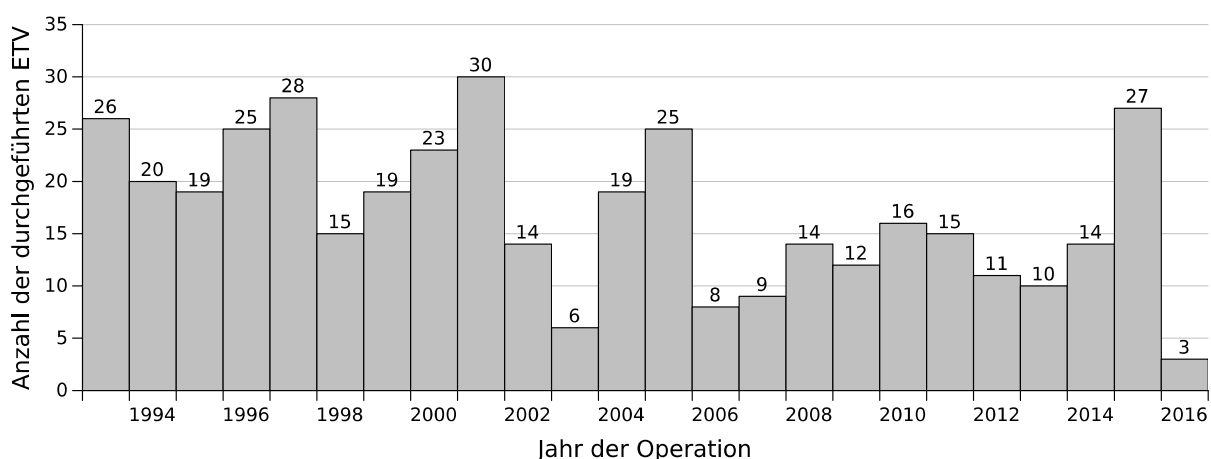
## 4.2 Operation

Die ETV fand in 222 Fällen (54,4 %) geplant, in 117 (28,7 %) akut und in 58 Fällen (14,2 %) als Notfall statt. Für elf (2,7 %) Operationen konnte die Dringlichkeit nicht erfasst werden.

Die mittlere Operationsdauer der ETV ohne Sekundäreingriffe lag bei 57 Minuten, mit minimal 25 und maximal 180 Minuten. Für ETV mit Sekundäreingriffen wurde eine mittlere Operationsdauer von 86 Minuten, mit minimal 30 und maximal 361 Minuten ermittelt.

Insgesamt handelte es sich bei 77,7 % aller ETV ( $n = 317$ ) um einen Ersteingriff. 22,3 % ( $n = 91$ ) wurden als Rezidiveingriff gewertet: 28 adulte und 20 pädiatrische Patienten hatten in der Vergangenheit bereits einen Shunt bzw. eine oder mehrere Revisionen erhalten. Bei sieben Erwachsenen und 13 Kindern wurden vorab eine Shunt-Operation sowie mindestens eine ETV vorgenommen. Bei 14 adulten und zwei pädiatrischen Patienten war zuvor wenigstens eine ETV durchgeführt worden. Bei drei Erwachsenen und einem Kind hatte im Vorfeld der ETV bereits eine Aquäduktplastie stattgefunden. Ein Erwachsener unterzog sich zunächst sowohl einer Aquäduktplastie als auch einer ETV. Zwei weitere adulte Patienten wurden zuvor mit einem Shunt, einer ETV und einer Aquäduktplastie behandelt.

Die folgende Abbildung 4.3 gibt einen Überblick über die Anzahl der jährlich durchgeführten ETV.



**Abbildung 4.3: Operationszahlen.**

Die Abbildung zeigt die Anzahl der jährlich durchgeführten ETV im Zeitraum zwischen März 1993 und Juli 2016.

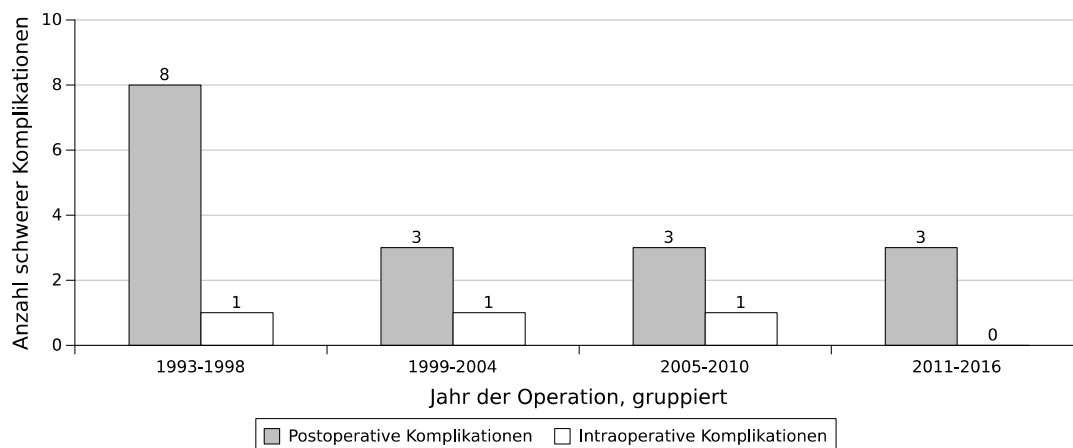


### 4.2.1 Sekundäreingriffe

Neben der ETV wurden 31 Aquäduktplastien (drei mit Stenteinlage), zehn Septostomien, vier Interventrikulostomien und eine Aquäduktstententfernung vorgenommen. Es wurden 15 externe Ventrikeldrainagen und ein VP-Shunt implantiert. Elf externe Ventrikeldrainagen, sechs VP-Shunts und ein VA-Shunt wurden explantiert. Bei neun Eingriffen wurde zusätzlich ein Rickham-Reservoir eingesetzt, bei fünf ein solches entfernt. In 20 Fällen wurden Blutkoagel bzw. *Clots* beseitigt und in 52 wurde ergänzend eine Probenbiopsie vorgenommen. Bei elf Eingriffen erfolgte zudem eine Tumorresektion und bei fünf wurde eine Zyste gefenstert bzw. reseziert.

### 4.2.2 Komplikationen

Komplikationen traten bei 13,5 % ( $n = 55$ ) aller durchgeführten ETV und bei 52 Patienten auf, wobei elf Komplikationen bei Patienten mit einer liquorableitenden Voroperation erfasst wurden. Insgesamt wurden neun intraoperative Komplikationen beschrieben. Postoperative Komplikationen wurden bei 46 ETV und in der Gesamtheit bei 43 Patienten dokumentiert. Es kam zu zwei Todesfällen, welche auf das operative Verfahren der ETV zurückzuführen waren.



**Abbildung 4.4: Schwere Komplikationen.**

Die Abbildung zeigt die Anzahl schwerer intra- bzw. postoperativer Komplikationen der ETV im Zeitraum zwischen 1993 und 2016. Eine Komplikation wurde als schwerwiegend definiert, wenn ihre Therapie eine wesentliche Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes bzw. eine umfassende operative Intervention erforderte, persistierende neurologische Schäden beobachtet wurden oder der Patient in ihrer Folge verstorben war.

### Intraoperative Komplikationen

Bei fünf Patienten trat eine intraoperative Blutung auf. Hierbei handelte es sich um zwei Blutungen ausgehend von einer Perforatorarterie der *Arteria basilaris*, eine Blutung aus einer ependymalen Vene des rechten Seitenventrikels sowie um zwei weniger starke Blutungen des Ventrikulostomierandes.

a April 1994:

Bei einem 63-jährigen Patienten, welcher an einem obstruktiven Hydrozephalus infolge eines Akustikusneurinoms litt, kam es zu einem intraoperativen Abriss einer Perforatorarterie der *Arteria basilaris*. Dieser wurde durch das Aufblasen des Fogarty-Katheter-Ballons verursacht. Die Blutung sistierte zunächst nach längerem Spülen mit Ringerlösung und der initiale postoperative Verlauf gestaltete sich ereignislos. Zwölf Stunden nach der Operation fiel der Patient jedoch ins Koma. Eine notfallmäßig veranlasste Computertomografie zeigte eine ausgedehnte subarachnoidale Blutung mit progredientem Hydrozephalus. Trotz unmittelbarer Entlastung mittels externer Ventrikeldrainage verstarb der Patient drei Stunden nach dem Folgeeingriff. [104]

b Februar 1997:

Bei einer 66-jährigen Patientin, mit einem obstruktiven Hydrozephalus aufgrund einer multiplen intrazerebralen Metastasierung bei unbekanntem Primarius, trat eine geringfügige Randblutung infolge der Erweiterung der Ventrikulostomie mittels Fogarty-Katheter-Ballon auf. Der aufgeblasene Katheter-Ballon wurde für acht Minuten in der ursprünglichen Position belassen, wodurch die Blutung sistierte.

c Juli 2002:

Bei einem neun Tage alten Mädchen, mit obstruktivem Hydrozephalus infolge einer hämorrhagischen Aquäduktstenose, kam es beim Versuch der Eröffnung einer Arachnoidaltasche ebenfalls zu einer Blutung aus einer Perforatorarterie der *Arteria basilaris*. Nach etwa zehnminütiger Spülung sistierte die Blutung, dennoch wurde präventiv eine mikrochirurgische Intervention durchgeführt. Der bereits teileröffnete Arachnoidalsack um die *Arteria basilaris* wurde vollständig eröffnet und gespült. Dabei stellte sich keine aktive Blutung, insbesondere auch kein durchtrenntes Gefäß, dar.

Auch während der langsamen Befüllung des Ventrikels mit warmer Ringerlösung zeigten sich wasserklare Verhältnisse. Abschließend wurden Dura und Fontanellemembran mit einer resorbierbaren Naht verschlossen.

d März 2010:

Bei einem 73-jährigen Patienten, welcher an einem obstruktiven Hydrozephalus infolge einer Kolloidzyste des III. Ventrikels litt, kam es während der Erweiterung der anfänglich geschaffenen Ventrikulostomie mittels Decq-Zange zu einer stärkeren Blutung aus dem Ventrikulostomierand. Es erfolgte eine ausgiebige Spülung mit Ringerlösung für 45 Minuten, danach zeigten sich wasserklare Verhältnisse, sodass auf die Anlage einer EVD verzichtet werden konnte. Der Patient wurde aufgrund einer kardialen Vorerkrankung präoperativ mit Thrombozytenaggregationsinhibitoren behandelt.

e März 2016:

Bei einem vier Jahre alten Mädchen, mit obstruktivem Hydrozephalus aufgrund einer posthämorrhagischen Aquäduktstenose, trat eine venöse Blutung aus einer ependymalen Vene auf, welche durch eine kontinuierliche Spülung mit Ringerlösung nach 20 Minuten sistierte.

Weiterhin kam es intraoperativ bei drei Patienten zu einer oberflächlichen sowie klinisch asymptomatischen Fornixläsion. Bei einem 65-jährigen Patienten, welcher an einem obstruktiven Hydrozephalus infolge eines *Clivus*-Meningeoms litt, wurde postoperativ ein Herniationssyndrom, bestehend aus transienter Vigilanzstörung und permanenter kognitiver Beeinträchtigung, beobachtet. Ursächlich war hierbei eine intraoperative kontinuierliche Spülung bei geschlossenem Abflusskanal, welche letztlich zu einer akuten Hirndrucksteigerung führte. [103]

### **Postoperative Komplikationen**

Liquorfisteln und -polster stellten die häufigsten postoperativen Komplikationen (n = 22) dar, wobei lediglich vier Patienten einer therapeutischen Intervention mittels Liquorpunktion (n = 2), Rickham-Reservoir-Punktion (n = 1) oder operativer Wundrevision (n = 1) bedurften.

13 Patienten entwickelten eine postoperative Meningitis, welche antibiotisch therapiert wurde und bis zum Zeitpunkt der Entlassung bei elf Patienten vollständig regredient war. Zwei Patienten zeigten jedoch einen letalen Krankheitsverlauf.

a April 1993:

Bei einem 60-jährigen Patienten, mit einem Ependymom des IV. Ventrikels mit Infiltration der linken Kleinhirnhemisphäre, entwickelte sich postoperativ eine Wundinfektion mit Meningitis und Ventrikulitis. Der Patient verstarb vier Wochen nach dem Eingriff an septischem Multiorganversagen mit Leptomeningitis, eitrig konfluierender Pneumonie und Splenitis.

b Januar 1995:

Ein 60-jähriger Patient, mit einem obstruktiven Hydrozephalus aufgrund einer subarachnoidalen Blutung mit Einbruch in den III. Ventrikel und in die basalen Zisternen, entwickelte ebenfalls eine postoperative Meningitis. In der CSF-Kultur konnten Enterokokken nachgewiesen werden. Er verstarb zwölf Tage nach der Operation an einer Lungenarterienembolie infolge der Immobilität bei Zustand nach subarachnoidaler Blutung und quantitativer Bewusstseinsstörung (Koma).

Bei einem Patienten wurde eine postoperative Blutung beobachtet.

a Juli 2005:

Ein 49-jähriger Patient, mit einem obstruktiven Hydrozephalus aufgrund eines zentralen Neurozytoms des III. Ventrikels, erlitt infolge einer sekundären Tumorbiopsie eine nicht-raumfordernde Blutung in den Tumor. Diese verblieb asymptomatisch; es bestand keine Notwendigkeit einer operativen Versorgung. Die eigentliche ETV verlief komplikationslos.

Vier Patienten entwickelten ein Hygrom, wobei jedoch keine therapeutische Intervention notwendig war. Bei drei Patienten wurde eine Wundheilungsstörung beobachtet, welche eine operative Revision, z.T. mit Abszessdrainage ( $n = 1$ ), erforderlich machte. Zwei Patienten entwickelten im postoperativen Verlauf einen transienten ( $n = 1$ ) bzw. permanenten ( $n = 1$ ) Diabetes insipidus. Zwei Patienten fielen durch eine transiente ( $n = 1$ ) bzw. permanente ( $n = 1$ ) Parese des *Nervus oculomotorius* (Hirnnerv III) auf. Bei einem Patienten wurde eine transiente Parese des *Nervus trochlearis* (Hirnnerv IV) beobachtet.

### 4.2.3 Zusammenfassung der Operationsmerkmale

Tabelle 4.2: Übersicht der Operationsmerkmale.

Operationsmerkmale	n-Zahl	(%)
<b>Dringlichkeit der Operation</b>		
geplant	222	(54,4)
akut	117	(28,7)
Notfall	58	(14,2)
nicht erfasst	11	(2,7)
<b>Operationsdauer</b>		
	<u>Sekundäreingriffe</u>	
	nein	ja
< 30 min	11	0
≥ 30 < 60 min	153	37
≥ 60 < 90 min	70	52
≥ 90 < 120 min	20	24
≥ 120 min	6	19
nicht erfasst	9	7
<b>Liquorableitende Voroperation</b>		
nein	317	(77,7)
ja	91	(23,3)
<u>Erwachsene</u>	55	
Shunt	28	
Shunt + ETV	7	
ETV	14	
Aquäduktoplastie	3	
Aquäduktoplastie + ETV	1	
Shunt + ETV + Aquäduktoplastie	2	
<u>Kinder</u>	36	
Shunt	20	
Shunt + ETV	13	
ETV	2	
Aquäduktoplastie	1	
<b>Sekundäreingriffe</b>		
Septostomie	10	
Interventrikulostomie	4	
Aquäduktoplastie	31	
Aquäduktstententfernung	1	

Tabelle 4.2: Übersicht der Operationsmerkmale - Fortsetzung.

Operationsmerkmale	n-Zahl	(%)
EVD-Implantation	15	
EVD-Explantation	11	
VP-Shunt-Implantation	1	
VP-Shunt-Explantation	6	
VA-Shunt-Explantation	1	
Rickham-Reservoir-Implantation	9	
Rickham-Reservoir-Explantation	5	
Koagelentfernung	20	
Biopsie	52	
Tumorresektion	11	
Zystenfensterung/-resektion	5	
<b>Komplikationen</b>		
Intraoperative Komplikationen		
Blutung	5	
Fornixläsion	3	
Herniationssyndrom	1	
Postoperative Komplikationen		
Meningitis	13	
Liquorpolster	12	
Liquorfistel	10	
Hygrom	4	
Wundheilungsstörung	3	
Hirnnervenparese	3	
Diabetes insipidus	2	
Blutung	1	

---

## 4.2.4 Operationserfolg

### Initialer Erfolg nach sechs Monaten

Insgesamt konnte für den initialen Operationserfolg nach sechs Monaten kein signifikanter Unterschied zwischen der konventionellen und der individuellen Erfolgsbetrachtung erfasst werden, sodass im nachfolgenden Abschnitt die zusammenfassende Darstellung des Erfolges nach konventionellen Bewertungskriterien erfolgt.

Der initiale Erfolg aller ETV betrug 76,9 % (n = 306/398). Zur Erläuterung: Bei zehn der 408 durchgeführten ETV konnte aufgrund einer unzureichenden Datenlage keine abschließende Erfolgsbewertung vorgenommen werden.

- a Die Erfolgsrate aller ETV, durchgeführt aufgrund eines obstruktiven Hydrozephalus, lag bei 79,9 % (n = 295/369).
- b Der Erfolg der ETV, welche infolge eines kommunizierenden Hydrozephalus vorgenommen wurden, betrug 37,9 % (n = 11/29).<sup>1</sup>
- c Die Erfolgsrate der ETV, welche als Ersteingriff gewertet wurden, belief sich auf 82 % (n = 255/311).
- d Der Erfolg aller ETV, bei welchen es sich um einen Rezidiveingriff handelte, lag bei 58,6 % (n = 51/87).

Die Erfolgsrate aller ETV, durchgeführt an adulten Patienten, belief sich auf 82 % (n = 233/284).

- a Der Erfolg der ETV, vorgenommen aufgrund eines obstruktiven Hydrozephalus, betrug 85,7 % (n = 222/259).
- b Die Erfolgsrate aller ETV, welche infolge eines kommunizierenden Hydrozephalus durchgeführt wurden, lag bei 44 % (n = 11/25).
- c Der Erfolg der ETV, welche als Ersteingriff gewertet wurden, belief sich auf 85,15 % (n = 195/229).
- d Die Erfolgsrate der ETV, bei welchen es sich um einen Rezidiveingriff handelte, lag bei 69,1 % (n = 38/55).

---

<sup>1</sup> Dissertationsschwerpunkt der Arbeit von Eva-Maria Stuppe, hier lediglich für die Entwicklung eines Vorhersagemodells des ETV-Erfolges in einer gemischten Studienpopulation erfasst.

Der Erfolg aller ETV, welche an pädiatrischen Patienten vorgenommen wurden, betrug 64 % (n = 73/114).<sup>2</sup>

- a Die Erfolgsrate der ETV, durchgeführt aufgrund eines obstruktiven Hydrozephalus, lag bei 66,4 % (n = 73/110).
- b Der Erfolg der ETV, vorgenommen infolge eines kommunizierenden Hydrozephalus, belief sich auf 0 % (n = 0/4).
- c Die Erfolgsrate der ETV, welche als Ersteingriff gewertet wurden, betrug 73,2 % (n = 60/82).
- d Der Erfolg aller ETV, bei welchen es sich um einen Rezidiveingriff handelte, lag bei 40,6 % (n = 13/32).

Die nachfolgende Tabelle 4.3 umfasst eine Übersicht des Operationserfolges nach sechs Monaten.

**Tabelle 4.3: Initialer Erfolg nach sechs Monaten.**

		<b>n-Zahl</b>	<b>Erfolg (%)</b>
<b>Obstruktiver Hydrozephalus</b>	<u>gesamt</u>	295/369	79,9
	Erwachsene	222/259	85,7
	Kinder	73/110	66,4
<b>Kommunizierender Hydrozephalus</b>	<u>gesamt</u>	11/29	37,9
	Erwachsene	11/25	44
	Kinder	0/4	0
<b>Ersteingriff</b>	<u>gesamt</u>	255/311	82
	Erwachsene	195/229	85,15
	Kinder	60/82	73,2
<b>Rezidiveingriff</b>	<u>gesamt</u>	51/87	58,6
	Erwachsene	38/55	69,1
	Kinder	13/32	40,6 %

---

<sup>2</sup> Dissertationsschwerpunkt der Arbeit von Victoria Bogaczyk, hier lediglich für die Entwicklung eines Vorhersagemodells des ETV-Erfolges in einer gemischten Studienpopulation erfasst.



### Langzeiterfolg

Auch für den Langzeiterfolg konnte kein signifikanter Unterschied zwischen konventioneller und individueller Erfolgsbetrachtung gezeigt werden. Die zusammenfassende Darstellung des Operationserfolges nach im Mittel 50 Monaten erfolgt demnach erneut gemäß konventioneller Bewertungskriterien.

Der Erfolg aller ETV betrug 63,6 % (n = 253/398).

- a Die Erfolgsrate der ETV, durchgeführt aufgrund eines obstruktiven Hydrozephalus, lag bei 67,75 % (n = 250/369).
- b Der Erfolg aller ETV, welche infolge eines kommunizierenden Hydrozephalus vorgenommen wurden, betrug 10,3 % (n = 3/29).<sup>3</sup>
- c Die Erfolgsrate der ETV, welche als Ersteingriff gewertet wurden, belief sich auf 70,1 % (n = 218/311).
- d Der Erfolg aller ETV, bei welchen es sich um einen Rezidiveingriff handelte, lag bei 40,2 % (n = 35/87).

Die Erfolgsrate der ETV, durchgeführt an adulten Patienten, belief sich auf 70,1 % (n = 199/284).

- a Der Erfolg der ETV, vorgenommen aufgrund eines obstruktiven Hydrozephalus, betrug 75,7 % (n = 196/259).
- b Die Erfolgsrate aller ETV, welche infolge eines kommunizierenden Hydrozephalus durchgeführt wurden, lag bei 12 % (n = 3/25).
- c Der Erfolg der ETV, welche als Ersteingriff gewertet wurden, belief sich auf 74,2 % (n = 170/229).
- d Die Erfolgsrate aller ETV, bei welchen es sich um einen Rezidiveingriff handelte, lag bei 52,7 % (n = 29/55).

---

<sup>3</sup> Dissertationsschwerpunkt der Arbeit von Eva-Maria Stuppe, hier lediglich für die Entwicklung eines Vorhersagemodells des ETV-Erfolges in einer gemischten Studienpopulation erfasst.

Der Erfolg der ETV, welche an pädiatrischen Patienten vorgenommen wurden, betrug 47,4 % (n = 54/114).<sup>4</sup>

- a Die Erfolgsrate der ETV, durchgeführt aufgrund eines obstruktiven Hydrozephalus, lag bei 49,1 % (n = 54/110).
- b Der Erfolg der ETV, vorgenommen infolge eines kommunizierenden Hydrozephalus, belief sich auf 0 % (n = 0/4).
- c Die Erfolgsrate der ETV, welche als Ersteingriff gewertet wurden, betrug 58,5 % (n = 48/82).
- d Der Erfolg aller ETV, bei welchen es sich um einen Rezidiveingriff handelte, lag bei 18,75 % (n = 6/32).

Die nachfolgende Tabelle 4.4 umfasst eine Übersicht des Operationserfolges nach im Mittel 50 Monaten.

**Tabelle 4.4: Langzeiterfolg nach im Mittel 50 Monaten.**

		<b>n-Zahl</b>	<b>Erfolg (%)</b>
<b>Obstruktiver Hydrozephalus</b>	<u>gesamt</u>	250/369	67,75
	Erwachsene	196/259	75,7
	Kinder	54/110	49,1
<b>Kommunizierender Hydrozephalus</b>	<u>gesamt</u>	3/29	10,3
	Erwachsene	3/25	12
	Kinder	0/4	0
<b>Ersteingriff</b>	<u>gesamt</u>	218/311	70,1
	Erwachsene	170/229	74,2
	Kinder	48/82	58,5
<b>Rezidiveingriff</b>	<u>gesamt</u>	35/87	40,2
	Erwachsene	29/55	52,7
	Kinder	6/32	18,75

---

<sup>4</sup> Dissertationsschwerpunkt der Arbeit von Victoria Bogaczyk, hier lediglich für die Entwicklung eines Vorhersagemodells des ETV-Erfolges in einer gemischten Studienpopulation erfasst.

## 4.3 Einflussfaktoren auf den Erfolg

### 4.3.1 Kaplan-Meier-Analyse

Im folgenden Abschnitt werden die Patientenmerkmale „Alter zum Operationszeitpunkt, Geschlecht, Ätiologie des Hydrozephalus, vorausgegangene Shunt-Therapie, Dynamik der Symptomentwicklung sowie Liquorparameter“ und ihr möglicher Einfluss auf den Erfolg der ETV beschrieben. Insgesamt wurden in die Kaplan-Meier-Analyse 370 der 378 Patienten einbezogen. Die verbleibenden acht Patienten wurden aufgrund einer unzureichenden Datenlage für eine abschließende Erfolgsbewertung in der Analyse nicht berücksichtigt.

Die Tabelle 4.5 umfasst eine Übersicht der in die Kaplan-Meier-Analyse eingeschlossenen Parameter, wobei die Analyse auf die ersten 18 Monate nach der Operation begrenzt wurde.

**Tabelle 4.5: Parameter der Kaplan-Meier-Analyse für 370 Patienten.**

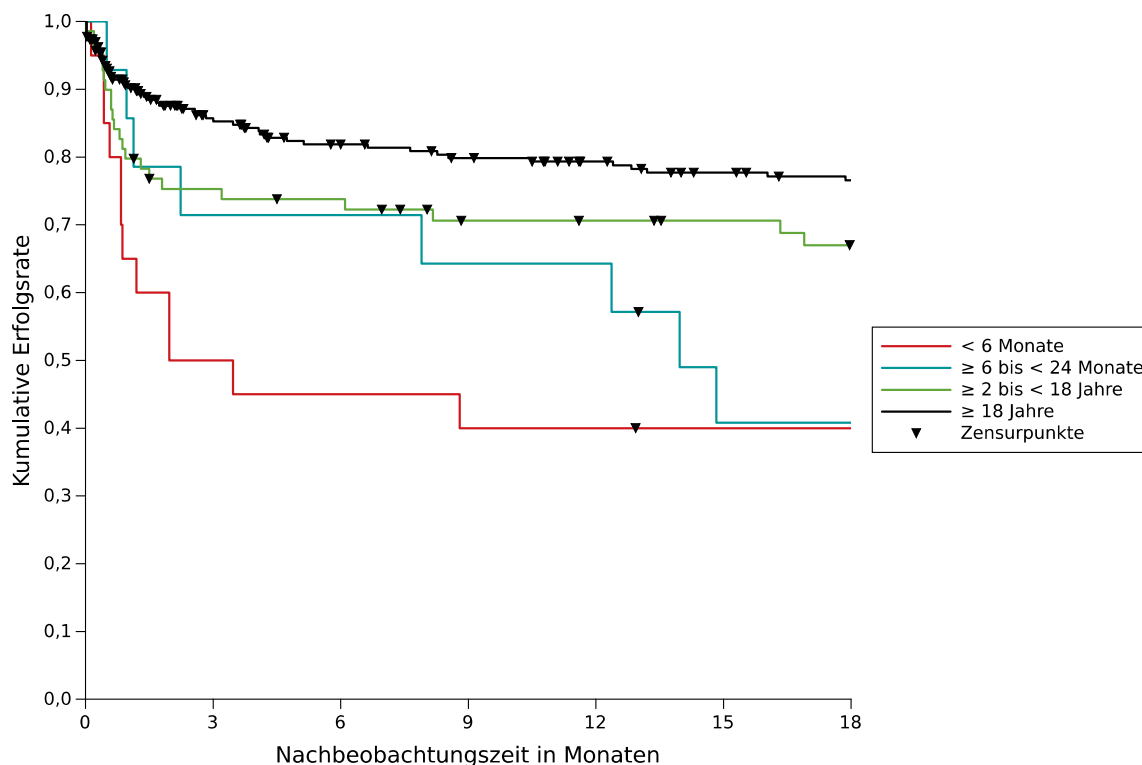
Merkmalsname	n-Zahl gesamt	n-Zahl <u>kein</u> Erfolg
<b>Altersgruppe</b>		
< 6 Monate	20	12
≥ 6 bis < 24 Monate	14	8
≥ 2 bis < 18 Jahre	70	22
≥ 18 Jahre	266	53
<b>Geschlecht</b>		
männlich	200	53
weiblich	170	42
<b>Ätiologie</b>		
<u>Kommunizierender Hydrozephalus</u>	<b>29</b>	<b>21</b>
iNPH	17	12
sekundär kommunizierend	12	9
<u>Obstruktiver Hydrozephalus</u>	<b>341</b>	<b>74</b>
Aquäduktstenose, idiopathisch	77	9
Aquäduktstenose, tumorbedingt	54	7
Aquäduktstenose, membranös	40	22
- Aquäduktstenose, postentzündlich	20	11
- Aquäduktstenose, posthämorrhagisch	17	11
- Aquäduktstenose, posttraumatisch	3	0

Tabelle 4.5: Parameter der Kaplan-Meier-Analyse für 370 Patienten - Fortsetzung.

Merkm <sup>al</sup>	n-Zahl gesamt	n-Zahl <u>kein</u> Erfolg
Raumforderung hintere Schädelgrube, tumorbedingt	104	18
Raumforderung hintere Schädelgrube, infarktbedingt	11	0
Raumforderung hintere Schädelgrube, blutungsbedingt	6	3
Raumforderung hintere Schädelgrube, aneurysmabedingt	3	0
Intraventrikuläre Blutung	24	8
Blockade <i>Foramen Magendii/Luschkae</i>	12	4
EIVH	7	1
Myelomeningozele	3	2
<b>Vorheriges Shuntsystem</b>		
nein	318	73
ja	52	22
<b>Klinische Symptomatik</b>		
akut	164	47
chronisch	206	48
<b>Liquorparameter</b>		
<u>Erythrozyten</u> (erfasst)	<u>263</u>	
$\leq 7$ Mpt/l	93	25
$> 7$ Mpt/l	170	44
<u>Leukozyten</u> (erfasst)	<u>262</u>	
$\leq 20$ Mpt/l	229	54
$> 20$ Mpt/l	33	13
<u>Glukose</u> (erfasst)	<u>246</u>	
$\leq 3$ mmol/l	39	17
3-5 mmol/l	160	34
$\geq 5$ mmol/l	47	13
<u>Laktat</u> (erfasst)	<u>228</u>	
$\leq 2$ mmol/l	154	35
$> 2$ mmol/l	74	27
<u>Proteine</u> (erfasst)	<u>264</u>	
$\leq 100$ mg/l	75	7
100-325 mg/l	127	32
$\geq 325$ mg/l	62	29

### Alter zum Operationszeitpunkt

Die Kaplan-Meier-Analyse ergab einen statistisch signifikanten Unterschied der Erfolgsrate für die jeweiligen Altersgruppen ( $p < 0,001$ ). Demnach zeigten Kinder, insbesondere solche unter sechs Monaten, ein deutlich höheres Risiko für ein ETV-Versagen als ältere Patienten. Die kumulative Erfolgsrate am Ende der Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten betrug 76,6 % für die adulte und 56,6 % für die pädiatrische Patientengruppe.



**Abbildung 4.5: Kaplan-Meier-Analyse (n = 370, Log-Rang-Test  $p < 0,001$ ).**

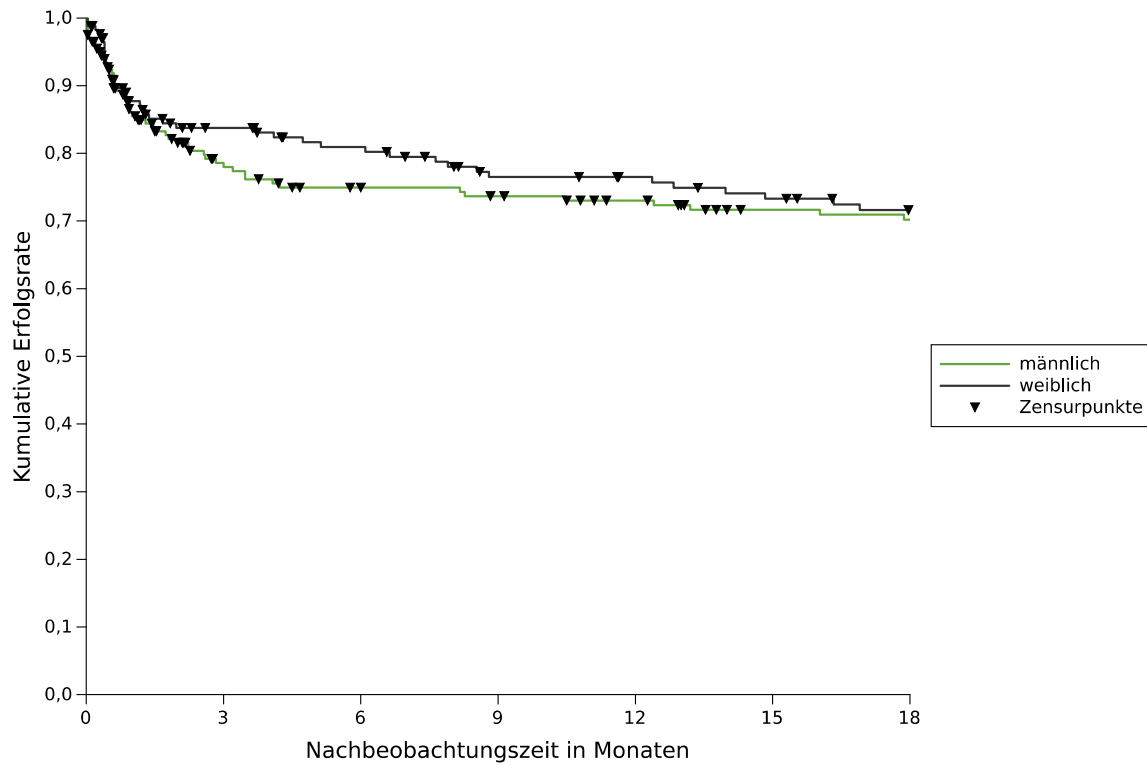
Diese Abbildung zeigt den Vergleich der kumulativen Erfolgsraten für die einzelnen Altersgruppen über einen Nachbeobachtungszeitraum von 18 Monaten. Am Ende der Nachbeobachtungszeit waren die Erfolgsraten wie folgt: < 6 Monate 40 %; ≥ 6 bis < 24 Monate 40,8 %; ≥ 2 bis < 18 Jahre 65,1 %; ≥ 18 Jahre 76,6 %.

**Tabelle 4.6: Anzahl der Patienten unter Risiko bezogen auf die einzelnen Altersgruppen.**

Altersgruppen	Zeitpunkt in Monaten						
	0	3	6	9	12	15	18
< 6 Monate	20	10	9	8	8	7	7
≥ 6 bis < 24 Monate	14	10	10	9	9	5	5
≥ 2 bis < 18 Jahre	70	50	48	42	41	39	36
≥ 18 Jahre	266	182	165	156	147	139	133

**Geschlecht**

Ein signifikanter Unterschied der Erfolgsrate konnte für das Geschlecht nicht erfasst werden ( $p = 0,186$ ).



**Abbildung 4.6: Kaplan-Meier-Analyse (n = 370, Log-Rang-Test p = 0,186).**

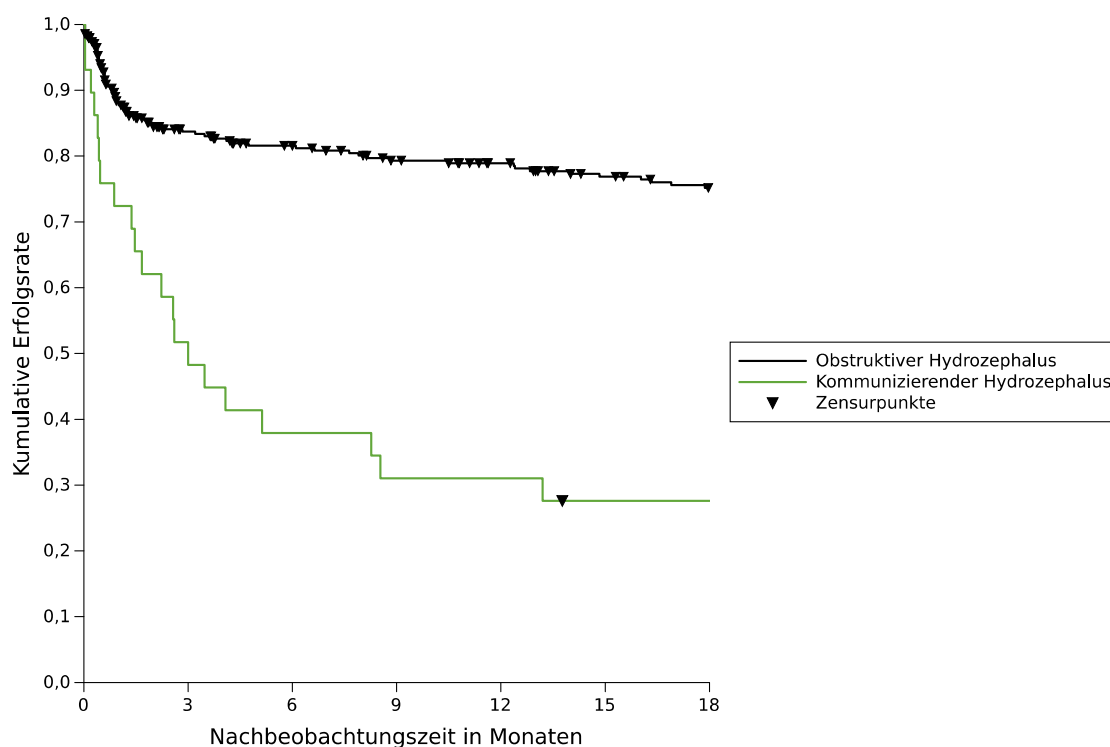
Diese Abbildung zeigt den Vergleich der kumulativen Erfolgsraten für das Geschlecht über einen Nachbeobachtungszeitraum von 18 Monaten. Am Ende der Nachbeobachtungszeit waren die Erfolgsraten wie folgt: Männliches 70,2 % und weibliches Geschlecht 70,7 %.

**Tabelle 4.7: Anzahl der Patienten unter Risiko bezogen auf das Geschlecht.**

	Zeitpunkt in Monaten						
	0	3	6	9	12	15	18
<b>Geschlecht</b>							
männlich	200	130	119	115	109	99	97
weiblich	170	122	113	100	96	91	84

### Ätiologie des Hydrozephalus

Der Erfolg der ETV ist maßgeblich von der Ätiologie des Hydrozephalus abhängig ( $p < 0,001$ ). Die kumulative Erfolgsrate am Ende der Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten betrug 74,7 % für Patienten mit einem obstruktiven und 27,6 % für Patienten mit einem kommunizierenden Hydrozephalus. Patienten mit einer idiopathischen Aquäduktstenose zeigten hierbei die höchste Erfolgsrate mit 86,9 %, gefolgt von einer tumorbedingten Aquäduktstenose mit 82,2 %. Bei Patienten mit einer tumorbedingten Raumforderung der hinteren Schädelgrube lag der Erfolg bei 77,7 %.

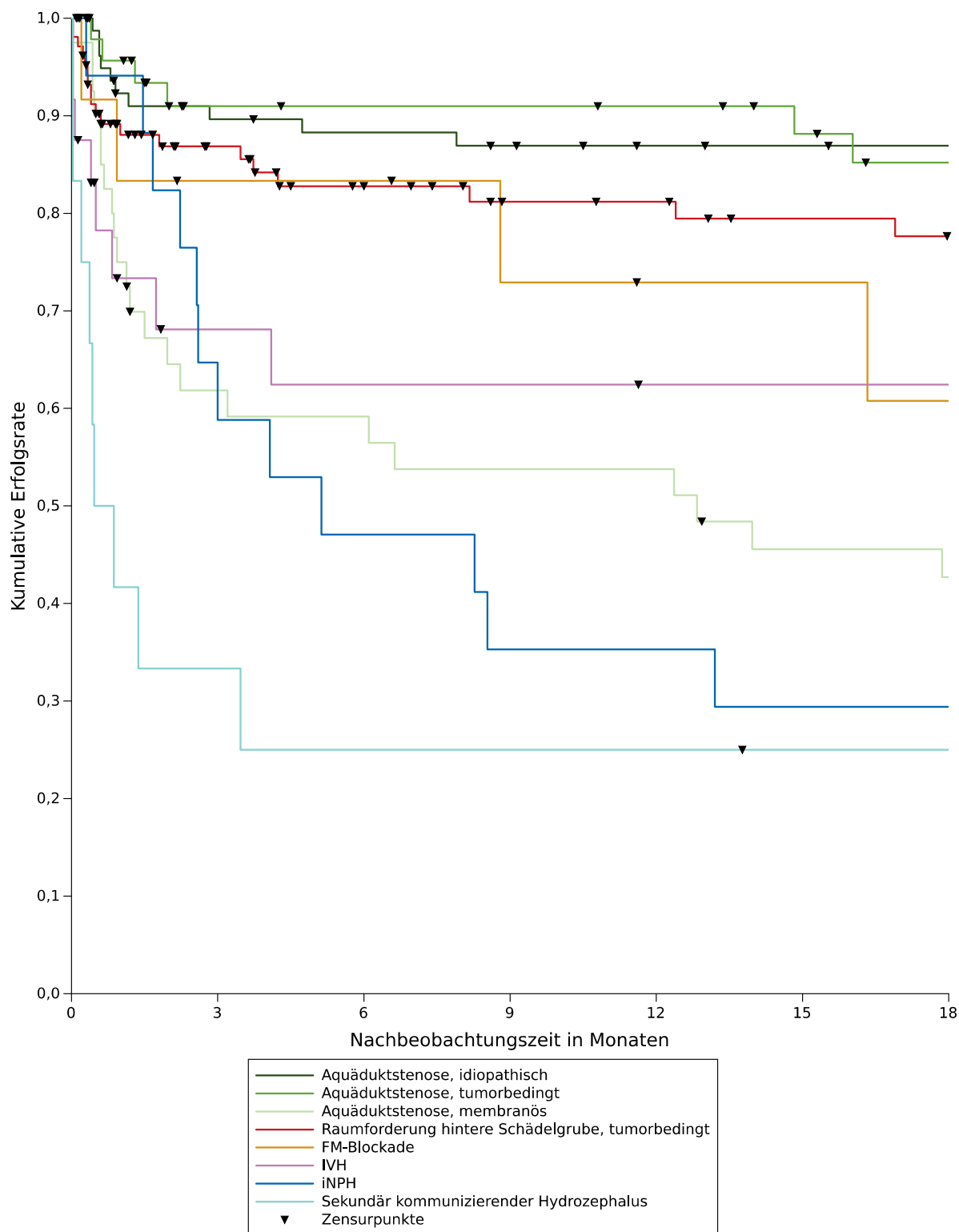


**Abbildung 4.7: Kaplan-Meier-Analyse (n = 370, Log-Rang-Test  $p < 0,001$ ).**

Die Abbildung zeigt den Vergleich der kumulativen Erfolgsraten für einen obstruktiven und einen kommunizierenden Hydrozephalus über einen Nachbeobachtungszeitraum von 18 Monaten. Am Ende der Nachbeobachtungszeit waren die Erfolgsraten wie folgt: Obstruktiver 74,7 % und kommunizierender Hydrozephalus 27,6 %.

**Tabelle 4.8: Anzahl der Patienten unter Risiko bezogen auf die Ätiologie des Hydrozephalus.**

	Zeitpunkt in Monaten						
	0	3	6	9	12	15	18
<b>Ätiologie</b>							
Obstruktiver Hydrozephalus	341	237	221	206	196	183	174
Kommunizierender Hydrozephalus	29	15	11	9	9	7	7



**Abbildung 4.8: Kaplan-Meier-Analyse (n = 370, Log-Rang-Test  $p < 0,001$ ).**

Die Abbildung zeigt den Vergleich der kumulativen Erfolgsraten für die einzelnen Diagnosegruppen über einen Nachbeobachtungszeitraum von 18 Monaten. Am Ende der Nachbeobachtungszeit waren die Erfolgsraten wie folgt: Idiopathische Aquäduktstenose 86,9 %; tumorbedingte Aquäduktstenose 82,2 %; membranöse Aquäduktstenose 42,7 %; tumorbedingte Raumforderung der hinteren Schädelgrube 77,7 %; Blockade des *Foramen Magendii/Luschkae* 60,7 %; IVH 62,4 %; iNPH 29,4 %; sekundär kommunizierender Hydrozephalus 25 %.

Für diagnostische Gruppen mit einer Patientenzahl  $< 12$  wurde auf eine Visualisierung und exakte Angabe der jeweiligen Erfolgsraten verzichtet.



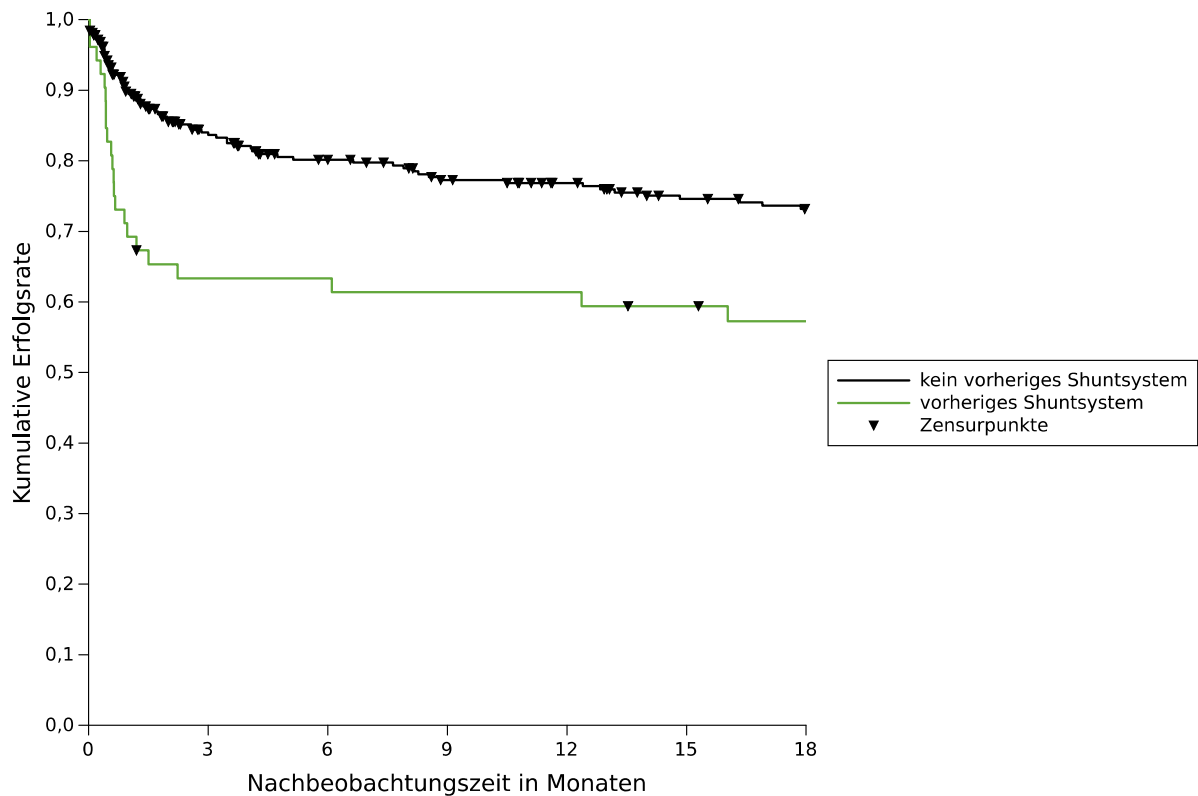
Tabelle 4.9: Anzahl der Patienten unter Risiko bezogen auf die einzelnen Diagnosegruppen.

	Zeitpunkt in Monaten						
	0	3	6	9	12	15	18
<b>Ätiologie</b>							
<u>Obstruktiver Hydrozephalus</u>							
Aquäduktstenose, idiopathisch	78	67	65	63	60	59	57
Aquäduktstenose, tumorbedingt	53	36	35	35	34	31	28
Aquäduktstenose, membranös <sup>1</sup>	40	23	22	20	20	16	15
Raumforderung hintere Schädelgrube, tumorbedingt	104	66	56	49	48	44	42
Blockade <i>Foramen Magendii/Luschkae</i>	12	9	9	7	6	6	5
IVH	24	12	11	11	10	10	10
<u>Kommunizierender Hydrozephalus</u>							
iNPH	17	11	8	6	6	5	5
sekundär kommunizierend	12	4	3	3	3	2	2

<sup>1</sup> Membranöse Aquäduktstenose = posthämorrhagisch + postentzündlich + posttraumatisch

### Vorherige Shunt-Therapie

Weiterhin konnte ein statistisch signifikanter Unterschied der Erfolgsrate für Patienten mit und Patienten ohne eine vorherige Shunt-Operation gezeigt werden ( $p = 0,001$ ). Patienten mit einer positiven Shunt-Anamnese besaßen folglich über die Zeit eine geringere kumulative Erfolgsrate.



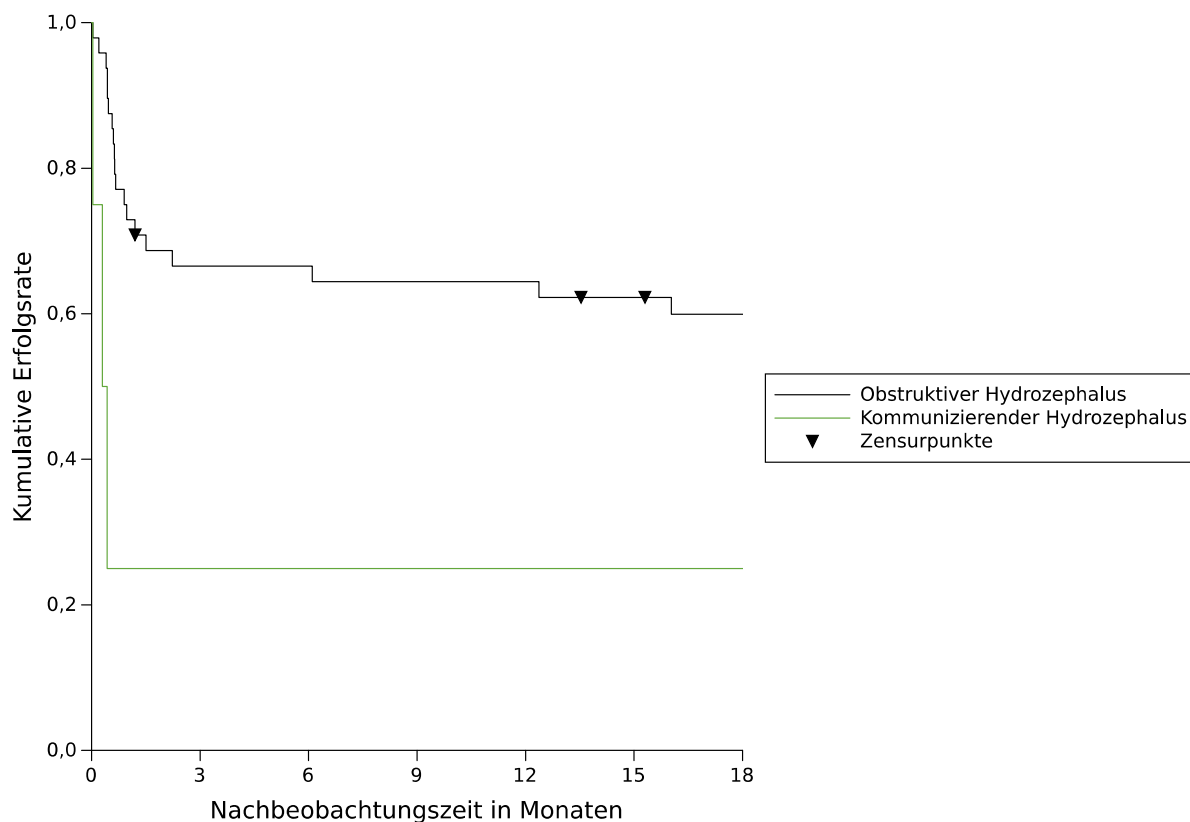
**Abbildung 4.9: Kaplan-Meier-Analyse (n = 370, Log-Rang-Test  $p = 0,001$ ).**

Diese Abbildung zeigt den Vergleich der kumulativen Erfolgsraten für Patienten mit und ohne vorheriges Shuntsystem über einen Nachbeobachtungszeitraum von 18 Monaten. Am Ende der Nachbeobachtungszeit waren die Erfolgsraten wie folgt: Ohne 72,7 % und mit vorheriger Shunt-Therapie 57,3 %.

**Tabelle 4.10: Anzahl der Patienten unter Risiko bezogen auf Patienten mit und ohne vorheriges Shuntsystem.**

	Zeitpunkt in Monaten						
	0	3	6	9	12	15	18
<b>Vorheriges Shuntsystem</b>							
nein	318	220	200	184	174	161	154
ja	52	32	32	31	31	29	27

Weiterführend zeigten Patienten mit vorheriger Shunt-Therapie und kommunizierendem Hydrozephalus ein deutlich höheres Risiko für ein ETV-Versagen als Patienten mit Zustand nach Shunt-Operation und obstruktivem Hydrozephalus ( $p = 0,003$ ).



**Abbildung 4.10: Kaplan-Meier-Analyse (n = 52, Log-Rang-Test  $p = 0,003$ ).**

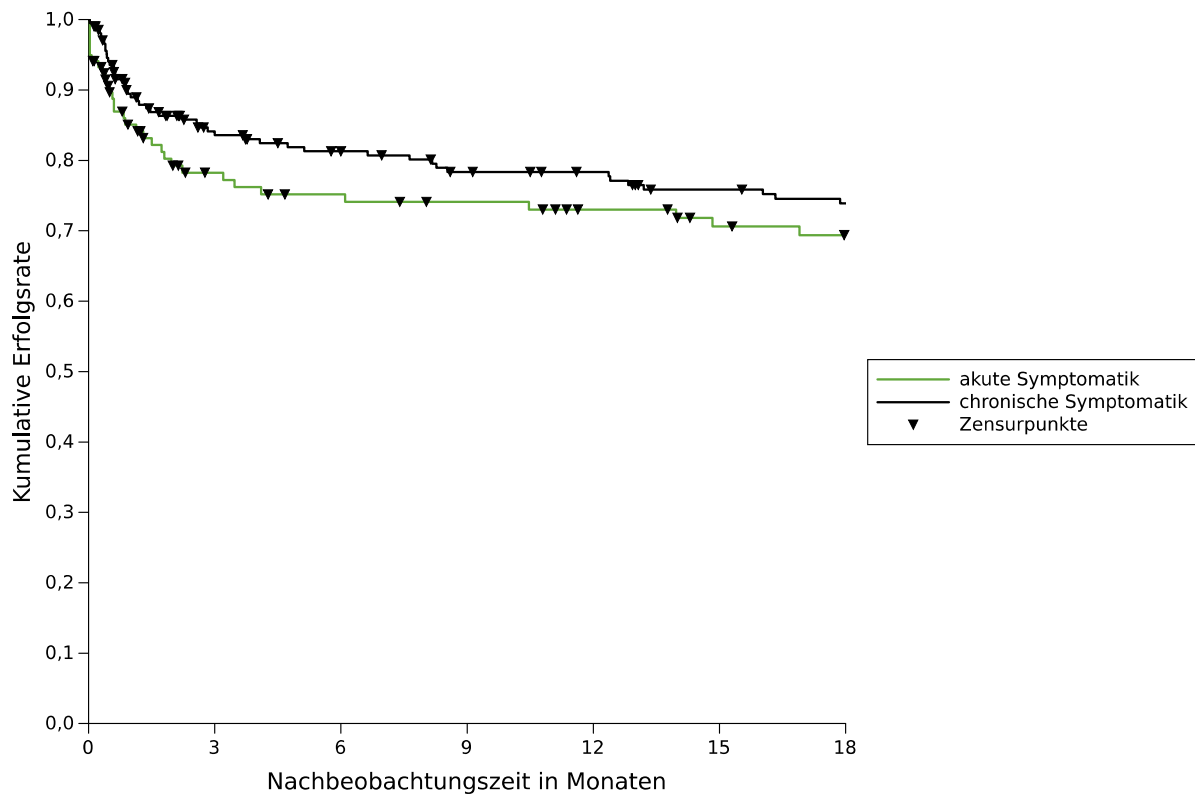
Diese Abbildung zeigt den Vergleich der kumulativen Erfolgsraten für Patienten mit Shuntsystem über einen Nachbeobachtungszeitraum von 18 Monaten. Am Ende der Nachbeobachtungszeit waren die Erfolgsraten wie folgt: Vorherige Shunt-Therapie und obstruktiver Hydrozephalus 59,9 % bzw. und kommunizierender Hydrozephalus 25,0 %.

**Tabelle 4.11: Anzahl der Patienten unter Risiko bezogen auf Patienten mit Shuntsystem.**

	Zeitpunkt in Monaten						
	0	3	6	9	12	15	18
<b>Shunt <u>und</u> Ätiologie</b>							
Obstruktiver Hydrozephalus	48	32	31	31	30	28	27
Kommunizierender Hydrozephalus	4	1	1	1	1	1	1

### Dynamik der Symptomentwicklung

Ein signifikanter Unterschied der Erfolgsrate konnte für die Dynamik der Symptomentwicklung nicht ermittelt werden ( $p = 0,43$ ).



**Abbildung 4.11: Kaplan-Meier-Analyse (n = 370, Log-Rang-Test  $p = 0,43$ ).**

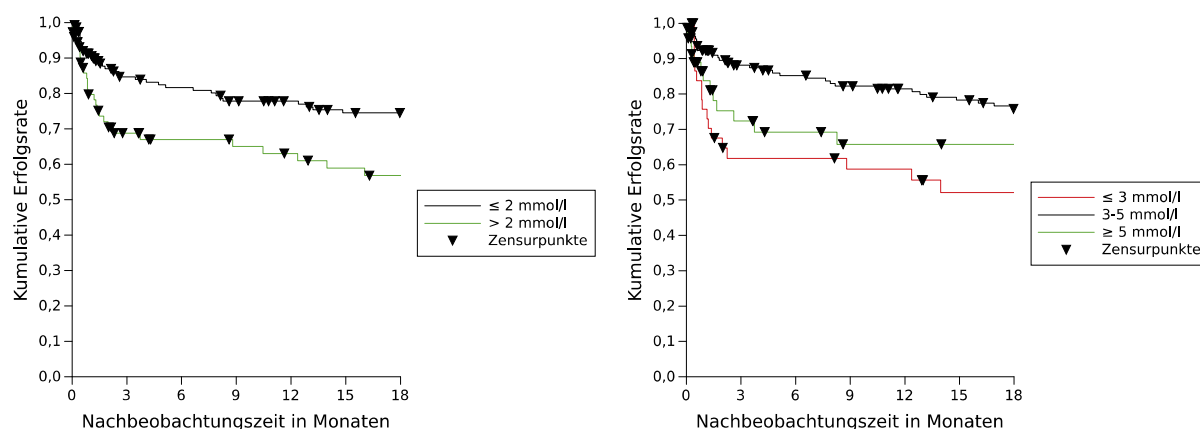
Diese Abbildung zeigt den Vergleich der kumulativen Erfolgsraten für Patienten mit einer akuten bzw. einer chronischen Symptomentwicklung über einen Nachbeobachtungszeitraum von 18 Monaten. Am Ende der Nachbeobachtungszeit waren die Erfolgsraten wie folgt: Akute 66,9 % und chronische klinische Symptomatik 73,3 %.

**Tabelle 4.12: Anzahl der Patienten unter Risiko bezogen auf die Dynamik der Symptomentwicklung.**

	Zeitpunkt in Monaten						
	0	3	6	9	12	15	18
<b>Symptomentwicklung</b>							
akut	164	101	91	84	79	72	68
chronisch	206	151	141	131	126	118	113

### Liquordaten

Patienten mit hohem Laktat- ( $> 2$  mmol/l) bzw. niedrigem Glukosegehalt ( $\leq 3$  mmol/l) besaßen im Vergleich eine geringere kumulative Erfolgsrate ( $p = 0,04$  bzw.  $p = 0,005$ ). Für Patienten mit einem hohen Proteingehalt ( $\geq 325$  mg/l) bzw. einer großen Anzahl an Leukozyten ( $> 20$  Mpt/l) wurde ebenfalls ein höheres Risiko für ein ETV-Versagen gezeigt ( $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,05$ ). Die Anzahl an Erythrozyten war jedoch mit keinem signifikanten Einfluss auf den Erfolg verbunden ( $p = 0,61$ ).



**A Laktat mmol/l**

(n = 228, Log-Rang-Test p = 0,04)

**B Glukose mmol/l**

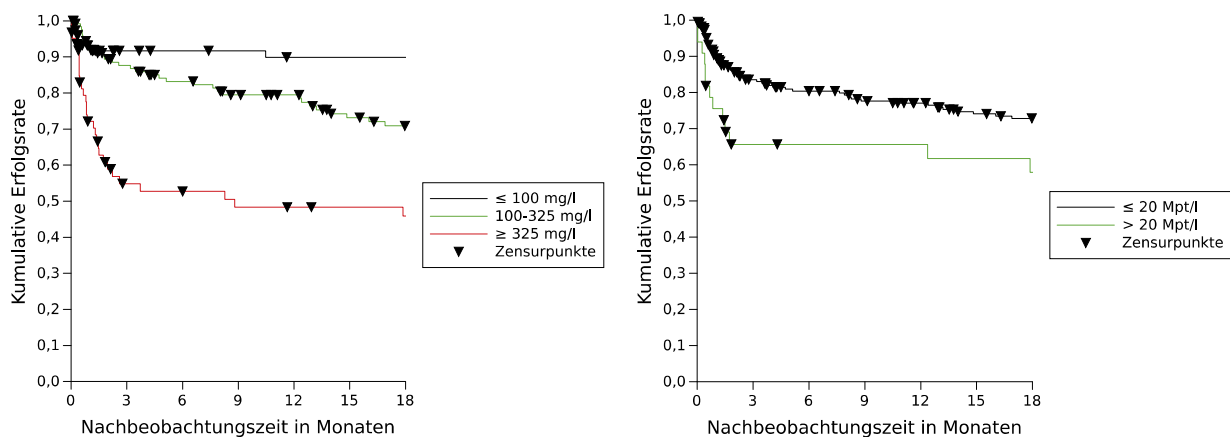
(n = 246, Log-Rang-Test p = 0,005)

**Abbildung 4.12: Kaplan-Meier-Analyse.**

Diese Abbildung zeigt den Vergleich der kumulativen Erfolgsraten für die Liquorparameter Laktat und Glukose.

**Tabelle 4.13: Anzahl der Patienten unter Risiko bezogen auf die Liquorparameter Laktat und Glukose.**

	Zeitpunkt in Monaten						
	0	3	6	9	12	15	18
<b>Laktat</b>							
$\leq 2$ mmol/l	154	112	107	100	95	88	85
$> 2$ mmol/l	74	40	35	33	31	28	26
<b>Glukose</b>							
$\leq 3$ mmol/l	39	21	21	19	19	15	15
3-5 mmol/l	160	122	115	109	102	97	90
$\geq 5$ mmol/l	47	25	21	18	18	17	17

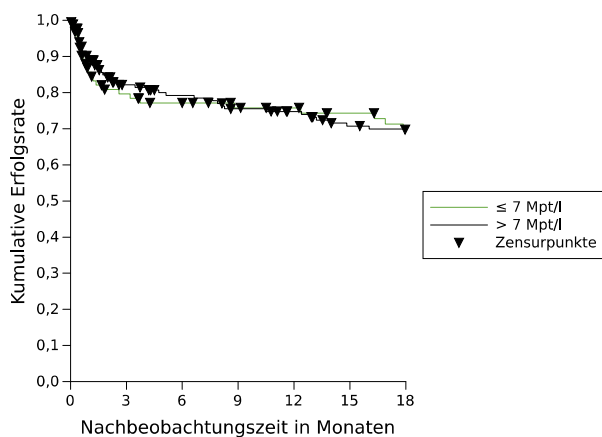


**A Proteine mg/l**

(n = 264, Log-Rang-Test p < 0,001)

**B Leukozyten Mpt/l**

(n = 262, Log-Rang-Test p = 0,05)



**C Erythrozyten Mpt/l**

(n = 263, Log-Rang-Test p = 0,61)

**Abbildung 4.13: Kaplan-Meier-Analyse.**

Diese Abbildung zeigt den Vergleich der kumulativen Erfolgsraten für die Liquorparameter Proteine, Leukozyten und Erythrozyten.

**Tabelle 4.14: Anzahl der Patienten unter Risiko bezogen auf den Liquorparameter Proteine.**

	Zeitpunkt in Monaten						
	0	3	6	9	12	15	18
<b>Proteine</b>							
≤ 100 mg/l	75	54	52	51	49	49	49
100-325 mg/l	127	101	91	82	78	67	61
≥ 325 mg/l	62	26	25	22	21	20	19

**Tabelle 4.15: Anzahl der Patienten unter Risiko bezogen auf die Liquorparameter Leukozyten und Erythrozyten.**

	Zeitpunkt in Monaten						
	0	3	6	9	12	15	18
<b>Leukozyten</b>							
$\leq 20$ Mpt/l	229	162	150	139	132	121	115
$> 20$ Mpt/l	33	18	17	17	17	16	15
<b>Erythrozyten</b>							
$\leq 7$ Mpt/l	93	65	60	55	53	50	45
$> 7$ Mpt/l	170	115	107	100	95	86	83

### 4.3.2 Logistisches Regressionsmodell

#### Liquordaten

Für insgesamt 183 der 305 Patienten (60 %) mit bekanntem 6-Monats-Erfolg konnten die Liquorbefunde vollständig erhoben werden. Bei 18 Patienten (5,9 %) waren bis zu zwei und bei 104 Patienten (34,1 %) drei oder mehr Liquorparameter fehlend.

Für einige Parameter des *Liquor cerebrospinalis* konnte mittels Kruskal-Wallis-*H*-Test eine statistisch signifikante Variabilität zwischen den jeweiligen **Altersgruppen** gezeigt werden. Die Protein- ( $p < 0,001$ ) und Laktatwerte ( $p = 0,02$ ) fielen bei Kindern im Alter von bis zu sechs Monaten überwiegend höher aus als in den verbleibenden Altersgruppen. In der jüngsten Altersgruppe wurden zudem die geringsten Glukosewerte nachgewiesen; die höchsten fanden sich bei Patienten über 18 Jahre ( $p < 0,001$ ). Die Leukozyten- ( $p = 0,86$ ) und Erythrozytenwerte ( $p = 0,57$ ) variierten in dem zu untersuchenden Patientenkollektiv stark, sodass hier eine eindeutige Zuordnung nicht möglich war.

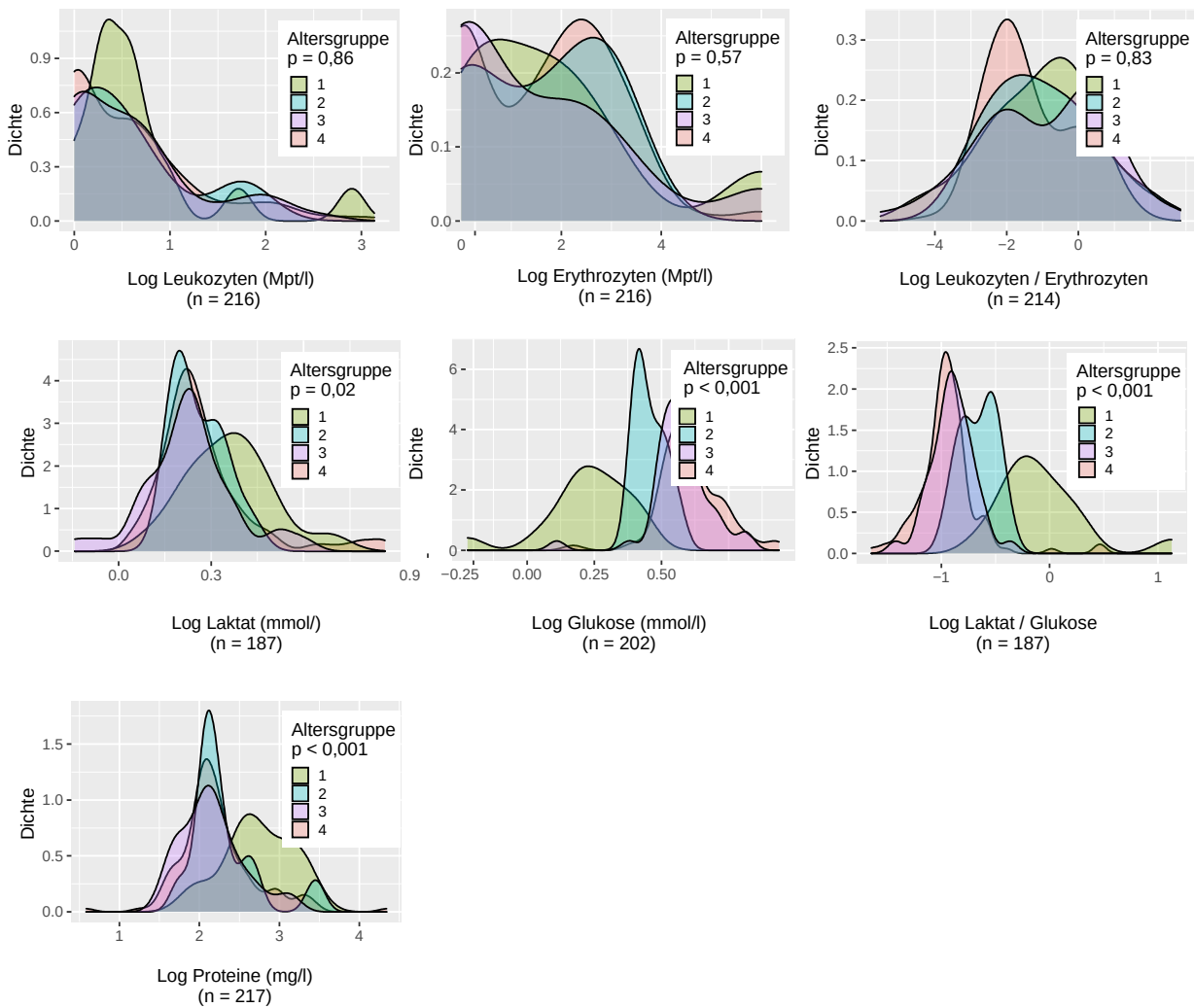
Mittels Kruskal-Wallis-*H*-Test wurden zudem signifikante Unterschiede für die Protein- ( $p < 0,001$ ), Laktat- ( $p = 0,03$ ) und Glukosewerte ( $p < 0,001$ ) sowie für das Verhältnis Laktat pro Glukose ( $p < 0,001$ ) in Abhängigkeit von der **Diagnose** nachgewiesen. Über den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test erfolgte eine weiterführende Analyse, wobei sich signifikante Unterschiede für

- a] **Proteine** zwischen den Diagnosegruppen iNPH + sKO und ASi + ASt ( $p < 0,001$ ),
- b] **Laktat** zwischen den Diagnosegruppen ASpe + ph + pt und ASi + ASt ( $p = 0,02$ ),
- c] **Glukose** zwischen den Diagnosegruppen ASpe + ph + pt und ASi + ASt ( $p < 0,001$ )  
sowie
- d] **Laktat pro Glukose** zwischen den Diagnosegruppen ASpe + ph + pt und ASi + ASt ( $p < 0,001$ )

ergaben.

Patienten mit kommunizierendem Hydrozephalus zeigten demnach signifikant höhere Proteinwerte als Patienten mit einem obstruktiven Hydrozephalus infolge einer idiopathischen bzw. tumorbedingten Aquäduktstenose. Eine membranöse Aquäduktstenose war hingegen mit einem höheren Laktat- bzw. niedrigerem Glukosegehalt im Vergleich zu einer idiopathischen bzw. tumorbedingten Aquäduktstenose verbunden.





**Abbildung 4.14: Verteilungen der Liquorwerte**

Die Abbildungen zeigen die Verteilung der logarithmierten Liquorwerte für die jeweiligen Altersgruppen. Die statistische Signifikanz der Ergebnisse wurde mittels Kruskal-Wallis-*H*-Test untersucht. Ein  $p$ -Wert  $\leq 0,05$  wurde hierbei als statistisch signifikant angesehen.

Altersgruppe: 1 < 6 Monate    2  $\geq 6$  < 24 Monate    3  $\geq 2$  < 18 Jahre    4  $\geq 18$  Jahre

Darüber hinaus bestand eine zu erwartende Abhängigkeit von Anzahl an Leukozyten, Laktat- sowie Proteinwert und perioperativer Infektion ( $p < 0,05$ ). Für den Glukosegehalt konnte eine solche allerdings nicht erfasst werden. Weiter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Liquorwerte für das **Geschlecht**, die **Dynamik der Symptomentwicklung** und für das **Vorhandensein einer liquorableitenden Voroperation und/oder vorherigen Tumoroperation** ( $p > 0,05$ ).

**Tabelle 4.16: Frequenztabelle der logarithmierten Liquorbefunde für die jeweiligen Altersgruppen (n = 305).**

Altersgruppe: 1 < 6 Monate    2 ≥ 6 < 24 Monate    3 ≥ 2 < 18 Jahre    4 ≥ 18 Jahre

	Alters- gruppe	ERY <sup>1</sup> (Mpt/l)	LEUK (Mpt/l)	LEUK/ ERY	PROT (mg/l)	LAKT (mmol/l)	GLC (mmol/l)	LAKT/ GLC
<b>n-Zahl</b>	1	16	16	16	16	15	16	15
	2	12	12	12	12	11	11	11
	3	50	49	49	50	37	42	37
	4	138	139	137	139	124	133	124
<b>fehlende Werte</b>	1	4	4	4	4	5	4	5
	2	2	2	2	2	3	3	3
	3	16	17	17	16	29	24	29
	4	67	66	68	66	81	72	81
<b>Mittel- wert</b>	1	1,87	0,68	-1,20	2,74	0,36	0,23	0,15
	2	1,58	0,56	-1,03	2,30	0,26	0,46	-0,20
	3	1,54	0,58	-0,99	2,15	0,23	0,57	-0,33
	4	1,71	0,57	-1,13	2,22	0,28	0,61	-0,33
<b>Minimum</b>	1	0,00	0,00	-4,28	1,91	0,11	-0,22	-0,22
	2	0,00	0,00	-2,95	1,76	0,18	0,40	-0,36
	3	0,00	0,00	-5,52	1,55	-0,14	0,11	-0,62
	4	0,00	0,00	-4,14	0,58	0,04	0,15	-0,72
<b>Maximum</b>	1	6,00	2,90	0,60	3,39	0,68	0,44	0,90
	2	3,29	1,79	1,79	3,45	0,42	0,57	0,01
	3	6,00	2,54	2,54	3,16	0,60	0,82	-0,12
	4	6,00	3,13	2,85	4,34	0,86	0,94	0,64

<sup>1</sup> ERY...Erythrozyten // LEUK...Leukozyten // PROT...Proteine // LAKT...Laktat // GLC...Glukose

## Bildgebung

Für insgesamt 161 der 305 Patienten (52,8 %) mit bekanntem 6-Monats-Erfolg lag eine vollständige Beurteilung der Bildgebung vor. Bei zehn Patienten (3,3 %) waren bis zu zwei und bei 134 Patienten (43,9 %) drei oder mehr Bildgebungsvariablen fehlend.

45,3 % (n = 77/170) zeigten sowohl eine Vorwölbung des Bodens des III. Ventrikels in die präpontine Zisterne als auch eine der *Lamina terminalis*. Bei insgesamt 39,7 % (n = 93/234) wurden periventrikuläre Hypodensitäten („Druckkappen“) als indirektes Hinweiszeichen für eine intrakranielle Druckerhöhung beschrieben. Für 35,8 % (n = 59/165) konnte eine Erweiterung der Ampulle des Aquädukts dargestellt werden.

**Tabelle 4.17: Bildgebungsvariablen für 305 Patienten mit bekanntem 6-Monats-Erfolg.**

Bildgebungsvariablen	n-Zahl	(%)
vollständig	161	(52,8)
≤ 2 fehlend	10	(3,3)
≥ 3 fehlend	134	(43,9)
Boden III. Ventrikel		
konkav	12	(3,9)
gerade	73	(23,9)
konvex	85	(27,9)
nicht erfasst	135	(44,3)
<i>Lamina terminalis</i>		
konkav	19	(6,2)
gerade	86	(28,2)
konvex	65	(21,3)
nicht erfasst	135	(44,3)
Aquädukt, Ampulle erweitert		
ja	59	(19,3)
nein	106	(34,8)
nicht erfasst	140	(45,9)
„Druckkappen“		
ja	93	(30,5)
nein	141	(46,2)
nicht erfasst	71	(23,3)

### Logistische Regressionsanalyse für 125 Patienten

Es wurden drei Regressionsmodelle entwickelt, um den Einfluss von grundlegenden demografischen sowie klinischen Merkmalen (**Modell A**), von Bildgebungsvariablen (**Modell B**) und Liquorparametern (**Modell C**) auf den Operationserfolg zu untersuchen. Die prädiktive Leistung aller drei Modelle wurde mittels ROC-Analyse bewertet.

In die logistische Regressionsanalyse wurden insgesamt 125 der 305 Patienten mit bekanntem 6-Monats-Erfolg einbezogen. Hierbei wurden ausschließlich Patienten mit weniger als drei fehlenden Werten in den Liquordaten sowie Bildgebungsvariablen berücksichtigt. Die folgende Tabelle 4.18 zeigt eine Übersicht der in die Regressionsanalyse eingeschlossenen Parameter.

**Tabelle 4.18: Regressionsmodell für 125 Patienten.**

Merkmal		n-Zahl gesamt	n-Zahl <u>kein</u> Erfolg	
<b>Altersgruppe</b>	< 6 Monate	9	4	
	≥ 6 bis < 24 Monate	7	1	
	≥ 2 bis < 18 Jahre	26	7	
	≥ 18 Jahre	83	11	
<b>Geschlecht</b>	männlich	66	12	
	weiblich	59	11	
<b>Ätiologie</b>	<b>1</b> iNPH	9	3	
	sekundär kommunizierend	2	2	
	<b>2</b> Aquäduktstenose, idiopathisch	41	5	
	<b>3</b> Aquäduktstenose, tumorbedingt	21	2	
	<b>4</b> Aquäduktstenose, posthämorrhagisch	Aquäduktstenose, postentzündlich	10	4
		Aquäduktstenose, posttraumatisch	7	0
		Aquäduktstenose, posttraumatisch	1	0
	<b>5</b> EIVH	Blockade <i>Foramen Magendii/Luschkae</i>	6	0
		Raumforderung Schädelgrube, tumorbedingt	4	2
		Raumforderung Schädelgrube, tumorbedingt	23	5
Raumforderung Schädelgrube, idiopathisch		1	0	

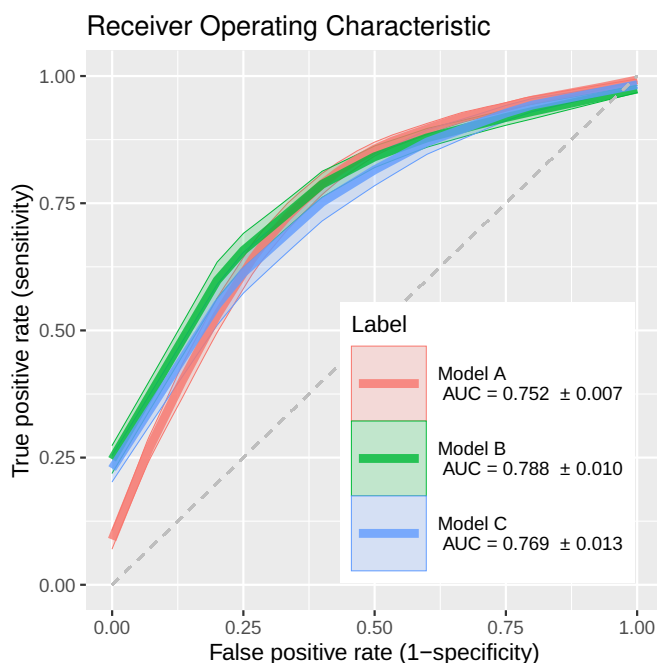
Tabelle 4.18: Regressionsmodell für 125 Patienten - Fortsetzung.

Merkmal		n-Zahl gesamt	n-Zahl <u>kein</u> Erfolg
<b>Vorherige Eingriffe</b>	nein	102	17
	ja	23	6
<b>Sekundäreingriffe</b>			
<b>1</b>	<b>nein</b>	86	14
<b>2</b>	<b>Implantation</b> EVD/Rickham-Reservoir	8	4
<b>3</b>	<b>Explantation</b> EVD/Rickham-Reservoir/Shunt	6	3
<b>4</b>	<b>Endoskopie</b> Aquäduktoplastie	7	1
	Septostomie	2	1
	Zystenfensterung/-resektion	4	1
<b>5</b>	<b>sonstige</b> Biopsie	19	3
	Tumorresektion	2	0
	Koagelentfernung	1	0
<b>Klinische Symptomatik</b>	akut	41	13
	chronisch	84	10
<b>Bildgebung</b>			
Boden III. Ventrikel	konkav	11	0
	gerade	53	11
	konvex	60	12
	nicht erfasst	1	0
<i>Lamina terminalis</i>	konkav	18	3
	gerade	41	7
	konvex	65	13
	nicht erfasst	1	0
Aquädukt, Ampulle erweitert	ja	42	6
	nein	78	15
	nicht erfasst	5	2

Tabelle 4.18: Regressionsmodell für 125 Patienten - Fortsetzung.

Merkmal		n-Zahl gesamt	n-Zahl <u>kein</u> Erfolg
„Druckkappen“	ja	54	13
	nein	70	10
	nicht erfasst	1	0
<b>Liquorbefunde</b>			
Leukozyten	$\leq 20$ Mpt/l	112	21
	$> 20$ Mpt/l	12	2
	nicht erfasst	1	1
Erythrozyten	$\leq 7$ Mpt/l	41	8
	$> 7$ Mpt/l	83	15
	nicht erfasst	1	0
Leukozyten/ Erythrozyten	normal	65	11
	erniedrigt	22	5
	erhöht	36	7
	nicht erfasst	2	1
Laktat	$\leq 2$ mmol/l	90	13
	$> 2$ mmol/l	26	10
	nicht erfasst	9	1
Glukose	$\leq 3$ mmol/l	20	5
	3-5 mmol/l	88	13
	$\geq 5$ mmol/l	17	5
	nicht erfasst		
Laktat/Glukose	normal	37	8
	erhöht	79	15
	nicht erfasst	9	1
Proteine	$\leq 100$ mg/l	26	2
	100-325 mg/l	72	10
	$\geq 325$ mg/l	26	11
	nicht erfasst	1	0

Für die durchschnittliche AUC der ROC-Kurven ( $n = 125$ ) ergaben sich folgende Werte: **Modell A** mit  $0,752 \pm 0,007$ ; **Modell B** mit  $0,788 \pm 0,010$  und **Modell C** mit  $0,769 \pm 0,013$ . Gemäß Hosmer und Lemeshow (2000) [55] liegt hierbei eine hinreichend akzeptable Unterscheidungsfähigkeit der Modelle vor. Ein signifikanter Einfluss der Bildgebungsvariablen und Liquorparameter auf den Operationserfolg konnte jedoch nicht gezeigt werden.



**Abbildung 4.15: ROC-Kurve: Regressionsanalyse für die Modelle A, B und C ( $n = 125$ ).** Die Fläche unter der Kurve (AUC) beschreibt die zu erwartende Trennschärfe eines Modells.

**Modell A** Untersucht **demografische Daten und grundlegende klinische Merkmale**. Es werden das kategorisierte Alter, die Diagnose zum Zeitpunkt der ETV, die Dynamik der Symptomentwicklung, die Differenzierung zwischen Erst- und Rezidiveingriff sowie mögliche Sekundäreingriffe betrachtet. Durchschnittliche AUC der ROC-Kurve =  $0,752 \pm 0,007$

**Modell B** Untersucht **demografische Daten, grundlegende klinische Merkmale und Bildgebungsvariablen**. Zusätzlich zu den Merkmalen von Modell A werden strukturelle Auffälligkeiten am Boden des III. Ventrikels, an der *Lamina terminalis*, am Aquädukt sowie das Vorliegen möglicher „Druckkappen“ berücksichtigt. Durchschnittliche AUC der ROC-Kurve =  $0,788 \pm 0,010$

**Modell C** Untersucht **demografische Daten, grundlegende klinische Merkmale, Bildgebungsvariablen und Liquorparameter**. Ergänzend zu den Merkmalen von Modell A und B wird die Zusammensetzung des Liquor betrachtet. Durchschnittliche AUC der ROC-Kurve =  $0,769 \pm 0,013$

## 4.4 Validierung bestehender ETV-Erfolgs-Vorhersagemodelle

### 4.4.1 ETVSS nach Kulkarni für 305 Patienten

1 Die logistische Regressionsanalyse nach **Modell A** wurde für die gesamte Population aus 305 Patienten mit bekanntem 6-Monats-Erfolg wiederholt, um mögliche Selektionsfehler zu minimieren. Die prädiktive Leistung von Modell A wurde anschließend in der ROC-Analyse mit dem **ETVSS nach Kulkarni** verglichen. Für Modell A wurde eine AUC von 0,807 für Patienten unter und 0,764 für Patienten über 18 Jahren ermittelt. Der ETVSS erreichte eine AUC von 0,614 für pädiatrische und 0,558 für adulte Patienten.

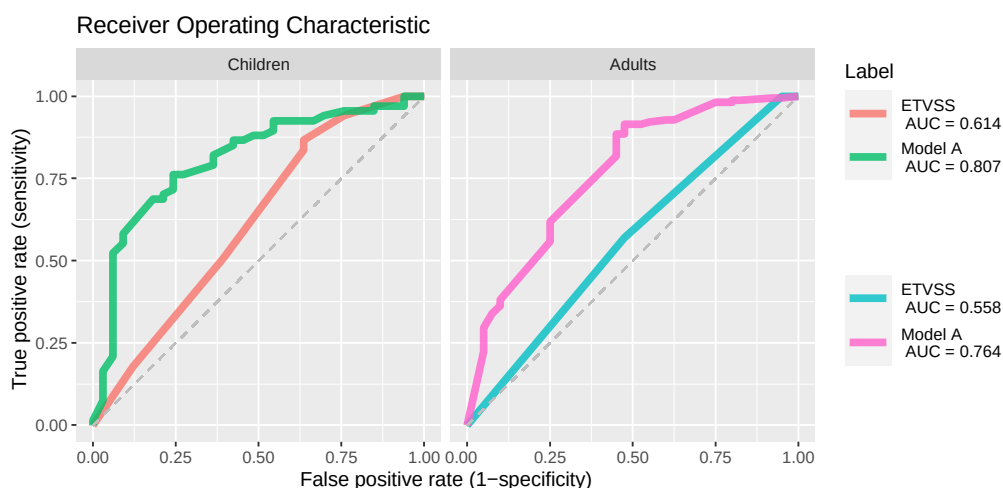


Abbildung 4.16: ROC-Kurve für Modell A und ETVSS nach Kulkarni (n = 305).

Der **ETVSS** wurde für alle 305 Patienten mit bekanntem 6-Monats-Erfolg ermittelt und dessen prädiktive Leistung in der ROC-Analyse mit **Modell A** verglichen. Die Abbildung zeigt die ROC-Kurve beider Modelle. Pädiatrische und adulte Patienten werden dabei getrennt voneinander betrachtet.

#### Modell A

Untersucht **demografische Daten und grundlegende klinische Merkmale**. Es werden das kategorisierte Alter, die Diagnose zum Zeitpunkt der ETV, die Dynamik der Symptomentwicklung, die Differenzierung zwischen Erst- und Rezidiveingriff sowie mögliche Sekundäreingriffe betrachtet.

AUC der ROC-Kurve (Kinder) = 0,807

AUC der ROC-Kurve (Erwachsene) = 0,764

#### ETVSS nach Kulkarni

Basierend auf **Alter, Ätiologie des Hydrozephalus** und Vorhandensein eines **früheren Shuntsystems**.

AUC der ROC-Kurve (Kinder) = 0,614

AUC der ROC-Kurve (Erwachsene) = 0,558

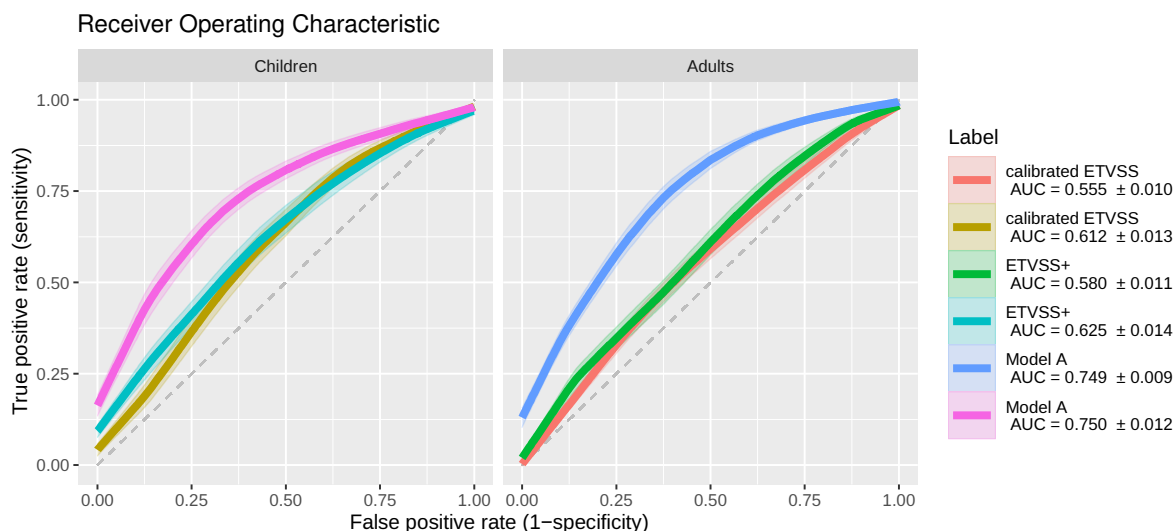


**2** Zur Adaptation des ETVSS an das Greifswalder Patientenkollektiv wurde ein weiteres Regressionsmodell entwickelt, welches die Variablen des ETVSS verwendet und durch die Altersgruppe „ $\geq 18$  Jahre“ erweitert wurde („**kalibrierter ETVSS**“).

**3** Weiterhin wurde mittels schrittweiser Parameterreduktion der „**ETVSS**<sup>+</sup>“ definiert, welcher den ETVSS um die Variablen „Sekundäreingriffe neben der ETV: EVD-/Shunt-/Rickham-Reservoir-Implantation bzw. -Explantation“ sowie „Dynamik der Symptomentwicklung“ ergänzt.

Die prädiktive Leistung von **Modell A**, **kalibriertem ETVSS** und **ETVSS**<sup>+</sup> wurde abschließend erneut mittels ROC-Analyse untersucht.

Für **Modell A** wurde eine AUC von  $0,750 \pm 0,012$  für die pädiatrische und  $0,749 \pm 0,009$  für die adulte Patientengruppe berechnet. Der **kalibrierte ETVSS** erreichte eine AUC von  $0,612 \pm 0,013$  für Patienten unter und  $0,555 \pm 0,010$  für Patienten über 18 Jahren. Für den **ETVSS**<sup>+</sup> wurde eine AUC von  $0,625 \pm 0,014$  für pädiatrische und  $0,580 \pm 0,011$  für adulte Patienten ermittelt. Das Alter des Patienten zum Operationszeitpunkt sowie die Ätiologie des Hydrozephalus stellten hierbei die wichtigsten Prädiktoren des Operationserfolges dar (*Odds Ratio*<sub>Kinder</sub> < 1 und *Odds Ratio*<sub>KO</sub> < 1).



**Abbildung 4.17: ROC-Kurve für Modell A, ETVSS (kalibriert) und ETVSS<sup>+</sup> (n = 305).**

Der **kalibrierte ETVSS** wurde für 305 Patienten mit bekanntem 6-Monats-Erfolg ermittelt und dessen prädiktive Leistung in der ROC-Analyse mit dem **ETVSS<sup>+</sup>** und **Modell A** verglichen. Die Abbildung zeigt die durchschnittliche ROC-Kurve der jeweiligen Modelle. Hierbei werden Kinder und Erwachsene getrennt voneinander betrachtet.

**Modell A**

Untersucht **demografische Daten und grundlegende klinische Merkmale**. Es werden das kategorisierte Alter, die Diagnose zum Zeitpunkt der ETV, die Dynamik der Symptomentwicklung, die Differenzierung zwischen Erst- und Rezidiveingriff sowie mögliche Sekundäreingriffe betrachtet.

AUC der ROC-Kurve (Kinder) = 0,750 ± 0,012

AUC der ROC-Kurve (Erwachsene) = 0,749 ± 0,009

**ETVSS, kalibriert**

Basierend auf **Alter, Ätiologie des Hydrozephalus** und Vorhandensein eines **früheren Shuntsystems**. Erweitert durch die Altersgruppe „≥ 18 Jahre“.

AUC der ROC-Kurve (Kinder) = 0,612 ± 0,013

AUC der ROC-Kurve (Erwachsene) = 0,555 ± 0,010

**ETVSS<sup>+</sup>**

Ergänzt den ETVSS um die Variablen **„Sekundäreingriffe neben der ETV: EVD-/Shunt-/Rickham-Reservoir-Implantation bzw. -Explantation“** sowie **„Dynamik der Symptomentwicklung“**.

AUC der ROC-Kurve (Kinder) = 0,625 ± 0,014

AUC der ROC-Kurve (Erwachsene) = 0,580 ± 0,011

Die folgende Tabelle 4.19 zeigt eine abschließende Übersicht der in die Regressionsanalyse eingeschlossenen Parameter.

Tabelle 4.19: Regressionsmodell für 305 Patienten.

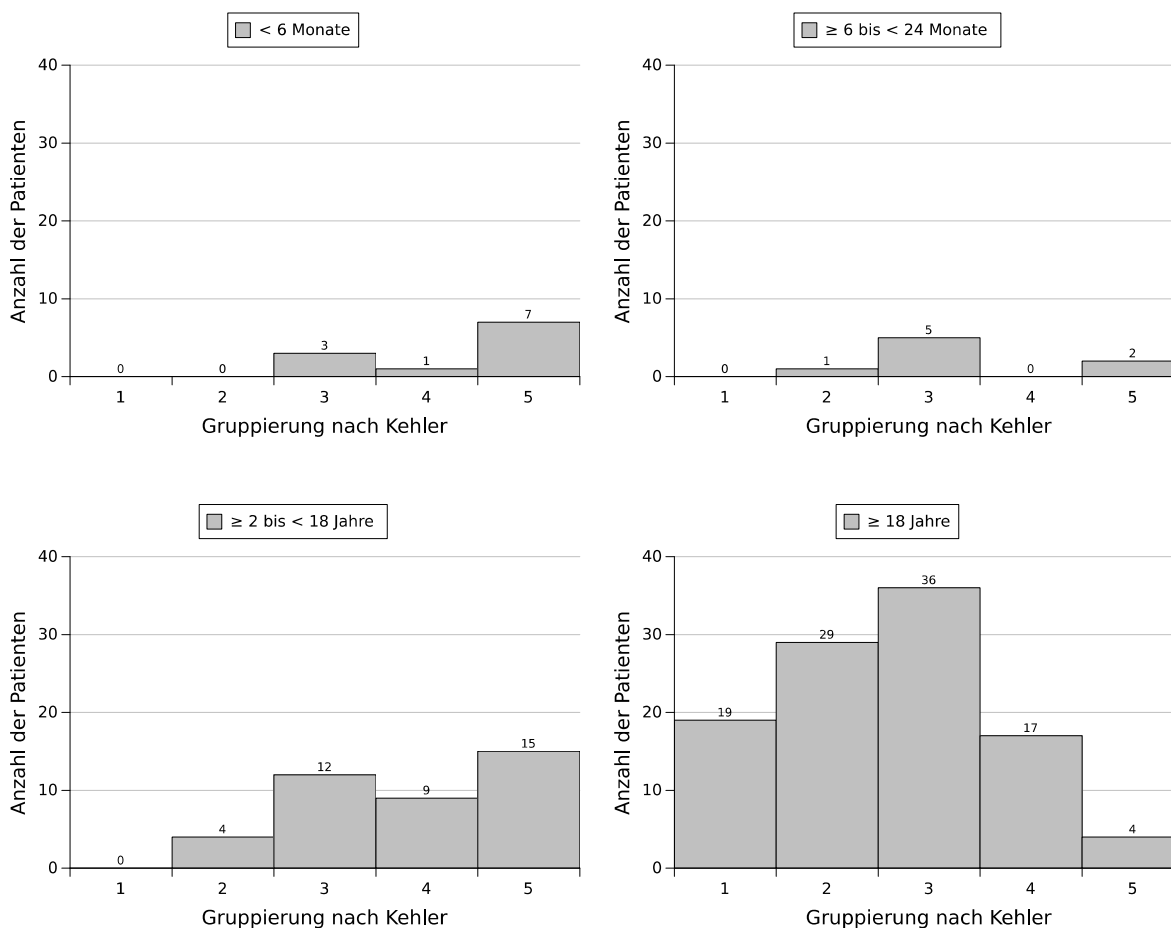
Merkmal		n-Zahl gesamt	n-Zahl <u>kein</u> Erfolg		
<b>Altersgruppe</b>	< 6 Monate	20	11		
	≥ 6 bis < 24 Monate	14	4		
	≥ 2 bis < 18 Jahre	66	18		
	≥ 18 Jahre	205	40		
<b>Geschlecht</b>	männlich	162	43		
	weiblich	143	30		
<b>Ätiologie</b>	<b>1</b> iNPH sekundär kommunizierend	14 12	6 9		
	<b>2</b> Aquäduktstenose, idiopathisch	73	8		
	<b>3</b> Aquäduktstenose, tumorbedingt	40	5		
	<b>4</b> Aquäduktstenose, posthämorrhagisch Aquäduktstenose, postentzündlich Aquäduktstenose, posttraumatisch	17 18 3	9 7 0		
		<b>5</b> EIVH Blockade <i>Foramen Magendii/Luschkae</i> Myelomeningozele IVH Raumforderung Schädelgrube, tumorbedingt Raumforderung Schädelgrube, idiopathisch Raumforderung Schädelgrube, blutungsbedingt Raumforderung Schädelgrube, aneurysmabedingt	7 11 3 19 72 10 5 1	0 2 2 8 16 0 1 0	
			<b>Vorherige Eingriffe</b>	nein ja	247 58

Tabelle 4.19: Regressionsmodell für 305 Patienten - Fortsetzung.

Merkmal		n-Zahl gesamt	n-Zahl kein Erfolg
<b>Sekundäreingriffe</b>			
<b>1</b>	nein	209	45
<b>2</b>	<b>Implantation</b> EVD/Rickham-Reservoir	21	10
<b>3</b>	<b>Explantation</b> EVD/Rickham-Reservoir/Shunt	16	9
<b>4</b>	<b>Endoskopie</b> Aquäduktoplastie	19	5
	Interventrikulostomie	3	2
	Septostomie	6	2
	Zystenfensterung/-resektion	4	1
<b>5</b>	<b>sonstige</b> Biopsie	36	7
	Tumorresektion	6	1
	Koagelentfernung	12	5
<b>Klinische Symptomatik</b>	akut	131	40
	chronisch	174	33

### 4.4.2 Erfolgseinteilung nach Kehler für 164 Patienten

Die Erfolgseinteilung nach Kehler wurde retrospektiv bei 164 Patienten untersucht. Die nachfolgende Abbildung zeigt deren Häufigkeitsverteilung in den jeweiligen Altersgruppen.



**Abbildung 4.18: Erfolgseinteilung nach Kehler (n = 164).**

Die Abbildung stellt die Häufigkeitsverteilung der Erfolgseinteilung nach Kehler in den einzelnen Altersgruppen dar.

Der Zusammenhang zwischen Erfolgseinteilung nach Kehler und 6-Monats-Erfolg wurde anschließend mittels des Fisher-Yates-Tests überprüft. In der vorliegenden Studie konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen beiden Merkmalen erfasst werden ( $p = 0,165$ ).

Die Tabelle 4.20 zeigt den Operationserfolg der ETV nach sechs Monaten postoperativ für die jeweiligen Gruppen nach Kehler.

Tabelle 4.20: Erfolgseinteilung nach Kehler und 6-Monats-Erfolg (n = 164, Fisher-Yates-Test p = 0,165)

Gruppe	n-Zahl (%) kein Erfolg	n-Zahl (%) Erfolg
1	1 (5,3)	18 (94,7)
2	7 (20,6)	27 (79,4)
3	7 (12,5)	49 (87,5)
4	3 (11,1)	24 (88,9)
5	8 (28,6)	20 (71,4)

Die Tabelle 4.21 gibt eine Übersicht über die in die Analyse eingeschlossenen Patienten.

Tabelle 4.21: Erfolgseinteilung nach Kehler für 164 Patienten.

Merkmalsname	Merkmalswert	n-Zahl gesamt	n-Zahl kein Erfolg	
Altersgruppe	< 6 Monate	11	5	
	≥ 6 bis < 24 Monate	8	1	
	≥ 2 bis < 18 Jahre	40	9	
	≥ 18 Jahre	105	11	
Geschlecht	männlich	90	14	
	weiblich	74	12	
Ätiologie	1	iNPH	8	2
		sekundär kommunizierend	5	3
	2	Aquäduktstenose, idiopathisch	54	7
		Aquäduktstenose, membranös <sup>1</sup>	25	6
		Aquäduktstenose, tumorbedingt	30	1

Tabelle 4.21: Erfolgseinteilung nach Kehler für 164 Patienten - Fortsetzung.

Merkmal		n-Zahl gesamt	n-Zahl <u>kein</u> Erfolg
	EIVH	6	0
	Blockade <i>Foramen Magendii/Luschkae</i>	6	2
	Raumforderung hintere Schädelgrube <sup>2</sup>	30	5
<hr/>			
<b>Vorherige Eingriffe</b>	nein	133	21
	ja	31	5
<hr/>			
<b>Sekundäreingriffe</b>			
<b>1</b>	nein	112	16
<b>2</b>	<b>Implantation</b> EVD/Rickham-Reservoir/Stent	12	5
<b>3</b>	<b>Explantation</b> EVD/Rickham-Reservoir/Shunt	6	3
<b>4</b>	<b>Endoskopie</b> Aquäduktoplastie	14	3
	Septostomie	3	1
	Interventrikulostomie	1	0
<b>5</b>	<b>sonstige</b> Zystenfensterung/-resektion	4	1
	Biopsie	23	2
	Tumorresektion	4	0
	Koagelentfernung	1	0
<hr/>			
<b>Klinische Symptomatik</b>	akut	59	15
	chronisch	105	11
<hr/>			
<b>Gruppierung nach Kehler</b>	1	19	1
	2	34	7
	3	56	7
	4	27	3
	5	28	8

<sup>1</sup> Membranöse Aquäduktstenose = posthämorrhagisch + postentzündlich + posttraumatisch

<sup>2</sup> Raumforderung der hinteren Schädelgrube = tumorbedingt + blutungsbedingt + infarktbedingt + aneurysmabedingt

# 5 Diskussion

Bei der ETV handelt es sich um die Operationsmethode der Wahl zur Behandlung eines obstruktiven Hydrozephalus [5, 61, 84, 100, 116]. Der Erfolg der ETV wird in der Literatur mit 55 bis 90 % angegeben [3, 11, 14, 28, 35, 38, 43, 57, 58, 61, 66, 74, 100, 110, 116, 119, 120]. Studien haben gezeigt, dass der Operationserfolg von Patientenmerkmalen wie Alter, Ätiologie des Hydrozephalus und früheren neurochirurgischen Eingriffen abhängig ist [13, 71, 82, 120]. Kulkarni *et al.* (2009) [71] entwickelten den ETVSS, um die 6-Monats-Erfolgsrate der ETV für Kinder mit Hydrozephalus vorhersagen zu können. Der ETVSS verwendet die oben genannten Patientenmerkmale und wurde in mehreren Studien für pädiatrische Patienten validiert [13, 27, 39, 79]. Eine adäquate Unterscheidungsfähigkeit des ETVSS für adulte Patienten konnte bisher allerdings nicht gezeigt werden [73]. Ein weiteres Bewertungssystem wurde durch Kehler *et al.* (2006) [65] definiert, welches die anzunehmende Erfolgsrate der ETV in Abhängigkeit von der präoperativen MRT und der Entwicklung der klinischen Symptomatik innerhalb der letzten zwölf Monate ermittelt. Primäres Ziel dieser Arbeit war neben der Validierung bestehender ETV-Erfolgs-Vorhersagemodelle in einer gemischten Studienpopulation (adulte und pädiatrische Patienten) die Untersuchung, ob intraoperativ entnommene Liquorbefunde eine positive Prädiktion auf den ETV-Erfolg besitzen.

## 5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit untersucht 408 ETV bei insgesamt 378 Patienten, welche über einen Zeitraum von 23 Jahren in der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Greifswald durchgeführt wurden. Der initiale Erfolg aller ETV lag nach sechs Monaten bei 76,9 %. Der Langzeiterfolg nach im Mittel 50 Monaten betrug 63,6 %. Komplikationen traten bei 13,5 % der durchgeführten ETV und bei 52 Patienten auf. Zwei Patienten verstarben infolge von perioperativen Komplikationen der ETV.

In der Kaplan-Meier-Analyse wurden als statistisch signifikante Einflussfaktoren auf den Erfolg das Alter zum Zeitpunkt der Operation, die Ätiologie des Hydrozephalus und das Vorhandensein eines vorherigen Shuntsystems erfasst ( $p \leq 0,05$ ).



Die mit Abstand besten Ergebnisse wurden hierbei für adulte Patienten ohne vorherige Shunt-Operation und mit einer idiopathischen bzw. tumorbedingten Aquäduktstenose oder obstruktiv-tumorösen Raumforderung der *Fossa cranii posterior* erzielt. Für die Liquorparameter Glukose, Laktat, Proteine sowie Leukozyten wurde ebenfalls eine statistisch signifikante Einflussnahme ermittelt ( $p \leq 0,05$ ): Demnach waren ein niedriger Glukose- bzw. ein hoher Laktat- oder Proteingehalt sowie eine große Anzahl an Leukozyten mit einer geringeren kumulativen Erfolgsrate verbunden. Gemäß des durchgeführten Kruskal-Wallis-*H*-Tests bestand eine zu erwartende Abhängigkeit von Anzahl an Leukozyten, Laktat- sowie Proteinwert und perioperativer Infektion ( $p \leq 0,05$ ). Eine Korrelation von Liquor und vorheriger Shunt- und/oder Tumoroperation wurde hingegen nicht erhalten ( $p > 0,05$ ).

In der logistischen Regressionsanalyse wurde für Modell A, welches den Einfluss demografischer Daten sowie grundlegender klinischer Merkmale auf den 6-Monats-Erfolg untersucht, eine adäquate Unterscheidungsfähigkeit ( $AUC = 0,752 \pm 0,007$ ) gezeigt. Die Hinzunahme von Bildgebungsvariablen (Modell B) und Liquorparametern (Modell C) konnte die Unterscheidungsfähigkeit jedoch nicht signifikant verbessern ( $AUC_{\text{Modell B}} = 0,788 \pm 0,010$  und  $AUC_{\text{Modell C}} = 0,769 \pm 0,013$ ).

Der ETVSS nach Kulkarni wurde für Patienten mit bekanntem 6-Monats-Erfolg berechnet und dessen Unterscheidungsfähigkeit mittels ROC-Analyse mit Modell A verglichen. Für Modell A wurde jeweils eine hinreichend akzeptable Unterscheidungsfähigkeit für pädiatrische und adulte Patienten ermittelt ( $AUC_{\text{Kinder}} = 0,807$  und  $AUC_{\text{Erwachsene}} = 0,764$ ). Der ETVSS erzielte mit einer AUC von 0,614 für Kinder bzw. 0,558 für Erwachsene eine mäßige bzw. unzureichende Unterscheidungsfähigkeit. Um den ETVSS an das vorliegende Patientenkollektiv zu adaptieren sowie eine Vergleichbarkeit unter den Erfolgs-Vorhersagemodellen zu erreichen, wurde der „kalibrierte ETVSS“ definiert, welcher den ETVSS um die Altersgruppe „ $\geq 18$  Jahre“ erweitert. Mittels schrittweiser Parameterreduktion wurde abschließend der „ETVSS<sup>+</sup>“ entwickelt, welcher den ETVSS um die Variablen „Sekundäreingriffe neben der ETV“ und „Symptomentwicklung“ ergänzt. Für den kalibrierten ETVSS wurde eine AUC von  $0,612 \pm 0,013$  für Patienten unter und  $0,555 \pm 0,010$  für Patienten über 18 Jahren ermittelt. Der ETVSS<sup>+</sup> erreichte eine AUC von  $0,625 \pm 0,014$  für die pädiatrische und  $0,580 \pm 0,011$  für die adulte Patientengruppe.

Gemäß Hosmer und Lemeshow (2000) [55] wurde für keines der beiden Modelle eine adäquate Unterscheidungsfähigkeit erhalten. Bei den Patientenmerkmalen „Alter zum Operationszeitpunkt“ ( $Odds\ Ratio_{\text{Kinder}} < 1$ ) und „Ätiologie des Hydrozephalus“ ( $Odds\ Ratio_{\text{KO}} < 1$ ) handelte es sich jedoch um die wichtigsten Vorhersageparameter des Operationserfolges, was im Wesentlichen mit dem ETVSS übereinstimmt.

## 5.2 Limitationen der Studie

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer retrospektiven, monozentrischen Studie, wobei sich der Untersuchungszeitraum über 23 Jahre erstreckt. 23 Jahre, in welchen sich die Auswahlkriterien bzw. Indikation für die Durchführung einer ETV, die operative Technik und Ausrüstung stetig weiterentwickelt haben. Und obwohl es sich um eine monozentrische Studie handelt, wurden die Operationen über die Zeit durch verschiedene Neurochirurgen vorgenommen. Eine unmittelbare Vergleichbarkeit der ETV ist somit nicht uneingeschränkt möglich. Zudem wird eine sogenannte Methodenverzerrung (*common method bias*) häufiger bei monozentrischen Studien beobachtet [50]. Diese entsteht immer dann, wenn Studienteilnehmer vermeintlich plausible Schlussfolgerungen aus den zu untersuchenden Sachverhalten ziehen und infolge dessen ihr Antwortverhalten entsprechend verändern [46].

Wesentliche Nachteile des retrospektiven Studiendesigns bestehen in einer begrenzten Stichprobengröße und oftmals unvollständigen Archivierung klinischer Aufzeichnungen sowie in einer fehlenden Randomisierung der Patientenselektion (*selection bias*, auch Stichprobenverzerrung). Letztere bedeutet, dass üblicherweise keine Patienten ausgewählt werden, bei denen nur eine geringe Aussicht auf einen Operationserfolg besteht [27, 82]. Zudem handelt es sich bei der vorliegenden Studie um ein äußerst heterogenes Patientenkollektiv, beispielsweise in Bezug auf Alter und Ätiologie, sodass für einige Diagnosegruppen nur wenige Patienten erfasst werden konnten.

Die Studiendaten wurden u. a. mittels Krankenakten, Akten der ambulanten Nachsorge, Operationsprotokollen und Bildgebungsberichten sowie über Telefongespräche mit den Patienten und deren Angehörigen erhoben. Aufgrund einer fehlenden standardisierten Datenerhebung sowie Verlaufsdokumentation war es trotz intensiver Recherchen bei acht Patienten nicht möglich, den weiteren Krankheitsverlauf zu evaluieren.

### 5.3 Einsatz und Grenzen der ETV

Die erste erfolgreiche ETV wurde 1923 von William Jason Mixer bei einem Säugling mit einem primär obstruktiven Hydrozephalus durchgeführt [23, 66, 89]. Trotz vielversprechender Ergebnisse wurde das Gebiet der Neuroendoskopie infolge der initial hohen Komplikations- und Mortalitätsrate, welche vornehmlich auf die begrenzte medizinisch-technische Ausstattung zurückzuführen war, zunächst jedoch zugunsten der Entwicklung liquorableitender Shuntsysteme wieder verlassen [3, 36, 117, 118]. Erst Ende der 1980er Jahre rückte das Konzept der minimalinvasiven Chirurgie mit der Entwicklung leistungsstarker Endoskope (Hopkins-Stablinsen-System, flexible Faserendoskope) sowie endoskopischer Arbeitsinstrumente (Laser, bipolare Elektroden und miniaturisierte Fass- und Biopsiezangen) in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses zurück. Gemäß Gaab und Schroeder (1997) [36] zählen zu den wesentlichen Vorteilen minimalinvasiver Operationstechniken beispielsweise die Minimierung der präparativen Schädigung des Hirnparenchyms, die Senkung des postoperativen Risikos für neurologische und psychische Störungen sowie die Verkürzung von Krankenhausaufenthalt und Dauer der Arbeitsunfähigkeit. Zusätzlich besteht die Möglichkeit einer Kombination mit computergestützten Neuronavigationssystemen. [28, 36]

Eine idiopathische Aquäduktstenose sowie obstruktiv-tumoröse Prozesse der *Fossa cranii posterior* stellen die häufigsten Indikationen für die Durchführung einer ETV dar [9, 116, 123]. Insbesondere für Patienten mit palliativem Behandlungskonzept wird die ETV als eine minimalinvasive Alternative zur Shunt-Implantation diskutiert [19, 58]. Wesentliche Vorteile der ETV sind dabei die mitunter kürzere postoperative Erholungszeit in Kombination mit der Möglichkeit eines zeitnahen Beginns einer adjuvanten Radiatio und/oder Chemotherapie [83]. Bei Patienten mit einem komplexen Behandlungsverlauf und frustraner CSF-Shunt-Therapie könne durch die ETV das Risiko für weitere Shunt-Dysfunktionen und nachfolgende Shunt-Revisionen gesenkt und im Idealfall eine Shunt-Unabhängigkeit erreicht werden [20, 59]. Die Durchführung einer ETV bei einem kommunizierenden Hydrozephalus wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. Verschiedene Studien legen jedoch nahe, dass durch die ETV eine Verbesserung der zerebralen Pulsatilität und Liquorflussdynamik erreicht werden kann [38, 49, 123].

In der Greifswalder Studie unterzogen sich 92,3 % aller Patienten einer ETV infolge eines obstruktiven Hydrozephalus. Die mit Abstand häufigsten Operationsindikationen bestanden hierbei ebenfalls in einer tumorbedingten Raumforderung der hinteren Schädelgrube (30,4 %) und einer idiopathischen (22,35 %) bzw. einer tumorbedingten (15,8 %) Aquäduktstenose. Bei lediglich 7,7 % aller Patienten wurde die ETV aufgrund eines kommunizierenden Hydrozephalus durchgeführt.

In der Literatur wird für den operativen Eingriff der ETV eine Komplikationsrate von 3 bis 20 % sowie eine Mortalität von bis zu 2 % angegeben. Die Komplikationsrate variiert dabei in Abhängigkeit von der eigentlichen Definition einer Komplikation sowie von der Größe der Studienpopulation. [17, 35, 43, 51, 57, 58, 73, 101, 116] Hader (2008) [48] sowie Isaacs *et al.* (2016) [57] berichten zudem über eine höhere Inzidenz perioperativer Komplikationen bei Patienten mit vorheriger Shunt-Dysfunktion.

In der vorliegenden Studie wurden eine Komplikationsrate von 13,5 % und eine Mortalität von 0,5 % beobachtet. Die beiden Komplikationen mit letalem Verlauf ereigneten sich 1993 und 1994 während der Etablierungsphase des operativen Verfahrens der ETV, sodass eine mögliche Korrelation zwischen Erfahrung des Operateurs und Mortalität angenommen werden kann [5, 35, 103]. Eine höhere Inzidenz perioperativer Komplikationen bei Patienten mit einer liquorableitenden Voroperation konnte nicht gezeigt werden.

Neben Wundinfektion und Meningitis zählen Blutung und Liquorfistel zu den häufigsten Komplikationen der ETV [35, 43, 58, 61, 100, 116]. Die Inzidenz perioperativer Blutungskomplikationen liegt zwischen 0,5 und 5 % [3, 28, 35, 43, 57, 58, 61, 100, 116, 119]. In der vorliegenden Studie wurden fünf intraoperative Blutungen (1,3 %) dokumentiert. Hierzu zählen zwei Randblutungen infolge der Erweiterung des neu geschaffenen Ventrikulostomas, eine venöse Blutung aus einer ependymalen Vene sowie zwei Blutungen ausgehend von einer Verletzung einer Perforatorarterie der *Arteria basilaris*. Bei Letzterer handelt es sich um eine schwerwiegende und mitunter lebensbedrohliche Komplikation, in deren Folge ein 63-jähriger Patient verstarb. [1, 5, 12, 66, 103] Bei einem Patienten (0,3 %) mit einem obstruktiv-tumorösen Hydrozephalus wurde postoperativ eine nicht-raumfordernde Blutung in den Tumor bei Zustand nach Biopsie beobachtet. Die Inzidenz einer postoperativen Meningitis infolge eines neurochirurgischen Eingriffs liegt zwischen 0,5 und 8 % [108].

Gemäß Srinivas (2011) [108] und Patir *et al.* (1992) [87] wird eine Meningitis u. a. durch eine bereits vorbestehende Infektion, eine Operationsdauer von mehr als vier Stunden oder durch eine postoperative Liquorfistel begünstigt.

In der Greifswalder Studie wurde bei 13 Patienten eine postoperative Meningitis dokumentiert. Ein 60-jähriger Patient verstarb infolge einer Multiorganinsuffizienz bei septisch-toxischem Syndrom mit Leptomeningitis, eitrig konfluierender Pneumonie und Splenitis. Ein ebenfalls 60-jähriger Patient, mit quantitativer Bewusstseinsstörung (Koma) bei einem blutungsbedingten Verschlusshydrozephalus, entwickelte neben einer postoperativen Meningitis eine Lungenarterienembolie, aufgrund derer er zwölf Tage nach der Operation verstarb. Die durchschnittliche Operationsdauer für Patienten mit postoperativer Meningitis lag bei 78 Minuten, mit minimal 40 und maximal 154 Minuten. Bei lediglich einem Patienten mit postoperativer Meningitis wurde die ETV wegen des Verdachts auf eine Shunt-Infektion mit postentzündlicher Septenbildung durchgeführt. Eine postoperative Liquorfistel wurde bei keinem der 13 Patienten beobachtet. Die Inzidenz für eine Liquorfistel nach ETV beträgt in der Literatur bis zu 6 % [3, 35, 38, 43, 58, 66, 100, 119]. In der vorliegenden Studie entwickelten 22 Patienten (5,8 %) eine postoperative Liquorfistel bzw. ein Liquorpolster und vier Patienten (1,1 %) zeigten ein postoperatives Hygrom. Hierbei bestand lediglich bei vier Patienten die Notwendigkeit einer operativen Therapie.

Zu den selteneren Komplikationen der ETV zählen transiente oder mitunter permanente Hirnnervenpareesen, insbesondere im Bereich der Okulomotorik, mnestiche Defizite, Krampfanfälle sowie endokrinologische Störungen wie ein zentraler Diabetes insipidus [5, 24, 28, 35, 43, 51, 58, 100]. Beim Eingehen mit dem Endoskop kann es zu Läsionen des Hypothalamus, Thalamus oder *Fornix cerebri* kommen [5, 44]. Hirnnervenpareesen können ebenfalls aus einer direkten Schädigung sowie aus einem Barotrauma, bedingt durch eine ungünstige Positionierung des Fogarty-Katheter-Ballons, resultieren. Ursächlich kann zudem eine nervale Reizung infolge einer Blutungskomplikation sein [5, 24].

In der Greifswalder Studie wurden zwei Pareesen des *Nervus oculomotorius* sowie eine des *Nervus trochlearis* beobachtet. Zwei Patienten entwickelten einen Diabetes insipidus. Bei drei Patienten wurde eine klinisch asymptotische Fornixläsion dokumentiert. Ein Patient zeigte postoperativ Symptome eines Herniationssyndroms, bestehend aus einer transienten Vigilanzstörung und einer permanenten kognitiven Beeinträchtigung.

Abschließend betrachtet, sind Komplikations- und Mortalitätsrate der vorliegenden Studie mit den Angaben aus der Literatur vereinbar.

## 5.4 Operationserfolg der ETV

Wie bereits erwähnt, liegt die Erfolgsrate der ETV zwischen 55 und 90 % [3, 11, 14, 28, 35, 38, 43, 57, 58, 61, 66, 74, 100, 110, 116, 119, 120]. Unter Berücksichtigung des Studiendesigns variiert der Operationserfolg in Abhängigkeit von der Erfolgsdefinition, der Studienpopulation sowie dem Zeitpunkt der Erfolgsbetrachtung [3, 13, 24, 35, 39, 61, 62, 68, 71, 73, 82, 92, 100, 101, 103, 116, 120].

In der vorliegenden Arbeit wurde der Operationserfolg anhand konventioneller (Versterben infolge perioperativer Komplikationen der ETV, Rezidiveingriff bzw. postoperative Shunt-Unabhängigkeit „ja/nein“) sowie individueller Kriterien (Regredienz der klinischen Symptomatik „ja/nein“ bzw. „Sekundäres Therapieversagen“ „ja/nein“) bewertet. Bei Patienten mit einer malignen Grunderkrankung und palliativem Behandlungskonzept wurde die ETV als Erfolg betrachtet, wenn eine Verbesserung der klinischen Beschwerdesymptomatik bzw. der Lebensqualität eintrat, auch wenn diese nur für einen kurzen Nachbeobachtungszeitraum erfasst werden konnte [83]. Hierbei muss kritisch bemerkt werden, dass eine postoperative Shunt-Unabhängigkeit und/oder regrediente klinische Beschwerdesymptomatik möglicherweise nicht uneingeschränkt als Erfolgskriterien geeignet sind [28]. Gemäß Beems und Grotenhuis [10] bedeutet eine spätere Shunt-Implantation kein unmittelbares Versagen der ETV. So könne durch die ETV beispielsweise das Risiko für Shunt-Dysfunktionen und nachfolgende Shunt-Revisionen gesenkt werden [20, 59]. Und obwohl eine Regredienz der klinischen Beschwerdesymptomatik zumeist unmittelbar postoperativ auftritt, konnte in bisherigen Studien noch nicht abschließend geklärt werden, bis zu welchem Zeitpunkt die ETV ihre größtmögliche Wirksamkeit erreicht hat [83].

Die vorliegende Arbeit betrachtet eine große Studienpopulation mit einer vergleichsweise langen Nachbeobachtungszeit und erlaubt den direkten Vergleich von initialem Erfolg und Langzeiterfolg. Bisher existieren nur wenige vergleichbare Studien mit einer gemischten Studienpopulation und einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von mehr als sechs Jahren [61, 110, 116].

Der verhältnismäßig hohe Anteil von Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von weniger als sechs Monaten ist durch die große Anzahl maligner Grunderkrankungen begründbar. Der überwiegende Teil aller ETV-Versager ereignet sich innerhalb der ersten sechs bis zwölf Monate nach der Operation [53, 57, 72, 74, 86, 100, 116]. Gemäß Isaacs *et al.* (2016) [57] zeigen Patienten, welche aufgrund eines dysfunktionalen Shunts operiert wurden, ein verlängertes Zeitintervall bis zum Versagen der ETV. In der Literatur werden verschiedene Theorien hinsichtlich früher ETV-Versager diskutiert. Zu den möglichen Ursachen zählt eine unzureichende Größe des geschaffenen Ventrikulostomas [51, 61]. Weiterhin kann eine Störung der Liquorresorption bei einem faktisch funktionierendem Ventrikulostoma, beispielsweise infolge einer verzögerten zerebralen Adaptation [28, 77] oder erhöhten Proteinkonzentration [121], ursächlich sein. Intraoperative Blutungsereignisse [35, 51, 61, 116], erhöhte Protein- und Fibrinogenkonzentrationen im Liquor [51, 61] sowie perioperative Infektionen [35, 51, 61, 116] können zu einer überschießenden Narbenbildung bzw. zur Ausbildung arachnoidaler Membranen in den präpontinen Zisternen und somit zu einem sekundären Verschluss des Stomas führen [116]. Dieser kann ebenso durch einen raschen Tumorprogress verursacht werden [61, 116].

In der Greifswalder Studie wurden 63,4 % aller ETV-Versager innerhalb der ersten sechs Monate postoperativ beobachtet. Der initiale Operationserfolg nach sechs Monaten lag bei 76,9 %; der Langzeiterfolg nach im Mittel 50 Monaten betrug 63,6 %. Für insgesamt 15 Patienten mit obstruktivem Hydrozephalus (Erwachsene mit  $n = 10$ , Kinder mit  $n = 5$ ) wurde ein sekundäres Therapieversagen der ETV nach mehreren Jahren ( $\geq 4$  Jahre) erfasst: Bei drei Patienten zeigte sich das Ventrikulostoma membranös verschlossen, wobei bei einem Patienten eine persistierende Lilliequist'sche Membran ursächlich war. Bei zwei Patienten wurde der Stomieverschluss infolge einer subarachnoidalen bzw. einer tumorassoziierten Blutung beobachtet. Bei einem Patienten kam es durch den alleinigen Tumorprogress zu einer Verlegung des Ventrikulostomas mit konsekutivem Liquoraufstau. Bei zwei Patienten wurde ein sekundäres Versagen der ETV infolge einer Rezidiv-Tumorresektion mit Nachblutung und Ventrikeleinbruch bzw. postoperativem Liquorpolster dokumentiert. Bei vier Patienten wurde eine malresorptive Komponente als mögliche Ursache für das Versagen der ETV nach mehr als vier Jahren angenommen. Bei drei Patienten konnte keine unmittelbare Ursache des Versagens ermittelt werden.

Das längste Zeitintervall zwischen ETV und Rezidiveingriff lag bei 132 Monaten für adulte und bei 114 Monaten für pädiatrische Patienten. Im Mittel erfolgte der Rezidiveingriff nach 87 Monaten.

Obwohl sich die Mehrheit aller ETV-Versager innerhalb der ersten zwölf Monate nach der Operation ereignet, erfordert die Eventualität eines verzögerten Ausfalls der ETV eine kontinuierliche Nachsorge, um ein sekundäres Therapieversagen rechtzeitig erkennen und eine adäquate Behandlung einleiten zu können. ETV-Versager nach mehreren Monaten bzw. Jahren sind neben einem sekundären Verschluss des Ventrikulostomas vermutlich auf eine erhöhte transependymale Absorption zurückzuführen, wobei die genaue Ursache verzögerter ETV-Versager bisher noch nicht hinreichend geklärt werden konnte [113].

## 5.5 Einflussfaktoren auf den Erfolg der ETV

Frühere Studien haben gezeigt, dass der Erfolg der ETV maßgeblich von Patienteneigenschaften wie Alter und Ätiologie des Hydrozephalus beeinflusst wird [3, 13, 24, 34, 35, 39, 62, 66, 92, 100, 116]. So zeigen Kinder unter sechs Monaten im Vergleich zu älteren Patienten ein signifikant höheres Risiko für ein ETV-Versagen [24, 35, 61, 100, 116]. In der Literatur werden verschiedene Erklärungen für den sogenannten „Alterseffekt“ diskutiert. Es wird angenommen, dass Kinder unter sechs Monaten aufgrund einer Unreife der *Granulationes arachnoidales* in Kombination mit einem höheren Druckgradienten zwischen dem subarachnoidalen Raum und den *Sinus durae matris* eine verminderte Fähigkeit zur Liquorresorption besitzen. [35, 61, 100] Zudem wird vermutet, dass eine mögliche Neigung zur Ausbildung arachnoidaler Membranen besteht [100].

Auch in der vorliegenden Studie konnte eine statistisch signifikante Korrelation von Patientenalter und Operationserfolg erfasst werden ( $p \leq 0,05$ ). Die kumulative Erfolgsrate nach 18 Monaten postoperativ belief sich auf 40 % bei Kindern unter sechs Monaten; 40,8 % bei Kindern zwischen sechs und 24 Monaten; 65,1 % bei Kindern zwischen zwei und 18 Jahren und 76,6 % bei Erwachsenen über 18 Jahren.

Bezug nehmend auf die Ätiologie des Hydrozephalus werden für Patienten mit einem obstruktiv-tumorösen Prozess der *Fossa cranii posterior* oder einer idiopathischen Aquäduktstenose die höchsten Erfolgsraten erzielt [3, 24, 35, 73, 39, 92, 100, 101, 103].



Patienten mit einer posthämorrhagischen [35, 73, 100, 116] bzw. postentzündlichen Genese [25, 35, 73, 100, 116] weisen hingegen deutlich niedrigere Erfolgsraten auf. Für den kommunizierenden Hydrozephalus wird eine Erfolgsrate der ETV zwischen 20 und 70 % angenommen [38, 49, 114, 115]. Nach Gangemi *et al.* (2008) [38] können über die ETV der pulsatile Stress sowie die Ventrikelweite reduziert und darüber die intrakranielle Compliance erhöht werden, was im Wesentlichen dem Prinzip eines CSF-Shunt-Verfahrens entspricht. Gemäß Tudor *et al.* (2015) [114] konnte für den kommunizierenden Hydrozephalus jedoch bisher keine eindeutige Vergleichbarkeit von ETV und CSF-Shunt-Therapie erfasst werden. Patienten mit einer akuten intrakraniellen Drucksteigerung zeigen indes bessere postoperative Ergebnisse hinsichtlich kognitiver und funktioneller Leistungsfähigkeit als Patienten mit einer chronischen Dynamik der Erkrankung [40, 100, 101]. Bei Letzteren kommt es vermutlich infolge der chronischen intrakraniellen Drucksteigerung zu einer permanenten Schädigung des periventrikulären Parenchyms und darüber zu einer verminderten Compliance [40, 83].

In der Greifswalder Studie konnte ebenfalls eine statistisch signifikante Einflussnahme der Ätiologie des Hydrozephalus auf den Operationserfolg (Nachbeobachtungszeit 18 Monate) gezeigt werden ( $p \leq 0,05$ ). Patienten mit idiopathischer Aquäduktstenose besaßen mit 86,9 % demnach die höchste Erfolgsrate, gefolgt von einer tumorbedingten Aquäduktstenose mit 82,2 %. Bei Patienten mit einem obstruktiv-tumorösen Prozess der hinteren Schädelgrube wurde eine Erfolgsrate von 77,7 % beobachtet. Patienten mit einer membranösen Aquäduktstenose infolge einer posthämorrhagischen bzw. postentzündlichen Genese zeigten eine Erfolgsrate von 42,7 %. Bei Patienten mit einem kommunizierenden Hydrozephalus wurde eine Erfolgsrate von 27,6 % dokumentiert. Für die Dynamik der Symptomentwicklung konnte jedoch kein signifikanter Unterschied der Erfolgsrate festgestellt werden ( $p > 0,05$ ). Eine mögliche Erklärung besteht in einer mitunter unterschiedlich gewählten Definition eines akuten bzw. chronischen Hydrozephalus. In der vorliegenden Studie wurde in Bezug auf die Symptomentwicklung ein Zeitintervall von „30 Tagen“ als wesentliches Unterscheidungsmerkmal zwischen beiden Verlaufsformen angenommen. Andere Studien, wie von Fukuhara *et al.* (2001) [33], definieren einen chronischen Hydrozephalus ab einer Symptombdauer von mehr als sechs Monaten.

Der Einfluss vorheriger Shunt-Implantationen/-Revisionen auf den Operationserfolg hingegen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Gemäß Vulcu *et al.* (2015) [116] können Shunt-Operationen u. a. zu einer Verdickung des Bodens des III. Ventrikels, zur Ausbildung von „Schlitzventrikeln“ oder Gewebsdefekten nach Katheterentfernung führen, worüber möglicherweise perioperative Komplikationen und/oder Versagen der ETV begünstigt werden. [3, 24, 35, 53, 74, 101, 119] In anderen Arbeiten wurde wiederum kein signifikanter Einfluss liquorableitender Voroperationen auf den Operationserfolg beobachtet [39, 61, 73]. In der vorliegenden Studie konnte eine statistisch signifikante Korrelation von vorheriger Shunt-Implantation/-Revision und Operationserfolg erfasst werden ( $p \leq 0,05$ ). Die kumulative Erfolgsrate nach 18 Monaten postoperativ lag bei Patienten ohne vorhergehende CSF-Shunt-Therapie bei 72,7 % und bei Patienten mit einer solchen bei 57,3 %. Darüber hinaus zeigten Patienten mit liquorableitender Voroperation und kommunizierendem Hydrozephalus ein deutlich höheres Risiko für ein ETV-Versagen als Patienten mit positiver Shunt-Anamnese und Verschlusshydrozephalus.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind somit mit der bisherigen Literatur vereinbar (siehe Tabelle 5.1).

**Tabelle 5.1: Ergebnisse der ETV in der Literatur.** Von 1990 bis 2000 erfolgte die Studienauswahl nach rein historischen Aspekten. Nach 2000 wurden ausschließlich Studien mit mehr als 100 Probanden betrachtet.

Studie	Design	Patienten	Alter n-Zahl	Ätiologie n-Zahl	Komplikationen n-Zahl	Nachbeobachtungszeit	Erfolg %	Statistik		
<b>Jones et al., 1990 [59]</b>	retrospektiv (1979 – 1988)	24	Ø 8,4 a (1 m – 17 a)	Aquäduktstenose Tumoren Myelomeningozele andere	11 5 5 3	Bhtung, intra-/postoperativ Wundinfektion Hemiparese Ataxie Vigilanzminderung	1 1 1 1 1	Ø 36,8 m (-)	50	Deskriptive Statistik
<b>Jones et al., 1994 [60]</b>	retrospektiv (1979 – 1993)	90	Ø - (-)	Aquäduktstenose Tumoren Myelomeningozele andere	14 18 20 38	Bhtung, intra-/postoperativ Ventrikulitis Wundinfektion Hemiparese	1 1 1 2	Ø - (-)	56,8	Deskriptive Statistik
<b>Teo et al., 1996 [111]</b>	retrospektiv (1978 – 1995)	69	Ø 11 a (7 d – 32 a)	Myelomeningozele Vorherige Shunt-Operation ja nein	69 55 14	Hypothalamische Dysfunktion	2	Ø 32 m (12 – 204 m)	72	Lineare Regression
<b>Goumnerova et al., 1997 [42]</b>	retrospektiv (1963 – 1996)	23	Ø 8,5 a (1 d – 36 a)	Aquäduktstenose Tumoren andere	12 7 4	gesteigerter Appetit, vermehrtes Durstgefühl vertikale Blickparese, Hemiparese	1 1	Ø 17 m (7 – 44 m)	73	Deskriptive Statistik
<b>Brockmeyer et al., 1998 [15]</b>	retrospektiv (1992 – 1996)	97	Ø 8,1 a (-)	Aquäduktstenose Tumoren Myelomeningozele andere	19 19 24 35	Bhtung, intraoperativ Ventrikulitis Herniationsyndrom Hemiparese	1 2 1 1	Ø 24,2 m (15 – 69 m)	49	Deskriptive Statistik
<b>Buxton et al., 1998 [18]</b>	retrospektiv (1994 – 1997)	27	Ø 3,5 m (1 w – 10 m)	Aquäduktstenose Bhtung Infektion andere	4 8 2 13	Bhtung, intraoperativ Bhtung, postoperativ, Ventrikulitis Liquorffistel/-polster	1 1 1 2	Ø - (6 – 42 m)	23	Deskriptive Statistik
<b>Cinalli et al., 1999 [21]</b>	retrospektiv (1973 – 1997)	213	Ø - (1 m – 18 a)	Aquäduktstenose Tumoren Infektion andere	126 42 23 22	verstorben	3	Ø 45,5 m (4 d – 204 m)	72	Kaplan-Meier-Analyse

Tabelle 5.2: Ergebnisse der ETV in der Literatur - Fortsetzung.

Studie	Design	Patienten	Alter n-Zahl	Ätiologie n-Zahl	Komplikationen n-Zahl	Nachbeobach- tungszeit	Erfolg %	Statistik
<b>Gangemi et al., 1999 [37]</b>	retrospektiv (1993 – 1997)	125	ø 31 a (7 d – 81 a)	Aquäduktstenose	Blutung, postoperativ	ø 28 m (12 – 54 m)	86,4	Deskriptive Statistik
				Tumoren	Infektion			
<b>Hopf et al., 1999 [54]</b>	retrospektiv (-)	95	ø 36 a (3 w – 77 a)	Aquäduktstenose	Blutung, intra-/postoperativ	ø – (-)	76	Deskriptive Statistik
				Tumoren	Infektion			
<b>Fukuhara et al., 2000 [34]</b>	retrospektiv (1993 – 1998)	89	ø 30,3 a (8 m – 78,2 a)	Aquäduktstenose	Blutung, postoperativ	ø 72 m (-)	72	Kaplan–Meier–Analyse Cox–Regression
				andere	Asystolie, intraoperativ Pneumonie Gedächtnisstörung			
<b>Schroeder et al., 2002 [103]</b>	retrospektiv (1993 – 2001)	193	ø 39 a (1 m – 85 a)	Aquäduktstenose	verstorben	ø 9 m (1 – 62 m)	66	Deskriptive Statistik
				Tumoren	Blutung, intraoperativ			
<b>Siomin et al., 2002 [106]</b>	retrospektiv (1993 – 2000)	101	ø 6,9 a (1 d – 65 a)	Blutung	Blutung, intraoperativ	ø 22,4 m (7,2 – 120 m)	57,4	Deskriptive Statistik
				Infektion	Blutung, postoperativ			
				Blutung, Infektion	Meningitis Ataxie			
			< 15 a		Arrhythmie, intraoperativ			
			> 15 a		ETV–Abbruch			

Tabelle 5.3: Ergebnisse der ETV in der Literatur - Fortsetzung

Studie	Design	Patienten	Alter n-Zahl	Ätiologie n-Zahl	Komplikationen n-Zahl	Nachbeobach- tungszeit	Erfolg %	Statistik
<b>Kadrian et al., 2005 [61]</b>	retrospektiv (1979 – 2001)	203	Ø – (2 d – 78 a)	Aquäduktstenose Tumoren	1 verstorben	270 m	<i>early</i>	Kaplan–Meier–Analyse Logistische Regression
			< 1 m 1 < 6 m 2 < 15 a 15 < 18 a > 18 a	Blutung/Infektion Myelomeningozele andere	5 9 1 1	(–)	89	
<b>Dusick et al., 2008 [28]</b>	retrospektiv (1995 – 2006)	108	Ø 48 a (17 – 88 a)	Aquäduktstenose Tumoren andere	2 2 1	Ø 8 m (0 – 95 m)	77	Kaplan–Meier–Analyse Cox–Regression
			17 21 23 44 42	Blutung/Infektion Myelomeningozele andere	1 1 1 1 1	Blutung, intraoperativ Meningitis Hemiparese Thalamus-Läsion Krampfanfall Lungenarterienembolie Phlebothrombose Bradykardie, intraoperativ Maligne Hypertonie Heparin-induzierte Thrombozytopenie		
<b>Gaugemi et al., 2008 [38]</b>	retrospektiv (1994 – 2004)	110	Ø 67 a (51 – 83 a)	iNPH	4 1 2	Ø 78 m (24 – 144 m)	69	Kaplan–Meier–Analyse
			129	primär Tumoren Blutung LOVA andere	3 2 2 2 3	Blutung, postoperativ Infektion Liquorffistel/-polster		
<b>Jenkinson et al., 2009 [58]</b>	retrospektiv (1998 – 2006)	190	primär Ø 43 a (16 – 79 a)	primär Aquäduktstenose Tumoren Blutung	3 2 2 2	primär Ø 36 m (1 – 96 m)	78 (gesamt) 83 (primär) 67 (sekundär)	Kaplan–Meier–Analyse
			61	sekundär Ø 34 a (16 – 70 a)	Shunt-Infektion Shunt-Dysfunktion	2 2	transiente Hirnveneparese ETV-Abbruch	
<b>Kulkarni et al., 2009 [71]</b>	retrospektiv (1989 – 2006)	618	Ø – (–)	Aquäduktstenose Tumoren Blutung	–	6 m (–)	67	Kaplan–Meier–Analyse Logistische Regression
			< 1 m 1 < 6 m 6 < 12 m 1 < 10 a > 10 a	Myelomeningozele andere	22 38 102	39 90 49 255 185		

Tabelle 5.4: Ergebnisse der ETV in der Literatur - Fortsetzung

Studie	Design	Patienten	Alter n-Zahl	Ätiologie n-Zahl	Komplikationen n-Zahl	Nachbeobach- tungszeit	Erfolg %	Statistik
Sacko <i>et al.</i> , 2010 [100]	retrospektiv (1999 – 2007)	350	ø 35 a (2 d – 88 a)	Aquäduktstenose Tumoren Blutung Infektion iNPH andere	64 185 47 3 23 28	1 6 8 6 11 4	ø 47 m (6 – 106 m)	68,5 Kaplan-Meier-Analyse Cox-Regression
			< 6 m 6 < 24 m 2 < 18 a > 18 a	22 38 105 185	2 3 23 28	22 3 23 28	2 3 23 28	2 3 23 28
Warf <i>et al.</i> , 2010 [120]	prospektiv (2001 – 2007)	403	ø – (–)	Infektion Myelomeningozele andere	282 61 110	–	36 m (–)	57 Kaplan-Meier-Analyse Cox-Regression
			< 6 m 6 < 12 m > 12 m	265 81 57	–	–	–	–
Furlanetti <i>et al.</i> , 2012 [35]	retrospektiv (2000 – 2010)	114	ø 6 a (11 d – 18 a)	Aquäduktstenose Tumoren Blutung Infektion andere	33 33 5 3 40	2 6 2 3 3	ø 65 m (10 – 108 m)	80 Kaplan-Meier-Analyse Logistische Regression
			< 6 m 6 < 12 m > 12 m	12 17 85	2 2 3	2 2 3	2 2 3	2 2 3
Ali <i>et al.</i> , 2013 [3]	prospektiv (2010 – 2011)	155	ø 15 a (6 m – 60 a)	Aquäduktstenose Tumoren Blutung Infektion andere	37 105 2 3 8	3 1 2 8 2	12 m (–)	71 Deskriptive Statistik
			< 6 m 6 < 24 m 2 < 18 a > 18 a	4 4 21 84	2 2 3 2	2 2 3 2	2 2 3 2	2 2 3 2
Vuku <i>et al.</i> , 2015 [116]	retrospektiv (1993 – 1999)	113	ø 35 a (8 d – 77 a)	Aquäduktstenose Tumoren Blutung/Infektion andere	40 35 15 23	4 1 1 1	ø 84 m (4 – 192 m)	ø 71 82 78 Kaplan-Meier-Analyse
			< 6 m 6 < 24 m 2 < 18 a > 18 a	4 4 21 84	1 1 1 1	1 1 1 1	1 1 1 1	1 1 1 1
Grand <i>et al.</i> , 2016 [43]	retrospektiv (2000 – 2014)	243	ø 51 a (17 – 88 a)	Aquäduktstenose Tumoren Blutung Kommunizierender Hydrozephalus Shunt-Dysfunktion andere	56 42 20 94 23 8	6 1 1 1 3 1	ø 72 m (7 – 174 m)	73 Kaplan-Meier-Analyse
			< 6 m 6 < 24 m 2 < 18 a > 18 a	–	–	–	–	–

Tabelle 5.5: Ergebnisse der ETV in der Literatur - Fortsetzung

Studie	Design	Patienten	Alter n-Zahl	Ätiologie n-Zahl	Komplikationen n-Zahl	Nachbeobach- tungszeit	Erfolg %	Statistik
Isaacs <i>et al.</i> , 2016 [57]	retrospektiv (1994 – 2014)	163	Ø 47 a (18 – 83 a)	Aquäduktstenose	Blutung, postoperativ	Ø 99 m	87 (primär) 65 (sekundär)	Kaplan-Meier-Analyse Logistische Regression
				113	2	(0 – 230 m)		
Khan <i>et al.</i> , 2016 [66]	prospektiv (2005 – 2013)	120	Ø 36 a (-)	Tumoren	Meningitis	Ø 8 m (-)	89	Deskriptive Statistik
				67	4			
Lam <i>et al.</i> , 2016 [74]	retrospektiv (2003 – 2011)	525	Ø 46 a (18 – 86 a)	Blutung	Gedächtnisstörung	Ø 26 m (6 – 101 m)	75	Kaplan-Meier-Analyse Cox-Regression
				83	1			
Waqar <i>et al.</i> , 2016 [119]	retrospektiv (1998 – 2006)	190	Ø 43 a (16 – 79 a)	Myelomeningeozele	transiente Hirnnervenparese	Ø 112 m (1 – 190 m)	83 (primär) 67 (sekundär)	Kaplan-Meier-Analyse Cox-Regression
				7	2			
Beurjat <i>et al.</i> , 2017 [11]	retrospektiv (1985 – 1995)	280	Ø 6 a (1 m – 17 a)	andere	Gewichtszunahme	Ø 52 m (-)	73	Kaplan-Meier-Analyse Cox-Regression
				8	2			
Breiner <i>et al.</i> , 2017 [14]	retrospektiv (1998 – 2015)	717	primär Ø 5 a (-) sekundär Ø 6 a (-) < 1 m 44 1 < 6 m 125 6 < 12 m 64 1 < 10 a 261 > 10 a 223	Aquäduktstenose	Blutung, intraoperativ	Ø 31 m (-)	68	Kaplan-Meier-Analyse Cox-Regression
				142	4			
				Tumoren	Liquorffistel/-polster	Ø 15 m (-)		
				276	4			
				Blutung	Augenmotilitätsstörung			
				50	1			
				Infektion	–			
				21	–			
				Myelomeningeozele	–			
				45	–			
				andere	–			
				183	–			

d...Tag // w...Woche // m...Monat // a...Jahr // n-Zahl...Anzahl // Ø...im Mittel

### 5.5.1 ETVSS nach Kulkarni

Der von Kulkarni *et al.* (2009) [71] entwickelte ETVSS, basierend auf den Patientenmerkmalen „Alter zum Zeitpunkt der Operation, Ätiologie des Hydrozephalus und Vorhandensein eines vorherigen Shuntsystems“, wurde in verschiedenen Studien für pädiatrische Patienten validiert [13, 27, 35, 39, 53, 73, 79, 82, 119]. Mit einer AUC von 0,74 [95 %, CI 0,65–0,83] gelang Naftel *et al.* (2011) [82] die erste externe Validierung des ETVSS. Durnford *et al.* (2011) [27] untersuchten die prädiktive Leistung des ETVSS nach sechs und 36 Monaten postoperativ mittels Kaplan-Meier-Analyse und ungepaartem t-Test (Testverfahren, welches die Nullhypothese  $H_0$  prüft, dass  $k$  ( $k = 2$ ) unabhängige Stichproben kontinuierlicher, annähernd normalverteilter Variablen aus derselben Grundgesamtheit stammen [52]). Durnford *et al.* konnten hierbei zeigen, dass der ETVSS für die Prädiktion des langfristigen Operationserfolges geeignet ist ( $p = 0,001$ ). Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen Furlanetti *et al.* (2012) [35], welche die Korrelation von ETVSS und Langzeiterfolg (nach im Mittel 65 Monaten) gleichermaßen mittels Kaplan-Meier-Analyse untersuchten (Log-Rang-Test  $p = 0,001$ ). Breimer *et al.* (2013) [13] analysierten die prädiktive Leistung des ETVSS hinsichtlich des 6- und 36-Monats-Erfolges mittels Hosmer-Lemeshow-Test (Testverfahren zur Beurteilung der Anpassungsgüte logistischer Regressionsmodelle [55]) und AUC-Analyse. Breimer *et al.* kamen zu dem Ergebnis, dass der ETVSS insbesondere für die Prädiktion des kurzfristigen Operationserfolges geeignet ist ( $AUC_{6 \text{ Monate}} = 0,82$  [95 %, CI 0,71–0,92] und  $AUC_{36 \text{ Monate}} = 0,73$  [95%, CI 0,62–0,84]). Hong *et al.* (2018) [53] konnten mittels Kaplan-Meier-Analyse eine positive Prädiktion des ETVSS sowohl für den 6-Monats- als auch für den Langzeiterfolg (nach im Mittel 120 Monaten) zeigen (Log-Rang-Test  $p = 0,002$ ).

Eine vergleichbare prädiktive Leistungsfähigkeit des ETVSS in einer adulten bzw. gemischten Studienpopulation konnte bisher jedoch nicht erfasst werden. Labidi *et al.* (2015) [73] untersuchten die prädiktive Leistung des ETVSS für den 6-Monats-Erfolg in einer gemischten Population mittels AUC-Analyse. Mit einer AUC von 0,61 [95 %, CI 0,52–0,71] wurde hierbei keine ausreichende Unterscheidungsfähigkeit des ETVSS erreicht. Auch Waqar *et al.* (2016) [119] konnten mittels Kaplan-Meier-Analyse keine signifikante Korrelation von ETVSS und Langzeiterfolg (nach im Mittel 112 Monaten) in einer adulten Studienpopulation zeigen (Log-Rang-Test  $p = 0,784$ ).



In dieser Arbeit wurde der ETVSS nach Kulkarni für 305 Patienten mit bekanntem 6-Monats-Erfolg berechnet und dessen Unterscheidungsfähigkeit mittels ROC-Analyse untersucht. Mit einer AUC von 0,614 für Patienten unter und 0,558 für Patienten über 18 Jahren konnte keine adäquate Unterscheidungsfähigkeit des ETVSS in einer gemischten Studienpopulation gezeigt werden ( $AUC < 0,7$ ).

Eine mögliche Erklärung für die unzureichende Unterscheidungsfähigkeit des ETVSS in einer gemischten Studienpopulation besteht mitunter in einem altersbedingten Variabilitätsverlust [73]. Die Variabilität des ETVSS beruht im Wesentlichen auf dem Patientenalter, wobei 28 % der Patienten der ursprünglichen Studie jünger als zwölf Monate waren [71, 73]. Ist der Patient jedoch älter als zehn Jahre, so werden mehr als die Hälfte der im ETVSS zu vergebenden Punkte allein durch das Alter erreicht [57].

Um den beschriebenen altersbedingten Variabilitätsverlust auszugleichen und eine Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Erfolgs-Vorhersagemodellen zu ermöglichen, wurde der „kalibrierte ETVSS“ definiert, welcher den ETVSS um die Altersgruppe „ $\geq 18$  Jahre“ erweitert. Zudem wurde mittels schrittweiser Parameterreduktion der „ETVSS<sup>+</sup>“ entwickelt, welcher zusätzlich die Variablen „Sekundäreingriffe neben der ETV“ und „Symptomentwicklung“ berücksichtigt.

Für den kalibrierten ETVSS wurde eine AUC von  $0,612 \pm 0,013$  für pädiatrische und  $0,555 \pm 0,010$  für adulte Patienten ermittelt. Der ETVSS<sup>+</sup> erreichte eine AUC von  $0,625 \pm 0,014$  für Kinder und  $0,580 \pm 0,011$  für Erwachsene. Eine adäquate Unterscheidungsfähigkeit beider Erfolgs-Vorhersagemodelle konnte in der vorliegenden Studienpopulation wiederum nicht gezeigt werden.

Als mögliche Ursachen für die weiterhin bestehende unzureichende Unterscheidungsfähigkeit dürfen Unterschiede im Studiendesign, eine abweichende Erfolgsdefinition bzw. Klassifikation der Ätiologie des Hydrozephalus diskutiert werden [73]. Im ETVSS werden neben einer postentzündlichen (0 Punkte) bzw. posthämorrhagischen Genese (20 Punkte), kongenitale Fehlbildungen wie eine Myelomeningozele (20 Punkte), tumoröse Prozesse (20 bzw. 30 Punkte) sowie eine Aquäduktstenose (30 Punkte) berücksichtigt. Gemäß Naftel *et al.* (2011) [82] erhalten Patienten mit einer „anderen“ Art von Hydrozephalus dabei denselben Punktwert (30 Punkte) wie Patienten mit tektalen Tumoren oder Aquäduktstenose, obwohl sie möglicherweise keine so erfolgreiche Prognose besitzen.

Zudem kann eine ETV, welche beispielsweise unmittelbar nach einem Blutungsereignis durchgeführt wird, mit einer geringeren Erfolgswahrscheinlichkeit verbunden sein, als eine ETV, deren Indikation in einer Shunt-Dysfunktion infolge eines posthämorrhagischen Hydrozephalus besteht (*confusion bias*, auch kognitive Verzerrung) [73, 90].

### 5.5.2 Erfolgseinteilung nach Kehler

Zu den bildmorphologischen Kriterien, für welche eine positive Prädiktion auf den Operationserfolg diskutiert wird, zählen nach Deopujari (2017) [24] und Dlouhy *et al.* (2012) [25] u. a. die Sichtbarkeit eines möglichen Abflusshindernisses im Sinne eines obstruktiven Hydrozephalus, ein fehlendes *Flow-void*-Phänomen in T2-gewichteten MRT-Sequenzen sowie eine Ausziehung und Vorwölbung des Bodens des III. Ventrikels bzw. der *Lamina terminalis*. Hierbei sollte die Beurteilung der Beschaffenheit des III. Ventrikels unter Berücksichtigung der ventrikulären Compliance erfolgen. Ein „Schlitzventrikelsyndrom“ ist beispielsweise durch steife und wenig elastische Ventrikelwände gekennzeichnet. Ein gesteigerter intraventrikulärer Druck muss insofern nicht zwangsläufig mit einer Vorwölbung des Ventrikelbodens bzw. der *Lamina terminalis* assoziiert sein. Weiterhin sollte das dynamische Verhalten des Bodens des III. Ventrikels in Abhängigkeit von der Phase der Herzaktion berücksichtigt werden. [25]

Gemäß Gianaris *et al.* (2017) [40] besteht eine positive Korrelation zwischen der Abnahme des ventrikulären Volumens und des Operationserfolges. Bildmorphologisch kann diese nach drei bis vier Wochen postoperativ erfasst werden [62]. Die Beurteilung der Ventrikelweite sollte indes in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik erfolgen, da eine Abnahme des ventrikulären Volumens nicht zwingend mit einer Besserung der Beschwerden verbunden sein muss [32, 51, 116]. Als alleiniger Prädiktor des Operationserfolges ist die Ventrikelweite somit nicht geeignet [32, 51, 116]. Neben der Ventrikelweite kann der Liquorfluss über dem Ventrikulostoma beurteilt werden. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die MR-tomographische Darstellung des Liquorflusses durch eine hohe Falsch-Positiv-Rate gekennzeichnet ist [62].

Das durch Kehler *et al.* definierte Bewertungssystem ermittelt den mutmaßlichen Operationserfolg der ETV anhand der präoperativen MRT und der Entwicklung der klinischen Symptomatik innerhalb der letzten zwölf Monate.

Bildmorphologisch werden die Konfiguration des Bodens des III. Ventrikels sowie die Sichtbarkeit eines möglichen Abflusshindernisses betrachtet [65]. Eine externe Validierung der Erfolgseinteilung nach Kehler war in Studien bisher nicht möglich [28, 73]. Auch in dieser Arbeit konnte keine signifikante Korrelation zwischen Erfolgseinteilung nach Kehler und Operationserfolg (Fisher-Yates-Test  $p > 0,05$ ) gezeigt werden. Es ist jedoch kritisch zu bemerken, dass aufgrund fehlender Bildgebungsdaten lediglich 164 der insgesamt 305 Patienten mit bekanntem 6-Monats-Erfolg in die Analyse einbezogen werden konnten. Bei der Beurteilung der Bildgebungsvariablen musste zudem oftmals auf radiologische Befundberichte anstelle der Originaldateien zurückgegriffen werden. Auch konnte infolge des retrospektiven Charakters der Studie keine standardisierte Messtechnik verwendet werden.

### 5.5.3 Modellierung der Greifswalder Studienpopulation

In der vorliegenden Arbeit wurden drei logistische Regressionsmodelle entwickelt, um den Einfluss von grundlegenden demografischen und klinischen Merkmalen (Modell A) sowie von Bildgebungsvariablen (Modell B) und Liquorparametern (Modell C) auf den 6-Monats-Erfolg der ETV zu untersuchen. Jener Zeitpunkt der Erfolgsbetrachtung wurde gewählt, um den direkten Vergleich mit der Literatur zu ermöglichen und da darüber hinaus die Mehrheit aller ETV-Versager innerhalb der ersten sechs Monate postoperativ beobachtet wurde. Für die unmittelbare Vergleichbarkeit der prädiktiven Leistung aller drei Modelle wurden zudem ausschließlich Patienten mit weniger als drei fehlenden Werten in den Liquordaten sowie in den Bildgebungsvariablen betrachtet.

Gemäß Hosmer und Lemeshow (2000) [55] wurde für alle drei Modelle eine hinreichend akzeptable Unterscheidungsfähigkeit ( $AUC_{\text{Modell A}} = 0,752 \pm 0,007$ ;  $AUC_{\text{Modell B}} = 0,788 \pm 0,010$  und  $AUC_{\text{Modell C}} = 0,769 \pm 0,013$ ) erreicht. Obwohl in der Kaplan-Meier-Analyse für die Liquorparameter Proteine, Laktat, Glukose sowie Leukozyten eine statistisch signifikante Einflussnahme auf den Operationserfolg ermittelt wurde, konnte in der Regressionsanalyse kein Mehrwert der Liquorbefunde gezeigt werden. Auch ergab sich kein signifikanter Einfluss der präoperativen Bildgebungsvariablen.

Um mögliche Selektionsfehler, verursacht durch fehlende Liquor- und/oder Bildgebungsvariablen, zu minimieren, wurde die Regressionsanalyse nach Modell A für die Grundgesamtheit aus 305 Patienten mit bekanntem 6-Monats-Erfolg wiederholt. Für Modell A wurde erneut eine hinreichend akzeptable Unterscheidungsfähigkeit erhalten ( $AUC_{\text{Kinder}} = 0,807$  und  $AUC_{\text{Erwachsene}} = 0,764$ ), welche wiederum mit der prädiktiven Leistung anderer Vorhersagemodelle vergleichbar ist. Ein wesentlicher Vorteil besteht jedoch in der Möglichkeit der Anwendung des Modells für die Vorhersage des 6-Monats-Erfolges bei pädiatrischen und adulten Patienten.

Kritisch muss allerdings bemerkt werden, dass lediglich 125 der insgesamt 305 Patienten mit bekanntem 6-Monats-Erfolg in die ursprüngliche Regressionsanalyse eingeschlossen werden konnten. Weiterhin muss eine mögliche Überanpassung der Regressionsmodelle an den Greifswalder Datensatz (ein sogenanntes „*overfitting model*“) diskutiert werden. Eine solche kann mitunter aus einer übersteigerten Modellkomplexität resultieren. Zudem stellt die fehlende Verblindung der klinischen Sachverständigen bei der Bewertung von Prädiktorvariablen und -ergebnissen eine mögliche Fehlerquelle dar (*observer bias*, auch Beobachterverzerrung). [73, 90]

## 5.6 Zukunft und offene Fragen der ETV

Mit ihrer vergleichsweise niedrigen Komplikations- und Mortalitätsrate stellt die ETV eine wirksame und sichere Alternative zur CSF-Shunt-Therapie dar. Insbesondere Patienten mit obstruktivem Hydrozephalus profitieren von der Durchführung einer ETV. [5, 61, 84, 100, 116] Für den kommunizierenden Hydrozephalus gilt die ETV in der Literatur indes weiterhin als eine kontrovers diskutierte Behandlungsoption [38, 49, 123]. Auch in der vorliegenden Studie konnte kein unmittelbarer Vorteil der ETV für Patienten mit kommunizierendem Hydrozephalus erfasst werden. Um die Bedeutung der ETV als mögliche Erstlinientherapie des kommunizierenden Hydrozephalus beurteilen zu können, sind somit weiterführende Langzeitstudien erforderlich.

Obwohl selten, können intra- oder postoperative Komplikationen der ETV, wie Blutungen oder Infektionen, zu anhaltenden Nervenschäden oder sogar zum Tod des Patienten führen [82]. Auch kann ein weiterer operativer Eingriff erforderlich werden, sollte es im klinischen Verlauf zu einem Verschluss des neu geschaffenen Ventrikulostomas kommen.

Um die Entscheidung für oder gegen eine ETV zu erleichtern und damit mögliche Rezidiveingriffe oder Langzeitkomplikationen im Zusammenhang mit einer mitunter unnötigen Shunt-Therapie zu vermeiden, entwickelten Kulkarni *et al.* den ETVSS, um den voraussichtlichen Operationserfolg der ETV für Kinder mit Hydrozephalus vorhersagen zu können [71]. Bisher konnte jedoch kein vergleichbares Vorhersagemodell für eine gemischte Studienpopulation etabliert werden [73].

Mit der vorliegenden Arbeit wurde ein erster Ansatz zur Entwicklung eines solchen Modells gezeigt. Um die erhaltenen Ergebnisse weiter untersuchen zu können, bedarf es sowohl der Durchführung einer prospektiven, randomisierten und multizentrischen Studie, als auch der Erarbeitung einer international einheitlichen Klassifizierung der Hydrozephalus-Subtypen sowie Erfolgsdefinition, um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Studienzentren zu gewährleisten.

## 6 Zusammenfassung

Bei einem Hydrozephalus handelt es sich um eine mitunter folgenschwere Erkrankung, die, wenn sie nicht rechtzeitig behandelt, zu schwersten neurologischen Schäden oder sogar zum Tod des Patienten führen kann. Gegenwärtig stehen zwei Behandlungsstrategien des Hydrozephalus zur Verfügung: Die Implantation eines CSF-Shuntsystems oder die Durchführung einer endoskopischen Drittventrikulostomie (ETV). Insbesondere bei Patienten mit einer obstruktiven Form des Hydrozephalus, beispielsweise infolge einer idiopathischen Aquäduktstenose oder eines obstruktiv-tumorösen Prozesses, erwies sich die ETV als ausgesprochen erfolgreich. Vergleichbare Ergebnisse für einen kommunizierenden Hydrozephalus wurden hingegen bisher nicht erhalten. Zusätzlich werden Patientenmerkmale wie Alter und Vorhandensein eines vorherigen Shuntsystems als weitere Einflussfaktoren auf den Operationserfolg diskutiert. Um bestehenden Unsicherheiten bezüglich der Indikationsstellung für eine ETV beizukommen, entwickelten Kulkarni *et al.* den ETV *Success Score* (ETVSS), zur Anwendung in einer pädiatrischen Studienpopulation. [3, 11, 13, 24, 34, 35, 38, 39, 49, 61, 62, 73, 75, 82, 100, 116, 123]

Ziel dieser Arbeit war neben der Validierung des ETVSS in einer gemischten Studienpopulation die Entwicklung eines Vorhersagemodells für die 6-Monats-Erfolgsrate der ETV bei pädiatrischen und adulten Patienten, wobei insbesondere eine mögliche positive Prädiktion von Liquorbefunden auf den Operationserfolg untersucht wurde.

Die vorliegende Arbeit umfasst 408 ETV bei insgesamt 378 Patienten, mit einer Erfolgsrate von 76,9 % nach sechs und 63,6 % nach durchschnittlich 50 Monaten. Als statistisch signifikante Einflussfaktoren auf den Erfolg wurden das Patientenalter, die Ätiologie des Hydrozephalus, das Vorhandensein eines vorherigen Shuntsystems sowie die Zusammensetzung des Liquor erfasst. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurden drei logistische Regressionsmodelle entwickelt, welche neben grundlegenden demografischen sowie klinischen Merkmalen auch Bildungs- und Liquorparameter berücksichtigen. Für alle drei Modelle wurde eine zuverlässige Abbildung der Erfolgsunterschiede erreicht, jedoch ergab sich kein signifikanter Mehrwert für die Bildungs- und Liquorbefunde. Eine adäquate Prädiktionsfähigkeit des ETVSS in einer gemischten Studienpopulation konnte auch nach Ausgleich des altersbedingten Variabilitätsverlusts nicht gezeigt werden.

# Summary

Hydrocephalus is a life-threatening disease that can lead to severe neurological symptoms or even to death. Two treatment strategies for hydrocephalus are currently available: Placement of a cerebrospinal fluid (CSF) shunt system or performing an endoscopic third ventriculostomy (ETV). An ETV has proven to be particularly successful in patients with an obstructive hydrocephalus, for example as a result of idiopathic aqueductal stenosis or an obstructive tumorous process. However, comparable results for communicating hydrocephalus have not been obtained to date. In addition, patient characteristics such as age or presence of a previous shunt system are also discussed controversially as influencing factors on the success of ETV. In this context, Kulkarni et al. have developed the ETV Success Score (ETVSS) to predict the 6-month success rate of ETV for children with hydrocephalus. However, no comparable model has been found for patients > 18 years of age. [3, 11, 13, 24, 34, 35, 38, 39, 49, 61, 62, 73, 75, 82, 100, 116, 123]

The goal of this thesis is to develop a predictive model for the 6-month success of ETV in pediatric and adult patients. In particular, the influence of the CSF analysis has been investigated. We also tried to validate the ETVSS in a mixed study population.

The thesis is based on a study including 408 ETV performed on 378 patients, with a success rate of 76,9 % after six and 63,6 % after an average of 50 months. Age, etiology of hydrocephalus, presence of a previous shunt system and CSF results have been found to be as statistically significant influencing factors on the success. Based on these findings, three logistic regression models have been developed. A reliable representation of success differences has been shown for all three models, but no significant influence of imaging analysis and CSF could be determined. An adequate discrimination of the ETVSS in a mixed study population could also not be shown, even after correcting for age effects.

# Literaturverzeichnis

- [1] K. Abtin, B. G. Thompson und M. L. Walker. „Basilar artery perforation as a complication of endoscopic third ventriculostomy“. In: *Pediatr Neurosurg* 28.1 (1998), S. 35–41.
- [2] R. D. Adams, C. M. Fisher, S. Hakim, R. G. Ojemann und W. H. Sweet. „Symptomatic Occult Hydrocephalus with Normal Cerebrospinal-Fluid Pressure. A Treatable Syndrome.“ In: *N Engl J Med* 273 (1965), S. 117–126.
- [3] M. Ali, M. Usman, Z. Khan, K. M. Khan, R. Hussain und K. Khanzada. „Endoscopic third ventriculostomy for obstructive hydrocephalus“. In: *J Coll Physicians Surg Pak* 23.5 (2013), S. 338–341.
- [4] D. G. Altman und J. M. Bland. „Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots“. In: *BMJ* 309.6948 (1994), S. 188.
- [5] A. Amini und R. H. Schmidt. „Endoscopic third ventriculostomy in a series of 36 adult patients“. In: *Neurosurg Focus* 19.6 (2005), E9.
- [6] M. Aref, A. Martyniuk, S. Nath, A. Koziarz, J. Badhiwala, A. Algird, F. Farrokhyar, S. A. Almenawer und K. Reddy. „Endoscopic Third Ventriculostomy: Outcome Analysis of an Anterior Entry Point“. In: *World Neurosurg* 104 (2017), S. 554–559.
- [7] W. A. Azab, S. A. Shohoud, T. M. Alsheikh und K. Nasim. „John Edwin Scarff (1898-1978) and endoscopic choroid plexus coagulation: A historical vignette“. In: *Surg Neurol Int* 5 (2014), S. 90.
- [8] H. Baechli, J. Lütschg und M. Messing-Jünger. *Pädiatrische Neurochirurgie. Hydrozephalus*. S. 245-297. Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2018. ISBN: 978-3-662-48700-6.
- [9] J. Baldauf, J. Oertel, M. R. Gaab und H. W. Schroeder. „Endoscopic third ventriculostomy for occlusive hydrocephalus caused by cerebellar infarction“. In: *Neurosurgery* 59 (2006), S. 539–544.



- [10] T. Beems und J. A. Grotenhuis. „Long-term complications and definition of failure of neuroendoscopic procedures“. In: *Childs Nerv Syst* 20.11-12 (2004), S. 868–877.
- [11] P. A. Beuriat, S. Puget, G. Cinalli, T. Blauwblomme, K. Beccaria, M. Zerah und C. Sainte-Rose. „Hydrocephalus treatment in children: long-term outcome in 975 consecutive patients“. In: *J Neurosurg Pediatr* 20.1 (2017), S. 10–18.
- [12] T. Bouras und S. Sgouros. „Complications of endoscopic third ventriculostomy“. In: *World Neurosurg* 79.2 (2013), S. 9–12.
- [13] G. E. Breimer, D. A. Sival, M. G. Brusse-Keizer und E. W. Hoving. „An external validation of the ETVSS for both short-term and long-term predictive adequacy in 104 pediatric patients“. In: *Childs Nerv Syst* 29.8 (2013), S. 1305–1311.
- [14] G. E. Breimer, R. Dammers, P. A. Woerdeman, D. R. Buis, H. Delye, M. Brusse-Keizer, E. W. Hoving und Group Dutch Pediatric Neurosurgery Study. „Endoscopic third ventriculostomy and repeat endoscopic third ventriculostomy in pediatric patients: the Dutch experience“. In: *J Neurosurg Pediatr* 20.4 (2017), S. 314–323.
- [15] D. Brockmeyer, K. Abtin, L. Carey und M.L. Walker. „Endoscopic third ventriculostomy: an outcome analysis“. In: *Pediatr Neurosurg* 28 (1998), S. 236–240.
- [16] S. van Buuren und K. Groothuis-Oudshoer. „Mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R“. In: *Journal of Statistical Software* 45.3 (2011), S. 1–67.
- [17] N. Buxton, K. Ho, D. Macarthur, M. Vloeberghs, J. Punt und I. Robertson. „Neuroendoscopic third ventriculostomy for hydrocephalus in adults: report of a single unit’s experience with 63 cases“. In: *Surgical neurology* 55.2 (2001), S. 74–78.
- [18] N. Buxton, D. Macarthur, C. Mallucci, J. Punt und M. Vloeberghs. „Neuroendoscopic third ventriculostomy in patients less than 1 year old“. In: *Pediatr Neurosurg* 29 (1998), S. 73–76.
- [19] C. C. Chen, E. Kasper und P. Warnke. „Palliative stereotactic-endoscopic third ventriculostomy for the treatment of obstructive hydrocephalus from cerebral metastasis“. In: *Surg Neurol Int* 2 (2011), S. 76.
- [20] J. U. Choi, D. S. Kim und S. H. Kim. „Endoscopic surgery for obstructive hydrocephalus“. In: *Yonsei Med J* 40.6 (1999), S. 600–607.

- [21] G. Cinalli, C. Sainte-Rose, P. Chumas, M. Zerah, F. Brunelle und G. Lot. „Failure of third ventriculostomy in the treatment of aqueductal stenosis in children“. In: *J Neurosurg* 90 (1999), S. 448–454.
- [22] R. G. Corkill und T. A. Cadoux-Hudson. „Normal pressure hydrocephalus: developments in determining surgical prognosis“. In: *Curr Opin Neurol* 12.6 (1999), S. 671–677.
- [23] A. Demerdash, B. G. Rocque, J. Johnston, C. J. Rozzelle, B. Yalcin, R. Oskouian, J. Delashaw und R. S. Tubbs. „Endoscopic third ventriculostomy: A historical review“. In: *Br J Neurosurg* 31.1 (2017), S. 28–32.
- [24] C. E. Deopujari, V. S. Karmarkar und S. T. Shaikh. „Endoscopic Third Ventriculostomy: Success and Failure“. In: *J Korean Neurosurg Soc* 60.3 (2017), S. 306–314.
- [25] B. J. Dlouhy, A. W. Capuano, K. Madhavan, J. C. Torner und J. D. Greenlee. „Preoperative third ventricular bowing as a predictor of endoscopic third ventriculostomy success“. In: *J Neurosurg Pediatr* 9.2 (2012), S. 182–190.
- [26] J. M. Drake, J. R. Kestle, R. Milner, G. Cinalli, F. Boop, Jr. Piatt J., S. Haines, S. J. Schiff, D. D. Cochrane, P. Steinbok und N. MacNeil. „Randomized trial of cerebrospinal fluid shunt valve design in pediatric hydrocephalus“. In: *Neurosurgery* 43.2 (1998), S. 294–305.
- [27] A. J. Durnford, F. J. Kirkham, N. Mathad und O. C. Sparrow. „Endoscopic third ventriculostomy in the treatment of childhood hydrocephalus: validation of a success score that predicts long-term outcome“. In: *J Neurosurg Pediatr* 8.5 (2011), S. 489–493.
- [28] J. R. Dusick, D. L. McArthur und M. Bergsneider. „Success and complication rates of endoscopic third ventriculostomy for adult hydrocephalus: a series of 108 patients“. In: *Surg Neurol* 69.1 (2008), S. 5–15.
- [29] P. P. Eckstein. *Angewandte Statistik mit SPSS: praktische Einführung für Wirtschaftswissenschaftler*. S. 124-126, 135-136. Springer-Verlag Wiesbaden, 2006. ISBN: 978-3-834-90307-5.

- [30] H. Faller und H. Lang. *Methodische Grundlagen - Datenauswertung und -interpretation. Medizinische Psychologie und Soziologie*. 3. Auflage. S. 81-89. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 2010. ISBN: 978-3-642-12583-6.
- [31] J. Fichtner, L. Hni, A. Raabe und W. ZGraggen. „Normaldruck-Hydrozephalus. Intrakranieller Druck, Teil 2“. In: *Swiss medical forum* 19 (2019), S. 476–480.
- [32] M. Foroughi, A. Wong, P. Steinbok, A. Singhal, M. A. Sargent und D. D. Cochrane. „Third ventricular shape: a predictor of endoscopic third ventriculostomy success in pediatric patients“. In: *J Neurosurg Pediatr* 7.4 (2011), S. 389–396.
- [33] T. Fukuhara und G. Luciano M. „Clinical features of late-onset idiopathic aqueductal stenosis“. In: *Surgical Neurology* 55.3 (2001), S. 132–136.
- [34] T. Fukuhara, S. J. Vorster und M. G. Luciano. „Risk factors for failure of endoscopic third ventriculostomy for obstructive hydrocephalus“. In: *Neurosurgery* 46.5 (2000), S. 1100–1111.
- [35] L. L. Furlanetti, M. V. Santos und R. S. de Oliveira. „The success of endoscopic third ventriculostomy in children: analysis of prognostic factors“. In: *Pediatr Neurosurg* 48.6 (2012), S. 352–359.
- [36] M.R. Gaab und H.W. Schroeder. „Neuroendoskopie und endoskopische Neurochirurgie“. In: *Springer-Verlag* 68 (1997), S. 459–465.
- [37] M. Gangemi, P. Donati und F. Maiuri. „Endoscopic third ventriculostomy for hydrocephalus“. In: *Minim Invasive Neurosurg* 42.3 (1999), S. 128–132.
- [38] M. Gangemi, F. Maiuri, M. Naddeo, U. Godano, C. Mascari, G. Broggi und P. Ferroli. „Endoscopic third ventriculostomy in idiopathic normal pressure hydrocephalus: an Italian multicenter study“. In: *Neurosurgery* 63.1 (2008), S. 62–69.
- [39] L. G. Garcia, B. R. Lopez, G. I. Botella, M. D. Paez, S. P. da Rosa, F. Rius und M. A. Sanchez. „Endoscopic Third Ventriculostomy Success Score (ETVSS) predicting success in a series of 50 pediatric patients. Are the outcomes of our patients predictable?“ In: *Childs Nerv Syst* 28.8 (2012), S. 1157–1162.
- [40] T. J. Gianaris, R. Nazar, E. Middlebrook, D. D. Gonda, A. Jea und D. H. Fulkerson. „Failure of ETV in patients with the highest ETV success scores“. In: *J Neurosurg Pediatr* 20.3 (2017), S. 225–231.

- [41] M. K. Goel, P. Khanna und J. Kishore<sup>1</sup>. „Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate“. In: *Int J Ayurveda Res.* 1.4 (2010), S. 274–278.
- [42] L.C. Goumnerova und D.M. Frim. „Treatment of hydrocephalus with third ventriculocisternostomy: outcome and CSF flow patterns.“ In: *Pediatr Neurosurg* 27 (1997), S. 149–152.
- [43] W. Grand, J. Leonardo, A. J. Chamczuk und A. J. Korus. „Endoscopic Third Ventriculostomy in 250 Adults With Hydrocephalus: Patient Selection, Outcomes, and Complications“. In: *Neurosurgery* 78.1 (2016), S. 109–119.
- [44] J. A. Grant und D. G. McLone. „Third ventriculostomy: a review“. In: *Surg Neurol* 47.3 (1997), S. 210–212.
- [45] D. Greitz. „The hydrodynamic hypothesis versus the bulk flow hypothesis“. In: *Neurosurgical review* 27.4 (2004), S. 299–300.
- [46] M. Groß. *Mobile Shopping - Eine konsumentengerichtete, empirische Akzeptanzanalyse zentraler Einflussgrößen. Statistische Prüfung auf mögliche Verzerrung der Datenbasis.* 1. Auflage. S. 169-174. Springer Fachmedien Wiesbaden, 2017. ISBN: 978-3-658-17293-0.
- [47] Y. Gutierrez-Murgas und J. N. Snowden. „Ventricular shunt infections: immunopathogenesis and clinical management“. In: *J Neuroimmunol* 276 (2014), S. 1–8.
- [48] W. J. Hader, R. L. Walker, S. T. Myles und M. Hamilton. „Complications of endoscopic third ventriculostomy in previously shunted patients“. In: *Neurosurgery* 63.1 (2008), S. 168–175.
- [49] F. Hailong, H. Guangfu, T. Haibin, P. Hong, C. Yong, L. Weidong und Z. Dongdong. „Endoscopic third ventriculostomy in the management of communicating hydrocephalus: a preliminary study“. In: *J Neurosurg* 109.5 (2008), S. 923–930.
- [50] R. Haring und J. Siegmüller. *Evidenzbasierte Praxis in den Gesundheitsberufen - Chancen und Herausforderungen für Forschung und Anwendung. Metaepidemiologie und Qualitätssicherung klinischer Evidenzproduktion - Single- vs. Multi-Center-Studie.* S. 54. Springer Berlin Heidelberg, 2017. ISBN: 978-3-662-55377-0.

- [51] D. Hellwig, J. A. Grotenhuis, W. Tirakotai und T. Riegel. „Endoscopic third ventriculostomy for obstructive hydrocephalus“. In: *Neurosurg Rev.* 28.1 (2005), S. 1–34.
- [52] H. Herkner und M. Müllner. *Erfolgreich wissenschaftlich arbeiten in der Klinik: Grundlagen, Interpretation und Umsetzung: Evidence Based Medicine. Die wichtigsten Tests - Der ungepaarte t-Test.* 3. Auflage. S. 79-81. Springer Vienna, 2012. ISBN: 978-3-7091-0475-0.
- [53] S. Hong, D. Hirokawa, K. Usami und H. Ogiwara. „The long-term outcomes of endoscopic third ventriculostomy in pediatric hydrocephalus, with an emphasis on future intellectual development and shunt dependency“. In: *J Neurosurg Pediatr* 23.1 (2018), S. 104–108.
- [54] N.J. Hopf, P. Grunert, G. Fries, K.D. Resch und A. Perneczky. „Endoscopic third ventriculostomy: outcome analysis of 100 consecutive procedures“. In: *Neurosurgery* 44 (1999), S. 795–806.
- [55] David W. Hosmer und Stanley Lemeshow. *Applied Logistic Regression (Wiley Series in Probability and Statistics).* S. 143-203. Wiley-Interscience Publication, 2000. ISBN: 978-0-471-35632-5.
- [56] A. M. Isaacs, C. G. Ball und N. Sader. „Reducing the risks of proximal and distal shunt failure in adult hydrocephalus: a shunt outcomes quality improvement study“. In: *Journal of Neurosurgery* (2021), S. 1–10.
- [57] A. M. Isaacs, Y. B. Bezchlibnyk, H. Yong, D. Koshy, G. Urbaneja, W. J. Hader und M. G. Hamilton. „Endoscopic third ventriculostomy for treatment of adult hydrocephalus: long-term follow-up of 163 patients“. In: *Neurosurg Focus* 41.3 (2016), E3.
- [58] M. D. Jenkinson, C. Hayhurst, M. Al-Jumaily, J. Kandasamy, S. Clark und C. L. Mallucci. „The role of endoscopic third ventriculostomy in adult patients with hydrocephalus“. In: *J Neurosurg* 110.5 (2009), S. 861–866.
- [59] R.F. Jones, W.A. Stening und M. Brydon. „Endoscopic third ventriculostomy“. In: *Neurosurgery* 26 (1990), S. 86–92.

- [60] R.F. Jones, B.C. Kwok, W.A. Stening und M. Vonau. „The current status of endoscopic third ventriculostomy in the management of non-communicating hydrocephalus“. In: *Minim Invasive Neurosurg* 37 (1994), S. 28–36.
- [61] D. Kadrian, J. van Gelder, D. Florida, R. Jones, M. Vonau, C. Teo, W. Stening und B. Kwok. „Long-term reliability of endoscopic third ventriculostomy“. In: *Neurosurgery* 56.6 (2005), S. 1271–1278.
- [62] M. H. Kamel, M. Kelleher, K. Aquilina, C. Lim, J. Caird und G. Kaar. „Use of a simple intraoperative hydrostatic pressure test to assess the relationship between mobility of the ventricular stoma and success of third ventriculostomy“. In: *J Neurosurg* 103.5 (2005), S. 848–852.
- [63] E. L. Kaplan und P. Meier. „Nonparametric estimation from incomplete observations“. In: *Journal of the American Statistical Association* 53.282 (1958), S. 457–481.
- [64] U. Kehler und J. Gliemroth. „Extraventricular intracisternal obstructive hydrocephalus - a hypothesis to explain successful 3rd ventriculostomy in communicating hydrocephalus“. In: *Pediatr Neurosurg* 38.2 (2003), S. 98–101.
- [65] U. Kehler, J. Regelsberger, J. Gliemroth und M. Westphal. „Outcome prediction of third ventriculostomy: a proposed hydrocephalus grading system“. In: *Minim Invasive Neurosurg* 49.4 (2006), S. 238–243.
- [66] M. B. Khan, M. Riaz und S. A. Enam. „Endoscopic third ventriculostomy for obstructive hydrocephalus: Outcome analysis of 120 consecutively treated patients from a developing country“. In: *Int J Surg* 26 (2016), S. 69–72.
- [67] G. Klöppel, H. H. Kreipe, W. Paulus, J. M. Schröder und W. Remmele. *Pathologie: Neuropathologie. Hydrozephalus und Liquorzirkulationsstörungen*. 3. Auflage. S. 88-94. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011. ISBN: 978-3-642-02323-1.
- [68] D. Koch-Wiewrodt und W. Wagner. „Success and failure of endoscopic third ventriculostomy in young infants: are there different age distributions?“ In: *Childs Nerv Syst* 22.12 (2006), S. 1537–1541.

- [69] R. Korinthenberg, C.P. Panteliadis und C. Hagel. *Neuropädiatrie: Evidenzbasierte Therapie. Fehlbildungen des Zentralnervensystems*. S. 6-24. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2020. ISBN: 978-3-437-23077-6.
- [70] J. K. Krauss und W. Paulus. „Normaldruckhydrozephalus“. In: *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. AWMF-Registernummer: 030/063: Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie und Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2018.
- [71] A. V. Kulkarni, J. M. Drake, C. L. Mallucci, S. Sgouros, J. Roth, S. Constantini und Group Canadian Pediatric Neurosurgery Study. „Endoscopic third ventriculostomy in the treatment of childhood hydrocephalus“. In: *J Pediatr* 155.2 (2009), S. 254–259.
- [72] A. V. Kulkarni, J. M. Drake, J. R. Kestle, C. L. Mallucci, S. Sgouros, S. Constantini und Group Canadian Pediatric Neurosurgery Study. „Predicting who will benefit from endoscopic third ventriculostomy compared with shunt insertion in childhood hydrocephalus using the ETV Success Score“. In: *J Neurosurg Pediatr* 6.4 (2010), S. 310–315.
- [73] M. Labidi, P. Lavoie, G. Lapointe, S. Obaid, A. G. Weil, M. W. Bojanowski und A. Turmel. „Predicting success of endoscopic third ventriculostomy: validation of the ETV Success Score in a mixed population of adult and pediatric patients“. In: *J Neurosurg* 123.6 (2015), S. 1447–1455.
- [74] S. Lam, D. A. Harris, Y. Lin, B. G. Rocque, S. Ham und I. W. Pan. „Outcomes of endoscopic third ventriculostomy in adults“. In: *J Clin Neurosci* 31 (2016), S. 166–171.
- [75] S. Langner, S. Fleck, J. Baldauf, B. Mensel, J. P. Kuhn und M. Kirsch. „Diagnosis and Differential Diagnosis of Hydrocephalus in Adults“. In: *Rofo* 189.8 (2017), S. 728–739.
- [76] K. W. Li, C. Nelson, I. Suk und G. I. Jallo. „Neuroendoscopy: past, present, and future“. In: *Neurosurg Focus* 19.6 (2005).
- [77] A. Mahapatra, S. Mehr, D. Singh, M. Tandon, P. Ganjoo und H. Singh. „Ostomy closure and the role of repeat endoscopic third ventriculostomy (re-ETV) in failed ETV procedures“. In: *Neurol India* 59.6 (2011), S. 867–873.

- [78] H. Mattle und M. Mumenthaler. *Neurologie. Angeborene und perinatal erworbene Läsionen des Gehirns*. 12. Auflage. S. 30-35. Thieme Georg Verlag Stuttgart, 2008. ISBN: 978-3-13-380012-9.
- [79] E. Morgan, O.B. Bankole und B.O. Mofikoya. „Endoscopic third ventriculostomy success score in predicting short-term outcome in 68 children with hydrocephalus in a resource-limited tertiary centre in sub-Saharan Africa“. In: *Egyptian Journal of Neurosurgery volume 34* (2019), S. 31.
- [80] K. Mori, J. Shimada, M. Kurisaka, K. Sato und K. Watanabe. „Classification of hydrocephalus and outcome of treatment“. In: *Brain Dev* 17.5 (1995), S. 338–348.
- [81] D. Moskopp und H. Wassmann. *Neurochirurgie: Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk. Liquorsystem*. 2. Auflage. S.675-689. Schattauer GmbH Stuttgart, 2014. ISBN: 978-3-7945-2442-6.
- [82] R. P. Naftel, G. T. Reed, A. V. Kulkarni und J. C. Wellons. „Evaluating the Children’s Hospital of Alabama endoscopic third ventriculostomy experience using the Endoscopic Third Ventriculostomy Success Score: an external validation study“. In: *J Neurosurg Pediatr* 8.5 (2011), S. 494–501.
- [83] H. R. Niknejad, B. Depreitere, S. De Vleeschouwer, F. Van Calenbergh und J. van Loon. „Results of endoscopic third ventriculostomy in elderly patients  $\geq 65$  years of age“. In: *Clin Neurol Neurosurg* 130 (2015), S. 48–54.
- [84] J. Oertel, S. Vulcu, L. Eickele, W. Wagner, G. Cinalli und J. Rediker. „Long-Term Follow-Up of Repeat Endoscopic Third Ventriculostomy in Obstructive Hydrocephalus“. In: *World Neurosurg* 99 (2017), S. 556–565.
- [85] M. Paff, D. Alexandru-Abrams, M. Muhonen und W. Loudon. „Ventriculoperitoneal shunt complications: A review“. In: *Interdisciplinary Neurosurgery* 13 (2018), S. 66–70.
- [86] I. W. Pan, D. A. Harris, T. G. Luerssen und S. K. Lam. „Comparative Effectiveness of Surgical Treatments for Pediatric Hydrocephalus“. In: *Neurosurgery* 83.3 (2018), S. 480–487.



- [87] R. Patir, A.K. Mahapatra und A.K. Banerji. „Risk factors in postoperative neurosurgical infection - A prospective study“. In: *Acta Neurochir (Vienna)* 119.1-4 (1992), S. 80–84.
- [88] K. Poeck und W. Hacke. *Neurologie. Hirnödeme und intrakranielle Drucksteigerung*. 12. Auflage. S. 295-298. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006. ISBN: 978-3-540-29998-1.
- [89] A. Quinones-Hinojosa. *Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods and Results. Endoscopic Third Ventriculostomy, Cerebral Aqueductoplasty and Septum Pellucidotomy*. 7. Auflage. S. 1000-1007. Elsevier Health Sciences, 2021. ISBN: 978-0-323-41479-1.
- [90] M. Ramirez-Santana. „Limitations and Biases in Cohort Studies“. In: *Cohort Studies in Health Sciences* (2018).
- [91] P. Ranganathan, C. S. Pramesh und R. Aggarwal. „Common pitfalls in statistical analysis: Logistic regression“. In: *Perspect Clin Res* 8.3 (2017), S. 148–151.
- [92] L. Romero, B. Ros, G. Ibanez, F. Rius, L. Gonzalez und M. Arraez. „Endoscopic third ventriculostomy: can we predict success during surgery?“ In: *Neurosurg Rev* 37.1 (2014), S. 89–97.
- [93] L. Sachs. *Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden*. S. 230-246, 426-429. Springer Berlin, Heidelberg, 2013. ISBN: 978-3-662-05748-3.
- [94] L. Sachs und J. Hedderich. *Angewandte Statistik - Methodensammlung mit R. Wahrscheinlichkeiten - Der diagnostische Test - ROC-Analyse*. 12. Auflage. S. 132-137. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 2006. ISBN: 978-3-540-32160-6.
- [95] L. Sachs und J. Hedderich. *Angewandte Statistik - Methodensammlung mit R. Hypothesentest - Zweistichprobenverfahren - Wilcoxon Rangsummentest für zwei unabhängige Stichproben, Wilcoxon-Paardifferenzentest*. 12. Auflage. S. 391-405. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 2006. ISBN: 978-3-540-32160-6.
- [96] L. Sachs und J. Hedderich. *Angewandte Statistik - Methodensammlung mit R. Hypothesentest - Zweistichprobenverfahren - H-Test von Kruskal und Wallis*. 12. Auflage. S. 442-445. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 2006. ISBN: 978-3-540-32160-6.

- [97] L. Sachs und J. Hedderich. *Angewandte Statistik - Methodensammlung mit R. Statistische Modellbildung - Analyse von Überlebenszeiten*. 12. Auflage. S. 609-632. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 2006. ISBN: 978-3-540-32160-6.
- [98] L. Sachs und J. Hedderich. *Angewandte Statistik - Methodensammlung mit R. Statistische Modellbildung - Logistische Regression*. 12. Auflage. S. 585-597. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 2006. ISBN: 978-3-540-32160-6.
- [99] L. Sachs und J. Hedderich. *Angewandte Statistik - Methodensammlung mit R. Hypothesentest - Exakter Fisher-Test*. 12. Auflage. S. 496-497. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 2006. ISBN: 978-3-540-32160-6.
- [100] O. Sacko, S. Boetto, V. Lauwers-Cances, M. Dupuy und F. E. Roux. „Endoscopic third ventriculostomy: outcome analysis in 368 procedures“. In: *J Neurosurg Pediatr* 5.1 (2010), S. 68–74.
- [101] E. W. Sankey, C. R. Goodwin, I. Jusue-Torres, B. D. Elder, J. Hoffberger, J. Lu, A. M. Blitz und D. Rigamonti. „Lower rates of symptom recurrence and surgical revision after primary compared with secondary endoscopic third ventriculostomy for obstructive hydrocephalus secondary to aqueductal stenosis in adults“. In: *J Neurosurg* 124.5 (2016), S. 1413–1420.
- [102] K. Schoner, R. Axt-Fliedner, R. Bald, B. Fritz, J. Kohlhase, T. Kohl und H. Rehder. „Fetalpathologie der Neuralrohrdefekte – ein Überblick über 68 NTD-Fälle“. In: *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 77 (2017), S. 495–507.
- [103] H. W. Schroeder, W. R. Niendorf und M. R. Gaab. „Complications of endoscopic third ventriculostomy“. In: *J Neurosurg* 96.6 (2002), S. 1032–1040.
- [104] H. W. Schroeder, R. W. Warzok, J. A. Assaf und M. R. Gaab. „Fatal subarachnoid hemorrhage after endoscopic third ventriculostomy. Case report“. In: *J Neurosurg* 90.1 (1999), S. 153–155.
- [105] S. Schwab, P. Schellinger, C. Werner, A. Unterberg und W. Hacke. *NeuroIntensiv. Hydrozephalus*. 3. Auflage. S. 790-802. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2015. ISBN: 978-3-662-46499-1.

- [106] V. Siomin, G. Cinalli, A. Grotenhuis, A. Golash, S. Oi und K. Kothbauer. „Endoscopic third ventriculostomy in patients with cerebrospinal fluid infection and/or hemorrhage“. In: *J Neurosurg* 97 (2002), S. 519–524.
- [107] C.P. Speer und M. Gahr. *Pädiatrie. Nervensystem. Hydrozephalus*. 3. Auflage. S. 250-251. Springer Berlin, Heidelberg, 2009. ISBN: 978-3-540-69479-3.
- [108] D. Srinivas, H. B. Veena Kumari, S. Somanna, I. Bhagavatula und C. B. Anandappa. „The incidence of postoperative meningitis in neurosurgery: An institutional experience“. In: *Neurol India* 59.2 (2011), S. 195–198.
- [109] H. Stolze, J.P. Kuhtz-Buschbeck, H. Drücke, K. Jöhnk, C. Diercks, S. Palmié, H. M. Mehdorn, M. Illert und G. Deuschl. „Gait analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus— which parameters respond to the CSF tap test?“ In: *Clin Neurophysiology* 111.9 (2000), S. 1678–1686.
- [110] M. G. Stovell, R. Zakaria, J. R. Ellenbogen, M. J. Gallagher, M. D. Jenkinson, C. Hayhurst und C. L. Mallucci. „Long-term follow-up of endoscopic third ventriculostomy performed in the pediatric population“. In: *J Neurosurg Pediatr* 17.6 (2016), S. 734–738.
- [111] C. Teo und R. Jones. „Management of hydrocephalus by endoscopic third ventriculostomy in patients with myelomeningocele“. In: *Pediatr Neurosurg* 25 (1996), S. 57–63.
- [112] C. Thiele und G. Hirschfeld. „cutpointr: Improved Estimation and Validation of Optimal Cutpoints in R“. In: *Journal of Statistical Software* 55.2 (2020), S. 1–27.
- [113] M. Tisell, O. Almstrom, H. Stephenson, M. Tullberg und C. Wikkelson. „How effective is endoscopic third ventriculostomy in treating adult hydrocephalus caused by primary aqueductal stenosis?“ In: *Neurosurgery* 46.1 (2000), S. 104–109.
- [114] K. I. Tudor, M. Tudor, J. M. McCleery und J. Car. „Endoscopic third ventriculostomy (ETV) for idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH)“. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 7 (2015), S. CD010033.
- [115] K. Usami, E. Ishisaka und H. Ogiwara. „Endoscopic third ventriculostomy and cerebrospinal fluid shunting for pure communicating hydrocephalus in children“. In: *Child’s Nervous System* 37 (2021), S. 2813–2819.

- [116] S. Vulcu, L. Eickele, G. Cinalli, W. Wagner und J. Oertel. „Long-term results of endoscopic third ventriculostomy: an outcome analysis“. In: *J Neurosurg* 123.6 (2015), S. 1456–1462.
- [117] M. L. Walker. „History of ventriculostomy“. In: *Neurosurg Clin N Am* 12 (2001), S. 101–110.
- [118] M. L. Walker, J. MacDonald und L. C. Wright. „The history of ventriculoscopy: where do we go from here?“ In: *Pediatr Neurosurg* 18 (1992), S. 218–223.
- [119] M. Waqar, J. R. Ellenbogen, M. G. Stovell, R. Al-Mahfoudh, C. Mallucci und M. D. Jenkinson. „Long-Term Outcomes of Endoscopic Third Ventriculostomy in Adults“. In: *World Neurosurg* 94 (2016), S. 386–393.
- [120] B. C. Warf und A. V. Kulkarni. „Intraoperative assessment of cerebral aqueduct patency and cisternal scarring: impact on success of endoscopic third ventriculostomy in 403 African children“. In: *J Neurosurg Pediatr* 5.2 (2010), S. 204–209.
- [121] J. Watkins, M. Cabanne und D. Miulli. „Markedly Improved Success Rate of Endoscopically Assisted Third Ventriculostomy Is Achieved by Routine Placement of External Lumbar Drain“. In: *J Neurol Surg Rep* 78.2 (2017), S. 71–76.
- [122] M. Windzio, H. Sahner, M. Bayer und R. Sackmann. *Regressionsmodelle für Zustände und Ereignisse - Eine Einführung. Binäre logistische Regression - Log Odds, Odds, Wahrscheinlichkeiten*. 1. Auflage. S. 47-56. Springer Fachmedien Wiesbaden, 2013. ISBN: 978-3-531-15554-8.
- [123] Y. R. Yadav, V. Parihar, S. Pande, H. Namdev und M. Agarwal. „Endoscopic third ventriculostomy“. In: *J Neurosci Rural Pract* 3.2 (2012), S. 163–173.
- [124] A. Ziegler, S. Lange und R. Bender. „Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode“. In: *Dtsch Med Wochenschr* 127 (2002), S. 14–16.
- [125] M. H. Zweig und G. Campbell. „Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine“. In: *Clin Chem* 39.4 (1993), S. 561–577.
- [126] I. Zwiener, M. Blettner und G. Hommel. „Überlebenszeitanalyse - Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen“. In: *Dtsch Arztebl Int* 108.10 (2011), S. 163–169.

# Anhang

## Fragebogen

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geschlecht:  w  m

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Größe: \_\_\_\_\_ Gewicht: \_\_\_\_\_ BMI: \_\_\_\_\_

Datum der ETV: \_\_\_\_\_ Ersteingriff:  ja  nein

Falls Revision / vorherige Eingriffe (Welche? Wann?): \_\_\_\_\_

Follow-up (klinisch): zuletzt am (Monat, Jahr): \_\_\_\_\_ in Monaten: \_\_\_\_\_

Follow-up (Bildgebung): zuletzt am (Monat, Jahr): \_\_\_\_\_ in Monaten: \_\_\_\_\_

## Diagnose: Hydrozephalus...

kommunizierend  obstruktiv  Rezidiveingriff

spezifische Diagnose: \_\_\_\_\_

## Operation

<input type="checkbox"/> Notfall	<input type="checkbox"/> akut	<input type="checkbox"/> geplant
Dauer der Operation: _____		
Endoskop:	<input type="checkbox"/> Lotta	<input type="checkbox"/> Gaab
Instrumente:	<input type="checkbox"/> Decq-Zange <input type="checkbox"/> Ballon	<input type="checkbox"/> Bipolar <input type="checkbox"/> andere: _____
<input type="checkbox"/> Sekundäreingriffe:	<input type="checkbox"/> Septostomie <input type="checkbox"/> Shunt <input type="checkbox"/> weitere: _____	<input type="checkbox"/> EVD <input type="checkbox"/> Tumorbiopsie
<input type="checkbox"/> Intra-OP-Komplikationen:	<input type="checkbox"/> venöse Blutung <input type="checkbox"/> andere: _____	<input type="checkbox"/> arterielle Blutung
<input type="checkbox"/> Herzfrequenzschwankungen (Bradykardie) während OP	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> keine Dokumentation	<input type="checkbox"/> nein

## Klinische Symptomatik (Erwachsener)

akut  chronisch

	vor OP		nach OP		
	ja	nein	gebessert	gleich	verschlechtert
1. Kopfschmerz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Übelkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Erbrechen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Schwindel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Gangstörung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Vigilanzstörung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Inkontinenz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Krampfanfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Stauungspapille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Demenz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Fieber	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Klinische Symptomatik (Kind)

akut  chronisch

	vor OP		nach OP	
	ja	nein	ja	nein
1. Bewusstseinsstörung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Schreien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Trinken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Fontanelle vorgewölbt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Kopfumfang > 90. Perzentile	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Bildgebung

Vorhanden:

schriftlicher Bericht  Bilder selbst (Server)  Bilder auf CD  
 andere:

	vor OP	nach OP
1. MRT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. CT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Sonografie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Postoperative Komplikationen

Blutung  Infarkt  Infektion/Meningitis  
 Liquorfistel/-polster  Thrombose  andere:

## Bei Entlassung

Operationserfolg

ja  nein

## Liquorlabor

Erythrozyten

Leukozyten

Protein

Laktat

Glukose

## Follow-up (FU)

(weitere Operationen, Datum, Monate nach OP, Bildgebung, Gewichtsverlust)

---

---

---

---

---

---

---

---