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

Langzeiterfahrungen nach endoskopischer Drittventrikulostomie

–

Erfolgsanalyse von Patienten mit kommunizierendem Hydrozephalus und Patienten mit Rezidiv-Ventrikulostomien

Inauguraldissertation

zur
Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin
der Universitätsmedizin
der Universität Greifswald

2022

Vorgelegt von
Eva-Maria Stuppe (geb. Lemke)
geboren am 19.06.1991
in Schwerin

Wissenschaftl. Vorstand/ Dekan: Herr Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

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

Vorsitzende Prüfungsausschuss: Frau Prof. Dr. med. Agnes Flöel

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Jörg Baldauf

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

Tag der Disputation: 27.09.2023

INHALTSVERZEICHNIS

1 Einleitung 1

1.1 Hydrozephalus (lat. Hydrocephalus) 1

1.2 Formen des Hydrozephalus 3

1.2.1 Unterformen des *Hydrocephalus communicans* 4

1.3 Hydrozephalus-Therapie im geschichtlichen Wandel 5

1.3.1 OP-Verfahren der ETV 7

1.4 ETV bei kommunizierendem Hydrozephalus 9

1.5 Wiederholte ETV (Rezidiv-ETV) 12

2 Zielsetzung 14

3 Material und Methoden 15

3.1 Datengrundlage 15

3.2 Definition des Erfolges der ETV 16

3.3 Aufteilung der Promotionsthemen 18

3.4 Analyse von Patienten mit kommunizierendem Hydrozephalus 18

3.5 Analyse von Patienten mit einer Rezidiv-ETV 18

3.6 Statistische Analyse 19

4 Ergebnisse 20

4.1 Charakterisierung der Greifswalder ETV-Patientenkohorte 20

4.2 ETV in der Behandlung von Patienten mit Hydrocephalus communicans 21

4.2.1 Charakterisierung der Patientenkohorte 21

4.2.1.1 Eingriffe vor ETV 22

4.2.1.2 Langzeitverlauf 26

4.2.2 Erfolgsanalyse der ETV bei Patienten mit kommunizierendem Hydrozephalus 26

4.2.3 Erfolgsanalyse der ETV bei Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus 28

4.2.4 Erfolgsanalyse der ETV bei Patienten mit sekundär kommunizierendem Hydrozephalus 29

4.2.5 Komplikationsraten nach ETV 31

4.3 Rezidiv-ETV-Patienten 32

4.3.1 Charakterisierung der Patientenkohorte 32
4.3.1.1 Rezidiv-Rezidiv-ETV 33
4.3.1.2 Eingriffe vor initialer ETV 34
4.3.1.3 Sekundäreingriffe 38
4.3.1.4 Langzeitverlauf 39
4.3.2 Erfolgsanalyse der Rezidiv-ETV 41
4.3.2.1 Vergleich der Erfolgsraten von frühen und späten Rezidiv-ETV 46
4.3.4 Komplikationsraten der ETV und Rezidiv-ETV 47
5 Diskussion 49
5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse 49
5.2 Limitationen der Dissertation 50
5.3 ETV bei Patienten mit kommunizierendem Hydrozephalus 51
5.3.1 Allgemeines 51
5.3.2 Idiopathischer Normaldruckhydrozephalus und sekundär kommunizierender Hydrozephalus 55
5.4 Rezidiv-ETV in der Hydrozephalus-Therapie 62
5.4.1 Allgemeines 62
5.4.2 Prädiktoren für einen Misserfolg bei initialer und Rezidiv-ETV 64
5.4.3 Frühe und späte Rezidiv-ETV 68
5.5 Ausblick und Schlussfolgerungen 73
6 Zusammenfassung 74
7 Literaturverzeichnis 76
8 Abkürzungsverzeichnis 87
9 Anhang 89
9.1 Fragebogen 89
10 Eidesstattliche Erklärung 91
11 Danksagung 92

Gender-Klausel

Aus Gründen des besseren Leseflusses und für ein höheres Textverständnis wird in dieser Disputation hauptsächlich die Sprachform des generischen Maskulinums angewendet. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

1 Einleitung

1.1 Hydrozephalus (lat. Hydrocephalus)

Der Begriff des Hydrozephalus leitet sich von den beiden griechischen Wörtern für Wasser („hydro“) und Kopf („cephale“) ab und umfasst in der heutigen Definition eine pathologische Erweiterung des Ventrikelsystems verursacht durch eine Störung von Liquor-Produktion, Liquor-Fluss und/ oder –Absorption [1]. Das Krankheitsbild des Hydrozephalus (umgangssprachlich „Wasserkopf“ oder „Gehirnwassersucht“) stellt mit seiner komplexen Pathophysiologie eine Herausforderung in der Neurochirurgie dar. [2]

In den USA beispielsweise wird die Prävalenz des kongenitalen Hydrozephalus auf 3 pro 1.000 Lebendgeburten geschätzt [3]. Die Gesundheitsausgaben belaufen sich dort aufgrund von Hydrozephalus auf etwa 2 Milliarden US-Dollar pro Jahr [4]. In Deutschland und Dänemark beispielsweise liegt die Prävalenz bei ca. 1 bzw. 1,1 pro 1.000 Geburten [5, 6].

Zu den klassischen Symptomen eines akuten Hydrozephalus zählen Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Vigilanz-Veränderungen bis hin zum Koma. Krampfanfälle können ebenfalls auftreten. Bei der chronischen Verlaufsform nehmen die Beschwerden über Monate oder Jahre hinweg immer weiter zu. Hier dominieren Symptome wie Kopfschmerzen, Gangstörungen, mnestische Defizite, Schwindel, Stauungspapillen, Verschwommensehen oder Inkontinenz. Kinder oder Säuglinge hingegen zeigen vornehmlich Symptome wie Unruhe, Schreien, Trinkschwäche, Fontanellen-Vorwölbungen und Kopfumfangs-Veränderungen sowie Augenmotilitätsstörungen. Im Verlauf kann es zudem zu Entwicklungsstörungen kommen. Während Säuglinge einen akuten Hirndruckanstieg aufgrund der noch offenen Fontanellen teilweise kompensieren können, führt dieser bei älteren Patienten schneller zu klinischen Auffälligkeiten. Die Folgen dieses Krankheitsbildes können von leichten Beschwerden, über schwere demenzielle Symptome bis hin zum vorzeitigen Tod reichen. Bei einem Erlöschen der Hirnstammreflexe (z.B. durch Hirnstamm-Einklemmung) können vegetative Komplikationen, wie eine Beeinträchtigung von Thermoregulation, Atemantrieb oder Flüssigkeitshaushalt, auftreten. Diese können bis zum Tod des Patienten führen. [7]

Durch eine frühzeitige Behandlung können die Symptome und das Risiko für Komplikationen reduziert werden. Beispielsweise kann ein Verschlusshydrozephalus durch frühzeitige Intervention (z.B. durch Entfernung einer Kolloidzyste) geheilt werden.

Erstmals Erwähnung fand der Terminus des Hydrozephalus um 400 - 100 v. Chr. in den Schriften von Hippokrates [2]. So soll dieser bereits erste Ventrikel-Punktionen durchgeführt haben [8].

130 - 200 n. Chr. beschrieb Galen von Pergamon den *Plexus choroideus* als Ursprungsort der Liquorproduktion und bildete damit das Fundament der medizinischen Lehre bis ins 18. Jahrhundert [2].

Mitte des 18. Jahrhunderts wurde der Hydrozephalus durch Robert Whytt erstmals als Krankheit determiniert. Der Wissenszuwachs der folgenden zwei Jahrhunderte war vor allem durch Studien der pathologisch-anatomischen Zusammenhänge geprägt. Magendie beschrieb 1825 den Liquorfluss im Gehirn und illustrierte die Öffnung des 4. Hirnventrikels (*Foramen Magendii/ Apertura mediana*) in den Subarachnoidalraum. 1859 folgte die Beschreibung zweier zusätzlicher Öffnungen (*Foramina Luschkae/ Aperturae laterales*) durch Luschka. Anfang des 20. Jahrhunderts konnte durch eine Enzyklopädie mit hydrozephalen Proben durch Russell eine wichtige Grundlage für konsekutive Therapien geschaffen werden. Ab 1914 führten Dandy und Blackfan vermehrt Experimente und Tierversuche durch, um die Zusammenhänge des Hydrozephalus besser beleuchten zu können. Dabei kamen sie zu der Erkenntnis, dass der *Plexus choroideus* den Bildungsort des Liquors darstellt und die Resorption durch die *Granulationes arachnoideales (Pacchionische Granulationen)* übernommen wird. Dies führte zu einem besseren Verständnis der Pathogenese. [8]

Physiologischerweise werden täglich ca. 500 ml Liquor durch die Plexus der vier Hirnventrikel gebildet [9]. Darüber hinaus kann ein Anteil durch die Hirnhäute selbst oder durch die dazwischen liegenden Blutgefäße abgegeben werden [10].

Der Liquor fließt über die *Foramina interventriculares (Foramina Monroi)* in den dritten Hirnventrikel und über den *Aquaeductus Sylvii* in den vierten Hirnventrikel. Von hier zirkuliert der Liquor weiter durch die *Foramina Magendie* und *Luschkae* in den Subarachnoidalraum (in Abbildung 1 hellblau dargestellt). Anschließend wird der Liquor durch die *Pacchionischen Granulationen* oder durch Lymphbahnen und venöse Plexus nahe der Spinalnerven resorbiert. [9] Bei Störungen (z.B. durch Obstruktion) dieses komplexen Systems kann der intrakranielle Druck steigen und damit dauerhaft Schäden im Gehirn hervorrufen.

Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung der Liquorzirkulation mit und ohne Obstruktion innerhalb des Aquädukts.

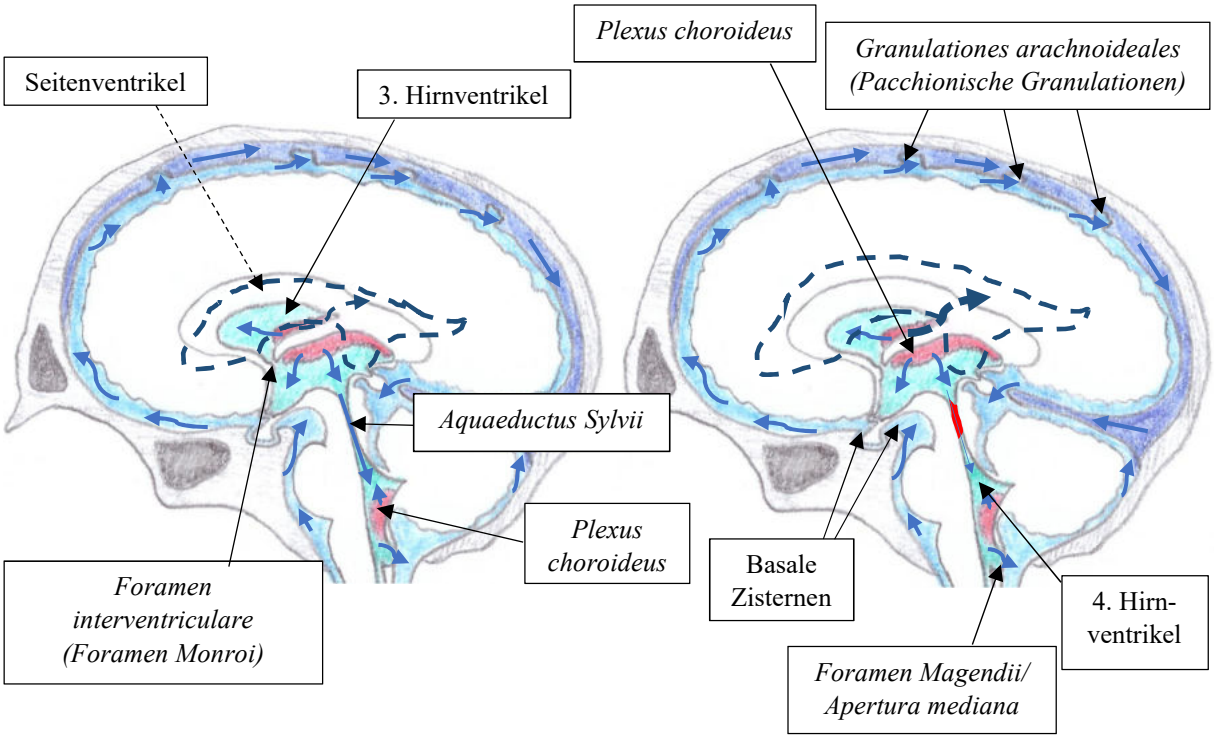


Abbildung 1: Liquorzirkulation in den Ventrikeln und Zisternen (links: physiologisch, rechts: Aquäduktstenose rot dargestellt), Schema in Anlehnung an Abbildung aus Prometheus LernAtlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie 2. Auflage 2009 [9].

1.2 Formen des Hydrozephalus

1808 unterschied West erstmals zwischen akut und chronisch respektive angeboren und erworben. Diese Unterscheidung wurde 1848 durch Cheyne erneut aufgegriffen. [8]

Es existieren verschiedene Klassifikations-Systeme zur Einteilung des Hydrozephalus. Die grundlegende Unterscheidung bezüglich der Pathogenese muss zwischen einem ***Hydrocephalus communicans*** und einem ***Hydrocephalus occlusus*** erfolgen. Zudem wird nach der Ursache zwischen **primär idiopathisch** und **sekundär** sowie **neoplastisch** und **nicht-neoplastisch** differenziert. Nach dem betroffenen Kompartiment kann zwischen ***Hydrocephalus internus*** und ***externus*** sowie der **Kombination** aus beiden unterschieden werden. Nach dem Zeitpunkt des Hydrozephalus-Auftretens kann zudem in **fetal, infantil** oder **adult** und in **angeboren** oder **erworben** unterschieden werden. Nach dem Einsetzen der Symptomatik wird zudem in **akut** oder **chronisch** eingeteilt. Zusätzlich kann der Verlauf in **progressiv** oder **arretiert** unterteilt werden. Außerdem können die Druckverhältnisse bewertet und der Hydrozephalus als **Tensionshydrozephalus** oder **Normaldruckhydrozephalus** eingeteilt werden. [11] Die angeborene (primäre) Form ist typischerweise Folge einer Entwicklungsstörung innerhalb des Liquorflusses oder der Absorption [10] und ist häufig mit komplexen Fehlbildungs-Syndromen assoziiert (Chiari-Malformation, Dandy-Walker-Syndrom u.a.).

Die Chiari-Malformation umfasst drei Subtypen (Typ 4 gilt als veraltet) mit verschiedenen Deformitäten des *Rhombencephalons* (*Pons, Medulla oblongata, Cerebellum*), die von einer Kaudalverlagerung dieser Hirnanteile durch das Foramen magnum bis hin zur Hypo-/ Aplasie reichen können [12]. Das Dandy-Walker-Syndrom ist die häufigste zerebrale Fehlbildung und ist gekennzeichnet durch zystische Veränderungen des 4. Ventrikels, eine Hypoplasie und Aufwärtsrotation des *Vermis cerebelli* sowie eine Vergrößerung der hinteren Schädelgrube [13].

Erworbene (sekundäre) Formen können z.B. auf Blutungen, Tumore, Infektionen, Traumata sowie Operationen zurückzuführen sein. Der *Hydrocephalus occlusus* (obstruktiver Hydrozephalus/ Verschlusshydrozephalus) wird durch ein Passage-Hindernis innerhalb des Liquorflusses verursacht. Mögliche Auslöser können Membranen (typischerweise angeborene oder erworbene Aquäduktstenosen), neoplastische Raumforderungen, Blutungen/ Koagel, Hirninfarkte mit konsekutiver Ödembildung, Fehlbildungen sowie Zysten sein. Während es sich bei der **intraventrikulären** Form um ein Hindernis innerhalb des Ventrikelsystems, z.B. des Aquäduktes oder der Öffnungen des 4. Ventrikels, handelt, liegt bei der **extraventrikulären** Form das Problem außerhalb des Ventrikelsystems. [14] Konträr dazu ist die Liquorpassage beim *Hydrocephalus communicans* in den Hirnkammern uneingeschränkt. Häufig weist diese Form eine postentzündliche, posthämorrhagische oder postoperative Genese auf [11], wodurch Verklebungen der *Granulationes arachnoideales* resultieren.

Vom klassischen Bild des Hydrozephalus abzugrenzen sind einige Sonderformen wie der *Hydrocephalus e vacuo*, welcher durch einen primären Hirngewebsschwund, z.B. bei degenerativen Erkrankungen, charakterisiert ist. Durch die Volumenabnahme des Gehirns kommt es zwar zur Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume, jedoch nicht zu steigendem intrakraniellem Druck. [11] Der *„Longstanding overt ventriculomegaly in adults“* (kurz LOVA, Sonderform des *Hydrocephalus occlusus*) hat seinen Ursprung vermutlich kongenital und wird gehäuft erst in der 5. oder 6. Lebensdekade symptomatisch. [2]

Chronische Verläufe und die intermittierende Klinik mancher Sonderformen (Normaldruckhydrozephalus, *LOVA* u.a.) stellen eine diagnostische Herausforderung dar, da dabei oft unspezifische und variable Symptome auftreten.

1.2.1 Unterformen des *Hydrocephalus communicans*

Der *Hydrocephalus communicans* differenziert sich in den **primär idiopathischen Normaldruckhydrozephalus** und den **sekundär kommunizierenden Hydrozephalus**.

Hakim prägte ab 1963 den Begriff des Normaldruckhydrozephalus und beschrieb diesen als Hydrozephalus mit normalen Druckverhältnissen. [14] Die für diese Entität typische **Hakim-Trias** (Gedächtnisstörungen, Inkontinenz, Gang-störungen) bildet ein grundlegendes Erkennungsmerkmal [14-19]. Diese tritt komplett nur in 50 – 75 % der Fälle auf. Die Kombination aus Gang- und Kognitionsstörungen findet sich in früheren Studien in 80 – 95 % der Fälle und eine alleinige Urin-Inkontinenz in 50 – 75 % [15, 16].

Der idiopathische Normaldruckhydrozephalus ist durch einen zeitweise wiederkehrenden Hirndruckanstieg mit erweiterten inneren Liquorräumen gekennzeichnet. Derzeit wird vermutet, dass ein Elastizitätsverlust der Gefäße (primär oder sekundär) die grundlegende Ursache darstellt. Dadurch geht der ursprüngliche „Windkessel-Effekt“ verloren und es resultieren höhere systolische Kräfte im Ventrikelsystem. Diese können das Hirnparenchym komprimieren und chronische Schäden verursachen (v.a. durch Scherkräfte). Der zerebrale Blutfluss und der Perfusionsdruck nehmen ab, wodurch der intrakranielle Druck kompensatorisch ansteigt. Der Aquädukt wird dadurch im Verhältnis und in Funktion zu eng, um einen suffizienten Liquorfluss aufrecht zu erhalten. [14] Der Abtransport von Stoffwechselendprodukten (z.B. Laktat) wird erschwert, weshalb diese akkumulieren, was zusätzlich das Hirnparenchym schädigen kann [14, 19, 20]. Vorrangig Patienten über dem 60. Lebensjahr sind von diesem Krankheitsbild betroffen [15, 17]. Der idiopathische Normaldruckhydrozephalus stellt eine der wenigen behandelbaren Demenz-Ursachen [15, 16, 19, 21, 22] bei bis zu 6 % aller Demenzkranken dar [15, 19]. Der sekundär kommunizierende Hydrozephalus, welcher durch Traumata, Blutungen, Hirninfarkte, Hirntumoren, Operationen oder Infektionen bedingt sein kann, hat seinen Ursprung vermutlich in der Beeinträchtigung der Liquorabsorption [14-17].

1.3 Hydrozephalus-Therapie im geschichtlichen Wandel

1891 konnte Quincke erste Behandlungserfolge des Hydrozephalus mittels Lumbalpunktion erzielen. Später folgten erste Operationen mit ventrikulären Drainagen durch Keen und Miculicz sowie 1908 durch Payr. Im selben Jahr führte Kausch erste Ableitungssysteme mittels Gummileitung in die Bauchhöhle ein. Ureterale Ablenkungsverfahren wurden durch Heile entwickelt und später in einem Kinderkrankenhaus in Boston durch Matson erneut aufgegriffen.[8] 1910 wurde in Chicago die erste endoskopische Hydrozephalus-Therapie durch Veröden respektive Entfernen des *Plexus choroideus* eingeführt, welcher die Hauptquelle der Liquorproduktion darstellt [23].

Durch spätere Erkenntnisse von Dandy und Blackfan (1914) konnten zahlreiche Operationsverfahren (z.B. die beidseitige Plexus-Entfernung) etabliert werden. Dieser Eingriff bildete über mehrere Jahrzehnte in den USA ein gängiges Verfahren bei angeborenem Hydrozephalus. [8]

1923 beschrieb W. J. Mixter (in Boston) die erste endoskopische Ventrikulostomie *(ETV = endoscopic third ventriculostomy)*, durch welche eine Verbindung vom 3. Ventrikel zur präpontinen Zisterne geschaffen werden konnte. Damit sollte ein zusätzlicher Liquorabfluss in die äußeren Liquorräume, zu den Liquorresorptionsregionen, gewährleistet werden. [24-26]

In den 1930/40er Jahren verbreitete sich die endoskopische Plexus-Kauterisation durch Putnam und Scarff. Dieses Verfahren wurde aufgrund mangelnden Erfolges in den 1950er Jahren bereits wieder zunehmend aufgegeben. [8] Dandy wandte die offene Drittventrikulostomie zunächst bei Aquäduktstenosen an. Dessen Technik konnte durch Scarff und Stookey später verfeinert werden. [8, 27] Im Laufe der Jahre wurden zahlreiche Versuche unternommen, den Liquor über verschiedenste Körperhöhlen umzuleiten (Speichelgänge, Gallenblase, Darm, Eileiter, Venen, Herz, Brustkorb). Die heute noch gängigen Shunt-Platzierungen in die Herzvorhöfe und den Peritonealraum fanden in dieser Zeit ihren Ursprung. [8] Im Laufe der Jahrzehnte konnte durch wachsende Erfahrungen das Verfahren der ETV langfristig technisch perfektioniert werden. Einige Patienten mit Hydrozephalus konnten ihr restliches Leben ohne weitere therapeutische Eingriffe auskommen [28]. Insbesondere beim *Hydrocephalus occlusus* konnte ein Vorteil der ETV gegenüber anderen Verfahren, wie beispielsweise einer lebenslangen Shunt-Implantation, nachgewiesen werden [29]. Die ETV bewährte sich in zahlreichen Studien [27, 30-34], aber aufgrund der damals hohen Mortalität (bis zu 25 %) [35] und des technisch anspruchsvollen Verfahrens waren zunächst viele Operateure zurückhaltend. Erst ab 1990 etablierte sich die ETV als Routine-Verfahren [29, 36]. Zuvor wurde oftmals auf bewährte Drainagesysteme zurückgegriffen [35]. Deren breite Anwendungsmöglichkeiten bestärkten diesen Prozess. Aufgrund der lebenslangen Abhängigkeit und zahlreichen möglichen Komplikationen (Infektionen, Über- und Unterdrainagen, Obstruktionen, Diskonnektionen u.a.) eines Shuntsystems, kam die ETV mit der Renaissance der Neuroendoskopie am Anfang der 90er Jahre als Alternative zunehmend ins Gespräch. 2019 konnte in einer umfassenden Studie die hohe Inzidenz von Komplikationen und die Mortalität durch Shunt-Systeme verdeutlicht sowie die ETV-Vorteile herausgestellt werden [29]. Bereits zahlreiche Studien zuvor kritisierten die hohen Ausfall- und Komplikationsraten von Shunts [37-42].

Da ein Drainagesystem, als Fremdkörper in den eigenen Körper eingebracht, jederzeit ein potentielles Risiko für Infektionen oder Ausfälle darstellt, kann man es somit als einen dauerhaft anfälligen Störfaktor bezeichnen. Eine Studie aus dem Jahre 2014 beschrieb diesbezüglich Ausfallraten von 81 % und Infektionsraten von 10 % zwölf Jahre nach Shunt-Implantation [43]. Eine ETV hingegen ermöglicht eine physiologische Reabsorption der zerebrospinalen Flüssigkeit und stellt im Langzeitverlauf eine kostengünstigere Methode dar, welche zudem Shunt-Unabhängigkeit ermöglichen kann. Regelmäßige klinische und bildmorphologische Verlaufskontrollen müssen jedoch bei beiden Verfahren erfolgen, da sich eine Ventrikulostomie verschließen kann. Der obstruktive Hydrozephalus stellt heutzutage die häufigste Indikation für eine ETV dar, deren Wirksamkeit in zahlreichen Studien belegt werden konnte [30-32, 36, 44-47]. Dabei sind vor allem obstruktive tumoröse Prozesse und die benigne Aquäduktstenose geeignete Indikationen [10, 29, 37, 44, 48-53]. Da sich die bisher verzeichneten Erfolgsraten der ETV bei obstruktiven Krankheitsbildern oft in Bereichen zwischen 70 % und 90 % bewegen, wird eine Ausweitung dieses Verfahrens auf andere Ätiologien diskutiert [27, 30, 48, 54, 55]. Der *Hydrocephalus communicans* ist bis heute nicht als eindeutige Indikation anerkannt und wird fortwährend oft primär mittels Shunt-Implantation versorgt. In den letzten Jahren konnte die Technik der Neuroendoskopie jedoch zunehmend verfeinert und weiterentwickelt werden, Bildgebungen wurden moderner und operative Methoden optimiert.

Dadurch erscheint es lohnend, das Verfahren der ETV auf weitere Entitäten auszuweiten. Die Liquorpassage kann minimal-invasiv wiederhergestellt werden und bietet gleichzeitig die Möglichkeit, histologische Proben zu sichern. Zusammenfassend sind die aktuell bedeutendsten Behandlungsmethoden für die unterschiedlichen Hydrozephalus-Formen die verschiedenen Shunt-Systeme (v.a. mit Einmündung in Bauchhöhle oder Herzvorhof) und die Drittventrikulostomie, welche zunehmend an Akzeptanz gewinnt. [56]

1.3.1 OP-Verfahren der ETV

Das operative Verfahren der endoskopischen Drittventrikulostomie wird nachfolgend anhand des standardisierten Vorgehens exemplarisch beschrieben. Es ergaben sich hinsichtlich der Technik zwischen 1993 und 2016 keine wesentlichen Unterschiede, wobei auf einzelne Besonderheiten in späteren Abschnitten eingegangen wird.

Die Operation erfolgt in Allgemeinanästhesie in Rückenlagerung des Patienten. Der Kopf ist dabei gerade und leicht nach vorne geneigt *(Anteflexion)* fixiert. Dies verhindert einen Liquorverlust und das Eindringen von Luft.

Nach lokaler Rasur, Desinfektion und steriler Abdeckung wird zunächst ein gerader Schnitt durch die Kopfschwarte und das Periost, kurz vor der *Koronarnaht* und 2 – 3 cm seitlich von der Mittellinie entfernt, gesetzt. Anschließend erfolgt die Anlage eines Bohrloches *(Trepanation)*, welches meist rechtsseitig platziert wird. Nach Entfernung der Knochenlamelle folgen die Koagulation der *Dura mater*, der kreuzförmige Einschnitt und die Koagulation der Hirnrinde. Mittels Kanüle (v.a. Scott/ Cushing) kann anschließend eine Ventrikel-Punktion des Vorderhorns des Seitenventrikels zur diagnostischen Liquorgewinnung erfolgen. Daraufhin wird der Endoskopschaft mit Trokar ca. 5 – 6 cm ab Dura-Niveau in das Vorderhorn eingeführt. Nach Entfernung des Trokars wird das Ventrikuloskop eingeführt und das *Foramen Monroi* identifiziert. Dann wird das Endoskop durch das *Foramen Monroi* in den dritten Ventrikel bis zum Ventrikelboden vorgeschoben – immer unter Beachtung anatomisch wichtiger Strukturen (z.B. *Fornix*). Nach dortiger Identifikation des Dreiecks zwischen den *Corpora mamillaria* und dem *Recessus infundibuli* wird mittels Zange (v.a. Decq) mittig der Ventrikelboden perforiert. Im Anschluss daran kann die angelegte Stomie mittels Ballon (Fogarty-Katheter) auf ein Ausmaß von 4 – 6 mm geweitet werden. Anschließend erfolgt eine Inspektion des Subarachnoidalraums mit den darunter liegenden Gefäßen (*Arteria basilaris* und Äste). Nach individuellen Gegebenheiten können zusätzliche Maßnahmen (v. a. präpontine Membranfensterungen) notwendig sein. Dann wird das Endoskop unter Sicht aus dem 3. Ventrikel entfernt und *Fornix*, Venen und *Plexus choroideus* werden inspiziert, um aktive Blutungen auszuschließen. Ebenfalls unter Sicht wird das gesamte endoskopische System aus dem kortikalen Punktionskanal entfernt. Dann wird Gelaspon in das Bohrloch gedrückt und die Wunde schichtweise verschlossen. [2, 57]

Postoperative Komplikationen, z.B. Stoma-Verschlüsse durch Verwachsungen/ Vernarbungen, im klinischen Verlauf, nicht-perforierte Membranen (z. B. Liliequist-Membran) oder Infektionen stellen noch heute ein Problem dar. Durch zunehmende, technische Fortschritte und verbesserte Hygienestandards konnten jedoch bereits maßgebliche Verbesserungen erreicht werden. Die Komplikationsrate einer ETV variiert in älteren Studien zwischen 0 und 20 % [16, 44, 49-53]. Verletzungen lebenswichtiger Gefäße (z.B. *Arteria basilaris*) können letal enden.

1.4 ETV bei kommunizierendem Hydrozephalus

Diese Dissertation bewertet die Langzeiteffektivität endoskopischer Drittventrikulostomien bei verschiedenen Unterformen des *Hydrocephalus communicans*. Zudem erfolgt eine Gegenüberstellung zwischen Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus und solchen mit sekundär kommunizierendem Hydrozephalus.

In der bisherigen Literatur werden die Erfolgsraten der ETV bei kommunizierendem Hydrozephalus zwischen 21 % und 75 % [14, 54, 58-61] angegeben. Die Drittventrikulostomie etablierte sich zur bevorzugten Therapieoption bei *Hydrocephalus occlusus*, wohingegen bei *Hydrocephalus communicans* weiterhin die Shunt-Implantation als Methode der ersten Wahl Bestand hat. ETV-Erfolge bei *Hydrocephalus communicans* wurden jedoch ebenfalls beschrieben. Eine Studie durch Hailong *et al.* (2008) konnte beispielsweise eine hohe Korrelation zwischen dem Patientenalter und dem ETV-Erfolg bei kommunizierendem Hydrozephalus aufzeigen [62]. Dabei zeigte sich bei 88 % der Patienten unter 65 Jahren sowie bei 59,3 % der Patienten mit leicht ausgeprägter Symptomatik ein günstiger postoperativer Verlauf. Eine andere Studie von Gangemi *et al.* (2004) [63] mit 25 Patienten (Durchschnittsalter 69 Jahre) empfahl bei idiopathischem Normaldruckhydrozephalus bei kurzer Symptomdauer (< 1 Jahr) sowie dem Vorherrschen von Gangstörungen bei allenfalls gering ausgeprägten kognitiven Defiziten die ETV dem Shunt vorzuziehen, da hier die intrakranielle Compliance möglicherweise noch nicht oder nicht so stark beeinträchtigt ist. Die klinische Verbesserung durch ETV lag bei 72% und bei Patienten, welche mit Shunt versorgt wurden betrug sie 66 %. Alle drei Patienten ohne Gangstörungen verzeichneten ETV-Misserfolge. Außerdem lag die Komplikationsrate bei Shunt (38%) deutlich über der bei ETV (4%). [59]

Bis Anfang der 2000er Jahre wurde zum Teil erst bei Ausprägung der vollständigen Hakim-Trias interveniert, sodass die Patienten bereits eine erhebliche Beeinträchtigung ihrer Alltagskompetenz zeigten [19]. Von diesem Vorgehen wurde weitgehend Abstand genommen. Im direkten Vergleich von ETV- und VP-Shunt-Erfolg fiel innerhalb der Literatur auf, dass ein ETV-Misserfolg oft bereits früh postoperativ auftrat, die Versagensrate jedoch im Langzeitverlauf oft abflachte und schließlich unterhalb der Misserfolgsrate eines VP-Shunts lag [61, 64]. Daher stellen Studien mit beträchtlichem Langzeitverlauf einen Mehrgewinn in der Literatur und Forschung dar, da diesbezüglich bisher wenig Evidenz durch Langzeitstudien vorliegt. Zudem existieren bislang wenige Studien zum kommunizierenden Hydrozephalus und wenn dann meist nur mit geringen Fallzahlen oder bereits zu speziellen Subgruppen - in den meisten Fällen zum idiopathischen Normaldruckhydrozephalus [58, 60, 65, 66].

Etwa ein Drittel der Hydrozephalus-Patienten im Erwachsenenalter leidet an einem Normaldruckhydrozephalus, wobei Gangstörungen ein erstes Indiz darstellen können [67]. 0,2 - 5,5 Neuerkrankungen an Normaldruckhydrozephalus pro 100.000 Einwohner können pro Jahr verzeichnet werden, wobei eine steigende Inzidenz und Prävalenz beobachtet wird [19]. Bereits vorhergehende Studien konnten feststellen, dass bei einem Normaldruckhydrozephalus ein deutlich erhöhter Abflusswiderstand vorliegt [19, 20, 68].

Die dabei entstehende funktionelle Aquäduktstenose kann als geeignete ETV-Indikation angesehen werden [68]. Grundlage für die Indikation der ETV als geeignete Behandlungsmethode bei *Hydrocephalus communicans* bildet das „hydrodynamische Konzept“, welches besagt, dass eine Verbesserung von Liquorfluss und cerebraler Pulsatilität die intrakranielle Compliance verbessern kann [69].

In einem Review von Tudor *et al.* wurde eine Symptomverbesserung durch Shunt-Implantation beim sekundär kommunizierenden Hydrozephalus mit Raten zwischen 50 % und 70 % angegeben, während die klinische Erfolgsrate beim idiopathischen Normaldruckhydrozephalus mit 30 % bis 50 % geringer ausfiel [16]. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass häufig VP-Shunts (ventrikuloperitoneale Systeme) gemeint sind.

VA-Shunts (ventrikuloatriale Systeme) sind oftmals mit hohen Langzeitkomplikationen verbunden und erfordern im Langzeitverlauf zusätzliche Laborparameter (CRP, D-Dimere) zum Ausschluss einer Sepsis oder der Verschleppung eines Blutgerinnsels [19]. Eine Studie von 2001 belegte, dass die Shunt-Implantation bei idiopathischem Normaldruckhydrozephalus mit einer signifikant anhaltenden Erfolgsrate von 29 % verbunden ist, wobei deren Komplikationsrate bei 38 % lag [37]. Eine weitere Studie von 2011 beschrieb Ausfallraten nach Shunt-Implantation von 32 %, wobei 74 % innerhalb der ersten sechs Monate bereits revidiert werden mussten [70]. Zum Teil konnte bei Normaldruckhydrozephalus mittels Shunt-Implantation ein langfristiger Nutzen von 70 - 90 % erreicht werden, jedoch wurden Komplikationsraten von bis zu 40 % verzeichnet [19]. Es stellt sich die Frage nach alternativen Behandlungsmethoden mit ähnlichen Langzeiterfolgen und geringeren Komplikationsraten.

Der idiopathische Normaldruckhydrozephalus betrifft v. a. ältere Patienten, wohingegen die sekundäre Form in jeder Altersstufe auftreten kann. Bereits zu Beginn der Studie bestand in Zusammenschau der bisherigen Literatur [14, 54, 60, 62, 71] der Verdacht, dass die Erfolgsrate einer ETV bei idiopathischem Normaldruckhydrozephalus im Vergleich zur Erfolgsrate bei sekundär kommunizierendem Hydrozephalus geringer ausfällt. Einige Studien stellten bei idiopathischem Normaldruckhydrozephalus die Erfolgsraten nach ETV und Shunt-Implantation gegenüber und konnten den Shunt als favorisierte Methode definieren [64, 65].

Zum Teil zeigte sich bei dieser Ätiologie sogar eine höhere Komplikationsrate nach ETV im Vergleich zum Verlauf nach Shunt-Implantation [72].

1.5 Wiederholte ETV (Rezidiv-ETV)

Anhand dieser Studie sollte außerdem die Effektivität und Sinnhaftigkeit einer Rezidiv-ETV überprüft und im Hinblick auf alternative Therapien kritisch analysiert sowie mögliche Prädiktoren für einen Erfolg statistisch ausgewertet werden. Bislang wurde der Erfolg einer Rezidiv-ETV in 15 verschiedenen Studien analysiert, wobei die Erfolgsrate zwischen 37,1 % und 100 % lag [25, 33, 34, 53, 55, 73-82]. Hierbei unterschieden sich jedoch teilweise die Erfolgskriterien. Die Evidenzlage ist insgesamt eher unzureichend, weshalb diese Studie einen Beitrag zur Steigerung der gesamten weltweiten Expertise liefert. Hinzu kommt, dass die meisten Studien keine großen Langzeitverläufe betrachten, was deren Aussagekraft einschränkt. Zunächst wurde in dieser Dissertation überprüft, ob sich anhand der Misserfolgsgründe (Stoma-Verschluss, Liliequist-Membran, basale Membranen u. a.) innerhalb der präoperativen Bildgebung oder bei deren intraoperativer Detektion Prognosefaktoren ableiten lassen. Zwei Studien (2002) von Koch *et al.* und Mohanty *et al.* verzeichneten eine Erfolgsrate nach Rezidiv-ETV von 66 % respektive 60 % und verwiesen auf bessere Erfolge bei eindeutigem Stoma-Verschluss [73, 82]. Zudem erfolgte bei Koch *et al.* eine Gegenüberstellung der Erfolgsraten bei Früh- und Spät-Rezidiven. Frühere Studien konzentrierten sich insbesondere auf Spät-Rezidive, da hierbei bereits vermehrt Erfolge bei der Behandlung verzeichnet werden konnten [34, 53, 55, 74, 75]. Oertel *et al.* untersuchten 2017 13 Patienten, von denen 62 % eine erfolgreiche Rezidiv-ETV erhielten, wobei 80 % der Spät-Rezidive erfolgreich verliefen [53]. Moreira *et al.* verzeichneten 2016 sogar eine Erfolgsrate von 83,3 % mit ausschließlich Spät-Rezidiven [34]. Marano *et al.* (2015) beschrieben an 215 Patienten mit einer Erfolgsrate von 51 % eine bessere Prognose bei Spät-Rezidiven [75]. Mahapatra *et al.* (2011) stellten in einer Kohorte von 32 Patienten die Erfolgsrate von Früh- und Spät-Rezidiven gegenüber (55 % versus 78 %). Spät-Rezidive stellten sich hierbei als bessere ETV-Indikation dar [74]. Siomin *et al.* (2001) verzeichneten bei 20 Rezidiv-ETV eine Erfolgsrate von 65 %, wobei vor allem Spät-Rezidive erfolgreich waren [55].

In Hinblick auf die hohen Komplikations- und Ausfallraten von Shuntsystemen ergab sich die Frage, ob eine Rezidiv-ETV risikobehafteter im Vergleich zum initialen Eingriff ist. Trotz scheinbar gleicher Rahmenbedingungen bewirkt die ETV nicht immer identische Erfolge. Die umfassendste Problematik besteht in der Ursachenerforschung dieser Misserfolgsgründe, um hieraus Leitlinien für eine adäquate Behandlungsstrategie entwickeln zu können. Erfolgskriterien stellen dabei die Grundlage für eine bessere präoperative Abschätzung des Therapieerfolges dar und sollen in Zukunft das Fundament für eine individuellere Behandlungsauswahl liefern.

In einigen Studien wurde das Lebensalter als Prognoseparameter untersucht. Diesbezüglich stellten Oertel *et al.* 2017 fest, dass Kinder unterhalb des sechsten Lebensmonats keine geeignete Patientengruppe umfassen [53]. Peretta *et al.* untersuchten 2009 40 Rezidiv-ETV sowie zwei Rezidiv-Rezidiv-ETV und beschrieben eine schlechtere Erfolgsrate unterhalb des zweiten Lebensjahres [80]. Demgegenüber beschrieb Mahapatra *et al.* 2011 einen eher positiven Effekt unterhalb dieser Altersgrenze [74]. Moreira *et al.* (2016) und Marano *et al.* (2015) hingegen konnten keinen Einfluss des Lebensalters auf die Erfolgsrate identifizieren [34, 75]. Breimer *et al.* (2017) beobachteten nur einen negativen Effekt bei niedrigem Lebensalter, aber definierten keine Altersgrenze [76]. Zum Teil untersuchten Studien ausschließlich Rezidiv-ETV bei pädiatrischen Patienten [73, 76, 80].

Marano *et al.* (2015) beschrieben in einer Studie, dass sich zusätzlich bei postinfektiöser Genese und in Verbindung mit einer Choroid-Plexus-Kauterisation positive Effekte gezeigt hätten [75].

2 Zielsetzung

Trotz zahlreicher Literaturbeiträge der letzten drei Jahrzehnte bleiben einige Fragestellungen zum Einsatz einer endoskopischen Drittventrikulostomie bei speziellen Patientengruppen ungeklärt. Aus dem wissenschaftlichen Gesamtkontext wurden zu Beginn der Arbeit folgende **Hypothesen** aufgestellt:

A) Die Erfolgsrate der ETV beim *Hydrocephalus communicans* ist geringer als beim *Hydrocephalus occlusus*.

B) Die Erfolgsrate der ETV beim idiopathischen Normaldruckhydrozephalus ist geringer als beim sekundären kommunizierenden Hydrozephalus.

C) Die Erfolgsrate einer Rezidiv-ETV lässt sich anhand des Misserfolgsgrundes der initialen ETV bemessen.

3 Material und Methoden

3.1 Datengrundlage

Seit 1993 wird in der Klinik für Neurochirurgie der Universitätsmedizin Greifswald eine prospektive Datenbank aller neuroendoskopischen Operationen geführt. Dabei werden vor allem die Kerndaten, bestehend aus Diagnose und durchgeführter Operation, vollumfänglich erfasst.

Aus dieser Datenbank wurden durch eine dreiköpfige Arbeitsgruppe alle Patienten mit einer ETV zwischen 1993 und 2016 extrahiert und weiterführend analysiert. In Hinblick auf relevante Studiendaten wurde ein Fragebogen entworfen (siehe Anhang), nach dessen Vorlage sämtliche digitalen und analogen Akten der Patienten durchgearbeitet wurden. Der Fokus der Recherche lag auf der Erhebung jener Daten, welche einen möglichen Einfluss auf Erfolg oder Misserfolg einer ETV haben könnten. Dabei spielten vor allem Folgeeingriffe im Langzeitverlauf und deren Ursachen sowie Symptomveränderungen im Krankheitsverlauf eine entscheidende Rolle.

Die Daten, welche im **Fragebogen** erfasst wurden, umfassen:

1) Allgemeine **Patientendaten** (Name, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum, Körpergröße und -gewicht)
2) **Daten zum operativen Eingriff** (Datum, Art des Eingriffes (Ersteingriff oder Rezidiv), Dauer der OP, verwendetes Endoskop, weitere Eingriffe neben der ETV, Komplikationen)
3) **Diagnose**, welche zur ETV führte
4) **Dringlichkeit** der ETV (Notfall: sofort nach Eintreffen im Krankenhaus; Akut: innerhalb von 24 Stunden; Geplant: elektiv, nach längerfristiger Planung und Vorbereitung)
5) Klinische **Symptomatik** (vor der OP, nach der OP, im Langzeitverlauf)
6) **Postoperative Komplikationen** (Blutung, Infarkt, Thrombose, Infektion u.a.)
7) **Liquor-Laborwerte** (Erythrozyten, Leukozyten, Protein, Laktat, Glucose)
8) **Langzeitverlauf** (weitere operative Eingriffe, Entwicklung der klinischen Symptomatik)
9) **Operationserfolg**

Darüber hinaus wurden alle verfügbaren **Bildgebungsdaten** der Patienten zusammen mit einem Facharzt der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie (Herr PD Dr. med. habil. Sascha Marx) und zwei erfahrenen Neuroradiologen (Herr PD Dr. med. habil. Michael Kirsch und Herr Professor Dr. med. Sönke Langner) analysiert. Dabei wurden der Boden des 3. Ventrikels, die *Lamina terminalis*, der Aquädukt und mögliche Hirndruckzeichen (z.B. „Druckkappen“) bewertet.

Zur Vervollständigung der Daten und zur Aktualisierung des Langzeitverlaufes wurden Telefoninterviews mit den Patienten und/ oder Angehörigen durchgeführt.

Aufgrund der limitierten Informationslage wurden Patienten, welche eine Rezidiv-ETV in unserer Klinik, jedoch ihre initiale ETV in einer anderen Klinik hatten, nicht in die Studie eingeschlossen (n = 10).

ETV-Eingriffe zwischen 1993 und 2007 wurden mit einem **Gaab**-Endoskop (Karl Storz GmbH und Co. KG, Tuttlingen, Deutschland) durchgeführt. Zum Einsatz kamen starre Stablinsen-Endoskope (Schaftdurchmesser: 6,5 mm) und halbstarre pädiatrische Endoskope (Schaftdurchmesser: 3,8 mm). Ab 2008 erfolgte jede ETV mittels **Lotta**-System (Karl Storz SE und Co. KG, Tuttlingen, Deutschland; Schaftdurchmesser: 6,8 mm). Seit 2011 kommt zusätzlich das sogenannte **Little-Lotta**-System (Karl Storz SE und Co. KG, Tuttlingen, Deutschland; Schaftdurchmesser: 4,5 mm) zum Einsatz. [83] Die endoskopischen Prozeduren unterschieden sich dabei nicht voneinander.

3.2 Definition des Erfolges der ETV

Zentrales Ziel war die Evaluation des Erfolges und des Misserfolges der ETV. Die geläufigste Definition des ETV-Misserfolges in der Literatur ist ein Hydrozephalus-bedingter Folgeeingriff [33, 54, 73, 75, 84-87]. Da diese Betrachtung nicht die Entwicklung der präoperativ bestehenden klinischen Symptomatik berücksichtigt, wurde in dieser Arbeit eine zweite Auswertung nach individuellen Erfolgskriterien vorgenommen.

Die Erfolgsdefinitionen lauten:

1) **konventionelle Erfolgskriterien**:

Misserfolg = konsekutiver Hydrozephalus-bezogener Rezidiv-Eingriff, respektive dessen Indikationsstellung, oder Versterben innerhalb von sechs Monaten postoperativ infolge ETV- oder Hydrozephalus-assoziierter Komplikationen. Bei Indikationsstellung eines Rezidiv-Eingriffs, aber fehlender Umsetzung aufgrund ablehnender Patientenhaltung oder zu niedrigem Nutzen bei Multimorbidität, werten wir die ETV ebenfalls als Misserfolg.

2) **individuelle Erfolgskriterien**:

- Misserfolg = wenn kein Misserfolgsgrund nach 1) vorlag, sich die klinische Symptomatik des Patienten nach der ETV jedoch dennoch nicht verbesserte.
- **Sekundärer Therapie-Misserfolg** = wenn eine mehrjährige Shunt- bzw. Rezidivoperationsfreie Zeit nach ETV bei gebesserter Symptomatik vorlag und eine unerwartete Verschlechterung dennoch zum Misserfolg führte. Diese Patienten erhielten somit zwar einen weiteren Eingriff am liquorableitenden System, konnten von der ETV aber zunächst viele Jahre profitieren.

Die meisten Studien zur Erfolgsevaluation nach ETV betrachteten nur einen Zeitraum von sechs Monaten bis drei Jahren [43, 45, 46, 54, 58, 64, 88-91].

Eine Stärke dieser Dissertation ist die analytische Auswertung des beträchtlichen Langzeitverlaufs nach ETV. Auf dessen Grundlage konnte die Unterscheidung von Patienten mit einem frühen und einem späten ETV-Misserfolg nach den folgenden Definitionen vorgenommen werden:

1) **„frühe ETV-Misserfolge“**:

Hydrozephalus-bezogener Rezidiv-Eingriff oder dessen Indikationsstellung < 6 Monate nach ETV

2) **„späte ETV-Misserfolge“**:

Hydrozephalus-bezogener Rezidiv-Eingriff oder dessen Indikationsstellung > 6 Monate nach ETV

3.3 Aufteilung der Promotionsthemen

Die Gesamtzahl an n = 408 ETV bei 378 Patienten wurde von drei medizinischen Doktorandinnen ausgewertet **(Eva-Maria Lemke, Christin Maria Gasch, Victoria Bogaczyk)**. Die Datenerhebung erfolgte gleichberechtigt zusammen. Die Analyseschwerpunkte waren unterschiedlich - Frau Bogaczyk betrachtete dabei die Lebensqualität der pädiatrischen Patienten und Frau Gasch die Erfolgs-Scores zur Gesamtpopulation. Diese Dissertation konzentriert sich dabei auf die Auswertung aller ETV, die bei Patienten mit kommunizierendem Hydrozephalus erfolgten und auf sämtliche Patienten, die eine Rezidiv-ETV erhielten. Nach Aufteilung der genauen Hypothesen-Schwerpunkte zu Beginn des Jahres 2017 begann jede Doktorandin individuell mit der Auswertung der Daten hinsichtlich der jeweiligen Fragestellung.

3.4 Analyse von Patienten mit kommunizierendem Hydrozephalus

Neben der reinen Evaluation der Erfolgsraten der durchgeführten ETV bei *Hydrocephalus communicans* in der Greifswalder Patientenkohorte lag der Schwerpunkt auf folgenden **Fragen**:

- Fällt die ETV-Erfolgsrate bei idiopathischem Normaldruckhydrozephalus höher aus als bei Patienten mit sekundär kommunizierendem Hydrozephalus?
- Gibt es Unterformen des kommunizierenden Hydrozephalus, die besonders von einer ETV profitieren?
- Ist die ETV erfolgreicher, wenn vorher keine Shunt-Implantation erfolgt ist?
- Ist die ETV erfolgreicher als die in der Literatur berichtete Erfolgsrate der Shunt-Operation?
- Wie hoch ist die Komplikationsrate?

3.5 Analyse von Patienten mit einer Rezidiv-ETV

Neben der reinen Evaluation der Erfolgsraten der durchgeführten Rezidiv-ETV in der Greifswalder Patientenkohorte lag der Schwerpunkt auf folgenden **Fragen**:

- Welche Gründe lagen dem ETV-Versagen zugrunde?
- Hätten diese Gründe bereits bei der initialen ETV beseitigt werden können?
- Wie hoch ist die Erfolgsrate einer Rezidiv-ETV?
- Gibt es Patientengruppen, die besonders von einer Rezidiv-ETV profitieren?
- Ist die Komplikationsrate bei Rezidiv-ETV höher als bei initialer ETV?

3.6 Statistische Analyse

Im Rahmen dieser Dissertation wurden alle Daten einer statistischen Analyse (Graph Pad 5.0) unterzogen, sofern die zugrundeliegende Größe der zu analysierenden (Sub-) Gruppe eine solche als sinnvoll erachten ließ. Kontinuierliche Daten wurden mit dem *Mann–Whitney–U–Test* analysiert. Nominale Daten wurden mit dem *Fisher-exact–Test* oder dem *Chi–Quadrat–Test* analysiert. Das statistische Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Greifswalder ETV-Patientenkohorte

Im Zeitraum von 1993 bis 2016 wurden in der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Universität Greifswald insgesamt 408 ETV bei 378 Patienten durchgeführt.

Davon erfolgten 119 ETV bei 107 pädiatrischen (53 Mädchen, 54 Jungen, mittleres Alter 6,9 Jahre, Altersspanne 2 Tage - 17,7 Jahre) und 289 ETV bei 271 erwachsenen Patienten (121 Frauen, 150 Männer, mittleres Alter 53,6 Jahre, Altersspanne 18,9 – 85 Jahre). Der Anteil der Kinder betrug 28,0 % und der der Erwachsenen 72,0 %. Es folgt die tabellarische Übersicht der erfassten Studienpopulation in Tabelle 1.

Tabelle 1: Übersicht aller Patienten mit ETV in der Klinik für Neurochirurgie zwischen 1993 und 2016.

	ETV-Anzahl	**Patienten-Anzahl**
Gesamt	408	378
Kommunizierend	29	29
Obstruktiv	379	349
Rezidiv-ETV	32	29
Kinder (< 18 Jahre)	119	107
Erwachsene (> 18 Jahre)	289	271
Weiblich	184	174
Männlich	224	204

Der Beobachtungsschwerpunkt dieser Dissertation liegt auf den Patienten mit einer ETV im Rahmen eines kommunizierenden Hydrozephalus und den Patienten mit Rezidiv-ETV.

4.2 ETV in der Behandlung von Patienten mit Hydrocephalus communicans

4.2.1 Charakterisierung der Patientenkohorte

Von allen untersuchten ETV wurden 29 (7,1 %) bei Patienten mit einem kommunizierenden Hydrozephalus durchgeführt. Dabei wurden 25 Erwachsene (5 Frauen, 20 Männer, mittleres Alter 62,6 Jahre; Altersspanne 31 – 81 Jahre) und 4 pädiatrische Patienten (2 Mädchen, 2 Jungen, mittleres Alter 11,3 Jahre; Altersspanne 2 – 16 Jahre) behandelt.

Einen Gesamtüberblick über die Verteilung der Subgruppen des kommunizierenden Hydrozephalus sowie deren Altersverteilung geben die Abbildungen 2 und 3.

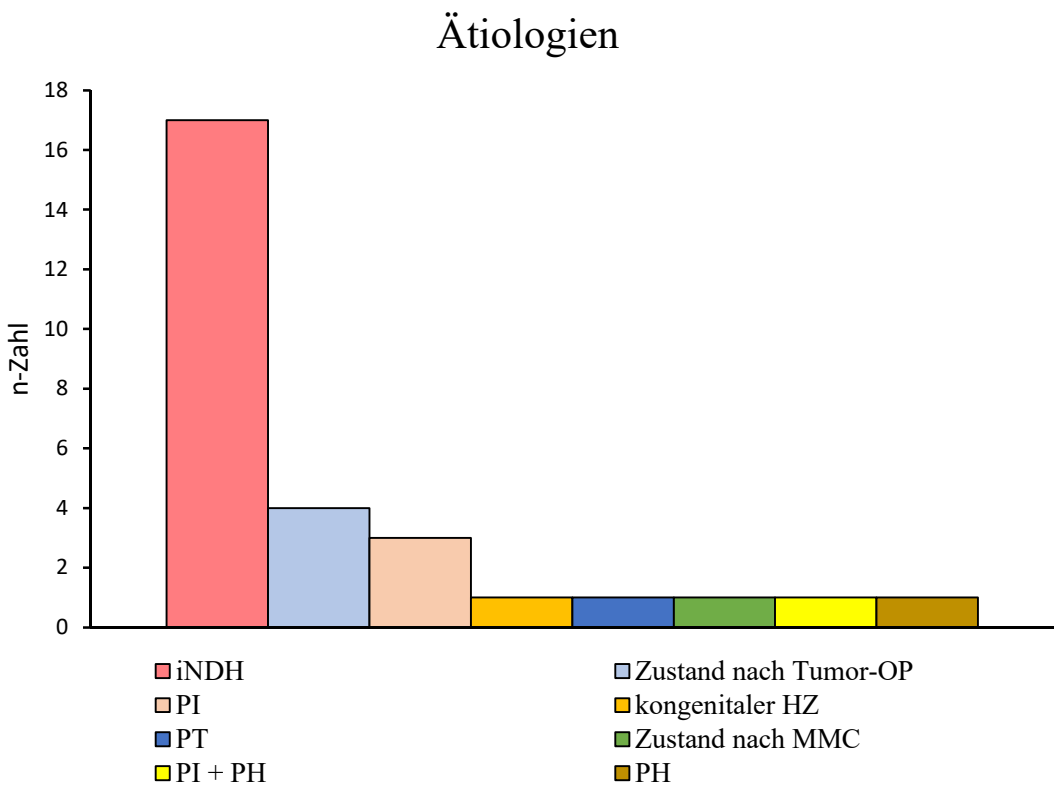


Abbildung 2: Gesamtüberblick der Ätiologien bei kommunizierendem Hydrozephalus innerhalb der Studie mit Staffelung nach Häufigkeit (n = 29). n = Patientenzahl, PI = postinfektiös, PH = posthämorrhagisch, PT = posttraumatisch, iNDH = idiopathischer Normaldruckhydrozephalus, HZ = Hydrozephalus, MMC = Myelomeningocele

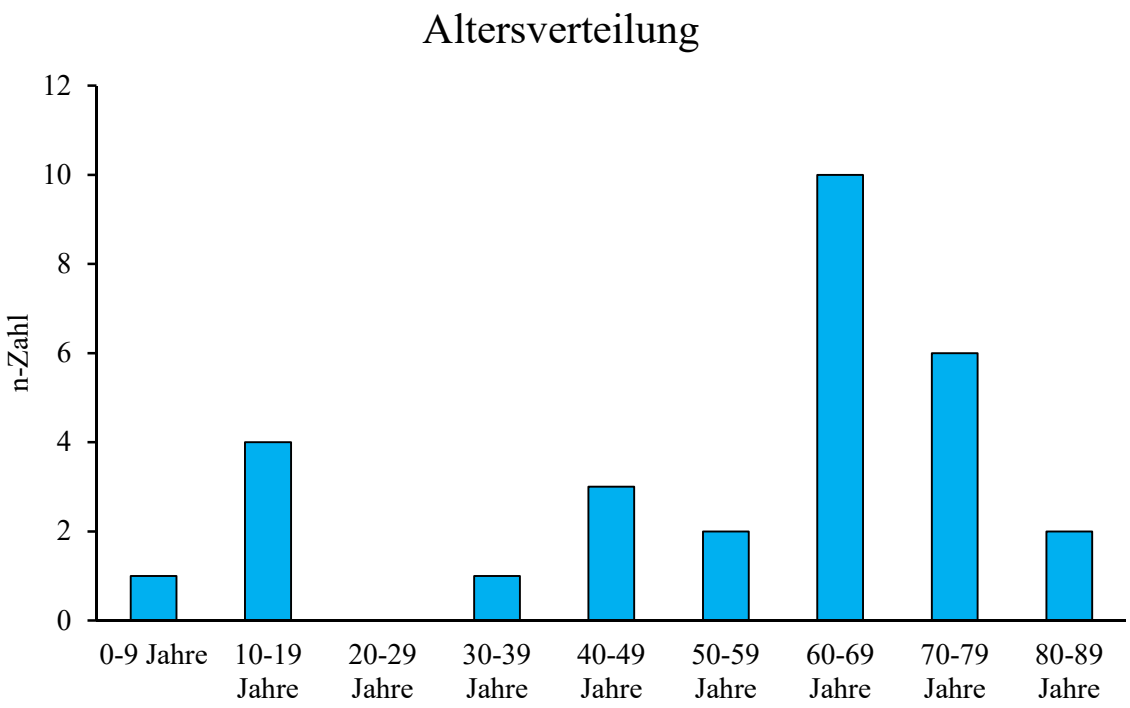


Abbildung 3: Altersverteilung des Patientengutes bei kommunizierendem Hydrozephalus (n = 29). n = Patientenzahl

Das Durchschnittsalter in der größten homogenen Gruppe, des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus (n = 17), lag bei 69 Jahren (Altersspanne 55 – 81 Jahre).

4.2.1.1 Eingriffe vor ETV

Insgesamt 16 Patienten (55,2 %) mit kommunizierendem Hydrozephalus unterzogen sich vor der ETV einem anderen operativen Eingriff am zentralen Nervensystem.

Einen Überblick über die jeweiligen Eingriffe vor ETV und deren Häufigkeitsverteilung liefert Abbildung 4.

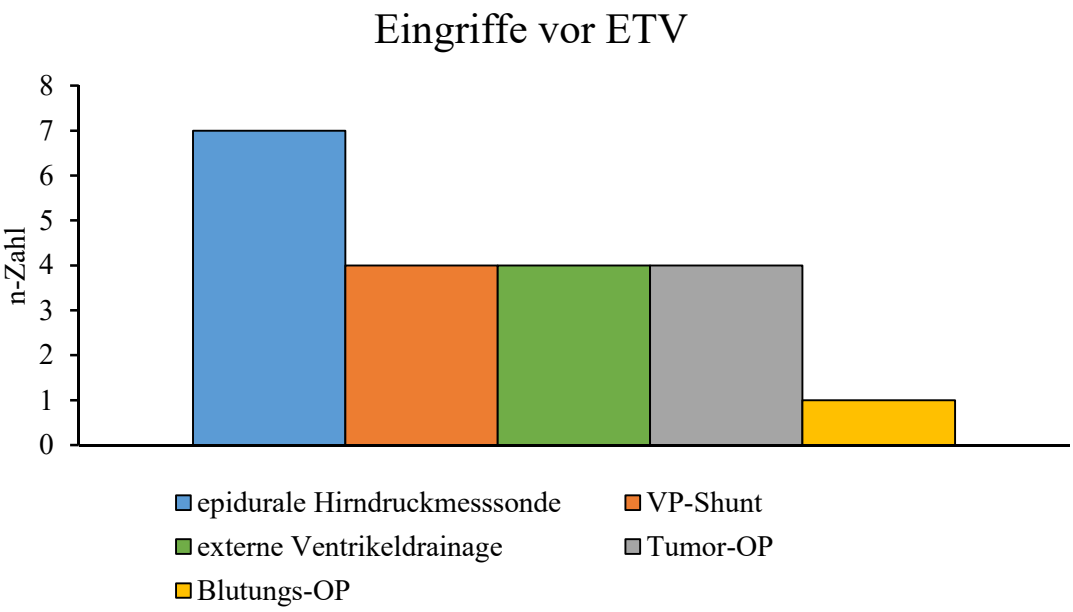


Abbildung 4: Eingriffe vor ETV mit Staffelung nach Häufigkeit (n = 16). n = Patientenzahl

Vier Patienten (13,8 %) erhielten vor der ETV bereits einen **ventrikuloperitonealen Shunt**, wobei alle im Verlauf entfernt wurden (vor ETV bei n = 2 Patienten, intraoperativ bei n = 1 Patienten, nach ETV bei n = 1 Patienten). Vier Patienten (13,8 %) wurden vor der ETV mit einer **externen Ventrikeldrainage** zur temporären Ausleitung des Liquors nach extrakraniell versorgt. Der Zeitraum zwischen der Anlage der initialen externen Ventrikeldrainage und der ETV umfasste elf Tage – 61 Monate. Bei sieben Patienten (24,1 %) erfolgte vor der ETV eine invasive **epidurale Hirndruckmessung**. Diese wurde durchschnittlich 6,2 Wochen (Zeitspanne 3 Tage – 11,5 Wochen) vor ETV durchgeführt. Vier Patienten (13,8 %) erhielten mit einer Zeitspanne von 1 Tag – 130,5 Monate vor ETV eine **Tumor-OP**. Tabelle 2 liefert eine Übersicht über die Tumor-Entität, deren Klassifizierung und Lokalisation sowie den genauen zeitlichen Abstand zur ETV.

Tabelle 2: Tumor-Patienten der Greifswalder Patientenkohorte mit einer ETV bei kommunizierendem Hydrozephalus

Tumor-Entität	WHO Tumor-Grad	Tumor-Lokalisation	Zeitraum zwischen Tumor-OP und ETV
pilozytisches Astrozytom	1	Kleinhirn	2 Tumor-Eingriffe, 8 Tage und 1 Tag vor ETV
Astrozytom	2	Kleinhirn	3 Monate vor ETV
Oligoastrozytom	2	links temporal-basal	2 Tumor-Eingriffe, 43 und 130,5 Monate vor ETV
Plexuspapillom	2	4. Ventrikel	34 Tage vor ETV

Das folgende Flussdiagramm in Abbildung 5 zeigt eine Übersicht der klinischen Verläufe der kommunizierenden Hydrozephalus – Patienten der Greifswalder Kohorte.

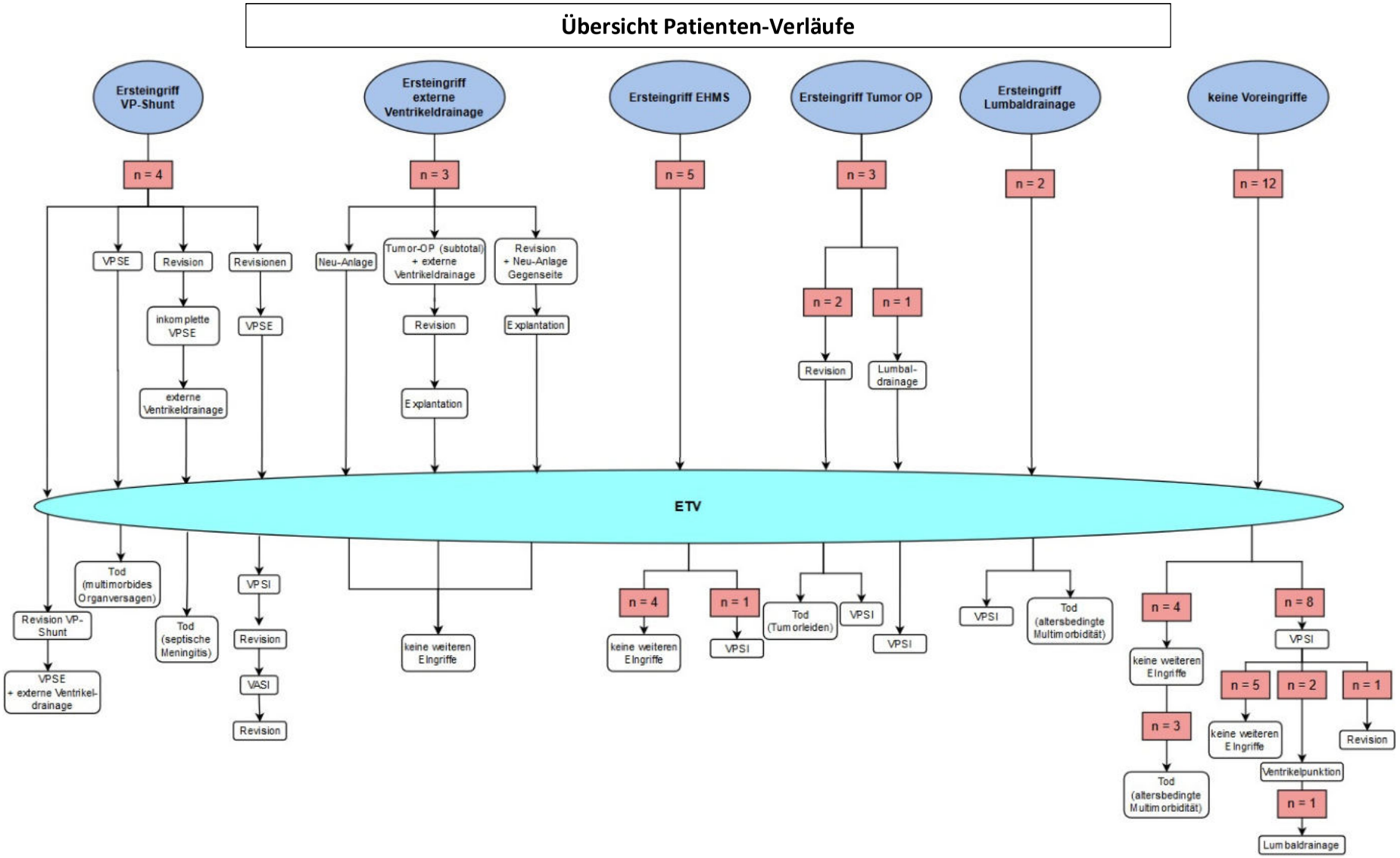


Abbildung 5: Patientenverläufe bei kommunizierendem Hydrozephalus (n = 29).
n = Patientenzahl, VPSI = Ventrikuloperitoneale Shunt-Implantation, VPSE = Ventrikuloperitoneale Shunt-Explantation, VASI = Ventrikuloatriale Shunt-Implantation, EHMS = epidurale Hirndruckmesssonde, Tod = perioperativ (< 6 Monate) Exitus letalis

4.2.1.2 Langzeitverlauf

Der Langzeitverlauf von 22 Patienten (75,9 %) lag im Mittel bei 84 Monaten (Zeitspanne 1 Monat – 286 Monate). Sieben Patienten (24,1 %) verstarben innerhalb von sechs Monaten nach ETV, wobei keine der Todesursachen in direktem Zusammenhang mit der ETV stand. Ein Patient verstarb drei Monate nach ETV an seinem Tumorleiden (Oligoastrozytom Grad 2), ein weiterer zwölf Tage nach ETV aufgrund einer septischen Meningitis, die zuvor bereits bestanden hatte. Ein 79-jähriger Patient fand zehn Tage nach ETV im Rahmen eines multimorbiden Organversagens, welches bereits vor ETV bestand (inklusive mehrerer Karzinomleiden), ebenfalls den Tod. Vier weitere Patienten im Alter von 65 – 81 Jahren verstarben zwischen drei und sechs Monaten nach ETV im Rahmen einer altersbedingten Multimorbidität.

4.2.2 Erfolgsanalyse der ETV bei Patienten mit kommunizierendem Hydrozephalus

Die Erfolgsrate bei allen ETV aufgrund von kommunizierendem Hydrozephalus lag bei 10,3 % (n = 3), gemessen an den konventionellen Erfolgskriterien, und 0,0 %, gemessen an den individuellen Erfolgskriterien.

Die drei Patienten mit einem ETV-Erfolg nach konventionellen Kriterien waren ätiologisch verschieden (idiopathischer Normaldruckhydrozephalus, kongenitaler Hydrozephalus, postinfektiöse Genese). Zwei dieser Patienten verstarben 13 und 142 Monate nach ETV im Rahmen einer altersbedingten Multimorbidität, wobei keine langfristige Verbesserung der klinischen Symptomatik eintrat. Der dritte Patient zeigte innerhalb seines Langzeitverlaufes von 251 Monaten nur eine kurzzeitig bestehende, postoperative Verbesserung der Symptomatik.

Bei 26 Patienten (89,7 %, 7 weibliche und 19 männliche Patienten, mittleres Alter 55,6 Jahre) muss nach individueller und konventioneller Erfolgseinschätzung von einem Misserfolg gesprochen werden. Der Misserfolg wurde definiert durch die Implantation eines VP/VA-Shunts (n = 17; 65,4 %), dessen Indikationsstellung (ablehnende Patientenhaltung, n = 3) oder einem Versterben (n = 6) innerhalb von sechs Monaten (Zeitspanne 10 Tage – < 6 Monate) nach ETV. Bei Letzteren konnte ein Folgeeingriff nicht mehr umgesetzt werden.

Kein Patient mit kommunizierendem Hydrozephalus erhielt nach ETV eine Rezidiv-ETV.

Die durchschnittliche Dauer bis zur Shunt-Implantation/ respektive Indikationsstellung (n = 20) nach initialer ETV betrug 9,9 Monate (Zeitspanne 1 Tag – 57 Monate).

13 Patienten (50,0 %) erhielten ≤ 6 Monate nach ETV die Implantation/ Indikation und gelten somit als frühe ETV-Misserfolge. Bei sieben Patienten (26,9 %) wurde ≥ 6 Monate nach ETV die Implantation/Indikation berichtet - sie entsprechen einem späten ETV-Misserfolg. Demnach ergaben sich insgesamt 19 frühe ETV-Misserfolge (73 %) und sieben späte ETV-Misserfolge (27 %).

Würde man die Definition auf < 1 Monat verschieben, zeigte sich folgendes Ergebnis: Sechs Patienten (23,1 %), erhielten < 1 Monat (Zeitspanne 1 Tag – 27 Tage) nach ETV die Implantation/Indikation und gelten somit als frühe ETV-Misserfolge. Dabei waren die vier pädiatrischen Patienten eingeschlossen. Zudem verstarben zwei Patienten innerhalb des ersten Monats nach ETV. Bei 14 Patienten (53,9 %) wurde ≥ 1 Monat (Zeitspanne 35 Tage – 57 Monate) nach ETV die Implantation/Indikation berichtet - sie gelten als späte ETV-Misserfolge. Außerdem verstarben vier weitere Patienten innerhalb von drei bis sechs Monaten nach ETV. Demnach ergaben sich insgesamt acht frühe ETV-Misserfolge (30,8 %) und 18 späte ETV-Misserfolge (69,2 %).

Abbildung 6 stellt eine Übersicht der Erfolgsraten bei allen ETV mit kommunizierendem Hydrozephalus dar.

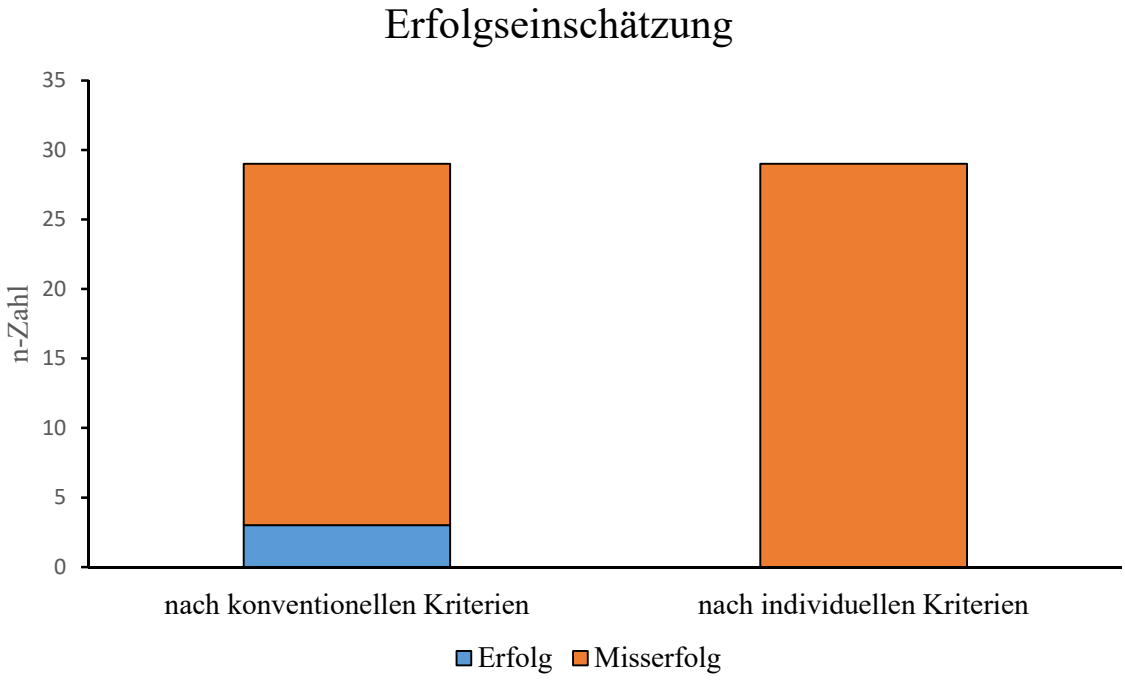


Abbildung 6: Übersicht der ETV-Erfolgseinschätzung bei kommunizierendem Hydrozephalus nach konventionellen und individuellen Erfolgskriterien (n = 29). n = Patientenzahl

4.2.3 Erfolgsanalyse der ETV bei Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus

Unter den Patienten mit kommunizierendem Hydrozephalus bildeten die größte homogene Gruppe jene mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (n = 17; 58,6 %).

Die Erfolgsrate bei allen ETV aufgrund von idiopathischem Normaldruckhydrozephalus lag bei 5,9 % (n = 1) gemessen an konventionellen Erfolgskriterien und 0,0 % gemessen an individuellen Erfolgskriterien. Der Patient mit konventionellem Erfolg verstarb 142 Monate nach ETV, wobei die Hydrozephalus-bezogenen Symptome (Schwindel, Gangstörungen, Gedächtnisstörungen (v.a. Kurzzeitgedächtnis), Konzentrationsstörungen, psychomotorische Verlangsamung) keine Verbesserung zeigten.

Bei 16/17 Patienten (94,1 %, 3 weibliche und 13 männliche Patienten, mittleres Alter 69,3 Jahre) muss nach individueller und konventioneller Definition von einem Misserfolg ausgegangen werden (Abbildung 7).

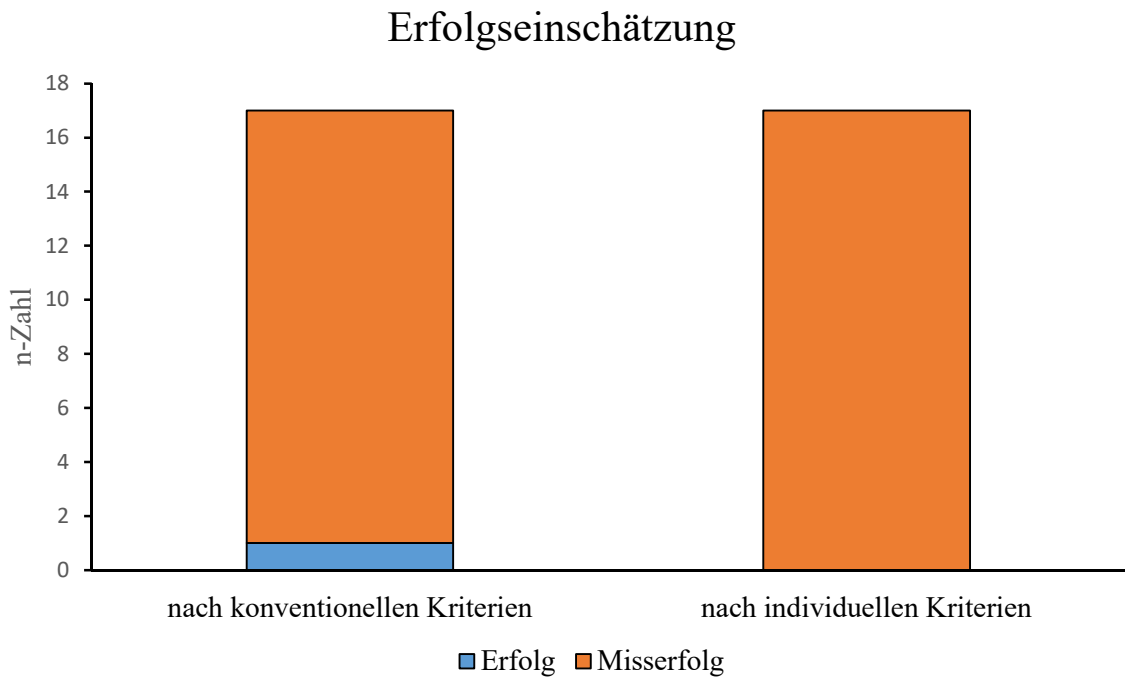


Abbildung 7: Übersicht der ETV-Erfolgseinschätzung bei idiopathischem Normaldruckhydrozephalus nach konventionellen und individuellen Erfolgskriterien (n = 17). n = Patientenzahl

Der Misserfolg wurde definiert durch die Implantation eines VP/VA-Shunts (n = 9; 56,3 %), durch dessen Indikationsstellung (ablehnende Patientenhaltung, n = 3) und durch ein Versterben (n = 4) innerhalb von 6 Monaten (Zeitspanne zehn Tage – < 6 Monate) nach ETV. Bei Letzteren konnte ein Folgeeingriff nicht mehr umgesetzt werden.

Die durchschnittliche Dauer bis zur Shunt-Implantation/respektive Indikationsstellung (n = 12) nach initialer ETV lag bei 11,4 Monaten (Zeitspanne 2 Monate – 45 Monate).

Sechs Patienten erhielten ≤ 6 Monate nach ETV die Implantation/Indikation und gelten somit als frühe ETV-Misserfolge. Bei sechs weiteren Patienten erfolgte ≥ 6 Monate nach ETV die Implantation/ Indikation, sodass diese späten ETV-Misserfolgen entsprechen. Demnach ergaben sich insgesamt 10 frühe ETV-Misserfolge (62,5 %) und sechs späte ETV-Misserfolge (37,5 %).

Würde man die Definition auf ≤ 1 Monat verschieben, zeigte sich folgendes Ergebnis: Kein Patient (0,0 %) erhielt ≤ 1 Monat nach ETV die Implantation/Indikation und gilt somit als früher ETV-Misserfolg. Zudem verstarb ein Patient innerhalb des ersten Monats nach ETV. Bei 12 Patienten (75,0 %) wurde ≥ 1 Monat (Zeitspanne 2 Monate – 45 Monate) nach ETV die Implantation/Indikation berichtet - sie gelten als späte ETV-Misserfolge. Außerdem verstarben drei weitere Patienten innerhalb von 3-6 Monaten nach ETV. Demnach ergaben sich insgesamt ein früher ETV-Misserfolg (6,3 %) und 15 späte ETV-Misserfolge (93,7 %).

4.2.4 Erfolgsanalyse der ETV bei Patienten mit sekundär kommunizierendem Hydrozephalus

Die restlichen Patienten mit kommunizierendem Hydrozephalus bildeten die Gruppe mit sekundär kommunizierendem Hydrozephalus (n = 12; 41,4 %).

Die Erfolgsrate bei allen ETV aufgrund von sekundär kommunizierendem Hydrozephalus lag bei 16,7 % (n = 2) gemessen an konventionellen Erfolgskriterien und 0,0 % gemessen an individuellen Erfolgskriterien. Die zwei Patienten mit Erfolg nach konventionellen Kriterien, hatten nach der ETV bis zum letzten Langzeitverlauf keinen weiteren Hydrozephalus-bezogenen Eingriff. Nach individuellen Kriterien mussten beide Patienten jedoch als Misserfolge gewertet werden. Ein Patient mit kongenitalem Hydrozephalus klagte über Gangstörungen, Inkontinenz, Krampfanfälle sowie Sprach- und Konzentrationsstörungen. Er verstarb 13 Monate nach ETV. Die Hydrozephalus-bezogenen Symptome verbesserten sich bis dahin nicht. Der zweite Patient (postinfektiöse Genese) gab Kopfschmerzen, Schwindel, Konzentrationsstörungen, Gedächtnisstörungen, Ohrgeräusche und psychomotorische Verlangsamung an. Letzterer zeigte innerhalb seines Langzeitverlaufes von 251 Monaten nur eine kurzzeitige postoperative Besserung der Symptomatik und klagte zum Zeitpunkt des telefonischen Interviews über eine weiterhin bestehende eingeschränkte Arbeitsfähigkeit.

Bei 10/12 Patienten (83,3 %, 4 weibliche und 6 männliche Patienten, mittleres Alter 33,8 Jahre) muss nach individueller und konventioneller Definition von einem Misserfolg ausgegangen werden. Der Misserfolg wurde definiert durch die Implantation eines VP/VA-Shunts (n = 8; 80,0 %) und einem Versterben (n = 2) innerhalb von sechs Monaten (Zeitspanne zwölf Tage – drei Monate) nach ETV. Bei Letzterem konnte ein Folgeeingriff nicht mehr umgesetzt werden. Die durchschnittliche Dauer bis zur VP/VA-Shunt-Implantation/respektive Indikationsstellung (n = 8) nach initialer ETV betrug 8,6 Monate (Zeitspanne ein Tag – 57 Monate).

Sieben Patienten (70,0 %) erhielten ≤ 6 Monate nach ETV die Implantation/Indikation und gelten somit als frühe ETV-Misserfolge. Bei einem Patienten (10,0 %) wurde ≥ 6 Monate nach ETV die Implantation/Indikation berichtet – dieser gilt als später ETV-Misserfolg. Ein Patient (10,0 %) verstarb innerhalb von drei Monaten postoperativ im Rahmen seines Tumorleidens und ein weiterer Patient (10,0 %) zwölf Tage postoperativ im Rahmen einer septischen Meningitis, wobei diese bereits vor der ETV bestand. Demnach ergaben sich insgesamt neun frühe ETV-Misserfolge (90 %) und ein später ETV-Misserfolg (10 %).

Würde man die Definition auf ≤ 1 Monat verschieben, zeigte sich folgendes Ergebnis: Sechs Patienten (60,0 %) erhielten ≤ 1 Monat (Zeitspanne 1 Tag – 27 Tage) nach ETV die Implantation/Indikation und gelten somit als frühe ETV-Misserfolge. Dabei waren die vier pädiatrischen Patienten eingeschlossen. Zudem verstarb ein Patient innerhalb des ersten Monats nach ETV. Bei zwei Patienten (20,0 %) wurde ≥ 1 Monat (Zeitspanne 35 Tage – 57 Monate) nach ETV die Implantation/Indikation berichtet - sie gelten als späte ETV-Misserfolge. Außerdem verstarb ein weiterer Patient innerhalb von drei Monaten nach ETV. Demnach ergaben sich insgesamt sieben frühe ETV-Misserfolge (70 %) und drei späte ETV-Misserfolge (30 %).

4.2.5 Komplikationsraten nach ETV

In dieser Kohorte zeigten sich bei sechs Patienten (20,7 %) perioperative Komplikationen, wobei keine davon zu einem permanenten Defizit führten.

Bei zwei Patienten (6,9 %) wurde eine postoperative Meningitis nachgewiesen, welche antibiotisch behandelt werden musste. Wundheilungsstörungen traten bei zwei Patienten (6,9 %) auf und wurden im Verlauf operativ revidiert.

Bei einem weiteren Patienten (3,5 %) zeigte sich in der Kontroll-Bildgebung ein subdurales Hygrom rechts fronto-parietal, welches keiner operativen Therapie bedurfte. Ein Patient (3,5 %) entwickelte ein temporäres Liquorpolster, welches sich spontan zurückbildete.

Bei zwei Patienten (6,9 %) wurde seitens der Anästhesie eine kurzzeitige Bradykardie verzeichnet, als das ETV-Stoma angelegt wurde. Bei 24 Patienten wurde keine solche Bradykardie notiert. Bei drei Patienten fehlte die entsprechende Dokumentation aus der OP.

4.3 Rezidiv-ETV-Patienten

4.3.1 Charakterisierung der Patientenkohorte

Bei 29 Patienten wurde in unserer Klinik mehr als eine ETV durchgeführt. Dabei wurden 18 Erwachsene (62,1 %) und elf pädiatrische Patienten (37,9 %) respektive elf weibliche (37,9 %) und 18 (62,1 %) männliche Patienten behandelt. Das durchschnittliche Alter bei initialer ETV betrug 26 Jahre (Altersspanne 28 Tage - 67 Jahre) und bei Rezidiv-ETV 28 Jahre (Altersspanne 52 Tage – 71 Jahre). Bei drei Patienten (10,3 %) wurden insgesamt jeweils drei ETV durchgeführt. Bei allen 29 Patienten konnte in der präoperativen MRT vor initialer ETV oder intraoperativ eine obstruktive Komponente detektiert werden. Einen Gesamtüberblick über die Verteilung der Ätiologien des Hydrozephalus bei der initialen ETV bietet die Abbildung 8.

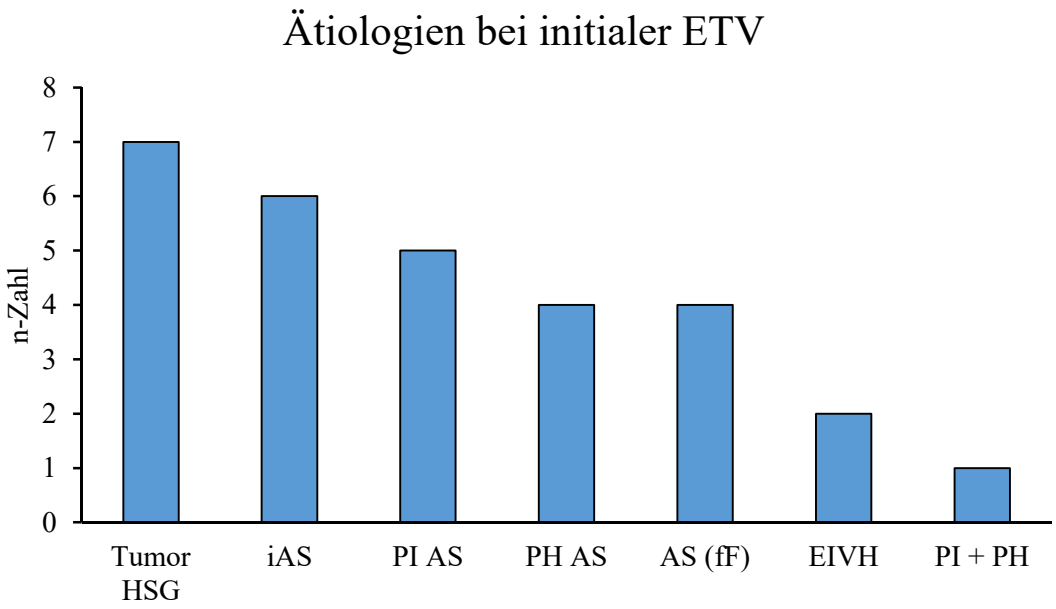


Abbildung 8: Ätiologien bei initialer ETV der Rezidiv-ETV-Patienten gestaffelt nach deren Häufigkeit (n = 29). n = Patientenzahl, AS = Aquäduktstenose, iAS = idiopathische Aquäduktstenose, HSG = hintere Schädelgrube, EIVH = Extraventrikulärer-intrazisternaler Verschlusshydrozephalus, PI = postinfektiös, PH = posthämorrhagisch, fF = frühkindliche Fehlbildungen

Die größte homogene Gruppe der Patienten mit Rezidiv-ETV wiesen einen tumorbedingten okklusiven Liquoraufstau auf. Tabelle 3 liefert eine Übersicht über die Tumor-Entität, deren Klassifizierung und Lokalisation sowie den genauen zeitlichen Abstand zur ETV.

Tabelle 3: Übersicht zu Entität und Lokalisation des Tumors sowie Zeitraum zwischen Tumor-OP und ETV.

Tumor-Entität	WHO-Tumor-Grad	Tumor-Lokalisation Hintere Schädelgrube	Zeitraum zwischen Tumor-OP und ETV
Pilozytisches Astrozytom	1	Mittelhirn und Kleinhirn-brückenwinkel rechts	1 Monat nach Rezidiv-ETV
Pilozytisches Astrozytom	1	Kleinhirn, 4. Ventrikel, Neurofibromatose Typ 1	Keine
Großes clivales Meningeom	1	Petroclival links	6 Tage nach initialer ETV
Anaplastisches Ependymom	2 - 3	Infratentoriell, 4. Ventrikel	13 Monate nach initialer ETV
Medulloblastom	4	Kleinhirn	Keine
Metastase bei BROCA	4	Intracerebellär rechts	1 Tag nach Rezidiv-ETV
Desmoplastisches Medulloblastom	4	Kleinhirn-Wurm	5 Tage, 21 Monate und 105 Monate nach initialer ETV

BROCA = Bronchial-Karzinom

4.3.1.1 Rezidiv-Rezidiv-ETV

Neben den Rezidiv-ETV fanden bei drei Patienten Rezidiv-Rezidiv-ETV statt. Der Zeitraum zwischen Rezidiv-ETV und Rezidiv-Rezidiv-ETV betrug durchschnittlich 9,2 Monate (Zeitspanne 3 Monate – 12 Monate). Die Rezidiv-Rezidiv-ETV war bei einem Patienten (33,3 %) ein Notfalleingriff und geplant bei zwei Patienten (66,7 %). Keine Rezidiv-Rezidiv-ETV war ein eindeutiger Erfolg - bei zwei Patienten (66,7 %) trat ein Misserfolg ein und bei einer Patientin (33,3 %) konnte keine Aussage zum Erfolg getroffen werden. Letztgenannte Patientin (Frühgeburt mit intrazerebraler Blutung, chronischen Entzündungen/ Überdrainagen/ Hämatomen und Hygromen) verstarb wenige Jahre nach Rezidiv-Rezidiv-ETV an einer floriden Ventrikulitis. Zwischen Rezidiv-Rezidiv-ETV und Todeszeitpunkt konnten keine weiteren Daten ermittelt werden.

Bei einem Patienten zeigte sich ein komplexer Hydrozephalus (Z.n. Meningoencephalitis/ Ventrikulitis und intrakranieller Blutung Gr. I-II, Pyozephalus).

Es fanden sich zahlreiche Membranen und multizystische Fehlbildungen; zusätzlich ergab sich der Verdacht auf eine malresorptive Komponente. Daher erfolgten zahlreiche Shunt-Versuche.

Der dritte Patient imponierte durch multiple Shunt-Infektionen und postentzündliche Septenbildungen mit Aquäduktstenose und membranösem Stomieverschluss bei konnatalem Hydrozephalus.

Da es sich bei den Rezidiv-Rezidiv-ETV nur um drei Patienten handelte, war eine weiterführende und tiefergehende Analyse nicht möglich.

4.3.1.2 Eingriffe vor initialer ETV

Insgesamt wurde bei 17 Patienten (58,6 %) vor der initialen ETV ein anderer operativer Eingriff am zentralen Nervensystem vorgenommen. Einen Überblick über die Eingriffsarten und deren Häufigkeitsverteilung liefert Abbildung 9.

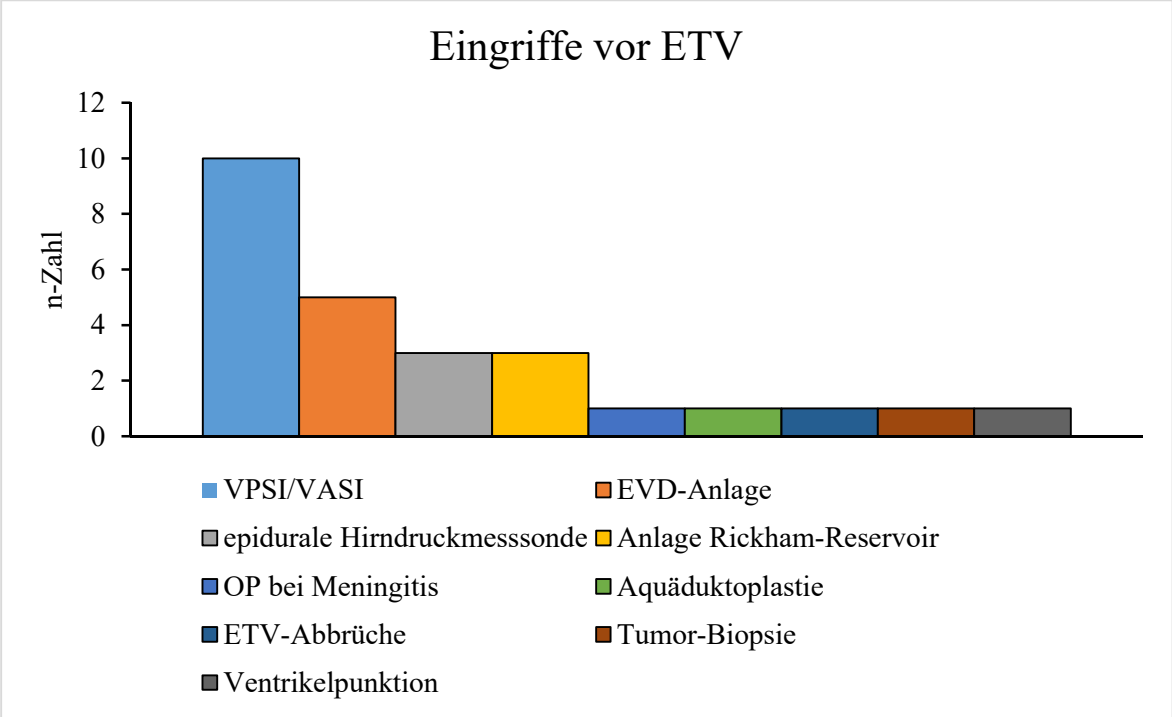
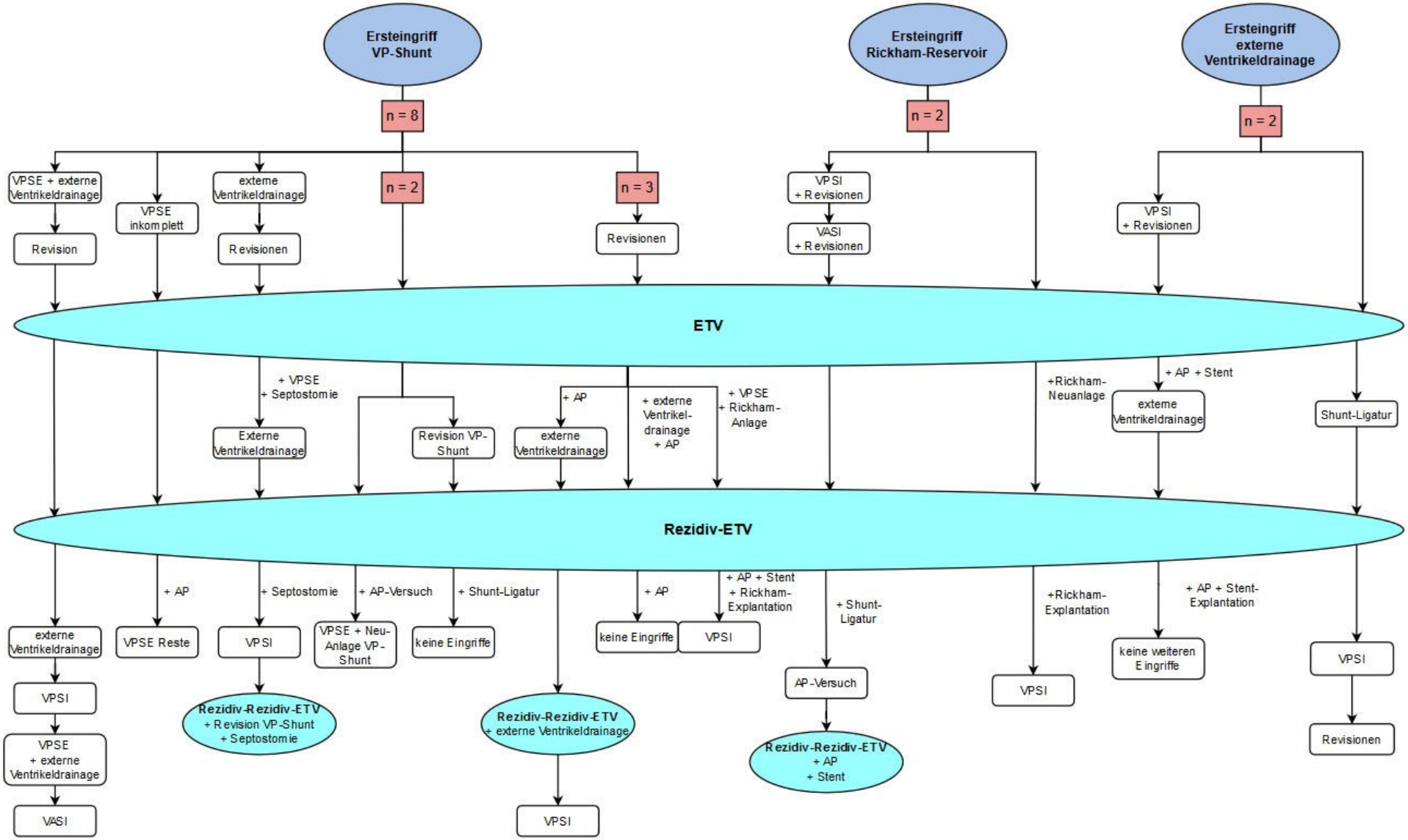


Abbildung 9: Eingriffsarten vor initialer ETV mit Staffelung nach Häufigkeit (n = 17). n = Patientenzahl, VPSI = Ventrikuloperitoneale Shunt-Implantation, VASI = Ventrikuloatriale Shunt-Implantation, EVD = externe Ventrikeldrainage

Zehn Patienten (34,5 %) erhielten vor der initialen ETV bereits einen ventrikuloperitonealen Shunt und einer dieser zehn Patienten (3,4 %) außerdem einen ventrikuloatrialen Shunt, wobei alle im Verlauf entfernt wurden (vor ETV bei n = 3 Patienten, intraoperativ bei n = 3 Patienten, nach initialer ETV bei n = 4 Patienten). Bei allen zehn Patienten war die Shunt-Fehlfunktion Grund für die ETV.
Fünf Patienten (17,2 %) wurden vor der initialen ETV mit einer externen Ventrikeldrainage zur temporären Ausleitung des Liquors nach extrakraniell versorgt, wobei bei zwei dieser Patienten die Anlage als initialer Eingriff stattfand. Zwei Patienten hatten bereits vorher eine Shunt-Implantation und erhielten 1 Tag bzw. 3 Wochen vor ETV eine externe Ventrikeldrainage. Bei einem weiteren Patienten erfolgten vor der Anlage der externen Ventrikeldrainage ein ETV-Abbruch und eine Tumorbiopsie. Der Zeitraum zwischen der Anlage der initialen externen Ventrikeldrainage und der ETV betrug 8 Tage bzw. 51 Monate.

Das folgende Flussdiagramm in Abbildung 10 zeigt eine Übersicht der klinischen Verläufe der Rezidiv-ETV-Patienten der Greifswalder Kohorte.

Übersicht Patienten-Verläufe



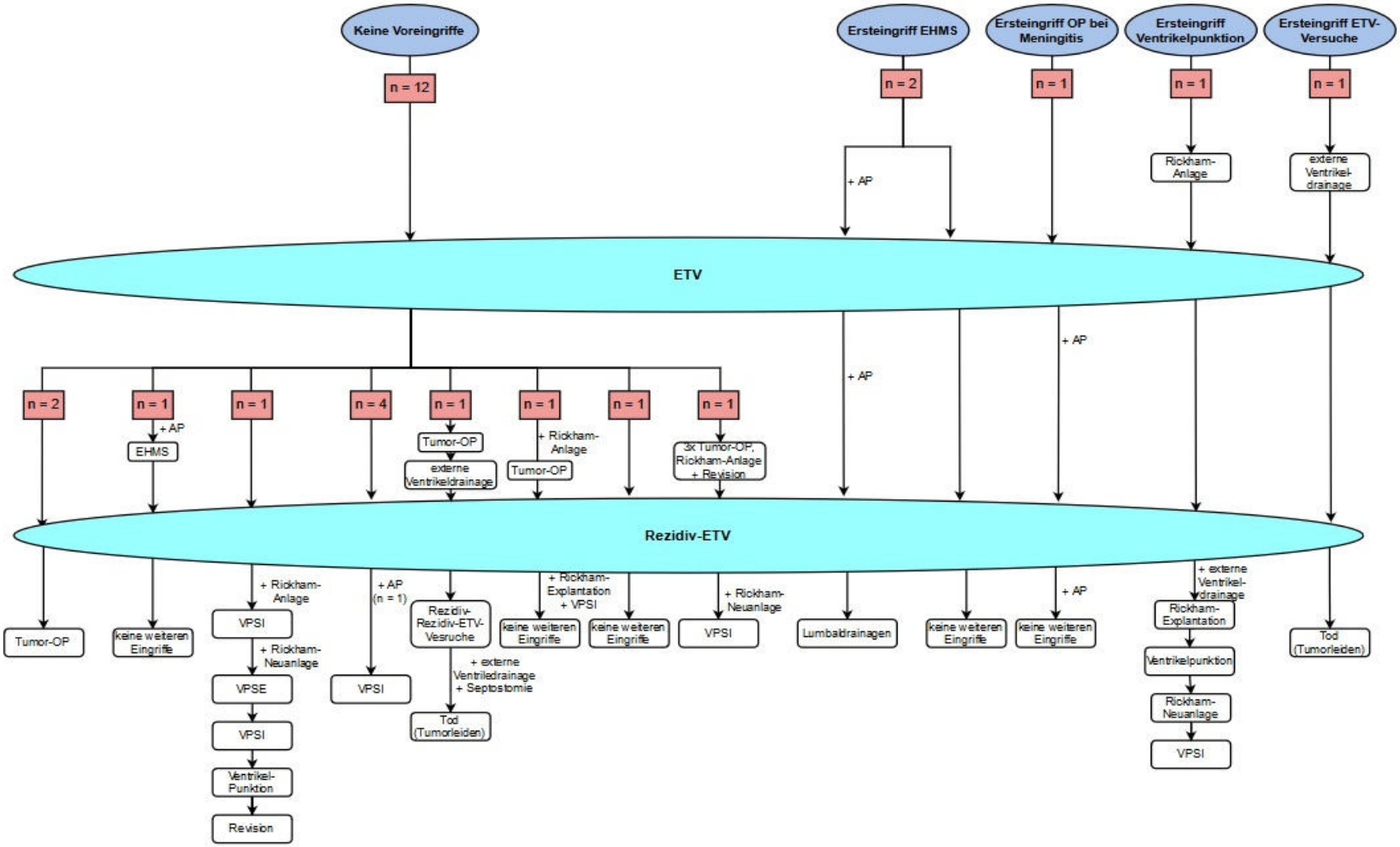


Abbildung 10: Patientenverläufe bei Rezidiv-ETV-Patienten (n = 29).
n = Patientenzahl, VPSI = Ventrikuloperitoneale Shunt-Implantation, VPSE = Ventrikuloperitoneale Shunt-Explantation, VASI = Ventrikuloatriale Shunt-Implantation, AP = Aquäduktoplastie, EHMS = epidurale Hirndruckmesssonde, Tod = perioperativ (< 6 Monate) Exitus letalis

4.3.1.3 Sekundäreingriffe

In der initialen ETV erfolgte bei sechs Patienten (20,7 %) eine Aquäduktoplastie, wobei bei einem Patienten (3,4 %) zusätzlich ein Aquäduktstent implantiert wurde. Bei drei Patienten (10,3 %) wurde ein Rickham-Reservoir angelegt und bei einem weiteren Patienten (3,4 %) eine externe Ventrikeldrainage. Darüber hinaus erfolgte bei zwei Patienten (6,9 %) eine VP-Shunt-Explantation und bei einem Patienten (3,4 %) eine Rickham-Reservoir-Explantation. In jeweils einem Fall (3,4 %) wurde eine externe Ventrikeldrainage entfernt und eine Septostomie durchgeführt. In drei Fällen (10,3 %) erfolgte eine Tumorbiopsie intraoperativ. Insgesamt fand bei 13 Patienten (44,8 %) zusätzlich zur initialen ETV ein Sekundäreingriff statt.

Im Rahmen der Rezidiv-ETV wurde bei acht Patienten (27,6 %) eine Aquäduktoplastie begonnen, welche jedoch nur bei sechs Patienten (20,7 %) erfolgreich durchgeführt werden konnte. Bei einem dieser Patienten wurde zudem ein Aquäduktstent implantiert. Ein anderer Patient (3,4 %) erhielt eine VP-Shunt-Implantation und ein weiterer Patient (3,4 %) eine externe Ventrikeldrainage. Bei zwei Patienten (6,9 %) wurde die Anlage eines Rickham-Reservoirs durchgeführt. In einem Fall (3,4 %) wurde ein Aquäduktstent entfernt. Zudem erfolgte bei zwei Patienten (6,9 %) eine Shunt-Ligatur und bei drei weiteren Patienten (10,3 %) eine Rickham-Explantation. Bei einem Patienten (3,4 %) wurde die Explantation einer externen Ventrikeldrainage durchgeführt. In zwei Fällen (6,9 %) erfolgte eine Septostomie und in einem Fall (3,4 %) eine Tumorbiopsie intraoperativ.

Tabelle 4 liefert einen genauen Überblick über die Sekundäreingriffe im Rahmen der ETV-Eingriffe.

Tabelle 4: Übersicht zu Sekundäreingriffen der initialen ETV und Rezidiv-ETV (n = 29). Einige Patienten erhielten mehrere verschiedene Sekundäreingriffe.

Eingriffe	Initiale ETV		Rezidiv-ETV	
	n	***%***	***n***	***%***
Gesamt:	13	44,8	19	65,5
AP	6	46,1	6 2 Versuche	31,6 10,5
ASt	1	7,7	1	5,3
ASt-Entfernung	0	0	1	5,3
VPSI	0	0	1	5,3
VPSE	2	15,4	2 Ligaturen	10,5
Rickham-Anlage	3	23,1	2	10,5
Rickham-Explantation	1	7,7	3	15,8
Externe Ventrikeldrainage	1	7,7	1	5,3
Entfernung externe Ventrikeldrainage	1	7,7	1	5,3
Septostomie	1	7,7	2	10,5
TB	3	23,1	1	5,3

n = Patientenzahl, VPSI = Ventrikuloperitoneale Shunt-Implantation, VPSE = Ventrikuloperitoneale Shunt-Explantation, TB = Tumorbiopsie, AP = Aquäduktoplastie, ASt = Aquäduktstent

4.3.1.4 Langzeitverlauf

Der mittlere Langzeitverlauf von 23 Patienten (79,3 %) lag bei 93 Monaten (Zeitspanne 4 Monate – 272 Monate) nach der letzten ETV. Bei sechs Patienten (20,7 %) konnte nach der letzten ETV nur noch ein Krankheitsverlauf von < 3 Monaten betrachtet werden. Zwei dieser Patienten verstarben zwei und zweieinhalb Monate nach der letzten ETV an ihrem Tumorleiden. Ein Patient (3,4 %) wurde in die palliativmedizinische Pflege entlassen. Bei zwei weiteren Patienten waren keine Informationen aus dem Langzeitverlauf bekannt und es gelang im Rahmen dieser Dissertation nicht, einen Kontakt zu den Patienten oder ihren Angehörigen herzustellen. Einer dieser Patienten (3,4 %) erhielt innerhalb des kurzen Langzeitverlaufes bereits einen Shunt und wurde als Misserfolg eingeordnet. Eine Patientin (3,4 %) verstarb wenige Jahre nach Rezidiv-Rezidiv-ETV. Nähere Angaben zum postoperativen Krankheitsverlauf dieser Patientin (Frühgeburt mit intrazerebraler Blutung, chronischen Entzündungen/ Überdrainagen/ Hämatomen und Hygromen) konnten nicht evaluiert werden.

Der Zeitraum zwischen ETV und Rezidiv-ETV betrug durchschnittlich 20,7 Monate (Zeitspanne sechs Tage – 106 Monate). Bei einem Patienten (3,4 %) wurde innerhalb von sechs Tagen nach initialer ETV die Rezidiv-ETV angeschlossen. In sechs Fällen (20,7 %) betrug der Abstand zwischen initialer und Rezidiv-ETV weniger als einen Monat respektive in vier Fällen (13,8 %) weniger als drei Monate. Sieben weitere Patienten (24,1 %) erhielten innerhalb von drei bis zwölf Monaten nach ETV den Rezidiv-Eingriff. Bei den verbliebenen elf Patienten erfolgte der Eingriff nach einer mittleren Dauer von 50,1 Monaten (Zeitspanne 12,5 Monate – 106 Monate) nach der initialen ETV.

Einen Überblick bietet die folgende Abbildung 11.

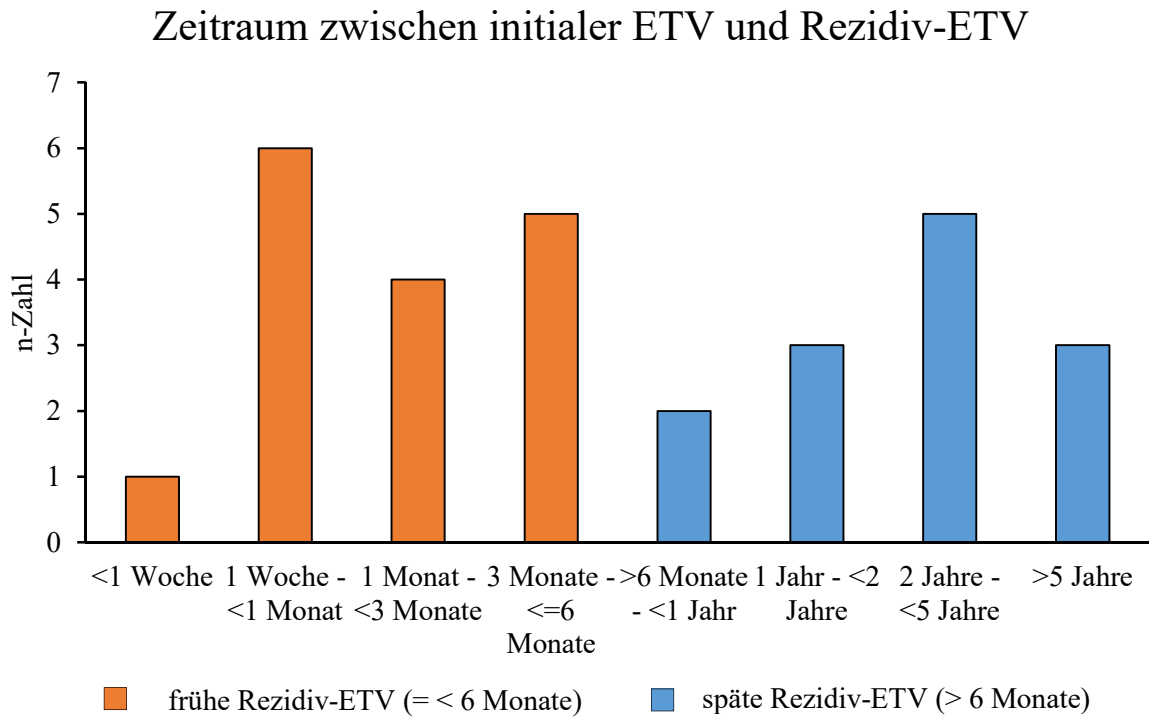


Abbildung 11: Übersicht des zeitlichen Abstands zwischen initialer ETV und Rezidiv-ETV (n = 29). n = Patientenzahl

Die Rezidiv-ETV war ein Notfalleingriff bei vier Patienten (13,8 %), erfolgte mit akuter Indikation bei fünf Patienten (17,2 %), und war geplant bei 20 Patienten (69,0 %).

4.3.2 Erfolgsanalyse der Rezidiv-ETV

Bei 9/29 Patienten (31%, 9 männliche Patienten, mittleres Alter 33 Jahre; Altersspanne 9 – 67 Jahre) war die Rezidiv-ETV nach konventionellen und individuellen Kriterien erfolgreich. Keiner dieser Patienten erhielt einen weiteren Eingriff in Bezug auf das liquorableitende System und es zeigte sich eine gebesserte klinische Symptomatik.

Bei 19/29 Patienten (65,5 %, 8 männliche und 11 weibliche Patienten, mittleres Alter 24 Jahre; Altersspanne 0 – 67 Jahre) war die Rezidiv-ETV ein Misserfolg gemessen an konventionellen und individuellen Kriterien. Davon erhielten 16 Patienten (84,2 %) im Mittel 7,1 Monate (Zeitspanne von intraoperativ bis 69 Monate) nach Rezidiv-ETV einen weiteren Eingriff am liquorableitenden System. Bei zwei Patienten (10,5 %) wurde die Indikation zur VP-Shunt-Implantation gestellt, welche jedoch von Seiten der Patienten abgelehnt wurde. Ein weiterer Patient (5,3 %) verstarb nach zweieinhalb Monaten an seinem Tumorleiden (Medulloblastom Grad 4) und es zeigten sich keine Symptomverbesserungen bis zum Tod, sodass der Eingriff als Misserfolg gewertet wurde.

Bei elf Patienten (57,9 %) trat der Misserfolg innerhalb der ersten sechs Monate nach Rezidiv-ETV (frühe ETV-Misserfolge) und bei acht Patienten (42,1 %) erst nach sechs Monaten (späte ETV- Misserfolge) auf ($p = 0,69$). Bei sechs Patienten (31,6 %) trat der Misserfolg innerhalb des ersten Monats nach Rezidiv-ETV (frühe ETV-Misserfolge) und bei 13 Patienten (68,4 %) erst nach einem Monat (späte ETV- Misserfolge) auf ($p = 0,37$).

Bei 1/29 Patienten (3,4 %) konnte keine Aussage zum Erfolg der Rezidiv-ETV getroffen werden. Bei dieser Patientin lag ein relativ geringer und zudem nicht eindeutiger Langzeitverlauf vor. Diese Patientin wurde in Tabelle 5 nicht weiter berücksichtigt.

Tabelle 5 vergleicht die Erfolge und Misserfolge der Rezidiv-ETV, wobei ergänzend eine Prüfung auf deren statistische Wertigkeit erfolgte.

Tabelle 5: Vergleich zwischen den Erfolgen und Misserfolgen der Rezidiv-ETV (n = 28).
„Sonstige“ sind jeweils näher erläutert im entsprechenden Textabschnitt.

		Erfolge		**Misserfolge**		*P*-Wert
		n	%	*n*	%	
n		9	32	19	68	0,015
Alter (Jahre) bei initialer ETV		30,5		24,4		0,23
Alter (Jahre) bei Rezidiv-ETV		33		25,7		0,19
Altersspanne (Jahre) bei initialer ETV		9 - 67		0 – 67,5		-
Altersspanne (Jahre) bei Rezidiv-ETV		9 - 67		0 – 71,8		-
Weiblich		0	0	11	58	0,0039
Männlich		9	100	8	42	
Kinder (< 18. Lebensjahr)		1	11,1	9	47	0,098
Erwachsene (> = 18. Lebensjahr)		8	88,8	10	52,6	
Ätiologie	Tumor HSG	3	33,3	4	21	0,25
	iAS	1	11,1	5	26	
	PI AS	3	33,3	2	10,5	
	AS (fF)	2	22,2	1	5,3	
	PH AS	0	0	4	21	
	EIVH	0	0	2	10,5	
	PI + PH	0	0	1	5,3	
Komplikationen (initiale ETV)	Meningitits	0	0	1	5,3	1
	Liquorkissen	0	0	1	5,3	1
	Sonstige	2	22,2	1	5,3	0,23
	Gesamt	2	22,2	3	15,9	1
Komplikationen (Rezidiv-ETV)	Meningitis	0	0	2	10,5	0,55
	Liquorpolster	0	0	1	5,3	1
	Sonstige	1	11,1	1	5,3	1
	Gesamt	1	11,1	4	21	1
Voreingriffe vor initialer ETV	VPSI	2	22,2	7	37	0,67
	Externe Ventrikeldrainage	1	11,1	4	21	1
	AP	0	0	1	5,3	1
	Sonstige	3	33,3	2	10,5	0,29
	Gesamt	5	55,5	11	58	1
Sekundäreingriffe initiale ETV	Aquäduktoplastie	4	44,4	2	10,5	0,06
	Aquäduktstent	1	11,1	0	0	0,32
	VPSE	0	0	2	10,5	0,55
	Rickham-Anlage	0	0	3	15,8	0,53
	Rickham-Entfernung	0	0	1	5,3	1
	Anlage/ Entfernung externe Ventrikel-drainage	1	11,1	1	5,3	1
	Septostomie	0	0	1	5,3	1
	Tumorbiopsie	2	22,2	1	5,3	0,23
	Gesamt	6	66,6	7	37	0,23
Sekundäreingriffe Rezidiv-ETV	Aquäduktoplastie/ -Versuch	4	44,4	4	21	0,37
	Aquäduktstent/ - Entfernung	1	11,1	1	5,3	1
	VPSI	0	0	1	5,3	1
	VP-Shunt-Ligatur	0	0	1	5,3	1
	Rickham-Anlage	0	0	2	10,5	0,55
	Rickham-Entfernung	0	0	3	15,8	0,53

	Anlage/ Entfernung externe Ventrikel-drainage	0	0	2	10,5	0,55
	Septostomie	0	0	2	10,5	0,55
	Tumorbiopsie	1	11,1	0	0	0,32
	Gesamt	5	55,5	13	68	0,68
Misserfolgsgründe der initialen ETV	Narbiger/ membranöser Stoma-Verschluss	4	44,4	5	26,3	0,41
	Stoma-Verschluss durch Blutclot	0	0	2	10,5	1
	Stoma-Verschluss durch Zelldetritus	1	11,1	0	0	0,32
	Liliequist-Membran	2	22,2	4	21	1
	Membranen basale Zisternen	1	11,1	2	10,5	1
	Technische Schwierigkeiten (OP 1994)	1	11,1	0	0	0,32
	Gesamt	9	100	13	68,4	0,136
	DD malresorptive Komponente	0	0	6	31,6	0,14
Langzeitverlauf (Monate)	Durchschnitt (Monate)	136	-	74,1	-	0,057
	Zeitspanne (Monate)	26 - 272		12 - 201		-
	< 6 Monate LZV	1	11,1	5	26,3	0,63
	Frühe Rezidiv-ETV (< 6 Monate)	4	44,4	11	58	0,69
	Späte Rezidiv-ETV (> 6 Monate)	5	55,5	8	42	
	Frühe Rezidiv-ETV (< 1 Monat)	1	11,1	6	31.6	0,37
	Späte Rezidiv-ETV (> 1 Monat)	8	88,8	13	68,4	

n = Patientenzahl, HSG = hintere Schädelgrube, iAS = idiopathische Aquäduktstenose, PI = postinfektiös, fF = frühkindliche Fehlbildungen, PH = posthämorrhagisch, EIVH = Extraventrikulärer-intrazisternaler Verschlusshydrozephalus, HNV = Hirnnerv, KS = Kopfschmerz, HÖ = Hirnödem, VPSI = ventrikuloperitoneale Shunt-Implantation, AP = Aquäduktoplastie, LZV = Langzeitverlauf
Einige Patienten hatten mehrere verschiedene Voreingriffe oder Sekundäreingriffe.

Ein statistisch signifikanter Unterschied im Lebensalter bei initialer ETV konnte zwischen der Erfolgsgruppe (mittleres Alter 30,5 Jahre, Altersspanne 9 – 67 Jahre) und der Misserfolgsgruppe (mittleres Alter 24,4 Jahre, Altersspanne 0 – 67,5 Jahre) der Rezidiv-ETV nicht gezeigt werden (p = 0,23). Zudem konnte kein Unterschied im Lebensalter bei Rezidiv-ETV zwischen der Gruppe der Patienten mit Erfolg der Rezidiv-ETV (mittleres Alter 33 Jahre, Altersspanne 9 – 67 Jahre) und der Gruppe ohne Erfolg der Rezidiv-ETV (mittleres Alter 25,7 Jahre, Altersspanne 0 – 71,8 Jahre) beobachtet werden (p = 0,19).

Bei dem Vergleich zwischen pädiatrischen und adulten Patienten ergab sich ein tendenzieller Unterschied zwischen der Erfolgsgruppe (1 Kind, 8 Erwachsene) und der Misserfolgsgruppe (9 Kinder, 10 Erwachsene) der Rezidiv-ETV ($p = 0,098$).
Außerdem zeigte sich ein signifikanter Unterschied beim Geschlecht in der Gruppe der Erfolge der Rezidiv-ETV (9 männliche Patienten) und der Misserfolgsgruppe (elf weibliche und acht männliche Patienten) ($p = 0,0039$). Es fand sich jedoch kein Unterschied in Hinblick auf die Ätiologie des Hydrozephalus ($p = 0,25$).
Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Komplikationen zwischen der Erfolgs- und der Misserfolgsgruppe bei initialer ETV und bei Rezidiv-ETV ($p = 1$ und $p = 1$).
Zudem ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Erfolgs- und der Misserfolgsgruppe in Hinblick auf etwaige Voreingriffe wie einer VP-Shunt-Implantation ($p = 0,67$). Interessanterweise zeigte sich bei den Sekundäreingriffen der initialen ETV eine tendenziell erhöhte Rate an Aquäduktoplastien in der Erfolgsgruppe im Vergleich zur Misserfolgsgruppe ($p = 0,06$). Bei den Sekundäreingriffen der Rezidiv ETV ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Erfolgs- und der Misserfolgsgruppe ($p = 0,68$).
Aus Sicht des Operateurs ist insgesamt eine Rezidiv-ETV sinnvoll, wenn bildmorphologisch vor der Rezidiv-ETV oder intraoperativ ein behebbarer Misserfolgsgrund detektiert wurde. In dieser Kohorte konnte bei 23 Patienten ein konkreter Misserfolgsgrund erfasst werden (Tabelle 6). Bei den restlichen sechs Patienten (20,7 %) zeigte sich in der Rezidiv-ETV kein Grund für den Misserfolg der initialen ETV (ETV-Stoma war in der Rezidiv-ETV offen), sodass hier von einer malresorptiven Komponente des Hydrozephalus ausgegangen werden muss. Bei insgesamt sechs Patienten (20,7 %) hätte die Ursache für den Misserfolg der initialen ETV bereits während dieser behoben werden können. Bei fünf Patienten (17,2 %) war die Liliequist-Membran nicht perforiert worden und bei einem Patienten (3,4 %) hatten technische Schwierigkeiten (OP im Jahre 1994) zum Abbruch der initialen ETV geführt.

Eine Übersicht der Misserfolgsgründe der initialen ETV gestaffelt nach deren Häufigkeit bietet die Tabelle 6.

Tabelle 6: Übersicht zu den Misserfolgsgründen der initialen ETV gestaffelt nach deren Häufigkeit (n = 28).

Stoma-Verschluss (n = 12)	**Liliequist-Membran vorhanden (n = 6)**	**Membranen basale Zisternen (n = 3)**	**Technische Schwierigkeiten (n = 1)**	**Kein Misserfolgsgrund auffindbar (n = 6)**
Narbig/ Membranös (n = 9) Blutclot (n = 2) Zelldetritus (n = 1)	In initialer ETV nicht perforiert, fenestriert in Rezidiv-ETV (n = 5) Nicht perforierbar in Rezidiv-ETV bei Gefährdung des Hypophysenstiels (n = 1)	In Rezidiv-ETV nicht zufriedenstellend perforierbar bei Gefäß-gefährdung oder mangelndem Zugang (n = 3)	ETV-Abbruch bei technisch nicht durchführbarer Perforation des Ventrikelbodens (OP 1994)	DD malresorptive Komponente

n = Patientenzahl, DD = Differentialdiagnose

Interessanterweise ließ sich kein signifikanter Unterschied in den Misserfolgsgründen (n = 22) der initialen ETV zwischen der Erfolgsgruppe (n = 9) und der Misserfolgsgruppe der Rezidiv-ETV (n = 13) ermitteln (p = 0,136).
Zudem ergab die Analyse des Langzeitverlaufes einen tendenziellen Unterschied zwischen den Patienten mit Erfolg (mittlerer Langzeitverlauf 136 Monate, Zeitspanne 26 – 272 Monate) und der Gruppe ohne Erfolg der Rezidiv-ETV (mittlere Langzeitverlauf 74,1 Monate, Zeitspanne zwölf – 201 Monate) (p = 0,057). Die Patienten mit einem Langzeitverlauf < 6 Monaten (n = 6) wurden gesondert betrachtet, wobei sich hier ebenfalls zwischen der Erfolgsgruppe (n = 1) und der Misserfolgsgruppe (n = 5) kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte (p = 0,63).

4.3.2.1 Vergleich der Erfolgsraten von frühen und späten Rezidiv-ETV

15 Patienten (54,0 %) erhielten eine frühe Rezidiv-ETV (≤ 6 Monate, Zeitspanne 6 Tage – 5 Monate, mittlere Dauer 1,7 Monate), wobei vier Erfolge und elf Misserfolge verzeichnet wurden. 13 Patienten (46,0 %) erhielten eine späte Rezidiv-ETV (> 6 Monate, Zeitspanne sechs Monate – 106 Monate, mittlere Dauer 41 Monate) nach der initialen ETV. Dabei wurden fünf Erfolge und acht Misserfolge verzeichnet. Die Erfolgsrate bei frühen Rezidiv-ETV (26,6 %) fiel damit tendenziell geringer aus im Vergleich zur Erfolgsrate bei späten Rezidiv-ETV (38,5 %). Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Erfolgsraten (p = 0,69 im *Fisher-exact-Test*).

Würde man die Definition auf ≤ 1 Monat verschieben, sehe es für die frühen Rezidiv-ETV folgendermaßen aus:
Hiernach erhielten sieben Patienten (25,0 %) eine frühe Rezidiv-ETV (Zeitspanne sechs Tage – 29 Tage, mittlere Dauer 16 Tage), wobei ein Erfolg und sechs Misserfolge verzeichnet wurden. Demnach erhielten 21 Patienten (75 %) eine späte Rezidiv-ETV (Zeitspanne 36 Tage – 106 Monate, mittlere Dauer 27 Monate) nach der initialen ETV. Demnach würden acht Erfolge und 13 Misserfolge verzeichnet werden. Die Erfolgsrate bei frühen Rezidiv-ETV (14,3 %) fiel damit ebenfalls tendenziell geringer aus im Vergleich zur Erfolgsrate bei späten Rezidiv-ETV (38,1 %). Es zeigte sich hier ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Erfolgsraten (p = 0,37 im *Fisher-exact-Test*).

4.3.4 Komplikationsraten der ETV und Rezidiv-ETV

Bei einem Patienten (3,4 %) wurde seitens der Anästhesie in der Rezidiv-ETV eine kurzzeitige Bradykardie bemerkt, als das Stoma angelegt wurde. Bei jeweils 22 Patienten (75,9 %) wurde eine solche in der initialen ETV oder der Rezidiv-ETV nicht beschrieben. Gleiches gilt für zwei Patienten (6,9 %) der Rezidiv-Rezidiv-ETV. Bei sieben Patienten (24,1 %) fehlte die entsprechende Dokumentation aus der initialen ETV, bei sechs Patienten (20,7 %) aus der Rezidiv-ETV sowie bei einem Patienten (3,4 %) aus der Rezidiv-Rezidiv-ETV.

Die Komplikationsrate bei initialer ETV lag insgesamt mit 5/29 Patienten bei 17,2 %.

Bei einem Patienten (3,4 %) wurde eine postoperative Meningitis nachgewiesen, welche antibiotisch behandelt werden musste. Bei diesem Patienten traten bereits zuvor seit sieben Monaten rezidivierende Shunt-Infektionen auf, in deren Folge eine Shunt-Explantation erfolgte. Dennoch fielen rezidivierende Meningitiden mit teilweise fieberhaften Temperaturen auf. Nach Langzeitantibiose und nachdem der Patient im Rahmen der Shunt-Explantation einen massiven Hydrozephalus mit Aquäduktstenose entwickelt hatte, wurde im fieberfreien Intervall eine ETV durchgeführt. Postoperativ entwickelte der Patient rasch erneut erhöhte Temperaturen und zeigte einen komatösen Vigilanzzustand. Daraufhin wurde am vierten postoperativen Tag (nach Notfall-Ventrikelpunktionen) eine externe Ventrikeldrainage implantiert.

Ein Patient (3,4 %) zeigte ein temporäres Liquorkissen, welches konservativ behandelt wurde und im Verlauf schnell regredient war. Ein weiterer Patient (3,4 %) erlitt postoperativ eine linksseitige Affektion des Hirnnerven III (*Nervus oculomotorius*), welche am ehesten auf eine intraoperative Irritation des Nervens zurückzuführen war. Dieser Eingriff fand im Jahre 1994 statt. Die Paresen waren im Langzeitverlauf von 275 Monaten nur geringfügig regredient. Ein weiterer Patient (3,4 %) zeigte beidseits Hygrome, welche konservativ versorgt werden konnten. Ein Patient (3,4 %) litt nach ETV unter einem *Diabetes insipidus*. Aufgrund fehlender aktueller Kontaktdaten konnte nur ein Langzeitverlauf von < 3 Monaten bei diesem Patienten erhoben werden.

Insgesamt wurden bei ebenfalls 5/29 Patienten (17,2 %) intra- oder postoperative Komplikationen in Bezug auf die Rezidiv-ETV verzeichnet.

Bei einem Patienten (3,4 %) trat postoperativ ein Liquorpolster auf, welches konservativ versorgt wurde. Zwei Patienten erlitten eine postoperative Meningitis (6,8 %) und wurden antibiotisch behandelt.

Eine Patientin (3,4 %) wurde auffällig durch eine starke intraoperative venöse Blutung unklarer Genese, woraus sich postoperativ ein Hygrom mit Einblutung entwickelte, welches wiederum eine spätere Hirnödem-Bildung nach sich zog. Die gleiche Patientin zeigte zudem im späteren Verlauf erstmals epileptische Anfälle und erhielt letztlich einen Shunt. Ein Patient (3,4 %) litt postoperativ nach Rezidiv-ETV unter einem permanenten Diabetes insipidus. In der initialen ETV war es aufgrund intraoperativ technischer Schwierigkeiten zu einer Schädigung des Hirnnerven III (*Nervus oculomotorius*) links gekommen. Sowohl die initiale als auch die Rezidiv-ETV hatten im Jahre 1994 stattgefunden. Aufgrund der narbigen Verhältnisse wurde sich in der Rezidiv-ETV drei Monate später zusätzlich für eine *Lamina-terminalis*-Fensterung entschieden. Hieran anschließend zeigte sich postoperativ ein *Diabetes insipidus*.

Die Komplikationsrate bei initialer ETV und bei Rezidiv-ETV fiel damit gleich groß aus. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Komplikationsraten ($p = 1$ im *Fisher-exact-Test*).

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Die Erfolgsrate einer ETV bei Patienten mit kommunizierendem Hydrozephalus (n = 29) lag in dieser Dissertation bei 10,3 % (n = 3) gemessen an konventionellen, und 0 % gemessen an individuellen Kriterien. Der kommunizierende Hydrozephalus stellt somit keine geeignete Indikation für eine ETV dar, unabhängig davon, ob es sich ätiologisch um einen idiopathischen Normaldruckhydrozephalus oder einen sekundär kommunizierenden Hydrozephalus handelt. Die perioperative Komplikationsrate betrug hier 20,7 % (n = 6), wobei keine permanenten Defizite auftraten.

Die Gesamterfolgsrate bei Patienten mit Rezidiv-ETV (n = 29) betrug 31,0 % (n = 9). In der weiterführenden Analyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Erfolg und Misserfolg in Bezug auf die Ätiologie und das Lebensalter, wenngleich in der Misserfolgsgruppe tendenziell mehr Kinder auftraten. Zudem bestand die Erfolgsgruppe mit neun Patienten ausschließlich aus männlichen Patienten – alle elf weiblichen Patienten zeigten einen Misserfolg. Diese statistische Signifikanz muss jedoch hinsichtlich ihrer Aussagekraft für die klinische Anwendung hinterfragt werden, da sie mutmaßlich durch die kleine Kohorte bedingt ist. Die Erfolgsrate bei Patienten mit vorheriger VP-Shunt-Implantation war leicht, jedoch nicht signifikant, reduziert (22,0 % versus 37,0 %, p = 0,67). In der Rezidiv-ETV konnte bei 79,0 % (n = 23) intraoperativ ein Misserfolgsgrund der initialen ETV detektiert werden, wobei der Großteil der Fälle auf Verschlüsse der alten Stomie zurückzuführen war. Allerdings ließ sich hieraus kein prognostischer Parameter in Bezug auf den Erfolg der Rezidiv-ETV ableiten. Ein Langzeitverlauf von im Mittel 93 Monaten erlaubte die Analyse von frühen und späten ETV- Misserfolgen. Die Erfolgsrate bei früher Rezidiv-ETV (Definition < 6 Monate) fiel tendenziell, jedoch statistisch nicht signifikant, geringer aus als bei später Rezidiv-ETV (27,0 % respektive n = 4/15 versus 39,0 % respektive n = 5/13; p = 0,69). Bei sehr früher Rezidiv-ETV (Definition < 1 Monat) fiel diese tendenziell, jedoch ebenfalls statistisch nicht signifikant, noch geringer aus als bei später Rezidiv-ETV (14,3 % respektive n = 1/7 versus 38,1 % respektive n = 8/21; p = 0,37). Das perioperative Komplikationsprofil bei Rezidiv-ETV war im Vergleich zur initialen ETV mit jeweils 17,2 % gleich hoch (p = 1).

In den beiden untersuchten Patientenkohorten zeigte sich kein wesentlicher Unterschied in der Erfolgsklassifikation nach konventionellen und individuellen Kriterien, weshalb sich in der nachfolgenden Diskussion ausschließlich auf die individuelle Erfolgsklassifikation bezogen wird.

5.2 Limitationen der Dissertation

Diese Dissertation stellt eine retrospektive Kohortenstudie dar, welche zudem ein heterogenes Patientenkollektiv (u.a. bezüglich Alter, Krankheits-Ätiologie etc.) als Grundlage hat. Dies ist von der Wertigkeit nicht vergleichbar mit einer randomisiert-kontrollierten Studie. Aufgrund der Seltenheit des untersuchten Eingriffsspektrums handelt es sich jedoch um eine vergleichsweise große konsekutive Serie an Rezidiv-ETV sowie an ETV bei Patienten mit kommunizierendem Hydrozephalus.

Insgesamt wurden Operationen aus 23 Jahren zusammengefasst. Diese wurden in derselben Klinik, aber durch verschiedene Operateure durchgeführt. Andere Studien, wie bspw. Moreira *et al.* 2016, konnten bessere Vergleichsmöglichkeiten schaffen, da dort sämtliche ETV durch denselben Chirurgen durchgeführt wurden [34].

Eine weitere Limitation in der Vergleichbarkeit mit anderen Studien ergibt sich aus der Tatsache, dass Definitionen teilweise unterschiedlich gewählt wurden. So wurde die Grenze für eine frühe respektive späte Rezidiv-ETV innerhalb dieser Studie bei 6 Monaten definiert und zusätzlich ein Vergleich für die Grenze von 1 Monat umgesetzt. In älteren Studien lag diese Grenze beispielsweise bei 1 Monat [34, 55, 75] oder 1 Woche [74]. Außerdem wurde in dieser Dissertation frühes Versterben, nach oben genannter Definition, als Misserfolg berücksichtigt, was in zahlreichen anderen Studien einen untergeordneten Stellenwert einnahm, wodurch deren Erfolgsraten vergleichsweise höher ausfielen [43, 55, 92-96]. Des Weiteren wurde eine detailliertere Erfolgsanalyse vorgenommen. Dadurch erfolgte eine genauere Differenzierung innerhalb der Misserfolgsgründe.

Diese Dissertation betrachtet eine große Patientenkohorte mit einer langen Nachbeobachtungszeit, welche deutlich über dem durchschnittlichen Nachbeobachtungs-zeitraum bisher publizierter Studien liegt. Die meisten Studien berücksichtigten lediglich einen Langzeitverlauf von zwölf bis 36 Monaten [25, 43, 58, 59, 62, 64, 88, 89, 91, 94] nach der letzten ETV, nur wenige umfassen einen Langzeitverlauf von 120 – 168 Monaten [33, 53, 96]. Der umfangreiche Langzeitverlauf dieser Dissertation erlaubt so einen Vergleich zwischen frühen und späten ETV-Misserfolgen.

Einschränkend ist jedoch zu sagen, dass durch den retrospektiven Ansatz einzelne Patienten nicht mehr kontaktiert werden konnten und somit einige Daten zum Langzeitverlauf nicht vollständig vorliegen.

5.3 ETV bei Patienten mit kommunizierendem Hydrozephalus

5.3.1 Allgemeines

Das Ziel in der Behandlung eines kommunizierenden Hydrozephalus liegt, nach heutigem Kenntnisstand, am ehesten in der Wiederherstellung der intrakraniellen Compliance. Durch Umleitung des cerebro-spinalen Flusses mittels ETV wird eine venöse Vasodilatation ermöglicht. Dadurch steigen der Blutfluss und der Perfusionsdruck, wodurch sich der pulsatile Stress und die Ventrikelweite verringern können [54]. Klassischerweise wird der kommunizierende Hydrozephalus mittels Shunt therapiert. Dabei zeigten sich in früheren Studien jedoch oft hohe Ausfall- und Komplikationsraten [14, 37, 38, 97, 98]. Die ETV soll demgegenüber insbesondere im Langzeitverlauf mit weniger Komplikationen verbunden sein. Interessanterweise konnte in dieser Dissertation bei keinem der 29 Patienten mit kommunizierendem Hydrozephalus ein Erfolg der ETV verzeichnet werden. Andere Studien hingegen wiesen Erfolgsraten zwischen 21 – 75 % auf [14, 43, 54, 58-61, 64]. Insgesamt ist schwer erklärbar, wie eine solche Differenz zwischen den Erfolgsraten dieser Dissertation und beispielsweise derer von Gangemi *et al.* (69 %) zu Stande kommt. Zum einen kann der Unterschied mitunter damit begründet werden, dass in dieser Dissertation aufgrund des umfangreichen Langzeitverlaufs späte ETV-Misserfolge eingeschlossen wurden. Diese wurden in älteren Studien mit kürzeren Langzeitverläufen oft nicht einbezogen. Zum anderen unterscheiden sich ältere Erfolgsdefinitionen von denen dieser Dissertation. Beispielsweise bewerteten einzelne Studien die Erfolgsrate primär anhand der postoperativen Bildgebung [65, 88]. Zudem wurden in einigen früheren Studien kleinere Patientenkohorten mit vier bis 14 Patienten sowie eng definierten Einschlusskriterien betrachtet, wobei oft spezifische Subgruppen des kommunizierenden Hydrozephalus (z.B. der idiopathische Normaldruckhydrozephalus) im Fokus der Betrachtung lagen [43, 58, 60, 65, 66]. Diese Dissertation hingegen untersuchte eine Reihe unterschiedlicher Subgruppen und bildet damit eine breitere Population ab.

In der älteren Literatur zeigte sich unter Shunt-Therapie bei kommunizierendem Hydrozephalus eine Erfolgsrate von 29 % - 96 % [37, 98-104]. Dies kann auf variierenden Diagnosekriterien, diagnostischen Verfahren oder verschiedenen Langzeitverläufen beruhen. Gangemi *et al.* (2004) beispielsweise verglichen in einer Studie die Erfolgsraten von 25 ETV-Patienten bei idiopathischem Normaldruckhydrozephalus mit 777 Shunt-Patienten aus 14 Serien und kamen zu einem besseren Ergebnis bei ETV (72 % versus 66 %) [63]. Jedoch zeigten die ETV-Patienten kürzer als ein Jahr eine klinische Symptomatik, was eine höhere Erfolgsrate mitbedingen kann und die Vergleichsgruppen waren sehr unterschiedlich in ihrer Größe.

Pujari *et al.* (2008) analysierten 55 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus und betrachteten einen Langzeitverlauf von mindestens drei Jahren nach Shunt-Implantation [105]. Dabei wurde vor allem die Symptomverbesserung als Erfolgskriterium genutzt, wobei Gangstörungen die größte Langzeitverbesserung mit 87 % nach sieben Jahren vorwiesen. 53 % benötigten Shunt-Revisionen, von denen 74 % zur klinischen Verbesserung führten. Black *et al.* (1980) untersuchten 62 Patienten nach Shunt-Implantation bei idiopathischem Normaldruckhydrozephalus, von denen 46,8 % postoperativ eine klinische Verbesserung vorwiesen [99]; 27,4 % erreichten nahezu Beschwerdefreiheit. Raftopoulos *et al.* untersuchten 23 Erwachsene mit Verdacht auf Normaldruckhydrozephalus, von denen sich bei 96 % im ersten Jahr nach Shunt-Anlage Verbesserungen zeigten [100, 102]. In einer Studie von Hebb *et al.* (2001) ergab sich eine Verbesserungsrate bei idiopathischem Normaldruckhydrozephalus durch Shunt von 29 % sowie eine Komplikationsrate von 6 % [37]. Eine Studie von Meier *et al.* (2008) untersuchte verschiedene Langzeitverlaufs-Zeitpunkte nach Shunt-Implantation [104]. Dabei wurden 148 Patienten mit VP-Shunts und Gravitationsventilen versorgt. Es trat eine 6 %ige ventilunabhängige sowie eine 16 %ige ventilabhängige Komplikationsrate auf. Die Erfolgsrate lag nach zwei und drei Jahren bei 79 %, nach vier Jahren bei 64 % und nach fünf Jahren bei 60 %. Fünf Jahre zuvor verzeichnete eine prospektive Studie von Meier *et al.* bei 200 Normaldruckhydrozephalus-Patienten eine Erfolgsrate von 81 % durch Shunt [103]. Eine Erfolgsrate von 42,8 % bei idiopathischem Normaldruckhydrozephalus ergab sich in einer Studie von Greenberg *et al.* bei 73 Patienten nach etwa drei Jahren [101]. Jüngere Studien, wie beispielsweise von Usami *et al.* (2021) berichten von nahezu gleichwertigen Erfolgsraten durch ETV (67 %) und Shunt (60 %) bei kommunizierendem Hydrozephalus an 63 Kindern [106].

Die ETV beim Verschlusshydrozephalus etablierte sich in den letzten Jahren als zuverlässige, wenig invasive, einfache und schnelle Therapieform, wobei vor allem tumoröse Prozesse oder benigne Aquäduktstenosen [14, 68, 92, 107, 108] als erfolgversprechende Indikationen identifiziert wurden. Die Datenlage bezüglich des Langzeitverlaufs bei kommunizierendem Hydrozephalus erwies sich demgegenüber bisher nicht als eindeutig. Möglicherweise beeinflusst ein irreversibler Verlust der Compliance (v.a. bei chronischen Verläufen) oder das Auftreten dementieller Symptome die Eignung für eine ETV. Zusätzlich stellt der komplexe Hydrozephalus, welcher sich durch eine Kombination aus obstruktiver und kommunizierender Komponente auszeichnet [86], ebenfalls eine Ätiologie dar, bei der sich eine Vorhersage bezüglich des Langzeitverlaufs als schwierig erweist. Eine umfassende präoperative Analyse solcher Kombinationen könnte dazu beitragen, dass die Erfolgsrate in neueren Studien weiter gesteigert und Ausschlusskriterien einer ETV weitergehend präzisiert werden könnten.

Die Literatur zur chirurgischen Therapie eines kommunizierenden Hydrozephalus umfasst hauptsächlich monozentrische, retrospektive Kohortenstudien. Lediglich in einigen Fällen wurde ein höheres Evidenzniveau erreicht [61, 64, 66, 68, 72]. 2008 sorgte eine Studie durch Gangemi *et al.,* welche insgesamt 110 Patienten aus vier italienischen Zentren mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus einschloss, für besonders viel Aufsehen und im Nachhinein Kritik [59]. Wie bereits in Tabelle 10 ersichtlich, verzeichnete diese Studie eine hohe Erfolgsrate von 69,1 %. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass diese Studie erneut in einer niedrigen Evidenzklasse (retrospektiv, Evidenzklasse III) anstelle einer randomisiert kontrollierten Studienform erhoben wurde. Außerdem wurde keine klare Unterscheidung zwischen idiopathischem und möglichem sekundärem Normaldruckhydrozephalus vorgenommen. Zudem kamen keine typischen funktionellen prädiktiven Testverfahren zum Einsatz. Es erfolgte eine Hirndrucküberwachung anstelle von Tap-Test, Lumbalinfusionstest oder externer Lumbaldrainage. Die Erfolgsevaluation erfolgte zwei Jahre nach der ETV. Ein Erfolg wurde anhand von einer Kombination aus Normalisierung der Gehirnpulsation, des Bewegungsausmaßes des dritten Ventrikelbodens sowie klinischer Symptomverbesserung definiert. Dabei ergab sich kein Zusammenhang zwischen Erfolg und Patientenalter oder Ätiologie des Hydrozephalus. Zudem zeigte sich keine klinische Verbesserung bei chronischem Hydrozephalus – möglicherweise durch einen irreversiblen Verlust der intrakraniellen Compliance. Insbesondere akute Verläufe und der Symptombeginn mit vordergründigen Gangstörungen wurden als positive Prädiktoren für einen ETV-Erfolg definiert.

Shunts zeigen oft im Kurzzeitverlauf gute Erfolge, aber im Langzeitverlauf hohe Komplikations- und Ausfallraten, weshalb alle Versuche gerechtfertigt sind, nach Alternativen zu streben und diese zu fördern [14, 16, 109, 110]. Bezüglich der Überlegenheit eines der beiden Verfahren (Shunt versus ETV) herrscht Uneinigkeit, was mittels dieser Dissertation und zukünftiger Studien weiter analysiert werden sollte. Ein allumfassender Vergleich mit Shunt-Analysen, die oft nur eine Kurzzeitwirkung abbilden, kann in dieser Dissertation nur eingeschränkt erfolgen.

In sechs Fällen (n = 6/ 29; 20,7 %) trat innerhalb dieser Arbeit eine perioperative Komplikation bei ETV auf, wobei keine zu einem permanenten Defizit führte. In früheren Studien variierten die Komplikationsraten nach ETV-Verfahren zwischen 7 – 38 % [14, 37, 59, 108, 110, 111]. Demgegenüber liegt die Shunt-Komplikationsrate in der bisherigen Literatur beispielsweise beim idiopathischen Normaldruckhydrozephalus im Langzeitverlauf im Mittel bei 38 % (5-100 %) [37, 100, 101, 112-115].

Bei im Mittel 22 % (0-47 %) der Shunt-Patienten wurden weitere chirurgische Interventionen erforderlich [99, 112, 116-118] und bei im Mittel 6 % (0-35 %) ergaben sich permanente neurologische Defizite bis hin zum Tod [37, 98-102, 118-120]. Gangemi *et al.* verzeichneten 2008 in einer Studie eine niedrige Komplikationsrate bei ETV von 6,4 % [59]. 2013 verglich eine Studie von Chan *et al.* VP-Shunt und ETV miteinander und zeigte eine deutlich höhere Kurzzeitkomplikationsrate von 17,9 % bei ETV, wohingegen diese bei VP-Shunt lediglich 11,8 % betrug [72]. Dabei wurden jedoch sowohl intra- als auch extrakranielle Komplikationen eingeschlossen (z.B. Blutungen oder Infarkte, mechanische/ technische Schwierigkeiten, Infektionen, Krampfanfälle, Serome und Harnwegsinfektionen). Ebenfalls 2013 trat in einer Studie von Pinto *et al.* bei 19,0 % der Patienten mit Shunt eine Komplikation auf, wohingegen bei ETV keine einzige verzeichnet wurde [64]. 2015 führte eine Studie aus Mexiko von Sandoval-Balanzario *et al.* an, dass innerhalb von zwölf Jahren postoperativ bei etwa 10 % aller Patienten mit Shunt-Therapie Infektionen aufgetreten waren [43]. Zusätzlich konnte in letztgenannter Studie nach zwölf Jahren eine Fehlfunktionsrate von VP-Shunts von 81 % ermittelt werden. Demgegenüber zeigte sich innerhalb der Studie von Chan *et al.* aus dem Jahr 2013 eine höhere perioperative Mortalität durch ETV mit 3,2 % im Gegensatz zu derer bei VP-Shunt mit 0,5% [72].

Wie in Tabelle 10 ersichtlich, konnten in früheren Studien bereits einige mögliche positive und negative Prädiktoren für Langzeitverlauf sowie Diagnostikverfahren ermittelt werden, mittels derer eine individuellere präoperative Therapiewahl erreicht werden soll. So konstatierten Meier *et al.* im Jahr 2000, dass eine pathologisch erhöhte Liquorresistenz im lumbalen Infusionstest eher für die Anwendung eines Shunts sprechen würde [68]. Kontrastierend dazu legt eine erhöhte Resistenz im ventrikulären Infusionstest bei gleichzeitig physiologischen Werten im lumbalen Test eine funktionelle Aquäduktstenose nahe und rechtfertigt daher eine ETV [68, 121]. Laut Oliveira *et al.* (2015) können als mögliche positive Prädiktoren für einen ETV-Erfolg bei idiopathischem Normaldruckhydrozephalus eine kurze Symptomdauer (< 6 Monate) sowie primär auftretende Gangstörungen angesehen werden [21]. Letztere stellen einen prognostisch günstigen Faktor dar, wenn sie vor der Manifestation kognitiver Defizite auftreten [16]. Balevi *et al.* (2017) bestärkten ebenfalls die Theorie, dass am geeignetsten für eine ETV eine kurze Symptomdauer mit gering ausgeprägten klinischen Auffälligkeiten wäre [14]. Nach Hailong *et al.* (2008) ergab sich eine hohe Korrelation zwischen dem Lebensalter und dem Langzeitverlauf, wobei sich ein Lebensalter unter 65 Jahren als günstig erwies [62]. Durch Oliveira *et al.* (2015) wurden als prognostisch ungünstig das Auftreten dementieller Symptome, eine lange Symptomdauer sowie ein diffuser Hirngewebsschwund angesehen [21].

Als weiterer möglicher Prädiktor wird zudem die Durchführung oder sogar die Anzahl der vor initialer ETV implantierten Shunts diskutiert. Eine Studie von Sandoval-Balanzario *et al.* (2015) ermittelte, dass bei häufiger vorhergehender Shunt-Fehlfunktion weniger ETV-Erfolge zu verzeichnen waren [43]. Innerhalb dieser Studie zeigte sich bei allen vier Patienten mit vorherigen Shunt-Implantationen ein ETV-Misserfolg. In der Literatur wird die Ansicht vertreten, dass vorhergehende Shunt-Operationen die Aussicht auf eine erfolgreiche ETV vermindern, unabhängig von der Ätiologie des Hydrozephalus [122, 123]. Diese Korrelation konnte in dieser Dissertation nicht eindeutig bestätigt werden. In Zusammenschau der Ergebnisse sind die präoperative Analyse und die individuelle Therapie-Entscheidung weiterhin essentiell. Aufgrund der hohen Misserfolgsrate einer ETV bei kommunizierendem Hydrozephalus ist die Durchführung einer solchen jedoch grundlegend bei dieser Ätiologie in Frage zu stellen. Positive Prädiktoren für einen ETV-Erfolg bei kommunizierendem Hydrozephalus konnten daher nicht eindeutig abgeleitet oder bestätigt werden.

5.3.2 Idiopathischer Normaldruckhydrozephalus und sekundär kommunizierender Hydrozephalus

Die größte homogene Gruppe innerhalb des kommunizierenden Hydrozephalus ist der idiopathische Normaldruckhydrozephalus. Der idiopathische Normaldruckhydrozephalus unterscheidet sich vom sekundär kommunizierenden Hydrozephalus dahingehend, dass er keine (bekannte) ätiologische Grundlage hat. Aufgrund der steigenden Lebenserwartung ist zu erwarten, dass ein häufigeres Auftreten des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus zu verzeichnen sein wird [16, 21], wodurch die klinische Relevanz der Thematik und damit die Notwendigkeit zur weiterführenden Erforschung der Therapieoptionen weiter steigen wird. Vorherige Studien konnten zeigen, dass dieses Krankheitsbild besonders ab einem Alter von über 60 Jahren gehäuft auftritt, was in dieser Studie ebenfalls bestätigt werden konnte [16, 18]. Die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung beträgt nach dem 65. Lebensjahr 1,3 % und steigt auf bis zu 5,9 % nach dem 80. Lebensjahr [17]. Andere Studien fanden ebenfalls ein höheres Vorkommen über dem 80. Lebensjahr [124]. Hierbei muss vermutlich eine hohe Dunkelziffer diskutiert werden, da nicht jeder Patient mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus erkannt und behandelt wird. Kinder und junge Erwachsene sind insgesamt eher selten betroffen. Andere Studien hingegen stellen eine generelle Altersbeziehung komplett in Frage und kritisieren eine irrtümliche Zuordnung der Symptomatik bei Kindern zu anderen Erkrankungen [109].

Innerhalb dieser Dissertation konnten keine Unterschiede zwischen der Erfolgsrate einer ETV bei idiopathischem Normaldruckhydrozephalus und einem sekundär kommunizierenden Hydrozephalus ermittelt werden, da insgesamt kein einziger Erfolg nach im Mittel 84 Monaten verzeichnet wurde.

Insbesondere der idiopathische Normaldruckhydrozephalus stellt eine vielfach kontrovers diskutierte Indikation für ETV und Shunt-Implantation dar. Aufgrund der bisher ungeklärten Zusammenhänge der hierbei gestörten Liquordynamik handelt es sich um eine besondere Form des Hydrozephalus. Einzelne Studien zeigten ähnliche Wirksamkeiten durch eine ETV bzw. eine Shunt-Implantation bei idiopathischem Normaldruckhydrozephalus, wobei Erfolgsraten um 70 % berichtet wurden [54, 58, 59, 61, 66]. Andere hingegen berichteten von einer Überlegenheit der Shunts, wobei deren Wirksamkeit zwischen 33 – 90 % variierte [14, 18, 21, 64, 65, 110].

Wie in Tabelle 10 ersichtlich, gibt es einige Studien, die sich v.a. mit dem idiopathischen Normaldruckhydrozephalus beschäftigten. Pinto *et al.* (2013) untersuchten in einer randomisiert kontrollierten Studie (Evidenzklasse I) 42 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus [64]. Hierbei konnte eine Überlegenheit von VP-Shunts mit 76,9 % gegenüber der ETV mit 50 % [64] ermittelt werden. Pinto *et al.* verwendeten jedoch nicht-programmierbare Ventile, welche nicht dem international etablierten Standardverfahren entsprachen. Meier *et al.* hingegen zeigten 2003 einen Vorteil von ETV gegenüber Shunts [121]. 2008 verzeichneten Gangemi *et al.* eine ETV-Erfolgsrate bei idiopathischem Normaldruckhydrozephalus von 69,1 % [59]. Dabei war jedoch keine klare Unterscheidung zwischen idiopathischen Fällen und möglicherweise sekundären durchgeführt worden.

Die Erfolgsrate eines Shunts bei idiopathischem Normaldruckhydrozephalus variiert in der Literatur zwischen 30 – 90 % [37, 64, 110, 125, 126], wobei aktuell programmierbare Shunts den Goldstandard darstellen. Einige Autoren vermuten, dass strömungsgeregelte Ventile gegenüber denen, die allein auf Druckveränderungen ausgerichtet sind, sinnvoller wären [120, 127]. Erst als zweite Wahl stehen die ETV oder VP-Shunts mit Festdruckventil zur Verfügung [21].

2012 stellte eine Studie von Rangel-Castilla *et al.* den ETV-Erfolg bei sekundär kommunizierendem und idiopathischem Normaldruckhydrozephalus gegenüber, wobei bei sekundär kommunizierendem Hydrozephalus mehr Erfolge verzeichnet wurden [54]. Hierbei war allerdings die Kohortengröße sehr unterschiedlich (29 versus 7 Patienten) und es wurde nur ein kurzer Langzeitverlauf von drei Monaten betrachtet.

Balevi *et al.* (2017) zeigten an Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus, sekundär kommunizierendem Hydrozephalus und LOVA ebenfalls die größte Erfolgsrate bei der sekundär kommunizierenden Gruppe [14]. Dabei waren die Kohortengrößen mit jeweils drei Patienten jedoch wenig repräsentativ. Innerhalb eines Reviews von Tasiou *et al.* von 2016 konnte ermittelt werden, dass beim idiopathischen Normaldruckhydrozephalus hohe Erfolgsraten bei vorheriger kritischer Indikationsstellung der ETV erreicht werden können [69]. Problematisch ist, wenn sich der Normaldruckhydrozephalus klinisch nicht eindeutig, atypisch oder unvollständig präsentiert, was in 25 – 50 % der Fälle zutrifft. Die mechanische Überdehnung der vergrößerten Ventrikel beeinträchtigt die Elimination neurotoxischer Substanzen, die schließlich Alzheimer-ähnliche Symptome bewirken. Den Goldstandard der Diagnostik (Ausschlussdiagnostik) bildet die Symptomverbesserung nach Shunt-Implantation, da zahlreiche weitere Demenzbedingungen nicht sicher auszuschließen sind [15]. Dabei bildet die Therapie also zugleich eine zusätzliche diagnostische Möglichkeit.

Im Gegensatz zu anderen Studien, welche für den idiopathischen Normaldruckhydrozephalus eine Erfolgsrate durch ETV von 21 – 75 % [58-60, 64] verzeichneten, konnte innerhalb dieser Dissertation kein einziger Erfolg bei idiopathischem Normaldruckhydrozephalus nach durchschnittlich 16,8 Monaten erreicht werden. Lediglich bei der Differenzierung der Erfolgskriterien zeigte sich bei 5,9 % ein konventioneller Erfolg.

Bezüglich des Vergleichs zwischen frühen und späten ETV-Misserfolgen ergaben sich in dieser Dissertation Unterschiede zwischen den beiden Gruppen des idiopathischen und des sekundär kommunizierenden Hydrozephalus. Beim idiopathischen Normaldruckhydrozephalus (Misserfolge n = 16) lag das Verhältnis zwischen frühen (< 6 Monate) und späten ETV-Misserfolgen (> 6 Monate) bei 62,5 % (n = 10/ 16) versus 37,5 % (n = 6/ 16) und bei sekundär kommunizierender Ätiologie (Misserfolge n = 10) bei 90,0 % (n = 9/ 10) versus 10,0 % (n = 1/ 10). Bei einem sekundär kommunizierenden Hydrozephalus zeigte sich damit eine deutlich höhere Rate an frühen ETV-Misserfolgen. Würde man die Definition auf < 1 Monat verschieben, zeigte sich folgendes Ergebnis: Beim idiopathischen Normaldruckhydrozephalus (Misserfolge n = 16) lag das Verhältnis zwischen frühen (< 1 Monat) und späten ETV-Misserfolgen (> 1 Monat) bei 6,25 % (n = 1/ 16) versus 93,75 % (n = 15/ 16) und bei sekundär kommunizierender Ätiologie (Misserfolge n = 10) bei 70 % (n = 7/ 10) versus 30 % (n = 3/ 10). Bei idiopathischem Normaldruckhydrozephalus zeigte sich damit eine deutlich höhere Rate an späten ETV-Misserfolgen. Wie in Tabelle 10 ersichtlich, erfolgte in anderen Studien keine direkte Unterscheidung nach frühen und späten ETV-Misserfolgen bei kommunizierendem Hydrozephalus.

Sandoval-Balanzario *et al.* (2015) ermittelten in einer Studie, dass 68,9 % aller ETV-Misserfolge innerhalb der ersten 180 Tage auftraten. Davon wiederum zeigten sich 82,4 % in den ersten zwei Wochen nach ETV [43].

In Gegenüberstellung der wichtigsten bislang publizierten Arbeiten zum Thema ETV beim Hydrozephalus communicans folgt eine tabellarische Übersicht (Tabelle 10).

Tabelle 10: Übersicht zu wichtigen bislang publizierten Arbeiten zur ETV beim Hydrozephalus communicans.

Autor/en, Jahr	Zeit-raum	Studien-typ	n	Ätiologien	Erfolgsrate	Mittlerer LZ-verlauf (Monate)	Ergebnisse, Besonderheiten, Prädiktoren
diese Studie, 2022	1993 - 2016	R	29	12 sKO + 17 iNDH	10,34 % konventionell 0 % individuell	84	408 ETV; n = 378 gesamt; späte Misserfolge detektiert
Baeza-Antón et al. [128], 2021	-	R	11	CCCH	3 Patienten benötigten später einen VPS genaue Erfolgsrate unklar	35,8	Radiologische Variablen (u.a. Ventrikel- und Schädeldurchmesser) wurden erhoben, „Ventrikelindizes“ wurden im MRT vor und nach ETV bestimmt, ETV erfolgreich: klinische Stabilität/ Verbesserung + Verringerung der radiologischen Indizes in der p.o. Bildgebung + keine VPS-Indikation
Usami *et al.* [106], 2021	2002-2019	R	45 VPS, 18 ETV	KO (keine genaue Differenzierung)	ETV versus VPS: 67 % versus 60 %	73	Ausschließlich Kinder (< 15 Jahren), KO definiert durch: Fehlen einer Obstruktion in CT-Zisternographie oder im MRT-Kontrastbild
Balevi *et al.* [14], 2017	-	R	9	sNDH + iNDH + sLOVA	66 % (hervorragend 66,6 %; zufriedenstellend 33,3 %)	53	Günstig: kurze Symptomdauer + geringe Symptomatik; Erfolg abhängig von Symptomänderung + Bildgebung; sNDH: erfolgreichste Subgruppe
Kang *et al.* [88], 2017	2013 - 2014	-	21	15 iNDH + 6 sNDH	iNDH besserer Langzeitverlauf	6,4	LA 60 - 82 Jahre, Erfolg nach MRT-Befund (erfolgreicher: positives Flusssignal im Aquädukt in T2 + > 5 cm/s Geschwindigkeit)
Grand *et al.* [129], 2016	2000 - 2014	R	243 ETV	57 NDH + 14 KO (nach Tumor-OP) + 23 KO (nach SAB) + 20 IVB	72,8 % insgesamt (43,8% NDH; 85,7 % KO + Tumor-OP; 69,6 % KO + SAB; 90 % IVB)	72	wenig Komplikationen, OB + KO eingeschlossen (nicht immer genaue Trennung möglich)
Sandoval-Balanzario *et al.* [43], 2015	2012 - 2013	-	8	chronischer KO, 5 Neurocysticercosis	> 60 %	8,4	Besser < 3 Shunt-Malfunktionen

Autor/en, Jahr	Zeit-raum	Studien-typ	n	Ätiologien	Erfolgsrate	Mittlerer LZ-verlauf (Monate)	Ergebnisse, Besonderheiten, Prädiktoren
Sankey *et al.* [65], 2015	2009 - 2011	R	10, 7 (Analyse)	iNDH	VPS überlegen	39	Erfolg nach MRT/ Timed-up-and-go/ Tinetti + LP-Werten, VPSI nach ETV-Misserfolg, VPS v.a. für iNDH
Pinto *et al.* [64], 2013	2009 - 2012	Randomi-siert	42	iNDH	VPS 76 %, ETV 50 %	12	ETV 0 % Komplikationen, VPSI mit nicht-programmierbarem Ventil (kein Standard!)
Chan *et al.* [72], 2013	2007 - 2010	R, popula-tions-basiert	652 ETV, 12845 VPS	iNDH	ETV versus VPS: höhere Mortalität (3,2 % versus 0,5 %) und mehr Kurzzeit-komplikationen (17,9 % versus 11,8 %)	-	ETV: längere Verweildauer, erhöhte perioperative Mortalität und Komplikationsrate
Rangel-Castilla *et al.* [54], 2012	2007 - 2010	-	36	29 sKO + 7 iNDH	75 %	9,2	n = 16 vorher VPS, ETV günstig nach Shunt-Misserfolg v.a. sKO + NDH + bei VPS-Defekt
Paidakakos *et al.* [61], 2012	-	P	44	NDH	Shunt 70 % versus ETV 70 %, ETV-Komplikationsrate war signifikant niedriger	21,9	Klare Indikation notwendig, Infusionstests zur Therapiewahl
Fountas *et al.* [66], 2012	-	P	7	iNDH	Erfolg nach Symptom-verbesserung + MMSE + aquäduktalem CSF-Schlagvolumen	Range 12 - 72	Komplexe Einschlusskriterien (mind. 2 typische Symptome, Dauer < 6 Monate, keine anderen Morbiditäts-faktoren u.a.), sorgfältige Indikation
Hailong *et al.* [62], 2008	2002 - 2007	-	32	17 iNDH + 15 sNDH	Ausgezeichnet 25 %; gut 40,6 %; zufriedenstellend 12,5 %; schlecht 21,9 %	14	Präop. Kiefer-Score (v.a. mentaler Zustand) + LA hatten eine hohe Korrelation, Günstig: niedriger Score + LA < 65 J.
Gangemi *et. al.* [59], 2008	-	R	110	iNDH	69 %	78	4 italienische Zentren, viel Kritik (keine klare Unterscheidung idiopathisch + sekundär, nicht-übliche funktionelle prädiktive Tests)
Singh *et al.* [130], 2008	-	-	10	posttuberkulöser meningitischer, posttraumatischer, postneurozystischer HZ	70 %	9	Diagnose KO mittels MR-Ventrikulographie, n = 3 nach ETV-Misserfolg: VPS

Autor/en, Jahr	Zeit-raum	Studien-typ	n	Ätiologien	Erfolgsrate	Mittlerer LZ-verlauf (Monate)	Ergebnisse, Besonderheiten, Prädiktoren
Longatti *et al.* [60], 2004	1994 - 2001	-	14	iNDH	21 %	55,6	1 x Koagulation Plexus intraoperativ; 7/ 11 Misserfolge: später VPSI; NDH + OB: ETV 1.Wahl; iNDH + KO: VPSI 1.Wahl; ventrikulärer Infusionstest für DD wichtig
Meier *et al.* [68], 2000	1997 - 1999	P	48 37 VPS, 11 ETV	NDH	erhöhter Liquorausfluss-widerstand im Lumbal-infusionstest: Indikation VPSI erhöhter Ausfluss-widerstand im ventrikulären Infusionstest + physiologischer Lumbal-infusionstest: Indikation ETV (V.a. fAS)	unklar	Diagnose mit: intrathekalem lumbalem/ ventrikulärem Infusionstest, CSF-Tap-Test und MRT-*CSF*-Flussstudien
Mitchell *et al.* [58], 1999	-	-	4	iNDH	75 %	12	sehr geringe Kohorte

n = Patientenzahl, iNDH = idiopathischer Normaldruckhydrozephalus, *CSF* = *cerebro-spinaler Fluss*, MRT = Magnetresonanztomographie, VPS = ventrikuloperitonealer Shunt, HZ = Hydrozephalus, sKO = sekundär kommunizierender Hydrozephalus, OB = obstruktiver Hydrozephalus, SAB = Subarachnoidalblutung, IVB = intraventrikuläre Blutung, LA = Lebensalter, AS = Aquäduktstenose, fAS = funktionelle AS, LP = Lumbalpunktion, DD = Differentialdiagnose, R = retrospektiv, P = prospektiv, LZ = Langzeit, p.o. = postoperativ, sNDH = sekundärer Normaldruckhydrozephalus, sLOVA = symptomatischer *Longstanding overt ventriculomegaly in adult*, CCCH = chronisch kommunizierender kongenitaler HZ, MMSE = Mini-Mental State Examination

5.4 Rezidiv-ETV in der Hydrozephalus-Therapie

5.4.1 Allgemeines

Bei Eintreten der Situation, in der eine ETV als Misserfolg eingestuft werden muss, stehen die behandelnden Ärzte vor der Problematik, ob eine Rezidiv-ETV oder ein alternatives Liquorableitungs-Verfahren durchgeführt werden sollte. Bereits in zahlreichen vorhergehenden Studien wurde die Indikation einer Rezidiv-ETV auf obstruktive Hydrozephalusentitäten beschränkt [25, 33, 34, 53, 55, 75, 76, 80]. Dabei ergab sich eine weit gefasste Erfolgsrate von 44,3 – 87,5 % [25, 33, 34, 53, 55, 73-76, 80, 82]. In dieser Dissertation konnte lediglich eine Erfolgsrate von 31,0 % erfasst werden. Dieser Unterschied resultiert mitunter daraus, dass innerhalb dieser Dissertation aufgrund des umfangreichen Langzeitverlaufs ebenso späte ETV-Misserfolge eingeschlossen wurden. Diese wurden in vorhergehenden Studien oft unzureichend erfasst oder vernachlässigt. Diese Tatsache reduziert die Aussagekraft der Erfolgsraten älterer Studien. In dieser Studie wurden sechs Patienten mit einem sekundären Therapie-Misserfolg (nach durchschnittlich 76 Monaten) erfasst. Ein sekundärer Therapie-Misserfolg stellt eine geeignete Indikation für eine Rezidiv-ETV dar, da die initiale ETV temporär suffizient war und damit eine teilweise Wirksamkeit belegt ist. Sekundäre Therapie-Misserfolge resultieren häufig aus einem Stoma-Verschluss, welcher ebenfalls als günstige Indikation für eine Rezidiv-ETV gilt [53, 85]. Innerhalb dieser Studie wurden drei Patienten erfasst, die nach einem sekundären Therapie-Misserfolg der initialen ETV eine Rezidiv-ETV erhielten und im Anschluss bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit keinen Shunt benötigten.

Eine weitere Erklärung für die Variabilität der Erfolgsrate von Rezidiv-ETV in der Literatur liegt in den mitunter unterschiedlichen Erfolgsdefinitionen. Mahapatra *et al.* (2011) beispielsweise definierten den Erfolg einer Rezidiv-ETV anhand der Symptomverbesserung und der fehlenden Notwendigkeit für die Implantation eines Shuntsystems [74]. Eine neuere Studie von Torres *et al.* (2022) beispielweise betrachtete zudem radiologische Kriterien, um den Misserfolg zu definieren [78]. Wieder andere bezogen das Versterben in Folge ETV-assoziierter Komplikationen in die Misserfolgsdefinition mit ein [76].

Des Weiteren wurde in vielen früheren Studien eine kleinere Patientenkohorte mit vier – 13 Patienten betrachtet [25, 33, 34, 53, 73, 81, 82], wohingegen diese Studie 29 Patienten umfasste.

In der Literatur gibt es keinen Konsens darüber, wann eine Rezidiv-ETV und wann ein Shunt sinnvoller ist, weshalb in der heutigen Zeit weitgehend die individuelle Präferenz des Operateurs entscheidend ist. Die Wirksamkeit einer Rezidiv-ETV im Langzeitverlauf wurde bisher nur wenig analysiert. Diese Studie liefert insofern einen wesentlichen Erkenntnisgewinn.

Zusätzlich sollte sie einen Mehrgewinn bei der Analyse möglicher Prädiktoren auf deren Erfolgsrate in Zusammenschau mit der aktuellen Literatur ermöglichen.
Manche Studien befürworten Kombinationen aus Shunt und ETV als die Option der Wahl [33, 131]. Fukuhara *et al.* hingegen erklärten, dass dies einen erneuten Stoma-Verschluss begünstige, da der Liquor leichter über Shunt-Systeme abfließen könne als über ein Stoma [81]. Andere Autoren wie Mahapatra *et al.* geben bestimmte Handlungsempfehlungen für die Koagulation der Stomieränder, um die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Verschlusses zu senken [74]. Weitere Studien wiederum empfehlen eine Kombination aus ETV und Choroid-Plexus-Kauterisation (CPC) [75-77, 132].
Die Komplikationsrate nach initialer ETV fiel im Vergleich zur Komplikationsrate bei Rezidiv-ETV in dieser Studie gleich hoch aus (jeweils 17,2 %, p = 1 im *Fisher-exact-Test*). Die Komplikationsrate innerhalb dieser Kohorte fiel im Vergleich zu älteren Studien verhältnismäßig hoch aus. Dies kann einerseits dadurch bedingt sein, dass die Patienten dieser Gruppe meist bereits sehr komplexe Krankheitsverläufe (häufig bereits nach frühkindlichem Hirnschaden oder bei komplexen Fehlbildungssyndromen) vorwiesen, weshalb Komplikationen leichter auftreten konnten. Hinzu kamen zahlreiche Einflussfaktoren, die ebenfalls einen Einfluss auf die Komplikationsraten haben können. Hierzu zählen beispielsweise vorherige Shunts, Vorerkrankungen, das Lebensalter des Patienten sowie die zahlreichen verschiedenen Ätiologien dieser Studienpopulation. Dies unterstreicht die o.g. Komplexität, die in älteren Studien möglicherweise eingegrenzter analysiert oder weniger in den Fokus gerückt wurde. Die Hälfte der Komplikationsfälle dieser Studie betraf pädiatrische Patienten. Technisch schwierige Fälle traten um 1994 auf und waren später nicht mehr so relevant. Zudem zeigten sich die verschiedenen Komplikationen bei sehr unterschiedlichen Ätiologien. Vier Patienten zeigten außerdem sowohl postoperative Komplikationen nach der initialen, als auch nach der Rezidiv-ETV.

Oertel *et al*. (2017) beispielsweise verzeichneten in einer Studie bei insgesamt 13 Rezidiv-ETV keine Komplikationen. In älteren Studien wurden vereinzelt Komplikationen berichtet, wobei der Großteil nicht verfahrensbedingt war [33, 49, 53, 73-76, 80, 81, 133]. Koch *et al.* (2002) erfassten in drei Fällen eine Meningitis, in deren Verlauf schließlich ein ETV-Misserfolg eintrat und eine Shunt-Implantation notwendig wurde [82]. Hellwig *et al.* (2013) berichteten von einem Patienten mit malresorptiver Komponente, der aus einer Ventrikulitis resultierte, was schließlich zum Versagen der Rezidiv-ETV und zur Shunt-Implantation führte [25].

Siomin *et al.* beschrieben 2001 eine Komplikationsrate von 5 % bei 20 Rezidiv-ETV, wovon ein Patient nach operativ erfolgreicher Rezidiv-ETV an Krampfanfällen, erhöhtem intrakraniellem Druck, Liquorleck, bilateralem Lungenödem und Herzrhythmusstörungen litt [55]. Moreira *et al.* beobachteten 2016 an sechs Rezidiv-ETV-Fällen bei 66,7 % temporäre Komplikationen [34]. Dabei war in einem Fall eine Antibiotikatherapie bei Infektionsverdacht und Liquoraustritt notwendig. Drei Patienten entwickelten Fieber, welches im Verlauf selbstlimitierte. Ein Patient zeigte temporäre subtile Gangstörungen.

Zusammenfassend ergibt sich nach den individuellen Erfahrungen und Fähigkeiten eines Zentrums und Operateurs die darauf aufbauende Erfolgswahrscheinlichkeit des Verfahrens. In früheren Studien fand sich eine rasch ansteigende Lernkurve mit zunehmend routinierter Umsetzung des operativen Verfahrens [134]. Bei korrekter Anwendung stellt eine Rezidiv-ETV insofern eine einfache, sichere und gut wirksame Behandlungsform dar. Insgesamt konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen initialer und Rezidiv-ETV bezugnehmend auf die Sicherheit gezeigt werden. Die Entscheidung für eine Rezidiv-ETV oder eine Shunt-Implantation liegt insofern weiterhin im Ermessen des jeweiligen Operateurs. Eine Rezidiv-ETV kann als ausreichende Therapieoption bei Dysfunktionalität des alten Stomas angesehen werden und zeigt hierbei selten schwerwiegende Komplikationen.

5.4.2 Prädiktoren für einen Misserfolg bei initialer und Rezidiv-ETV

Der Großteil der Misserfolge initialer ETV innerhalb dieser Dissertation war auf einen membranösen/ narbigen Stoma-Verschluss zurückzuführen, wobei sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Erfolgs- und Misserfolgs-Gruppe ergab ($p = 0{,}41$). Hierbei muss jedoch die Komplexität der Krankheitsverläufe (Lebensalter, Geschlecht, Komorbiditäten, Voreingriffe, Sekundär-Eingriffe, malresorptive Komponenten, chronische Verläufe mit daraus folgenden Umbauprozessen u.a.) der meisten Patienten mit Rezidiv-ETV berücksichtigt werden. Entsprechend des jeweiligen Misserfolgsgrundes können zusätzlich unterschiedliche intraoperative Besonderheiten bei Rezidiv-ETV auftreten. Beispielsweise werden bei Narbenbildungen Werkzeuge zur Koagulation oder verschiedene Schneidevorrichtungen angewandt. Bei verengtem Stoma kommen Ballonkatheter zur Dilatation sowie bei persistierenden Membranen (z.B. Liliequist-Membran) verschiedene optische Vorrichtungen zum Einsatz. Daher gab es teilweise erhebliche Abweichungen der Sekundär-Eingriffe. Anhand dessen wird deutlich, dass eine individuelle Therapiewahl unter Berücksichtigung zahlreicher Faktoren essentiell ist.

Die Mehrheit aller Studien, in denen eine Rezidiv-ETV durchgeführt wurde, bezieht sich auf einen Stoma-Verschluss als Indikation [25, 33, 34, 53, 55, 73, 74, 80, 82]. Bei Nachweis einer offenen Stomie wurde eher ein Shunt angestrebt [51, 73]. Moreira *et al.* (2016) untersuchten in einer retrospektiven Studie ausschließlich die Erfolgsraten von Rezidiv-ETV nach Stoma-Verschluss der initialen ETV [34]. Dabei zeigte sich bei insgesamt sechs Patienten eine Erfolgsrate von 83,3 % (n = 5). Der sechste Patient erhielt aufgrund eines Tumorprogresses einen Shunt. Zahlreiche Autoren befürworten eine Rezidiv-ETV bei nachgewiesenem Stoma-Verschluss [25, 34, 53, 73, 81, 85]. Breimer *et al.* ermittelten 2017 in einer Studie eine 3,4 Mal höhere Erfolgsaussicht einer Rezidiv-ETV bei Stoma-Verschluss nach initialer ETV, als wenn kein Verschluss gefunden wurde [76]. Oertel *et al.* analysierten 2017 in einer Studie ebenfalls ausschließlich Rezidiv-ETV nach Stoma-Verschluss, wobei vor allem die späten Misserfolge (> 3 Monate) mit 80 % Erfolgsrate deutlich von dem Folgeeingriff profitierten [53]. In älteren Studien konnten bei Stoma–Verschluss oder –Verengung Erfolgsraten von 60 – 83,3 % erreicht werden [34, 53, 73, 82]. Diese Dissertation steht mit einer Erfolgsrate von 41,6 % bei Stoma-Verschluss im Gegensatz zu bisherigen Studien.

In dieser Studie konnte kein signifikanter Unterschied der Misserfolgsgründe (n = 22) nach initialer ETV zwischen der Erfolgsgruppe und der Misserfolgsgruppe der Rezidiv-ETV (9 versus 13 Patienten, p = 0,136) konstatiert werden. Damit ergab sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Ursache für den Misserfolg der initialen ETV und der späteren Erfolgswahrscheinlichkeit der Rezidiv-ETV.

Interessanterweise umfasste die Erfolgsgruppe ausschließlich männliche Patienten (statistische Signifikanz mit p = 0,0039; *Fisher-exact-Test*), wobei ein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Operationserfolg in Zusammenschau vorheriger Studien kritisch in Frage gestellt werden sollte. Einzelne Studien verzeichneten beispielsweise ausschließlich bei weiblichen Patienten Erfolge [34].

Bezüglich des Lebensalters herrscht seit einigen Jahren eine kontroverse Diskussion. Einige Studien schlussfolgerten aus ihren Analysen schlechtere Langzeitverläufe im Zusammenhang mit einem niedrigeren Lebensalter. Oertel *et al.* beispielsweise beschrieben 2017 in einer Studie, dass Kinder unter sechs Lebensmonaten keine geeigneten Patienten für eine Rezidiv-ETV seien [53]. Breimer *et al.* untersuchten 2017 ausschließlich pädiatrische Patienten (93 Rezidiv-ETV und 5 Rezidiv-Rezidiv-ETV) und kamen zu dem Schluss, dass niedriges Lebensalter generell einen schlechten Einfluss auf die Erfolgsrate einer Rezidiv-ETV habe [76].

Peretta *et al.* wiederum untersuchten 2009 insgesamt 40 Rezidiv-ETV und zwei Rezidiv-Rezidiv-ETV bei pädiatrischen Patienten und bewerteten ein Lebensalter von unter zwei Jahren als einen negativen Prognosefaktor [80]. Zudem wurden innerhalb der letztgenannten Studie starke subarachnoidale Adhäsionen ebenfalls als ungünstig gewertet.
Die Zeitspanne bis zum Misserfolg der initialen ETV sowie das Lebensalter bei Rezidiv-ETV wurden hingegen als irrelevant eingestuft [80]. Demgegenüber beschrieben Mahapatra *et al.* 2011 bei 32 Patienten, dass ein Lebensalter von unter zwei Jahren sogar günstig für eine Rezidiv-ETV sei [74]. Moreira *et al.* und Marano *et al.* hingegen konnten, ähnlich wie in dieser Dissertation, keinen Zusammenhang zwischen der Erfolgsrate und dem Lebensalter des jeweiligen Patienten ermitteln [34, 75]. Moreira *et al.* und Salvador *et al.* konstatierten, dass niedriges Lebensalter sowie vorherige Shunt-Operationen keine Kontraindikation für eine Rezidiv-ETV darstellen sollten [34, 135]. Darüber hinaus ergab sich bei Marano *et al.* keine Korrelation zwischen arachnoidalen Adhäsionen und dem Erfolg einer Rezidiv-ETV, was in Kontrast zu den oben genannten Aussagen der Studie von Peretta *et al.* anzusehen ist [75]. Faggin *et al.* berichteten 2011 von einem ungünstigen Verlauf bei Nachweis ausgeprägter Arachnoidalmembranen in den Zisternen [136]. Eine Studie von Warf und Kulkarni *et al.* ergab 2010 den Verdacht, dass präpontine Zisternen-Narben das Risiko eines ETV-Misserfolges sogar verdoppeln [137].
Ideale Voraussetzungen für eine Rezidiv-ETV seien laut Siomin *et al.* eine Kombination aus Lebensalter > 18 Jahren, Obstruktion und Wirksamkeit der initialen ETV für länger als einen Monat sowie technische Probleme/ blutungsbedingte Ätiologie/ Zelldetritus als ursächliche Faktoren für das initiale Versagen [55]. Säuglinge zeigen aufgrund der Unreife der Arachnoidalzotten eine zumeist erniedrigte Resorptionsfähigkeit sowie eine Neigung zur Bildung sekundärer Arachnoidalmembranen, wodurch es leichter zu Stoma-Verschlüssen kommen kann [138, 139]. Koch und Wagner *et al.* schlussfolgerten, dass sehr junge Patienten zu ETV-Misserfolg neigen, wobei die Erfolgswahrscheinlichkeit innerhalb der ersten drei Lebensmonate ansteigt [138]. Ursächlich hierfür können die physiologischen Unterschiede in der Liquordynamik und die Veränderung der viskoelastischen Eigenschaften des Gehirns sein. Zudem spielt die Chronizität des Hydrozephalus eine wichtige Rolle. Daher sollten die pathophysiologischen Zusammenhänge berücksichtigt werden.
In dieser Studie zeigte sich zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten ein tendenzieller Unterschied zwischen der Erfolgsgruppe (1 Kind, 8 Erwachsene) und der Misserfolgsgruppe (9 Kinder, 10 Erwachsene) der Rezidiv-ETV ($p = 0{,}098$), wobei sich keine statistische Signifikanz ergab.

Möglicherweise ist eine Rezidiv-ETV bei pädiatrischen Patienten bereits zu Beginn mit größeren Risiken behaftet. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Grenze zwischen Kindern und Erwachsenen mit 18 Jahren eng beieinander liegt und die Krankheitsverläufe oft grenzüberschreitend sind. Dies zeigt sich daran, dass sechs Patienten aus der Erfolgsgruppe im jungen Erwachsenenalter zwischen 19 – 34 Jahren waren, deren Krankheitsbeginn jedoch bereits im Säuglings- oder Kleinkindalter lag. Bei der Verteilung des Lebensalters fällt eine große Altersspanne von 9,4 - 67,6 Jahren bei initialer ETV auf, mit Hauptverteilung innerhalb der dritten Lebensdekade. Zusätzlich wurde in dieser Dissertation bei sieben Kindern mit einem Lebensalter von < 2 Jahren (Altersspanne 26 Tage – 20,5 Monate; mittleres Alter 11 Monate) die initiale ETV durchgeführt, wobei keine Rezidiv-ETV bei diesen Kindern als Erfolg eingestuft werden konnte.

Bezüglich der aussichtsreichsten Ätiologie besteht ebenfalls Diskussions- und weiterer Forschungsbedarf. Demzufolge sei laut Marano *et al.* eine postinfektiöse Genese besonders günstig [75], wohingegen andere Studien eher Stoma-Verschlüsse als solche in den Fokus der favorisierten Indikationsstellung setzten [73, 82]. Der Stoma-Verschluss stellt einen häufig analysierten chirurgischen Befund dar [25, 33, 55, 74, 80, 82]. Je nach Ausprägungsgrad wurde in vergangenen Studien teilweise eingeschätzt, wann (offen/ eng/ geschlossen) die größte Wahrscheinlichkeit für den Erfolg einer Rezidiv-ETV besteht, wobei für einen vollständigen Verschluss die höchste Erfolgsrate ermittelt wurde [79, 82]. Innerhalb dieser Dissertation wurde deutlich, dass die präoperative Bildgebung nicht immer eindeutige Ergebnisse über den Zustand des alten Stomas liefert und sich intraoperativ teilweise Differenzen ergaben. Ein offenes Stoma trat elf Mal (9,0 % Erfolg, n = 1) auf, ein verengtes drei Mal (33,0 % Erfolg, n = 1), eine „Verlegung“ (Zelldetritus/ Clot) zwei Mal sowie ein kompletter Verschluss elf Mal (54,0 % Erfolg, n = 7). Einmal lag kein Bericht diesbezüglich vor.

Die Ätiologien der Erfolgsgruppe dieser Studie umfassten postinfektiöse Aquäduktstenose (n = 3), Aquäduktstenose bei frühkindlichem Hirnschaden (n = 2), idiopathische Aquäduktstenose (n = 1) sowie Verschlusshydrozephalus bei tumoröser Raumforderung (n = 3). Dabei zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,25; *Mann-Whitney-U-Test*).

Weiterführend konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Erfolgs- und der Misserfolgsgruppe bei vorheriger VP-Shunt-Implantation (zwei Erfolge, sieben Misserfolge, p = 0,67; *Mann-Whitney-U-Test*) erfasst werden. In der Literatur wird zum Teil die Ansicht vertreten, dass vorherige Shunt-Operationen die Aussicht auf eine erfolgreiche ETV reduzieren. Multiple Revisionen können einen negativen Prognosefaktor darstellen.

Kombogiorgas *et al.* berichteten 2006 von einer Korrelation des ETV-Erfolges in Abhängigkeit von der Stomiegröße ohne vorherige Stunt-Implantation und zudem über einen nachteiligen Effekt auf die Erfolgsrate bei vorherigem Shunt [140]. Nur zwei Patienten aus der Erfolgsgruppe dieser Studie hatten als Voreingriff bereits Shunt-Implantationen. Einer dieser Patienten erhielt sogar multiple Revisionen, was als besonders ungünstig angesehen wird.
Die Erfolgsrate mit einem vorherigen VP-Shunt lag damit bei 22,2 % (2/9 Patienten) und ohne vorherigen VP-Shunt bei 36,8 % (7/19 Patienten). Nur 16,6 % (1/6 Patienten) mit vorhergehenden multiplen Revisionen und Implantationen waren erfolgreich.
Interessanterweise zeigte sich eine tendenziell erhöhte Rate an Aquäduktoplastien im Rahmen der initialen ETV in der Erfolgsgruppe der Rezidiv-ETV im Vergleich zur Misserfolgsgruppe (vier Erfolge, zwei Misserfolge, $p = 0,06$; *Mann-Whitney-U-Test*). Ein möglicher Zusammenhang sollte in weiterführenden Studien untersucht werden.
In Anlehnung an die komplexen Krankheitsverläufe ergibt sich der Verdacht, dass zukünftig eine geradlinige Therapieentscheidung beinahe unmöglich ist. Trotz scheinbar eindeutiger Indikationsstellung können Misserfolge eintreten, da eine sichere Erfassung aller Einflussfaktoren nicht immer möglich ist. Die eindeutige präoperative Indikationsstellung für eine Rezidiv-ETV bildet weiterhin die wesentliche Grundlage. Dabei stellen Verschlüsse durch Koagel oder Detritus, technische Schwierigkeiten, Narbenbildungen nach postoperativer Infektion oder eine zu geringe Stomiegröße nach der initialen ETV geeignete Indikationen dar. Als ungünstiger prädiktiver Marker wurde in der älteren Literatur zudem die Dicke des dritten Ventrikelbodens angegeben, wobei mit zunehmender Dicke ein negativer Einfluss auf den ETV-Erfolg vermutet wird [141]. Diese Größe wurde in dieser Dissertation nicht herangezogen und sollte in zukünftigen Studien weiter analysiert werden.

5.4.3 Frühe und späte Rezidiv-ETV

Die meisten Studien berichten, dass sich der Großteil der ETV-Misserfolge innerhalb der ersten sechs Monate abzeichnet [30, 43, 137, 142, 143]. Andere Studien berichten von ETV-Misserfolgen nach etlichen Jahren [33, 52, 55, 76, 82, 133, 144]. Frühe Ausfälle können durch schlechte Absorptionsverhältnisse, technische Probleme oder sekundäre Membranen bedingt sein. Demgegenüber sind späte Ausfälle meist auf Stoma-Verschlüsse zurückzuführen, wobei letzteres eine ideale Indikation für eine Rezidiv-ETV darstellt. Daher sollten frühe Ausfälle (Ausnahmen: Stoma-Verschluss durch Koagel/ Zelldetritus oder bei ausschließlich initialer technischer Problematik) vorrangig mittels Shunt versorgt werden.

Der ETV-Ausfall kann unmittelbar nach initialer ETV oder nach vielen Jahren postoperativ erfolgen, weshalb kontinuierliche Verlaufskontrollen (Symptomatik und Bildgebung) dringend empfohlen werden.

Je nach Definition kann eine Unterteilung in frühe und späte Rezidiv-ETV vorgenommen werden. Mit sieben vorhergehenden Studien [33, 34, 53, 74, 75, 78, 82], die diese Unterteilung definierten, besteht wenig Evidenz, nach welchem Zeitraum eine Rezidiv-ETV sinnvoller und erfolgsversprechender ist. Die Grenzwerte zwischen einer frühen und späten Rezidiv-ETV variieren zwischen einer Woche, einem Monat, drei oder sechs Monaten. Manche Studien berichten von späten Rezidiv-ETV bereits nach dem ersten Monat [34, 55, 75], andere bereits nach der ersten Woche [74]. Einige Studien wiederum geben keine eindeutige Aussage diesbezüglich [25, 55, 73, 76, 80-82]. Surash *et al.* untersuchten 2010 zehn Rezidiv-ETV und klassifizierten zwei Gruppen mit drei frühen (< 3 Monaten) und sieben späten (> 3 Monaten) Rezidiv-ETV. Oertel *et al.* führten drei frühe (< 3 Monate) und zehn späte (> 3 Monate) Rezidiv-ETV mit Erfolgsraten von 0 % respektive 80 % durch [53]. Moreira *et al.* untersuchten 2016 sechs späte (> 1 Monat) Rezidiv-ETV mit einer Erfolgsrate von 83,3 % [34]. Demgegenüber zeigte Marano *et al.* an 20 frühen (< 1 Monat) Rezidiv-ETV eine Erfolgsrate von 51 % [75].

In dieser Studie wurden 15 frühe (≤ 6 Monate) und 13 späte (≥ 6 Monate) Rezidiv-ETV erfasst. Die Erfolgsrate bei früher Rezidiv-ETV fiel tendenziell geringer aus im Vergleich zur Erfolgsrate bei später Rezidiv-ETV, jedoch ohne statistische Signifikanz (26,6 % versus 38,5 %, p = 0,69; *Fisher-exact-Test*). Bei einer Definition von ≥ 1 Monat ergäben sich sieben frühe und 21 später Rezidiv-ETV. Die Erfolgsrate bei früher Rezidiv-ETV (≤ 1 Monat) fiele dann tendenziell noch geringer aus im Vergleich zur Erfolgsrate bei später Rezidiv-ETV (≥ 1 Monat), jedoch ebenfalls ohne statistische Signifikanz (14,3 % versus 38,1 %, p = 0,37; *Fisher-exact-Test*).

Trotz fehlender Signifikanz bestätigten vorhergehende Studien ebenfalls höhere Erfolgsraten bei späten Rezidiv-ETV [33, 53, 74, 76, 82]. Die späteste Rezidiv-ETV in dieser Dissertation erfolgte nach 106 Monaten. Surash *et al.* betonten, dass die anfängliche Wirksamkeit nach initialer ETV die essentielle Grundlage für den Erfolg einer Rezidiv-ETV bildet [33]. Demzufolge ist die präoperative Analyse fundamental wichtig [53, 55].

Für die Gegenüberstellung der wichtigsten bislang publizierten Arbeiten zum Thema Rezidiv-ETV folgt eine tabellarische Übersicht (Tabelle 11).

Tabelle 11: Übersicht zu wichtigen bislang publizierten Arbeiten zur ETV bei Rezidiv-ETV-Patienten.

Autor/en Jahr Studientyp Zeitraum	Zahl der ETV	n	Erfolgsrate der Rezidiv-ETV	DD Früh/ spät	Mittlerer LZ-verlauf (Monate)	Ergebnisse, Prädiktoren	Misserfolgsgründe initial	Komplikationen, Besonderheiten
diese Studie 2022, R 1993 – 2016	Rezidiv-ETV: 29 Rezidiv-Rezidiv-ETV: 3	29	Rezidiv-ETV: 31 % Rezidiv-Rezidiv-ETV: 0 %	Rezidiv-ETV: 15 früh (<6 Monate): 26,6 % Erfolg 14 spät (>6 Monate): 35,7 % Erfolg Rezidiv-Rezidiv-ETV: 1 früh, 2 spät, 0 % Erfolg	93	Rezidiv-ETV nur bei klarer Indikation	12 x StV, 6 x LM, 3 x MBZ, 1 x technische Probleme initial, 6 x V.a. KO	ETV: 5/29 (17,2 %) Rezidiv-ETV: 5/29 (17,2 %) späte Misserfolge eingeschlossen
Kono *et al.* [77], 2022, R 2013-2019	Rezidiv-ETV: 3 (Kombination mit CPC!) (3 x VPS statt Rezidiv-ETV)	6	Rezidiv-ETV: 100 %	-	42	Rezidiv-ETV in Kombination mit CPC gute Alternative zu VPS	unklar	Monozentrisch (Tokio)
Torres *et al.* [78], 2021, R 2003-2018	Rezidiv-ETV: 13 (34 x VPS, statt Rezidiv-ETV)	47	Rezidiv-ETV: 61,53 % (n = 8) Patienten mit vorherigem VPS (n = 9): 66,6 % erfolgreich (versus ohne VPS: 50 %)	3 früh (< 6 Monate): 66,7 % Erfolg 10 spät (> 6 Monate): 60 % Erfolg Von den 5 Re-ETV-Versagen trat nur eines (7,69 %) früh auf, einen Monat nach der Behandlung. Die restlichen Ausfälle traten nach 48, 80, 68 bzw. 48 Monaten auf.	61,23	Günstig: tektaler Tumor oder AS, LA bei initialer ETV > 1 Jahr (besser > 10 Jahre), spätes Versagen der 1. ETV (> 6 Monate), kein VPS zwischen den ETV, hoher ETV-Success-Score (> 80), Verlust des Flussartefaktes im vorherigen MRT	11 x StV 2 x „punktförmige Öffnung“	Misserfolg: klinische Verschlechterung oder Fehlen radiologischer Kriterien für eine Verbesserung (Verringerung der Ventrikelgröße oder Vorhandensein eines ETV-Flussartefakts im Boden des dritten Ventrikels), keine Komplikationen
Etus *et al.* [79], 2020, R 2005-2020	Rezidiv-ETV: 97	97	Rezidiv-ETV: 37,1 % (LA > 24 Monate: 45,5 % Erfolgsrate; LA < 24 Monate: 32,8 %)	-	unklar	Erfolgsraten nach Verschlusstyp: - Typ 1: 25 % - Typ 2: 43,6 % - Typ 3: 38,2 % Die Häufigkeit von Typ-1-StV war signifikant höher bei MMC-assoziiertem HZ. Sie profitieren eventuell weniger von einer Rezidiv-ETV.	alle StV (3 Typen unterteilt) -Typ 1: vollständiger Verschluss (z.B. durch Gliose) -Typ 2: Verengung/ semitransparenter Verschluss -Typ 3: offene Stomie mit CSF-Blockade	Kinder, 2 Zentren, Patienten mit IVB/ Infektion/ VPS-Voreingriff oder unvollständiger Durchdringung der basalen Zisternenmembran in der initialen ETV wurden ausgeschlossen

Autor/en Jahr Studientyp Zeitraum	Zahl der ETV	n	Erfolgsrate der Rezidiv-ETV	DD Früh/ spät	Mittlerer LZ-verlauf (Monate)	Ergebnisse, Prädiktoren	Misserfolgsgründe initial	Komplikationen, Besonderheiten
Oertel *et al.* [53], 2017, R 1993 – 1999	Rezidiv-ETV: 13	113	62 % (80 % der späten Misserfolge)	3 früh (<3 Monate): 2 VASI/ VPSI, 1 Tod (HI) 10 spät (>3 Monate): 80% Erfolg, 2 VPSI	84	Ungünstig: frühe Misserfolge/ Kinder < 6 Monaten	alle StV	Kinder + Erwachsene Alle Rezidiv-ETV ohne Komplikationen
Breimer *et al.* [76] 2017, R 1998 – 2015	Rezidiv-ETV: 93 (1x mit CPC!) Rezidiv-Rezidiv-ETV: 5	624	Rezidiv-ETV: 44,3 % Rezidiv-Rezidiv-ETV: 60 % (40 % VPSI Misserfolg bei vorheriger VPSI: 56%	Eventuell späte Misserfolge (>1-2 Jahre) günstiger	14,8	Ungünstig: EVD/ Subarachnoidal-membranen/ junges LA/ Shunt zwischen ETVs, Günstig: OB, hoher ETVSS, späte Misserfolge	3,4 x höhere Erfolgsaussichten bei StV, positiver Effekt v.a. kurzfristig	Kinder, 6 Zentren (Niederlande), Misserfolg = Folge-eingriff/ Tod mit Bezug zur ETV
Moreira *et al.* [34] 2016, R 2005 – 2015	Rezidiv-ETV: 6 selber Chirurg!	6	83,3 % Misserfolge durch Tumor (VPSI)	0 früh (<1 Monat): 0% 6 spät (>1 Monat): 83,3% Erfolg	104,7 (seit initialer ETV)	Günstig: StV/ OB/ später Misserfolge Bei frühem Misserfolg: VPSI!, Kein Einfluss: LA/ vorherige Shunts	6 x StV (2 x mit Arachnoiditis)	4 Kinder + 2 Erwach., alle weiblich, Kompl. temporär 66,7 %, 1x ABT (Infektion + Liquoraustritt), n = 3 (2 Kinder) selbstlimitierendes Fieber, n = 1 subtile Gangstörung
Marano *et al.* [75] 2015, R 2001 – 2012	Rezidiv-ETV: 215 (72 Abbrüche, 29 x ETV offen)	316	51 %	20 früh (<1 Monat)	17,3	Günstig: späte Misserfolge (>6 Monate)/ CPC/ PI Kein Einfuss: LA/ Art der OB/ Geschlecht	einfacher StV/ MBZ/ Zisternen-OB (Arachnoidal-narben)	Kinder, Uganda, schlechte Übertrag-barkeit auf west-liche Population (mehr PI u.a.)
Hellwig *et al.* [25], 2013, R 1990 – 2010	Rezidiv-ETV: 8	8	87,5 % (n = 7)	16 d - 11 Jahre	36	Günstig: *CSF*-Blockade	6 x StV (83,3% Erfolg), 2 x MBZ	Kinder + Erwachsene
Mahapatra *et al.* [74] 2011 2002 – 2009	Rezidiv-ETV: 32 Rezidiv-Rezidiv-ETV: 2	32	93,2 % technisch, 89 % klinisch (3 frühe + 25 späte Misserfolge), 63 % radiologisch	6 früh (<7 d): 50% 26 spät (>7 d): 78%	55,2	Günstig: LA <2 Jahre (Erfolg 90%)/ späte Misserfolge	26 x StV, Rest „technisches Versagen“ (z.B. LM u.a.)	14 Kinder und 18 Erwachsene, Empfehlung: Ränder koagulieren
Surash *et al.* [33] 2010, R 1999 – 2007	Rezidiv-ETV: 10 Rezidiv-Rezidiv-ETV: 2	10	68,9 %, 0 % VPSI	3 früh (<3 Monate, oft MBZ) 7 spät (>3 Monate, oft StV)	38	Günstig: später Misserfolg Bei frühem Misserfolg: VPSI!	7 x StV (+2 x bei Rezidiv-Rezidiv-ETV), 1 x Stoma eng, 2 x MBZ	-

Autor/en Jahr Studientyp Zeitraum	Zahl der ETV	n	Erfolgsrate der Rezidiv-ETV	DD Früh/ spät	Mittlerer LZ-verlauf (Monate)	Ergebnisse, Prädiktoren	Misserfolgsgründe initial	Komplikationen, Besonderheiten
Peretta *et al.* [80] 2009, R 1995 – 2005	Rezidiv-ETV: 40 Rezidiv-Rezidiv-ETV: 2	40	75 %, 25 % (n = 10) VPSI nach Rezidiv-Rezidiv-ETV: shuntfrei	-	17,7	Ungünstig: LA <2 Jahre bei 1. ETV/ Arachnoidal-adhäsionen in Subarachnoidal-zisternen	28 x StV, 8 x Arachnoidaladhä-sionen, 2 x offen, 1x Verwachsungen, 1x „Loch-blende“	Kinder, 2 italienische Abteilungen, 1 x p.o. Ventrikulitis
Koch *et al.* [82] 2002, R 1992 – 2000	Rezidiv-ETV: 12	12	2/3 Erfolg, 1/3 Misserfolg	8 spät (>1 Monat) 3 früh (<1 Monat)	27,7	Günstig: StV, Ungünstig: <1 LJ Frühe Ausfälle: KO/ Komplikation, Späte Ausfälle: Narbe/ Membranen	9 x StV 3 x verengt	Spätester Misserfolg nach 6 Jahren (StV)3 x Meningitis (VPSI) Initial p.o.: 1 x Meningitis, 1 x IVB
Fukuhara *et al.* [81] 2002, R 1993 – 1999	Rezidiv-ETV: 4 VPSI: 29 Kombi: 3	36	in Bildgebung: 19 (59.4 %) “patent”, 13 (40.6 %) “kein Durchfluss“	12 x < 2 Wochen, 9 x < 3 Monaten, 9 x < 10 Monaten, 6 x 17 - 36 Monate	24,9	41% der VPS fallen nach 5,2 J. aus, RiF: multiple Shunts/ p.o. Meningitis	9 Membranen, 1 Clot, 40% StV	keine Unterteilung früh/ spät, Zeit bis ETV-Misserfolg wird evtl. nicht beeinflusst
Mohanty *et al.* [73], 2002 2000 – 2001	Rezidiv-ETV: 5, (3x mit VPSI!)	72	60 %	3 x <1 Monat, 1 x 6 Wochen, 1 x 2 Jahre	15	Günstig: StV	5 x StV (alle Rezidiv-ETV)	Kinder, keine Unterteilung früh/spät
Siomin *et al.* [55] 2001, R 1987 – 1999	Rezidiv-ETV: 20	20	65 %, 35 % VPSI, 76,9 % (10/13) der Erfolgsgruppe profitierten >1 Monat von 1.ETV, 57,1 % (4/7) der Misserfolgsgruppe profitierten >1 Monat von 1.ETV	-	20	Günstig: späte Misserfolge/ OB, n = 6 (30%) vorher VPSI	10 x OB (Narbe) 5 x „Jungfrauen-boden“ 3 x Lochblende 1 x LM 1 x Koagel	Kinder + Erwachsene, 4 Zentren (unter-schiedliche Kriterien!), keine Mortalität, n = 1 (5%) litt an Anfällen/ erhöhtem ICP/ Liquorleck/ LÖ/ Herzrhythmusstrg.

n = Patientenzahl, VASI = Ventrikuloatriale Shunt-Implantation, VPSI = Ventrikuloperitoneale Shunt-Implantation, CPC = Choroid-Plexus-Kauterization, OB = Obstruktion, *CSF = cerebro-spinaler Fluss*, n = Patientenzahl, LA = Lebensalter, EVD = externe Ventrikeldrainage, DD = Differenzierung, StV = Stoma-Verschluss, LM = Liliequist-Membran, FU = Langzeitverlauf, MBZ = kMembranen basale Zisternen, ETVSS = ETV-Success-Score, HI = Herzinsuffizienz, ABT = Antibiotikatherapie, PI = postinfektiöser Hydrozephalus, d = Tage, p.o. = postoperativ, KO = kommunizierender Hydrozephalus, IVB = intraventrikuläre Blutung, R = retrospektiv, P = prospektiv, LZ = Langzeit , ICP = intrakraniellem Druck, RiF = Risikofaktoren, LÖ = Lungenödeme, IVB = intraventrikulärer Blutung, MMC = Myelomeningocele, AS = Aquäduktstenose

5.5 Ausblick und Schlussfolgerungen

Aufgrund der zunehmenden Anwendung endoskopischer Verfahren in allen Bereichen der Medizin und deren kontinuierlicher rasanter Weiterentwicklung ergeben sich zunehmend neue Perspektiven, jedoch zudem Probleme. Dadurch steigt der Bedarf an neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen, insbesondere der Wunsch nach weniger invasiven oder schlicht schonenderen Eingriffen, die wenn möglich eine dauerhafte Rekonvaleszenz ohne lebenslange Abhängigkeit gewährleisten innerhalb dieser Verfahren stetig.

Beide Verfahren, ETV und Shunt-Implantation, haben sich mit der Zeit technisch deutlich verbessert. In der Vergangenheit aufgetretene Komplikationen konnten zunehmend reduziert und Rahmenbedingungen standardisiert werden. Darüber hinaus stiegen das Wissen und die Fertigkeiten hinsichtlich der Operationstechniken über die Jahre. Daher zeigen sich heute bessere Erfolge als früher, da verfeinerte Ventile und programmierbare Öffnungsdrücke günstigere Verläufe fördern. Beide Therapieoptionen sollten daher unter dem aktuellen Technikfortschritt, mit größeren homogenen Patientengruppen, vorrangig prospektiv, mit standardisierter Ergebnisbewertung und mit längeren Langzeitverläufen nochmals verglichen werden. Insgesamt haben die Komorbiditäten und die frühzeitige Diagnostik einen erheblichen Stellenwert für den Erfolg.

Da in dieser Dissertation kein Erfolg innerhalb der Kohorte des kommunizierenden Hydrozephalus erreicht werden konnte, was durch den umfassenden Langzeitverlauf und die damit einhergehende Detektion später ETV-Misserfolge mit bedingt ist, konnte kein Vergleich zwischen den Subgruppen erfolgen. Dies steht im Kontrast zu älteren Studien, in denen teilweise hohe Erfolgsraten verzeichnet wurden. Nach dieser Studie sollten demnach keine ETV bei kommunizierendem Hydrozephalus durchgeführt werden.

Hinsichtlich der Rezidiv-ETV sollte auch in Zukunft eine geeignete individuelle und strikte Indikationsstellung erfolgen, sowie mögliche Grenzen dieser Operationsverfahren bedacht werden, um unnötige invasive Eingriffe ohne Nutzen für den Patienten zu vermeiden.
Unter Zusammenschau der individuellen Entscheidungsabwägung und unter Rücksichtnahme auf Vorerfahrungen des jeweiligen Operateurs kann in Zukunft in Einzelfällen eine Rezidiv-ETV sinnvoll sein und sollte nicht generell ausgeschlossen werden.

6 Zusammenfassung

Das Krankheitsbild des Hydrozephalus stellt mit seiner komplexen Pathophysiologie eine Herausforderung in der Neurochirurgie dar. Die Folgen dieser Erkrankung können von leichten Beschwerden, über schwere demenzielle Symptome bis hin zum vorzeitigen Tod reichen. [7] Durch eine frühzeitige Behandlung können dessen Symptome und das Risiko für krankheitsbedingte Komplikationen reduziert werden. Als Therapieformen stehen verschiedene Shuntsysteme und die endoskopische Drittventrikulostomie (ETV) zur Verfügung, wobei sich letztere insbesondere bei obstruktivem Hydrozephalus als bevorzugte Therapieoption etablierte [14, 68, 92, 107]. In der bisherigen Literatur wurden die Erfolgsraten bei einem kommunizierenden Hydrozephalus zwischen 21 % und 75 % angegeben [14, 43, 54, 58-61, 64]. Zudem können bei bestimmter Indikation mehrere ETV durchgeführt werden. Bislang wurden diese sogenannten Rezidiv-ETV in 15 Studien analysiert, wobei die Erfolgsrate zwischen 37,1 % und 100% lag [25, 33, 34, 53, 55, 73-82].

Ziel dieser Arbeit war es die Effektivität und Sinnhaftigkeit einer ETV bei kommunizierendem Hydrozephalus und einer Rezidiv-ETV zu überprüfen und im Hinblick auf Alternativtherapien kritisch zu analysieren sowie mögliche Prädiktoren für einen Erfolg statistisch auszuwerten. Für die vorliegende Dissertation wurden Daten von 378 Patienten mit insgesamt 408 ETV über einen Langzeitverlauf von 294 Monaten ausgewertet, von denen jeweils 29 Patienten eine ETV bei kommunizierendem Hydrozephalus oder mindestens eine Rezidiv-ETV erhielten. Dabei konnten keine Erfolge bei kommunizierendem Hydrocephalus verzeichnet werden, weshalb dieser keine geeignete ETV-Indikation darstellt und somit zukünftig eine Shunt-Implantation sinnhafter ist. Die Gesamterfolgsrate bei Patienten mit Rezidiv-ETV betrug 31%. In der statistischen Analyse fiel auf, dass tendenziell mehr pädiatrische Patienten in der Misserfolgsgruppe der Rezidiv-ETV vorkamen und die Erfolgsgruppe ausschließlich aus männlichen Patienten bestand. Trotzdessen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Erfolg und Misserfolg der Rezidiv-ETV in Bezug auf Ätiologie, den Misserfolgsgrund der initialen ETV und das Lebensalter. Die statistische Signifikanz hinsichtlich des Geschlechtes sollte kritisch hinterfragt werden. Eine VP-Shunt-Implantation vor initialer ETV zeigte eine leichte, jedoch nicht signifikante, Reduktion der Erfolgsrate einer Rezidiv-ETV. Der umfangreiche Langzeitverlaufs dieser Arbeit erlaubte einen Vergleich zwischen frühem und spätem Versagen einer Rezidiv-ETV, wobei die Erfolgsrate bei frühen Rezidiv-ETV tendenziell geringer, jedoch ohne statistische Signifikanz, ausfiel.

Summary

The clinical picture of hydrocephalus with its complex pathophysiology represents a challenge in neurosurgery. The consequences of this condition can range from mild discomfort to severe dementia symptoms to premature death. [7] Early treatment can reduce both symptoms and the risk of disease-related complications. Various shunt systems and endoscopic third-ventriculostomy (ETV) are available as forms of therapy, the latter establishing itself as the preferred therapy option, especially in the case of obstructive hydrocephalus [14, 68, 92, 107]. In the previous literature, the success rates for a communicating hydrocephalus vary between 21 % and 75 % [14, 43, 54, 58-61, 64]. In addition, repeated ETV can be performed for certain indications. So far, these so-called re-Do ETV (re-ETV) have been assessed in 15 studies, with a success rate ranging from 37.1 % to 100 % [25, 33, 34, 53, 55, 73-82].

The aim of this thesis was to evaluate the effectiveness and meaningfulness of an ETV in communicating hydrocephalus and re- ETV in general and to critically analyze it with regard to alternative therapies, as well as to statistically evaluate possible predictors of success. For the present dissertation, data from 378 patients with a total of 408 ETV over a long-term course of 294 months were evaluated, of which 29 patients each received an ETV with communicating hydrocephalus or at least one re-ETV. No successes could be shown with communicating hydrocephalus, which is why this is not a suitable indication for ETV and a shunt implantation is more meaningful. The overall success rate in patients with re-ETV was 31 %. In the statistical analysis, it was noticeable that there tended to be more children in the failure group and the success group consisted exclusively of male patients. Despite this, there was no statistically significant difference between the patients with success and failure in terms of etiology, the reason for failure of the initial ETV and age. The statistical significance with regard to gender should be critically questioned. A VP-shunt-implantation prior to initial ETV showed a slight, but not significant, reduction in the success rate of re-ETV. The extensive long-term course of this thesis allowed a comparison between early and late failure of re-ETV, with the success rate in early re-ETV tending to be lower, but without statistical significance.

7 Literaturverzeichnis

1. Reith, W., *[Hydrocephalus]*. Radiologe, 2012. **52**(9): p. 805-6.
2. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, H.B., J. Lütschg, M. Messing-Jünger (Hrsg.), *Pädiatrische Neurochirurgie*. 2018.
3. Walsh, S., et al., *A systematic review of the risks factors associated with the onset and natural progression of hydrocephalus.* Neurotoxicology, 2017. **61**: p. 33-45.
4. Kahle, K.T., et al., *Hydrocephalus in children.* Lancet, 2016. **387**(10020): p. 788-99.
5. Deximed - Deutsche Experteninformation Medizin. *Hydrozephalus*. (2018) 22.02.2020]; Available from: https://deximed.de/home/b/neurologie/untersuchungeninterventionen/neurochirurgie/hydrozephalus/.
6. Munch, T.N., et al., *Familial aggregation of congenital hydrocephalus in a nationwide cohort.* Brain, 2012. **135**(Pt 8): p. 2409-15.
7. Eymann, R., *[Clinical symptoms of hydrocephalus]*. Radiologe, 2012. **52**(9): p. 807-12.
8. Lifshutz, J.I. and W.D. Johnson, *History of hydrocephalus and its treatments.* Neurosurg Focus, 2001. **11**(2): p. 1.
9. Georg Thieme Verlag Stuttgart Schünke M, S.E., Schumacher U et al., Hrsg.,, *Prometheus LernAtlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage.* 2009.
10. Estey, C.M., *Congenital Hydrocephalus.* Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2016. **46**(2): p. 217-29.
11. Christian H. Rickert. W. Paulus und J.M. Schröder (Hrsg.), S.-V.B.H., *Hydrozephalus und Liquorzirkulationsstörungen. Pathologie, Neuropathologie*. 2012.
12. Hidalgo, J.A., C.A. Tork, and M. Varacallo, *Arnold Chiari Malformation*, in *StatPearls*. 2022, StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
13. Reith, W. and A. Haussmann, *[Dandy-Walker malformation]*. Radiologe, 2018. **58**(7): p. 629-635.
14. Balevi, M., *Endoscopic Third Ventriculostomy in Normal Pressure Hydrocephalus and Symptomatic Long-standing Overt Ventriculomegaly.* Asian J Neurosurg, 2017. **12**(4): p. 605-612.
15. Damasceno, B.P., *Normal pressure hydrocephalus: Diagnostic and predictive evaluationon.* Dement Neuropsychol, 2009. **3**(1): p. 8-15.

16. Tudor, K.I., et al., *Endoscopic third ventriculostomy (ETV) for idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH).* Cochrane Database Syst Rev, 2015(7): p. Cd010033.
17. McGirt, M.J., et al., *Diagnosis, treatment, and analysis of long-term outcomes in idiopathic normal-pressure hydrocephalus.* Neurosurgery, 2005. **57**(4): p. 699-705; discussion 699-705.
18. Moran, D., et al., *Comparison of outcomes between patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus who received a primary versus a salvage shunt.* J Clin Neurosci, 2016. **29**: p. 117-20.
19. Kiefer, M. and A. Unterberg, *The differential diagnosis and treatment of normal-pressure hydrocephalus.* Dtsch Arztebl Int, 2012. **109**(1-2): p. 15-25; quiz 26.
20. Chrysikopoulos, H., *Idiopathic normal pressure hydrocephalus: thoughts on etiology and pathophysiology.* Med Hypotheses, 2009. **73**(5): p. 718-24.
21. Oliveira, M.F., et al., *Evidences in the treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus.* Rev Assoc Med Bras (1992), 2015. **61**(3): p. 258-62.
22. Hamlat, A., et al., *Theoretical considerations on the pathophysiology of normal pressure hydrocephalus (NPH) and NPH-related dementia.* Med Hypotheses, 2006. **67**(1): p. 115-23.
23. Abbott, R., *History of neuroendoscopy.* Neurosurg Clin N Am, 2004. **15**(1): p. 1-7.
24. Brockmeyer, D., *Techniques of endoscopic third ventriculostomy.* Neurosurgery Clinics. **15**(1): p. 51-59.
25. Hellwig, D., M. Giordano, and C. Kappus, *Redo third ventriculostomy.* World Neurosurg, 2013. **79**(2 Suppl): p. S22.e13-20.
26. Neils, D.M., H. Wang, and J. Lin, *Endoscopic third ventriculostomy for shunt malfunction: What to do with the shunt?* Surg Neurol Int, 2013. **4**: p. 3.
27. Grunert, P., et al., *The role of third ventriculostomy in the management of obstructive hydrocephalus.* Minim Invasive Neurosurg, 2003. **46**(1): p. 16-21.
28. Stachura, K., et al., *Endoscopic third ventriculostomy - effectiveness of the procedure for obstructive hydrocephalus with different etiology in adults.* Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne, 2014. **9**(4): p. 586-95.
29. Lu, L., et al., *Endoscopic Third Ventriculostomy versus Ventriculoperitoneal Shunt in Patients with Obstructive Hydrocephalus: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.* World Neurosurg, 2019. **129**: p. 334-340.

30. Hailong Feng, et al., *Endoscopic third ventriculostomy in the management of obstructive hydrocephalus: an outcome analysis.* Journal of Neurosurgery, 2004. **100**(4): p. 626-633.
31. Hellwig, D., et al., *Endoscopic third ventriculostomy for obstructive hydrocephalus.* Neurosurg Rev, 2005. **28**(1): p. 1-34; discussion 35-8.
32. Schroeder, H.W., J. Oertel, and M.R. Gaab, *Endoscopic treatment of cerebrospinal fluid pathway obstructions.* Neurosurgery, 2008. **62**(6 Suppl 3): p. 1084-92.
33. Surash, S., et al., *A retrospective analysis of revision endoscopic third ventriculostomy.* Child's Nervous System, 2010. **26**(12): p. 1693-1698.
34. Moreira, I., et al., *Endoscopic re-opening of third ventriculostomy: Case series and review of literature.* Clin Neurol Neurosurg, 2016. **145**: p. 58-63.
35. Walker, M.L., *History of ventriculostomy.* Neurosurg Clin N Am, 2001. **12**(1): p. 101-10, viii.
36. Cheng, H., et al., *Surgical management of non-communicating hydrocephalus in patients: meta-analysis and comparison of endoscopic third ventriculostomy and ventriculoperitoneal shunt.* J Craniofac Surg, 2015. **26**(2): p. 481-6.
37. Hebb, A.O. and M.D. Cusimano, *Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome.* Neurosurgery, 2001. **49**(5): p. 1166-84; discussion 1184-6.
38. Piatt, J.H., Jr. and C.V. Carlson, *A search for determinants of cerebrospinal fluid shunt survival: retrospective analysis of a 14-year institutional experience.* Pediatr Neurosurg, 1993. **19**(5): p. 233-41; discussion 242.
39. Pudenz, R.H. and E.L. Foltz, *Hydrocephalus: overdrainage by ventricular shunts. A review and recommendations.* Surg Neurol, 1991. **35**(3): p. 200-12.
40. Hanak, B.W., et al., *Cerebrospinal Fluid Shunting Complications in Children.* Pediatr Neurosurg, 2017. **52**(6): p. 381-400.
41. Rinker, E.K., T.R. Williams, and D.T. Myers, *CSF shunt complications: what the abdominal imager needs to know.* Abdom Imaging, 2015. **40**(6): p. 2030-40.
42. Kahilogullari, G., et al., *Does Shunt Selection Affect the Rate of Early Shunt Complications in Neonatal Myelomeningocele-Associated Hydrocephalus? A Multi-Center Study.* Turk Neurosurg, 2018. **28**(2): p. 303-306.
43. Sandoval-Balanzario, M.A., et al., *[Endoscopic third ventriculostomy for chronic communicating hydrocephalus in adults].* Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 2015. **53**(3): p. 280-5.

44. Massimi, L., et al., *[Endoscopic third ventriculostomy: complications and failures]*. Minerva Pediatr, 2004. **56**(2): p. 167-81.
45. Sarmast, A., et al., *Endoscopic Third Ventriculostomy in Noncommunicating Hydrocephalus: Report on a Short Series of 53 Children.* Asian J Neurosurg, 2019. **14**(1): p. 35-40.
46. Uche, E.O., et al., *Endoscopic third ventriculostomy (ETV) and ventriculoperitoneal shunt (VPS) in non-communicating hydrocephalus (NCH): comparison of outcome profiles in Nigerian children.* Childs Nerv Syst, 2018. **34**(9): p. 1683-1689.
47. Sokal, P., et al., *Endoscopic third ventriculostomy in treatment of hydrocephalus.* Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne, 2012. **7**(4): p. 280-5.
48. Gangemi, M., et al., *Long-term outcome of endoscopic third ventriculostomy in obstructive hydrocephalus.* Minim Invasive Neurosurg, 2007. **50**(5): p. 265-9.
49. Di Rocco, C., L. Massimi, and G. Tamburrini, *Shunts vs endoscopic third ventriculostomy in infants: are there different types and/or rates of complications? A review.* Childs Nerv Syst, 2006. **22**(12): p. 1573-89.
50. Bouras, T. and S. Sgouros, *Complications of endoscopic third ventriculostomy.* World Neurosurg, 2013. **79**(2 Suppl): p. S22.e9-12.
51. Dusick, J.R., D.L. McArthur, and M. Bergsneider, *Success and complication rates of endoscopic third ventriculostomy for adult hydrocephalus: a series of 108 patients.* Surg Neurol, 2008. **69**(1): p. 5-15.
52. Kadrian, D., et al., *Long-term reliability of endoscopic third ventriculostomy.* Neurosurgery, 2008. **62 Suppl 2**: p. 614-21.
53. Oertel, J., et al., *Long-Term Follow-Up of Repeat Endoscopic Third Ventriculostomy in Obstructive Hydrocephalus.* World Neurosurg, 2017. **99**: p. 556-565.
54. Rangel-Castilla, L., S. Barber, and Y.J. Zhang, *The role of endoscopic third ventriculostomy in the treatment of communicating hydrocephalus.* World Neurosurg, 2012. **77**(3-4): p. 555-60.
55. Siomin, V., et al., *Repeat endoscopic third ventriculostomy: is it worth trying?* Child's Nervous System, 2001. **17**(9): p. 551-555.
56. Stagno, V., et al., *Management of hydrocephalus around the world.* World Neurosurg, 2013. **79**(2 Suppl): p. S23.e17-20.
57. Yadav, Y.R., et al., *Endoscopic third ventriculostomy.* J Neurosci Rural Pract, 2012. **3**(2): p. 163-73.

58. Mitchell, P. and B. Mathew, *Third ventriculostomy in normal pressure hydrocephalus.* Br J Neurosurg, 1999. **13**(4): p. 382-5.
59. Gangemi, M., et al., *Endoscopic third ventriculostomy in idiopathic normal pressure hydrocephalus: an Italian multicenter study.* Neurosurgery, 2008. **63**(1): p. 62-7; discussion 67-9.
60. Longatti, P.L., A. Fiorindi, and A. Martinuzzi, *Failure of endoscopic third ventriculostomy in the treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus.* Minim Invasive Neurosurg, 2004. **47**(6): p. 342-5.
61. Paidakakos, N., S. Borgarello, and M. Naddeo, *Indications for endoscopic third ventriculostomy in normal pressure hydrocephalus.* Acta Neurochir Suppl, 2012. **113**: p. 123-7.
62. Hailong, F., et al., *Endoscopic third ventriculostomy in the management of communicating hydrocephalus: a preliminary study.* J Neurosurg, 2008. **109**(5): p. 923-30.
63. Gangemi, M., et al., *Endoscopic third ventriculostomy in idiopathic normal pressure hydrocephalus.* Neurosurgery, 2004. **55**(1): p. 129-34; discussion 134.
64. Pinto, F.C., et al., *Role of endoscopic third ventriculostomy and ventriculoperitoneal shunt in idiopathic normal pressure hydrocephalus: preliminary results of a randomized clinical trial.* Neurosurgery, 2013. **72**(5): p. 845-53; discussion 853-4.
65. Sankey, E.W., et al., *Functional gait outcomes for idiopathic normal pressure hydrocephalus after primary endoscopic third ventriculostomy.* J Clin Neurosci, 2015. **22**(8): p. 1303-8.
66. Fountas, K.N., et al., *Role of endoscopic third ventriculostomy in treatment of selected patients with normal pressure hydrocephalus.* Acta Neurochir Suppl, 2012. **113**: p. 129-33.
67. Dr. Angela Brentrup, D.M.K., Dr. Ann-Katrin Bruns *Aktueller Stand der Therapie des Hydrocephalus - intraventrikuläre Hämorrhagie im Säuglingsalter - Normaldruckhydrocephalus* - *https://asbh.de/wp-content/uploads/2019/05/Bruns_Aktueller_Stand_Therapie_Hydrocephalus.pdf*. 2016 19.11.2016 [cited 2020 05.04.2020].
68. Meier, U., F.S. Zeilinger, and B. Schonherr, *Endoscopic ventriculostomy versus shunt operation in normal pressure hydrocephalus: diagnostics and indication.* Acta Neurochir Suppl, 2000. **76**: p. 563-6.

69. Tasiou, A., et al., *Endoscopic third ventriculostomy in the treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a review study.* Neurosurg Rev, 2016. **39**(4): p. 557-63.
70. Reddy, G.K., et al., *Management of adult hydrocephalus with ventriculoperitoneal shunts: long-term single-institution experience.* Neurosurgery, 2011. **69**(4): p. 774-80; discussion 780-1.
71. De Bonis, P., et al., *Post-traumatic hydrocephalus is a contraindication for endoscopic third-ventriculostomy: isn't it?* Clin Neurol Neurosurg, 2013. **115**(1): p. 9-12.
72. Chan, A.K., et al., *Inferior short-term safety profile of endoscopic third ventriculostomy compared with ventriculoperitoneal shunt placement for idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a population-based study.* Neurosurgery, 2013. **73**(6): p. 951-60; discussion 960-1.
73. Mohanty, A., et al., *Failed endoscopic third ventriculostomy in children: management options.* Pediatr Neurosurg, 2002. **37**(6): p. 304-9.
74. Mahapatra, A., et al., *Ostomy closure and the role of repeat endoscopic third ventriculostomy (re-ETV) in failed ETV procedures.* Neurol India, 2011. **59**(6): p. 867-73.
75. Marano, P.J., et al., *Reopening of an obstructed third ventriculostomy: long-term success and factors affecting outcome in 215 infants.* J Neurosurg Pediatr, 2015. **15**(4): p. 399-405.
76. Breimer, G.E., et al., *Endoscopic third ventriculostomy and repeat endoscopic third ventriculostomy in pediatric patients: the Dutch experience.* J Neurosurg Pediatr, 2017. **20**(4): p. 314-323.
77. Kono, M., et al., *Repeat endoscopic third ventriculostomy combined with choroid plexus cauterization as salvage surgery for failed endoscopic third ventriculostomy.* Childs Nerv Syst, 2022. **38**(7): p. 1313-1319.
78. Linares Torres, J., et al., *Re-Do endoscopic third ventriculostomy. Retrospective analysis of 13 patients.* Neurocirugia (Astur : Engl Ed), 2022. **33**(3): p. 111-119.
79. Etus, V., et al., *Repeat endoscopic third ventriculostomy success rate according to ventriculostoma closure patterns in children.* Childs Nerv Syst, 2021. **37**(3): p. 913-917.
80. Peretta, P., et al., *Long-term results of a second endoscopic third ventriculostomy in children: retrospective analysis of 40 cases.* Neurosurgery, 2009. **65**(3): p. 539-47; discussion 547.

81. Fukuhara, T., M.G. Luciano, and R.J. Kowalski, *Clinical features of third ventriculostomy failures classified by fenestration patency.* Surg Neurol, 2002. **58**(2): p. 102-10.
82. Koch, D., et al., *Re-ventriculostomy for treatment of obstructive hydrocephalus in cases of stoma dysfunction.* Minim Invasive Neurosurg, 2002. **45**(3): p. 158-63.
83. Gaab, M.R. and H.W.S. Schroeder, *Neuroendoskopie und endoskopische Neurochirurgie.* Der Nervenarzt, 1997. **68**(6): p. 459-465.
84. Kulkarni, A.V., S. Sgouros, and S. Constantini, *Outcome of treatment after failed endoscopic third ventriculostomy (ETV) in infants with aqueductal stenosis: results from the International Infant Hydrocephalus Study (IIHS).* Childs Nerv Syst, 2017. **33**(5): p. 747-752.
85. Cinalli, G., et al., *Failure of third ventriculostomy in the treatment of aqueductal stenosis in children.* Neurosurg Focus, 1999. **6**(4): p. e3.
86. Yadav, Y.R., et al., *Complex hydrocephalus (combination of communicating and obstructive type): an important cause of failed endoscopic third ventriculostomy.* BMC Res Notes, 2009. **2**: p. 137.
87. Kulkarni, A.V., J. Riva-Cambrin, and S.R. Browd, *Use of the ETV Success Score to explain the variation in reported endoscopic third ventriculostomy success rates among published case series of childhood hydrocephalus.* J Neurosurg Pediatr, 2011. **7**(2): p. 143-6.
88. Kang, Y.S., et al., *Efficacy of endoscopic third ventriculostomy in old aged patients with normal pressure hydrocephalus.* Neurol Neurochir Pol, 2018. **52**(1): p. 29-34.
89. Wang, Q., et al., *Third ventricle floor bowing: a useful measurement to predict endoscopic third ventriculostomy success in infantile hydrocephalus.* Acta Neurochir (Wien), 2020. **162**(1): p. 31-37.
90. Baldauf, J., et al., *Endoscopic third ventriculostomy in children younger than 2 years of age.* Childs Nerv Syst, 2007. **23**(6): p. 623-6.
91. Murshid, W.R., *Endoscopic third ventriculostomy: towards more indications for the treatment of non-communicating hydrocephalus.* Minim Invasive Neurosurg, 2000. **43**(2): p. 75-82.
92. Brockmeyer, D., et al., *Endoscopic third ventriculostomy: an outcome analysis.* Pediatr Neurosurg, 1998. **28**(5): p. 236-40.
93. Gangemi, M., et al., *Is endoscopic third ventriculostomy an internal shunt alone?* Minim Invasive Neurosurg, 2007. **50**(1): p. 47-50.

94. Shah, A.H., et al., *Endoscopic third ventriculostomy with choroid plexus cauterization for the treatment of infantile hydrocephalus in Haiti.* J Neurosurg Pediatr, 2020: p. 1-6.
95. Deopujari, C.E., V.S. Karmarkar, and S.T. Shaikh, *Endoscopic Third Ventriculostomy: Success and Failure.* J Korean Neurosurg Soc, 2017. **60**(3): p. 306-314.
96. Chhun, V., et al., *Third Ventriculocisternostomy for Shunt Failure.* World Neurosurg, 2015. **83**(6): p. 970-5.
97. Santamarta, D., et al., *Changes in ventricular size after endoscopic third ventriculostomy.* Acta Neurochir (Wien), 2008. **150**(2): p. 119-27; discussion 127.
98. Vanneste, J., et al., *Shunting normal-pressure hydrocephalus: do the benefits outweigh the risks? A multicenter study and literature review.* Neurology, 1992. **42**(1): p. 54-9.
99. Black, P.M., *Idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Results of shunting in 62 patients.* J Neurosurg, 1980. **52**(3): p. 371-7.
100. Raftopoulos, C., et al., *Prospective analysis by computed tomography and long-term outcome of 23 adult patients with chronic idiopathic hydrocephalus.* Neurosurgery, 1996. **38**(1): p. 51-9.
101. Greenberg, J.O., H.A. Shenkin, and R. Adam, *Idiopathic normal pressure hydrocephalus-- a report of 73 patients.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1977. **40**(4): p. 336-41.
102. Raftopoulos, C., et al., *Cognitive recovery in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a prospective study.* Neurosurgery, 1994. **35**(3): p. 397-404; discussion 404-5.
103. Meier, U. and C. Miethke, *Predictors of outcome in patients with normal-pressure hydrocephalus.* J Clin Neurosci, 2003. **10**(4): p. 453-9.
104. Meier, U., J. Lemcke, and F. Al-Zain, *Course of disease in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH): a follow-up study 3, 4 and 5 years following shunt implantation.* Acta Neurochir Suppl, 2008. **102**: p. 125-7.
105. Pujari, S., et al., *Normal pressure hydrocephalus: long-term outcome after shunt surgery.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008. **79**(11): p. 1282-6.
106. Usami, K., E. Ishisaka, and H. Ogiwara, *Endoscopic third ventriculostomy and cerebrospinal fluid shunting for pure communicating hydrocephalus in children.* Childs Nerv Syst, 2021. **37**(9): p. 2813-2819.
107. Krauss, J.K., et al., *Flow void of cerebrospinal fluid in idiopathic normal pressure hydrocephalus of the elderly: can it predict outcome after shunting?* Neurosurgery, 1997. **40**(1): p. 67-73; discussion 73-4.

108. Teo, C., et al., *Complications of endoscopic neurosurgery.* Childs Nerv Syst, 1996. **12**(5): p. 248-53; discussion 253.

109. Bret, P., J. Guyotat, and J. Chazal, *Is normal pressure hydrocephalus a valid concept in 2002? A reappraisal in five questions and proposal for a new designation of the syndrome as "chronic hydrocephalus".* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002. **73**(1): p. 9-12.

110. Torsnes, L., V. Blafjelldal, and F.R. Poulsen, *Treatment and clinical outcome in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus--a systematic review.* Dan Med J, 2014. **61**(10): p. A4911.

111. Buxton, N., et al., *Neuroendoscopic third ventriculostomy for hydrocephalus in adults: report of a single unit's experience with 63 cases.* Surg Neurol, 2001. **55**(2): p. 74-8.

112. Kaye, J.A., et al., *Plasticity in the aging brain. Reversibility of anatomic, metabolic, and cognitive deficits in normal-pressure hydrocephalus following shunt surgery.* Arch Neurol, 1990. **47**(12): p. 1336-41.

113. Krauss, J.K., et al., *Cerebrospinal fluid shunting in idiopathic normal-pressure hydrocephalus of the elderly: effect of periventricular and deep white matter lesions.* Neurosurgery, 1996. **39**(2): p. 292-9; discussion 299-300.

114. Pisani, R., P. Mazzone, and L. Cocito, *Continuous lumbar cerebrospinal fluid pressure monitoring in idiopathic normal-pressure hydrocephalus: predictive value in the selection for shunt surgery.* Clin Neurol Neurosurg, 1998. **100**(2): p. 160-2.

115. Takeuchi, T., et al., *Indications for shunting in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus presenting with dementia and brain atrophy (atypical idiopathic normal pressure hydrocephalus).* Neurol Med Chir (Tokyo), 2000. **40**(1): p. 38-46; discussion 46-7.

116. Larsson, A., et al., *Clinical parameters in 74 consecutive patients shunt operated for normal pressure hydrocephalus.* Acta Neurol Scand, 1991. **84**(6): p. 475-82.

117. Chen, I.H., et al., *Effectiveness of shunting in patients with normal pressure hydrocephalus predicted by temporary, controlled-resistance, continuous lumbar drainage: a pilot study.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1994. **57**(11): p. 1430-2.

118. Caruso, R., et al., *Idiopathic normal-pressure hydrocephalus in adults: result of shunting correlated with clinical findings in 18 patients and review of the literature.* Neurosurg Rev, 1997. **20**(2): p. 104-7.

119. Hughes, C.P., et al., *Adult idiopathic communicating hydrocephalus with and without shunting.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1978. **41**(11): p. 961-71.

120. Boon, A.J., et al., *Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study: randomized comparison of low- and medium-pressure shunts.* J Neurosurg, 1998. **88**(3): p. 490-5.
121. Meier, U., *[Shunt operation versus endoscopic ventriculostomy in normal pressure hydrocephalus: diagnostics and outcome].* Zentralbl Neurochir, 2003. **64**(1): p. 19-23.
122. Woodworth, G., et al., *Prior CSF shunting increases the risk of endoscopic third ventriculostomy failure in the treatment of obstructive hydrocephalus in adults.* Neurol Res, 2007. **29**(1): p. 27-31.
123. Hader, W.J., et al., *Complications of endoscopic third ventriculostomy in previously shunted patients.* Neurosurgery, 2008. **63**(1 Suppl 1): p. ONS168-74; discussion ONS174-5.
124. Jaraj, D., et al., *Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus.* Neurology, 2014. **82**(16): p. 1449-54.
125. Miyajima, M., et al., *One-year outcome in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus: comparison of lumboperitoneal shunt to ventriculoperitoneal shunt.* J Neurosurg, 2016. **125**(6): p. 1483-1492.
126. Liu, A., et al., *Clinical outcomes after ventriculoatrial shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus.* Clin Neurol Neurosurg, 2016. **143**: p. 34-8.
127. Zemack, G. and B. Romner, *Adjustable valves in normal-pressure hydrocephalus: a retrospective study of 218 patients.* Neurosurgery, 2002. **51**(6): p. 1392-400; discussion 1400-2.
128. Baeza-Antón, L., et al., *Endoscopic third ventriculostomy in children with chronic communicating congenital hydrocephalus: a single-center cohort retrospective analysis.* Childs Nerv Syst, 2022. **38**(2): p. 319-331.
129. Grand, W., et al., *Endoscopic Third Ventriculostomy in 250 Adults With Hydrocephalus: Patient Selection, Outcomes, and Complications.* Neurosurgery, 2016. **78**(1): p. 109-19.
130. Singh, I., et al., *Role of endoscopic third ventriculostomy in patients with communicating hydrocephalus: an evaluation by MR ventriculography.* Neurosurg Rev, 2008. **31**(3): p. 319-25.
131. Natelson, S.E., *Early third ventriculostomy in meningomyelocele infants - shunt independence?* Childs Brain, 1981. **8**(5): p. 321-5.
132. Mugamba, J. and V. Stagno, *Indication for endoscopic third ventriculostomy.* World Neurosurg, 2013. **79**(2 Suppl): p. S20.e19-23.

133. Drake, J.M., *Endoscopic third ventriculostomy in pediatric patients: the Canadian experience.* Neurosurgery, 2007. **60**(5): p. 881-6; discussion 881-6.

134. Schroeder, H.W., W.R. Niendorf, and M.R. Gaab, *Complications of endoscopic third ventriculostomy.* J Neurosurg, 2002. **96**(6): p. 1032-40.

135. Salvador, S.F., et al., *Endoscopic third ventriculostomy in the management of hydrocephalus: Outcome analysis of 168 consecutive procedures.* Clin Neurol Neurosurg, 2014. **126**: p. 130-6.

136. Faggin, R., et al., *Long-term operative failure of endoscopic third ventriculostomy in pediatric patients: the role of cine phase-contrast MR imaging.* Neurosurg Focus, 2011. **30**(4): p. E1.

137. Warf, B.C. and A.V. Kulkarni, *Intraoperative assessment of cerebral aqueduct patency and cisternal scarring: impact on success of endoscopic third ventriculostomy in 403 African children.* J Neurosurg Pediatr, 2010. **5**(2): p. 204-9.

138. Koch, D. and W. Wagner, *Endoscopic third ventriculostomy in infants of less than 1 year of age: which factors influence the outcome?* Childs Nerv Syst, 2004. **20**(6): p. 405-11.

139. Wagner, W. and D. Koch, *Mechanisms of failure after endoscopic third ventriculostomy in young infants.* J Neurosurg, 2005. **103**(1 Suppl): p. 43-9.

140. Kombogiorgas, D. and S. Sgouros, *Assessment of the influence of operative factors in the success of endoscopic third ventriculostomy in children.* Childs Nerv Syst, 2006. **22**(10): p. 1256-62.

141. Sufianov, A.A., G.Z. Sufianova, and I.A. Iakimov, *Endoscopic third ventriculostomy in patients younger than 2 years: outcome analysis of 41 hydrocephalus cases.* J Neurosurg Pediatr, 2010. **5**(4): p. 392-401.

142. Sacko, O., et al., *Endoscopic third ventriculostomy: outcome analysis in 368 procedures.* J Neurosurg Pediatr, 2010. **5**(1): p. 68-74.

143. Kulkarni, A.V., et al., *Predicting who will benefit from endoscopic third ventriculostomy compared with shunt insertion in childhood hydrocephalus using the ETV Success Score.* J Neurosurg Pediatr, 2010. **6**(4): p. 310-5.

144. Fabiano, A.J., K. Doyle, and W. Grand, *Delayed stoma failure in adult communicating hydrocephalus after initial successful treatment by endoscopic third ventriculostomy: case report.* Neurosurgery, 2010. **66**(6): p. E1210-1; discussion E1211.

8 Abkürzungsverzeichnis

ABT	Antibiotikatherapie
AP	Aquäduktoplastie
AS	Aquäduktstenose
ASt	Aquäduktstent
BROCA	Bronchial-Karzinom
bzw.	beziehungsweise
CSF	cerebro-spinaler Fluss (englisch: *cerebrospinal fluid*)
CPC	Choroid-Plexus-Kauterisation
CT	Computertomographie
d	Tage
DD	Differentialdiagnose
EHMS	epidurale Hirndruckmesssonde
EIVH	Extraventrikulärer-intrazisternaler Verschlusshydrozephalus
ETV	Endoskopische Drittventikulostomie (englisch: *endoscopic third ventriculostomy)*
ETVSS	englisch: *endoscopic third ventriculostomy success-score*
EVD	externe Ventrikeldrainage
fF	frühkindliche Fehlbildungen
HI	Herzinsuffizienz
HSG	hintere Schädelgrube
HZ	Hydrozephalus
iAS	idiopathische Aquäduktstenose
ICP	intrakranieller Druck
iNDH	idiopathischer Normaldruckhdyrozephalus
IVB	intraventrikuläre Blutung
KH	Kleinhirn
KO	kommunizierender Hydrozephalus
LA	Lebensalter
LOVA	*Longstanding overt ventriculomegaly in adults*
LÖ	Lungenödem
LP	Lumbalpunktion
LZ	Langzeit

MMC	Myelomeningocele
MMSE	Mini-Mental-Status-Test (englisch: *Mini-Mental State Examination)*
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl der Patienten
NDH	Normaldruckhydrozephalus
NF	Neurofibromatose
OB	obstruktiver Hydrozephalus
P	prospektiv
PH	posthämorrhagisch
PI	postinfektiös
p.o.	postoperativ
PT	posttraumatisch
R	retrospektiv
RF	Raumforderung
RiF	Risikofaktoren
SAB	Subarachnoidalblutung
sKO	sekundär kommunizierender Hydrozephalus
sLOVA	symptomatischer *Longstanding overt ventriculomegaly in adults*
sNDH	sekundärer Normaldruckhydrozephalus
TB	Tumorbiopsie
u.a.	und andere
VA	ventrikuloatrial
VASI	VA-Shunt-Implantation
VH	Verschlusshydrozephalus
VKU	Verkehrsunfall
VP	ventrikuloperitoneal
VPSI	VP-Shunt-Implantation
VPSE	VP-Shunt-Explantation
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel

9 Anhang

9.1 Fragebogen

Studiennummer: ETV_

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

☐	Notfall	☐ akut	☐ geplant
	Dauer der Operation:		
	Endoskop:	☐ Lotta	☐ Gaab
	Instrumente:	☐ Decq-Zange ☐ Ballon	☐ Bipolar ☐ andere:
☐	Sekundäreingriffe:	☐ Septostomie ☐ Shunt ☐ weitere:	☐ EVD ☐ Tumorbiopsie
☐	Intra-OP-Komplikationen:	☐ venöse Blutung ☐ andere:	☐ arterielle Blutung
☐	Herzfrequenz-schwankungen (Bradykardie) während OP	☐ ja ☐ keine Dokumentation	☐ nein

Klinische Symptomatik (Erwachsener)

☐ akut ☐ chronisch

	vor OP		nach OP		
	ja	nein	gebessert	gleich	verschlechtert
1. Kopfschmerz	☐	☐	☐	☐	☐
2. Übelkeit	☐	☐	☐	☐	☐
3. Erbrechen	☐	☐	☐	☐	☐
4. Schwindel	☐	☐	☐	☐	☐
5. Gangstörung	☐	☐	☐	☐	☐
6. Vigilanzstörung	☐	☐	☐	☐	☐
7. Inkontinenz	☐	☐	☐	☐	☐
8. Krampfanfall	☐	☐	☐	☐	☐
9. Stauungspapille	☐	☐	☐	☐	☐
10. Demenz	☐	☐	☐	☐	☐
11. Fieber	☐	☐	☐	☐	☐

Klinische Symptomatik (Kind)

☐ akut ☐ chronisch

	vor OP		nach OP	
	ja	nein	ja	nein
1. Bewusstseinsstörung	☐	☐	☐	☐
2. Schreien	☐	☐	☐	☐
3. Trinken	☐	☐	☐	☐
4. Fontanelle vorgewölbt	☐	☐	☐	☐
5. Kopfumfang > 90.Perzentile	☐	☐	☐	☐

Bildgebung

Vorhanden:

☐ schriftlicher Bericht ☐ Bilder selbst (Server) ☐ Bilder auf CD

☐ andere:

	vor OP	nach OP
1. MRT	☐	☐
2. CT	☐	☐
3. Sonografie	☐	☐

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)

10 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegeben Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

_____ _____

Ort, Datum Unterschrift

11 Danksagung

Mein großer Dank gilt folgenden Personen, ohne die diese Studie und mein Studium undenkbar gewesen wären.

Zunächst geht mein besonderer Dank an Prof. Dr. med. H. W. S. Schroeder, der mir dieses Thema zur Verfügung gestellt hat und unsere Arbeitsgruppe hervorragend unterstützt hat.

Mein allergrößter Dank gilt meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. habil. Sascha Marx, der jederzeit ein überaus engagierter Ansprechpartner war, uns immer wieder motiviert und gefordert hat.

Diese Arbeit widme ich in tiefer Dankbarkeit für die vielen Jahre unermüdlicher Unterstützung meinen Eltern, die immer ein offenes Ohr für mich hatten. Ohne eure vielen lieben Worte während meiner Ausarbeitungen und während des gesamten Studiums hätte ich längst die Motivation verloren.

Danken möchte ich außerdem Victoria und Christin, ohne die diese Arbeitsgruppe nicht annähernd so erfolgreich und inspiriert gewesen wäre. Ihr ward mir immer eine Stütze.

Zudem danke ich meinen Freunden, die mir immer wieder mit Tipps, viel Zuspruch und Rat zur Seite standen und mich zwischendurch auch zu Ablenkung oder Pausen ermunterten, wenn ich eine Schreibblockade hatte. Ihr seid einfach großartig!

Das Beste kommt wie immer zum Schluss. Ein besonders herzliches Dankeschön geht an meinen Ehemann, der einfach der beste Zuhörer und Ratgeber auf der Welt ist und ohne den ich mich niemals überall so sehr hätte durchkämpfen können. Danke für deine Liebe und die stetige emotionale Unterstützung.