

**Erfolgs- und Komplikationsrate ventrikuloperitonealer
Shuntsysteme. Vergleich zweier programmierbarer
Shuntsysteme**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

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

**vorgelegt von
Fritz, Thayane
geb. Ribeiro Valadares**

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Schuhmann

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Schöning

Für meinen Mann

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VII
1. Einleitung	1
1.1 Historischer Hintergrund des Hydrozephalus.....	1
1.2 Anatomie des Ventrikelsystems und Liquor cerebrospinalis	4
1.3 Hydrozephalus.....	7
1.3.1 Definition und Liquordynamik	7
1.3.2 Der akute oder obstruktive Hydrozephalus	8
1.3.3 Der kommunizierende oder chronisch obstruktive Hydrozephalus	8
1.3.4 Ätiologie.....	9
1.4 Therapie des Hydrozephalus	10
1.4.1 Konservative Therapie.....	10
1.4.2 Neuroendoskopie	11
1.4.3 Shuntoperation.....	11
1.5 Ventile	12
1.5.1 Differentialdruckventile	12
1.5.2 Flussgesteuerte Ventile	14
1.5.3 Verstellbare Ventile.....	15
1.5.4 Gravitationsgesteuerte Ventile	16
1.6 Komplikationen der Shunttherapie	19
1.6.1 Ventilunabhängige Komplikationen.....	19
1.6.2 Ventilabhängige Komplikationen.....	20
1.7 Zielsetzung und Fragestellungen	22
2. Patientengut und Methodik	24
2.1 Patientengut.....	24

2.1.1	Kohorte der Erwachsenen	24
2.1.2	Kohorte der Kinder	26
2.2	Datenerhebung	28
2.3	Statistische Auswertung	29
2.4	Benjamini-Hochberg Prozedur	29
3.	Ergebnisse	31
3.1	Teil A – Kohorte der Erwachsenen	31
3.1.1	Operationen	31
3.1.2	Implantierte Ventiltypen	31
3.1.3	Alter der Patienten	32
3.1.4	Ätiologie des Hydrozephalus	32
3.1.5	Das Follow-up	34
3.1.6	Ableitungsart	34
3.1.7	Revisionen	35
3.1.8	Infektionen	43
3.1.9	Operateure	44
3.2	Teil B – Kohorte der Kinder	47
3.2.1	Operationen	47
3.2.2	Implantierte Ventiltypen	47
3.2.3	Alter der Kinder	48
3.2.4	Ätiologie des Hydrozephalus	48
3.2.5	Das Follow-up	49
3.2.6	Ableitungsart	50
3.2.7	Revisionen	50
3.2.8	Infektionen	59
3.2.9	Operateure	59

4.	Diskussion	62
4.1	Kohorte der Erwachsenen	62
4.2	Kohorte der Kinder	71
4.3	Methodische Limitationen	79
5.	Zusammenfassung	80
6.	Literaturverzeichnis	82
7.	Erklärung zum Eigenanteil	87
8.	Veröffentlichungen	88
9.	Danksagung	89
10.	Lebenslauf	90

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
CSF	Cerebrospinal fluid
GAV	Gravity Assisted Valve
ICB	Intrakranielle Blutung
MiniNAV	Mini Non Assisted Valve
MRT	Magnetresonanztomogramm
n. Chr.	nach Christus
NPH	Normal Pressure Hydrocephalus
paediGAV	Pediatric Gravity Assisted Valve
proGAV	Programmable Gravity Assisted Valve
proSA	Programmable Shunt Assistant
SAB	Subarachnoidalblutung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
Tab.	Tabelle
v. Chr.	vor Christus

1. Einleitung

1.1 Historischer Hintergrund des Hydrozephalus

Das klinische Erscheinungsbild des unbehandelten Hydrozephalus muss bereits in der frühen Menschheitsgeschichte große Faszination auf die Beobachter ausgeübt haben. Die archäologischen Funde von hydrozephalustypischen Knochendeformationen stammen aus der Zeit von 10.000 v. Chr. bis 1670 n. Chr. und bestehen aus 30 möglichen Fällen weltweit. Als einer der berühmtesten Knochenfunde gilt die des Pharaos Echnaton (Richards und Anton, 1991).

Die älteste wissenschaftliche Beschreibung des Hydrozephalus stammt von Hippokrates (466-377 v. Chr.). Er prägte aus den griechischen Wörtern *hydro* = Wasser und *kephale* = Kopf den bis heute gültigen medizinischen Terminus *Hydrozephalus*. Ursächlich für den Hydrozephalus vermutete er eine Verflüssigung des Gehirns nach epileptischen Anfällen. Es wird angenommen, dass Hippokrates den Hydrozephalus mit Punktionen des Subduralraums oder Entlastungstrepanationen behandelt hat. Allerdings ist diese Vermutung in seinen Aufzeichnungen nicht eindeutig belegt (Aschoff et al., 1999).

Claudius Galen von Pergamon (130-200 n. Chr.) gewann aus Tiersektionen genauere Erkenntnisse über die Ventrikelanatomie und beschrieb zum ersten Mal den Liquor. Auch die erste Beschreibung des Foramen magendii geht auf ihn zurück, was jedoch bis zur Wiederentdeckung durch Francois Magendie in Vergessenheit geraten war. Bereits in dieser frühen Zeit lokalisierte Galen die Liquorproduktion im Plexus chorioideus und nahm den Abflussweg des Liquors durch die Lamina cribrosa in die Nasenhöhle an. Nach seiner Einschätzung transportierte der Liquor eine vitale Energie, die sogenannte „pneuma“ (Aschoff et al., 1999; Haberl et al., 2007).

Die erste Schilderung einer chirurgischen Behandlung des Hydrozephalus mittels Ableitung von intrakranieller Flüssigkeit durch die Schädeldecke eines Kindes erfolgte durch Abulkassim Al Zahrawi (936-1013) (El Khamlichi, 1998).

Neue Erkenntnisse im Bereich der Hydrozephalusforschung waren dann erst wieder in der Renaissance möglich, nachdem Sektionen des menschlichen Körpers zu wissenschaftlichen Zwecken toleriert wurden. Einen großen Entwicklungsschub gab es auf

dem Gebiet der deskriptiven Anatomie. Leonardo da Vinci (1452-1519) zeichnete 1510 erstmals das menschliche Ventrikelsystem (Abb. 1). Allerdings stammt von Andreas Vesalius (1514-1564) die erste exakte Beschreibung des menschlichen Ventrikelsystems sowie die Erkennung des Hydrozephalus als intrazerebrale Flüssigkeitsansammlung (Aschoff et al., 1999; Haberl et al., 2007).

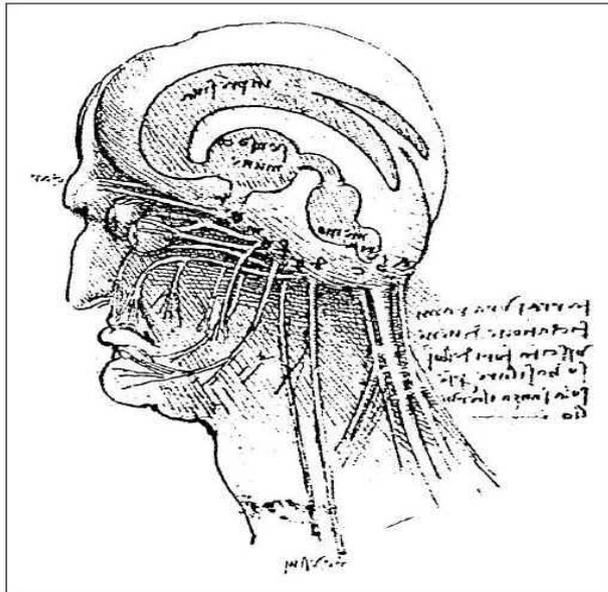


Abbildung 1: Leonardo da Vinci (1452-1519): erste Zeichnung des menschlichen Ventrikelsystems (Aschoff et al., 1999).

Im 17. Jahrhundert bewies Richard Lower (1631-1691) die Wasserdichtigkeit der Lamina Cribrosa. Basierend auf dieser Entdeckung und auf die Harvey'sche Beschreibung des Blutkreislaufs postulierte Thomas Willis (1621-1675) den Liquorabfluss in das venöse System (Aschoff et al., 1999).

Pacchioni (1665-1726) entdeckte 1701 die nach ihm benannten arachnoidalen Granulationen und vermutete als Funktion dieser Strukturen die Liquorsekretion. Die Beschreibung der Resorptionsfunktion der Pacchionischen Granulationen geht auf Fantoni 1738 zurück. Albrecht von Haller (1708-1777) entdeckte die Foramina Luschkae und postulierte erstmals die Theorie der Liquorzirkulation (Aschoff et al., 1999).

François Magendie (1783-1855) beschrieb erneut die Öffnung des vierten Ventrikels. Er erkannte erstmals mechanische Blockade der Liquorwege im Bereich der Ventrikel als Ursache des Hydrozephalus. Ernst Axel Hendrik Key und Magnus Gustav Retzius be-

legten 1875 die moderne Theorie der Liquorzirkulation durch Tinteninjektion mit Darstellung der Flussrichtung aus dem Plexus Chorioideus durch das Ventrikelsystem in die venösen Sinus (Aschoff et al., 1999; Haberl et al., 2007).

Walter Dandy und Kenneth Blackfan zeigten 1913 das erste Tiermodell eines Hydrozephalus occlusus durch eine artifizielle Aquäduktstenose mit Baumwollfäden bei Hunden und demonstrierten mittels Exstirpation des Plexus chorioideus die Drosselung der Liquorproduktion (Dandy und Blackfan, 1913). Diese Erkenntnis führte dazu, den Hydrozephalus als mechanisch/hydrodynamische Störung zu interpretieren und die chirurgische Behandlung als unerlässlich zu bewerten (Aschoff et al., 1999).

Bis in die Mitte des 19. Jahrhunderts wurde der Hydrozephalus hauptsächlich konservativ behandelt. Diese Behandlung bestand aus Schädelbandagierung, bestimmten Diäten, Gabe von Medikamenten zur Reduktion der Liquorproduktion wie z.B. Laxanzien, Diuretika, Quecksilberverbindungen (Aschoff et al., 1999). Die erste dokumentierte chirurgische Behandlung des Hydrozephalus geht auf Le Cat zurück, der am 23.10.1744 die erste Ventrikelpunktion durchführte. Wirklich erfolgreich war diese Art der Therapie erst nach Wernicke, der die Weiterentwicklung der Punktionstechnik unter aseptischen Bedingungen begann. Quincke führte 1891 die Serienlumbalpunktion und die Liquordruckmessung ein. Mikulicz implantierte den ersten permanenten Shunt aus Glaswolle zur Ableitung von Liquor aus dem Ventrikelsystem durch den Subarachnoidalraum in den Subgalealraum (Aschoff et al., 1999).

In den folgenden Jahrzehnten wurde mit den verschiedensten Materialien und Ableitungswegen experimentiert. Erwin Payr setzte 1907 erstmals ein autogenes Vena-Saphena-Implantat zur Ableitung von Liquor aus dem Ventrikelsystem in den Sinus sagittalis superior ein. Ableitungen in die venöse Blutbahn waren allerdings aufgrund von thrombotischen Verschlüssen nicht erfolgreich (Haberl et al., 2007).

Besonders zwischen 1920 und 1960 wurden zahlreiche Versuche unternommen, den Liquor in alternative Niederdruckkompartimente abzuleiten. Allerdings mit schlechten Behandlungsergebnissen (Haberl et al., 2007). Die nach den 50er-Jahren vorangetriebene Entwicklung von Ventilsystemen sowie Materialverbesserungen brachten in der Geschichte der Neurochirurgie den durchschlagenden Erfolg bei der lebenserhaltenden chirurgischen Behandlung des Hydrozephalus.

1.2 Anatomie des Ventrikelsystems und Liquor cerebrospinalis

Das Ventrikelsystem (Abb. 2) besteht aus vier Ventrikeln, den beiden Seitenventrikeln der Großhirnhemisphären, dem dritten Ventrikel des Zwischenhirns und dem vierten Ventrikel des Rautenhirns (Medulla oblongata, Pons und Cerebellum) (Trepel, 2008, Seite 284). Sie bilden zusammen mit dem Canalis centralis des Rückenmarks den inneren Liquorraum und stehen miteinander in Verbindung. Der äußere Liquorraum entspricht dem gesamten Subarachnoidalraum des zentralen Nervensystems.

Die Seitenventrikel setzen sich aus dem Vorderhorn (Cornu anterius) im Frontallappen, dem Zentralanteil (Pars centralis), welcher sich über dem Thalamus befindet, dem Unterhorn (Cornu inferius) im Temporallappen und dem Hinterhorn (Cornu posterius) im Occipitallappen zusammen. Über jeweils ein Foramen interventriculare (Foramen Monroi) sind die Seitenventrikel mit dem dritten Ventrikel verbunden. Die Seitenwand dieses Ventrikels wird vom Thalamus und Hypothalamus gebildet. Die Verbindung zwischen dem dritten und vierten Ventrikel wird durch den dünnen Aqueductus mesencephali (Sylvii) gestellt. Der vierte Ventrikel wird ventral von Pons und Medulla oblongata und kranial, lateral und dorsal durch das Kleinhirn begrenzt. Aus dem vierten Ventrikel bilden sich verschiedene Recessus, an deren Ende sich Öffnungen befinden. Lateral beidseits liegen Aperturæ lateralis (Foramina Luschkae) sowie dorsal Aperturæ mediana (Foramen Magendie). Durch diese drei Foramina wird der vierte Ventrikel mit den äußeren Liquorräumen verbunden (Trepel, 2008, Seite 284).

Der Liquor cerebrospinalis wird konstant im gesamten zentralen Nervensystem produziert (Greitz, 2004). Der größte Teil des Liquors stammt aus der aktiven, energieabhängigen Produktion im Plexus chorioideus der Hirnventrikel, ein kleinerer Anteil wird über die Diffusion interstitieller Flüssigkeit aus den zerebralen Kapillaren gebildet (Greitz, 2004; Haberl et al., 2007). Die exakte Bestimmung der normalen Produktionsrate ist bisher nicht möglich. Die am meisten akzeptierten Schätzungen liegen bei 0,35 bis 0,4 ml pro Minute, das entspricht ca. 500 ml pro Tag (Brandt, 2003, Seite 806; Moskopp, 2015, Seite 967). Diese Produktion unterliegt jedoch zirkadianen und individuellen Schwankungen und nimmt mit zunehmendem Alter zu.

Das normale Liquorvolumen beträgt bei Erwachsenen ca. 120-150 ml und wird etwa dreimal in 24 Stunden ausgetauscht (Greitz, 2004).

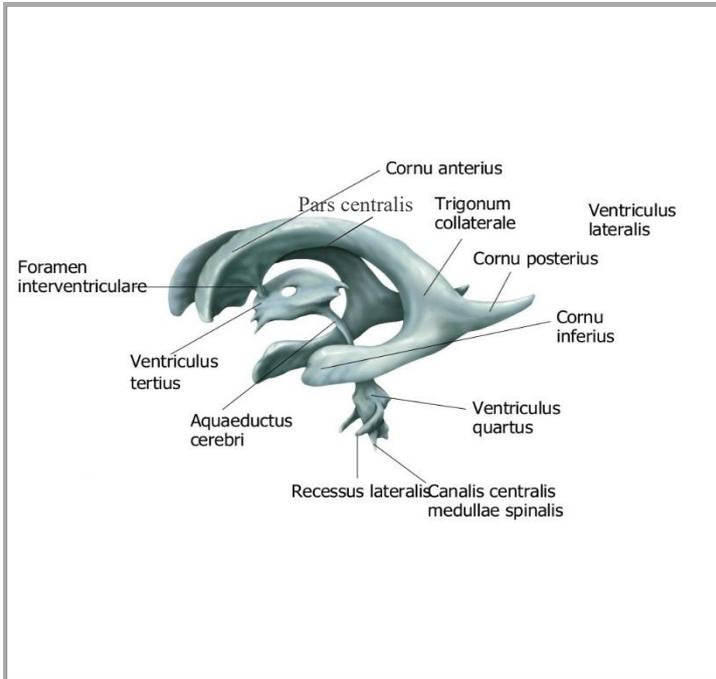


Abbildung 2: Darstellung der Ventrikel mit ihrer Verbindung. Modifiziert nach Schünke et al. (Schünke et al., 2012, Seite 303)

Das bisherige klassische Liquorzirkulationsmodell, die sogenannte Bulk-Flow-Theorie, geht von einem gerichteten druckgesteuerten Liquorfluss vom Produktions- zum Resorptionsort aus (Abb. 3). Der Liquortransport aus den drei Öffnungen des vierten Ventrikels in den Subarachnoidalraum sowie in den Spinalkanal erfolgt über vaskuläre Pulsation, die eine ungerichtete Durchmischung erzeugt (Haberl et al., 2007; Moskopp, 2015, Seite 675).

Die bisher angenommene Liquorresorption in den Pacchioni-Granulationen konnte nicht belegt werden. Die dagegensprechenden Gründe sind insbesondere die späte Entwicklung der Pacchioni-Granulationen, ohne dass Neugeborene oder Kinder einen Hydrozephalus erleiden, die belegte spinale Resorptionsquote nach intrathekalen Injektion von radioaktiv markiertem Albumin, der Nachweis einer verminderten Liquorflussgeschwindigkeit an den Pacchioni-Granulationen bei einem parasagittalen 24-h-Isotopen-Maximum sowie die Nichtentstehung eines kommunizierten Hydrozephalus nach deren Blockade (Greitz, 2004; Haberl et al., 2007). Im Gegensatz dazu wurde bereits bewie-

sen, dass Liquorresorption ein diffus lokalisierter Prozess ist, der die Kapillaren des zentralen Nervensystems einbezieht (Greitz, 2004).

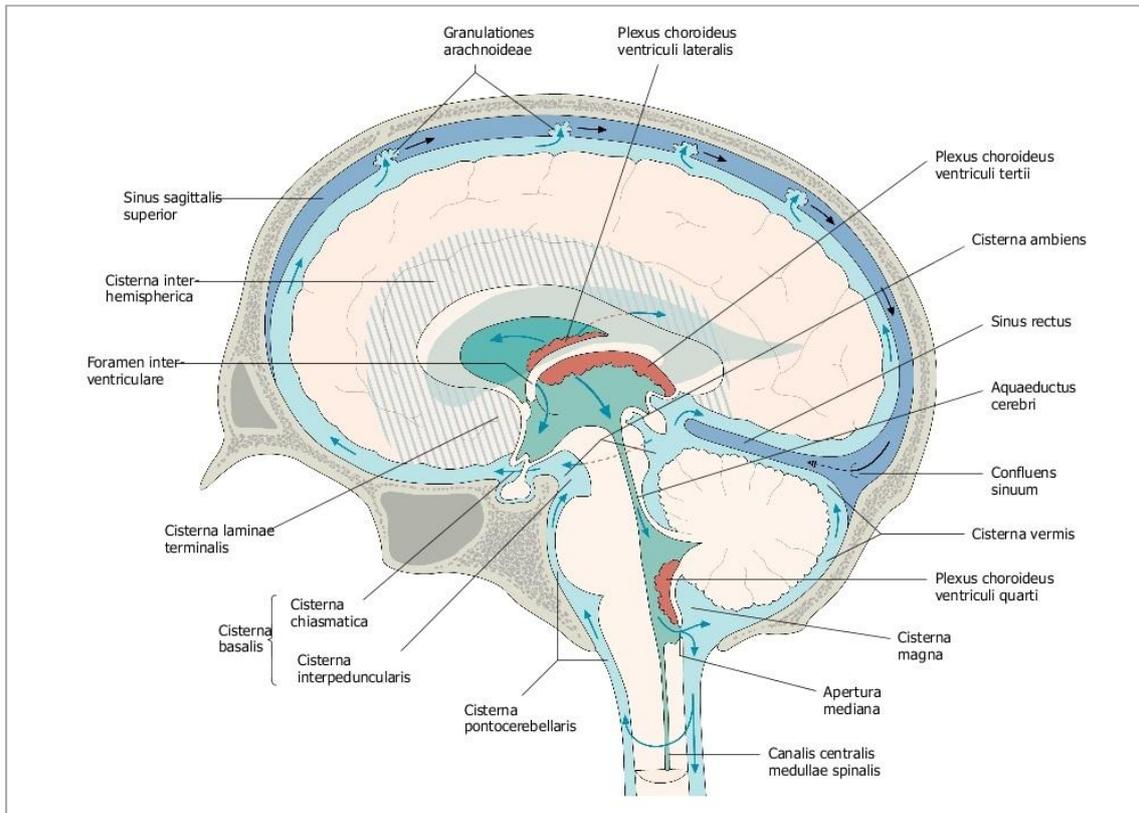


Abbildung 3: Darstellung der Liquorzirkulation. Modifiziert nach Schünke et al. (Schünke et al., 2012, Seite 304)

Der physiologische Liquordruck wird durch die druckgesteuerte Liquorresorption und ein komplexes Zusammenspiel von Liquor- und Blutvolumen reguliert, letztes auch als Monro-Kellie-Doktrin bekannt (Moskopp, 2015, Seite 675). Gemessen auf der Ebene des Foramen Monroi in flacher Rückenlage oder auf der Mittelachse des Körpers in Seitenlage beträgt der normale Liquordruck beim Säugling ca. 7 mmHg, beim Kleinkind 10 mmHg und beim Jugendlichen und Erwachsenen 15 mmHg (Moskopp, 2015, Seite 967).

1.3 Hydrozephalus

1.3.1 Definition und Liquordynamik

Der Hydrozephalus ist definiert als eine Ventrikelerweiterung auf Kosten des Subarachnoidalraums und des Hirnparenchyms (Haberl et al., 2007). Das klassische Modell der Hydrozephalusentstehung geht von einem Missverhältnis zwischen Produktion und Resorption des Liquors mit resultierender Erhöhung des intrakraniellen Drucks aus. Hier wird der Liquor entweder im Überschuss produziert, die Liquorzirkulation im Bereich der inneren Liquorräume blockiert oder die Resorption gestört. Dieses einfache Modell kann allerdings nicht die Entstehung aller Formen des Hydrozephalus erklären.

Die Monro-Kellie-Doktrin besagt, dass das intrakranielle Gesamtvolumen der Komponenten Gehirn, Liquor und Blut konstant bleibt und eine Volumenänderung einer Komponente durch reziproke Veränderung einer anderen Komponente ausgeglichen wird. Die Volumenerhöhung durch die systolische Expansion der intrakraniellen Arterien wird durch eine Expulsion des Liquors durch das Foramen magnum und einen Strom venösen Blutes aus den Venen in die duralen Sinus kompensiert (Greitz, 2004; Haberl et al., 2007). Sobald die arterielle Pulswelle das Schädelinnere erreicht kommt es zu einem sofortigen Anstieg des Liquordrucks, der sich dann rasch und gleichmäßig im gesamten intrakraniellen Raum verteilt. Diese temporär bestehenden Druckgradienten haben ihr Maximum am Foramen magnum und den venösen Ausstromgebieten der Brückenvenen (Greitz, 2004; Haberl et al., 2007).

Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Pulswelle wird durch die Compliance der intrakraniellen Venen und des Spinalsacks stark reduziert. Die Geschwindigkeit der Druckwelle ohne Compliance entspricht die Schallgeschwindigkeit im Wasser, 1540 m/s. Durch die Compliance intrakranieller Strukturen wird die Pulswellengeschwindigkeit auf 5 m/s verringert (Greitz, 2004; Haberl et al., 2007). Die Compliance erlaubt damit bei der systolischen Expansion einen geringen Druckanstieg. Die Compliance ist auch die Grundvoraussetzung für den Windkessel-effekt. Unter diesem versteht man die Absorption der hydraulischen Energie der Pulswelle, welche in der Diastole ausgelöst wird, durch die Elastizität der Arterien in der Expansionsphase (Haberl et al., 2007).

Wenn die arterielle Pulswelle den extrazerebralen Raum erreicht, kommt es zu einem Rückstoß vom Liquor aus dem spinalen Duralsack und einer leichten Kompression der venösen Ausstromgebiete mit Offenhaltung der Venen während des gesamten kardialen Zyklus. Dadurch sinkt der zerebrale Gefäßwiderstand und in Kombination mit dem Windkesseneffekt wird ein hoher zerebraler Blutfluss konstant erzeugt (Greitz, 2004; Haberl et al., 2007).

1.3.2 Der akute oder obstruktive Hydrozephalus

In einer wegweisenden Arbeit zeigte Walter Dandy 1913 beim Tierversuch am Hund durch Aquäduktblockade das erste Modell eines obstruktiven Hydrozephalus. Allerdings kann jene Blockade des intraventrikulären Bulk-Flows zu einem obstruktiven Hydrozephalus führen, welcher auch „intraventrikulärer Hydrozephalus“ genannt wird (Haberl et al., 2007). Da die periventrikulären Kapillare nur einen Teil des im Plexus chorioideus produzierten Liquors aufnehmen können, entwickelt sich ein zentripedaler Druckgradient und demzufolge eine Ventrikelerweiterung. Der erweiterte Ventrikel drückt den Hirnmantel nach außen gegen die Schädeldecke und komprimiert die kortikalen Venen, die sich überwiegend im Ausstromgebiet nahe der Sinus befinden. Infolgedessen entwickelt sich eine venöse Kongestion mit erhöhtem Blutvolumen und steigendem intrakraniellen Druck. Dieser venöse Rückstau und die daraus resultierende Gehirnschwellung wirken der Ventrikelerweiterung entgegen. Durch die venöse Kongestion kommt es stromaufwärts zur Dilatation der Venen und Kapillaren und somit zur Reduktion des Gefäßwiderstandes. Dies erklärt die Erhaltung des zerebralen Blutflusses in der akuten Phase des obstruktiven Hydrozephalus trotz Erhöhung des intrakraniellen Drucks (Greitz, 2004; Haberl et al., 2007).

1.3.3 Der kommunizierende oder chronisch obstruktive Hydrozephalus

Walter Dandy konnte 1914 durch die Blockade der pacchionischen Granulationen überraschenderweise keinen kommunizierenden Hydrozephalus hervorrufen. O'Connell postulierte erstmals die erhöhte Pulsatilität als Alternative zur pathophysiologischen Entstehung des kommunizierenden Hydrozephalus (O'Connell, 1943). Di Rocco provozier-

te 1978 durch mechanische Erhöhung der intraventrikulären Pulsationsamplitude des Liquors ohne Liquordruckerhöhung oder Störung der Liquorzirkulation einen kommunizierten Hydrozephalus (Di Rocco et al., 1978).

Nach aktuellem Wissenstand gilt die verminderte zerebrale Compliance und die dadurch erhöhte Pulsatilität des Liquors als wahrscheinlichste Ursache des chronischen Hydrozephalus (Greitz, 2004, 2007; Haberl et al., 2007). Sie resultiert aus einer Störung der Liquorpassage in den basalen Zisternen und/oder Adhäsionen im besonders vulnerablen Subarachnoidalraum nach z.B. Meningitis, Traumata, Blutungen und Operationen. Diese Hypothese erklärt jedoch nicht alle idiopathischen und kongenitalen Hydrozephalien (Greitz, 2004).

Die verminderte zerebrale Compliance verursacht einen Zusammenbruch des arteriellen Windkessелеffekts und in der Folge kommt es zu einer verstärkten kapillaren Expansion, einer Erhöhung der Pulsation des Liquors sowie einem hyperdynamischen Liquorfluss (Greitz, 2004; Haberl et al., 2007). Sie führt ebenfalls zur Ventrikelerweiterung auch unter normalem Liquordruck (Greitz, 2004). Das Endstadium des chronischen Hydrozephalus ist unabhängig von der Ätiologie identisch (Greitz, 2007).

1.3.4 Ätiologie

Eine häufige Ursache des kindlichen Hydrozephalus ist eine Blockade im Bereich des Aquäduktus Sylvii, die sogenannte Aquäduktstenose oder Aquäduktverschluss. Einer Aquäduktstenose kann eine angeborene Verengung des Aquädukts selbst oder durch eine Membran oder eine postinflammatorische Gliose nach Entzündung oder Blutung entstandene Verengung/Verschluss zugrunde liegen (Ertl-Wagner, 2007). Ursächlich für 28 % des frühkindlichen Hydrozephalus ist der posthämorrhagische Hydrozephalus, bei dem es zu ausgeprägten Verklebungen der äußeren und inneren Liquorräume kommt. Auch kongenitale Malformationen können zu einem Hydrozephalus führen. Am häufigsten sind hierbei die Chiari-II-Malformation bei Spina bifida, die Dandy-Walker-Malformation und die Arachnoidalzysten. Des Weiteren können Infektionen des ZNS, Tumoren sowie Schädel-Hirn-Traumata einen kindlichen Hydrozephalus hervorrufen (Haberl et al., 2007).

Die häufigste Ursache des Hydrozephalus bei Erwachsenen ist der Normaldruckhydrozephalus, gefolgt von tumorassoziierten Hydrozephalien und Aquäduktstenosen (Moskopp, 2015, Seite 675). Abgegrenzt werden primärer oder idiopathischer Normaldruckhydrozephalus und sekundärer Normaldruckhydrozephalus, dessen häufigste Ursachen Subarachnoidalblutungen, Schädel-Hirn-Traumata, Operationen oder Meningitiden sind (Kiefer und Unterberg, 2012).

Weitere Ursachen für den Hydrozephalus im Erwachsenenalter sind u.a. Schädel-Hirn-Traumata, Infektionen sowie Meningeosis carcinomatosa.

1.4 Therapie des Hydrozephalus

1.4.1 Konservative Therapie

Es gibt keine effiziente dauerhafte Pharmakotherapie des Hydrozephalus. Die medikamentöse Behandlung mit Diuretika, Acetazolamid, oder Schleifendiuretika kann durch die Reduktion der Liquorproduktion zwar eine zeitlich begrenzte Verbesserung bewirken, zeigt jedoch keine anhaltende effektive Senkung des intrakraniellen Drucks (Haberl et al., 2007). Darüber hinaus führt die medikamentöse Therapie häufig zu Nebenwirkungen wie Elektrolytstörung, metabolische Acidose und gastrointestinale Symptome. Bei der Therapie des posthämorrhagischen Hydrozephalus ist der Einsatz der Diuretika nicht indiziert. Dieser führt zu erhöhter Mortalität und neurologischer Morbidität (Robinson, 2012).

Die serielle Lumbalpunktion hat insbesondere in der Behandlung des posthämorrhagischen Hydrozephalus und des Normaldruckhydrozephalus keinen lang anhaltenden Effekt und ist deshalb keine sinnvolle Behandlungsalternative.

Die temporäre Drainage ist nur im Fall eines erhöhten intrakraniellen Drucks indiziert und sollte mittels der Anlage einer externen Ventrikeldrainage oder eines sogenannten subgalealen Shunts erfolgen (Haberl et al., 2007).

1.4.2 Neuroendoskopie

Die moderne Neuroendoskopie gilt heute beim Nachweis eines erworbenen obstruktiven Hydrozephalus als Therapie der Wahl (Haberl et al., 2007; Kiefer, 2012). Als besonders indiziert für diese Behandlungsmethode stellen sich Passagestörungen an physiologischen Engstellen des Ventrikelsystems durch Neoplasien oder multilokuläre Hydrozephalien dar (Kiefer, 2012).

Die Ventrikulostomie oder endoskopisch gesteuerte Ventrikulozistenostomie schafft unter Sicht einen alternativen Abflussweg durch Eröffnung des Bodens des dritten Ventrikels zur präpontinen Zisterne. Bis zu 20 % des kindlichen Hydrozephalus können mit Ventrikulostomien therapiert werden. Die anhaltende Erfolgsrate beträgt ca. 70 %, wobei bei Kindern in den ersten Lebensmonaten eine schlechte Erfolgsquote zu erwarten ist (Haberl et al., 2007).

Die endoskopische Eröffnung des Aquäduktus Sylvii durch Implantation eines Aquäduktstents kann bei dem isolierten vierten Ventrikel angewandt werden (Haberl et al., 2007).

1.4.3 Shuntoperation

Als Standardtherapie des Hydrozephalus gilt die Anlage eines Liquor-Shuntsystems. Seit der Erfindung des ersten implantierbaren Ventils durch Nulsen und Spitz 1948 gab es unzählige Innovationen und neue Shuntdesigns zur Behandlung des Hydrozephalus. Vor der Shunttherapie galt der Hydrozephalus als ähnlich unheilbar wie maligne Gliome, während heute die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate von Kindern mit Hydrozephalus über 80 % liegt und die Hälfte aller shuntversorgten Kinder mit einem normalen IQ lebt (Haberl et al., 2007).

Unter einem Shuntsystem versteht man eine Einheit aus Ventrikelkatheter, Ventil und Distalkatheter, die dazu dient einen dauerhaften künstlichen Abfluss aus dem Ventrikelsystem in ein Niederdruckkompartiment zu schaffen. Die Standard- und häufigste Ableitungsform ist der ventrikuloperitoneale Shunt aber in ausgewählten Fällen wird der

ventrikuloatriale Shunt oder lumboperitoneale Shunt implantiert (Kiefer, 2012). Zusätzlich wird oft ein Punktionsreservoir im System integriert (Moskopp, 2015, Seite 684).

1.5 Ventile

Gegenwärtig sind etwa 150 Ventilvarianten mit mehr als 450 möglichen Druckstufen auf dem internationalen Markt verfügbar (Aschoff 1999). Ein großer Teil davon gehört zu der ersten Generation, die auf dem Differentialdruckprinzip basiert. Bei dieser Gruppe werden grundsätzlich Kugel-, Schlitz- und Membranventile unterschieden. Allen Ventilen der ersten Generation ist gemeinsam, dass sie einen statischen Eröffnungsdruck aufweisen, der bei mobilen Patienten zur Überdrainage führen kann (Kiefer, 2012). Hier wurden im weiteren Verlauf auch verstellbare Systeme entwickelt.

Um die drohende Überdrainage bei Aufrichtung in die vertikale Position zu vermeiden, wurde eine zweite Generation der Ventile entwickelt. Hierzu gehören die flussgesteuerten Ventile, die Antisiphonventile sowie die gravitationsgesteuerten Ventile. Die beiden letzteren Ventile sind auch unter der Sammelbezeichnung hydrostatische Ventile bekannt, da sie die hydrostatischen Drücke in stehender oder sitzender Position berücksichtigen und von der Schwerkraft gesteuert werden (Aschoff 1999, Kiefer 2012).

1.5.1 Differentialdruckventile

Diese Ventile werden weltweit am häufigsten implantiert. Sie stehen historisch für den Anfang der effektiven Hydrozephalustherapie. Bei dem Differentialdruckventil wird der Eröffnungsdruck konstruktionsbedingt fest eingestellt. Sobald die Differenz zwischen intrakranielltem Druck und intraabdominelltem Druck den definierten Öffnungswiderstand des Ventils übersteigt, fließt Liquor ab. Bei Abnahme des Drucks unter den Eröffnungsdruck schließt sich das Ventil und der Fluss wird gestoppt. Das Hauptproblem dieser Ventile ist die Neigung zur Überdrainage in der aufgerichteten Position, der sogenannte Siphoneffekt, der aufgrund des negativen hydrostatischen Druckes in einem vertikalen wassergefüllten Röhrensystem steht (Albright, 2015). Als Abhilfe hierfür wurden unter anderem Antisiphonregulationssysteme entwickelt. Sobald hier hydrostatischer Sog entsteht wird eine Membran angezogen und die Liquorpassage blockiert. Al-

lerdings genügt der Druck auf die Membran durch die postoperative Narbenbildung, um das Durchflussverhalten zu verschlechtern (Kiefer, 2012; Moskopp, 2015, Seite 685).

1.5.1.1 Kugel-Konus-Ventil

Bei diesem Ventiltyp verhindert eine von einer feinkalibrigen Feder in einen Metallkonus gepresste Kugel die Liquordrainage. Diese Einheit bleibt so lange geschlossen, bis der Liquordruck auf die Kugel höher ist als die Federkraft, die die Kugel in den Metallkonus presst. Die Federspannung bestimmt also den Öffnungsdruck des Ventils, siehe Abb. 4 (Kiefer, 2012). Der Vorteil der Kugelventile gegenüber den anderen Differentialdruckventilen ist ihre geringe Anfälligkeit durch Eiweiß und Blutbestandteile zu verstopfen. Als Nachteil muss das rasche Öffnungsverhalten genannt werden (Moskopp, 2015, Seite 685).

Das MiniNAV[®]-Ventil zählt ebenfalls zu den Kugel-Konus-Ventilen und ist in vier verschiedenen nicht einstellbaren Druckstufen erhältlich. Aufgrund seiner sehr schmalen Gehäuseform eignet sich das Ventil für die Anwendung im kindlichen Bereich. Zudem stellt die Behandlung von liegenden Patienten einen weiteren Anwendungsbereich dieses Ventils dar.

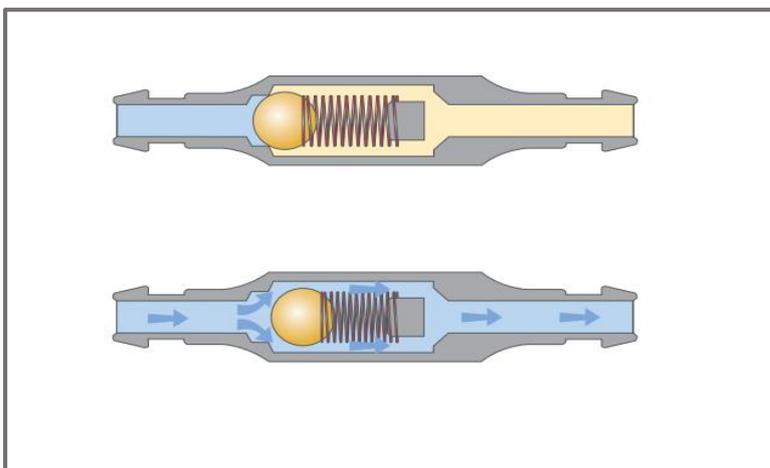


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Funktion eines Kugel-Konus-Ventils in geschlossenem Zustand (oben) und in offenem Zustand (unten).

(https://www.miethke.com/fileadmin/user_upload/Produkte/Downloads/miniNAV/miniNAV_MSV_Prospekt.pdf)

1.5.1.2 Membranventile

Bei diesen Ventilen wird die Liquorpassage durch eine Silikonmembran, welche gegen eine starre ringförmige Öffnung gepresst wird, gestoppt. Der Eröffnungsdruck wird durch die Flexibilität und Vorspannung dieser Membran bestimmt. Wenn der intraventrikuläre Druck den Ventilöffnungsdruck übersteigt, verformt sich diese Membran und eine Öffnung für die Liquorpassage wird geschaffen. Der Nachteil dieses Ventiltyps ist der sogenannte Silikon-Memory-Effekt. Die Silikonmembran verändert ihre physikalischen Eigenschaften in Abhängigkeit zur Nutzung und kommt nicht wieder in ihren ursprünglichen Zustand zurück (Kiefer 2002).

1.5.1.3 Schlitzventile

Bei diesen Ventilen befinden sich nahe dem verschlossenen Ende eines Silikonschlau-ches mehrere Einschnitte. Bei einem niedrigen Druck werden die Silikonlippen fest aneinander gepresst und die Liquorpassage blockiert. Übersteigt der intrakraniellen Druck den Ventilöffnungsdruck, treten die Schlitzte auseinander und Liquor kann passieren. Auch hier erweist sich der Silikon-Memory-Effekt als Nachteil (Kiefer 2012). Ein weiterer Nachteil ist die hohe Anfälligkeit durch Eiweiß und Blutbestandteile zu verkleben (Moskopp, 2015, Seite 685).

1.5.2 Flussgesteuerte Ventile

Diese Ventile versuchen das Drainagevolumen unabhängig vom Differenzdruck konstant bei ca. 20 ml/h zu halten, das entspricht der durchschnittlichen Liquorproduktionsrate. Auf diese Weise soll kontinuierlich eine konstante Liquormenge drainiert werden. Aufgrund der bekannten zirkadianen Schwankungen sowie der altersabhängigen Liquorproduktion birgt dieser Ventiltyp jedoch viele Nachteile und erwies sich als ungeeignet zur Überdrainageprävention (Kiefer et al., 2000). Durch schlechte klinische Bewertungen verlieren diese Ventile weltweit an Bedeutung (Kiefer, 2012).

1.5.3 Verstellbare Ventile

Die Geschichte der verstellbaren Differentialdruckventile hat mit Kuffer und Strub 1969 begonnen. Sie entwickelten ein Kolben-Ventil, bei dem der Öffnungsdruck mittels eines Schraubenziehers verstellbar war. Obwohl die klinischen Ergebnisse der Implantation dieses Ventils erfolgreich waren, setzte sich diese Konstruktion am Markt nicht durch (Aschoff et al., 1999). Portnoy erarbeitete 1973 einen perkutan verstellbaren on-off Mechanismus für Ventile. Im gleichen Jahr entwarf S. Hakim ein Ventil, bei dem der Öffnungsdruck perkutan mittels eines Magneten verstellbar war (Hakim, 1973). Auf dieser Arbeit basierend gelangte erst 1983 das Sophysa SU3 Ventil auf den Markt. Bei diesem von Marion hergestellten Ventil waren drei verschiedene Öffnungsdrücke perkutan einstellbar (Aschoff et al., 1999).

Die zweite Generation der verstellbaren Ventile, das sogenannte „programmierbare“ Medos-Hakim-Ventil, wurde von S. und C. Hakim entwickelt. Die klinische Erprobung dieses Ventils fand ab 1984 in Columbia statt und 5 Jahre später war dieses Ventil auf dem Markt verfügbar. Nach klinischer Demonstration der überlegenen Genauigkeit dieses Ventils wird es auch in Europa seit 1990 vertrieben (Aschoff et al., 1995; Aschoff et al., 1999).

Das verstellbare Codman-Hakim[®]-Ventil, nachstehend als Codman-Ventil bezeichnet, wurde auf der Kugel-Konus-Technologie aufgebaut. Bei diesem Ventiltyp verhindert eine von einer feinkalibrigen Feder in einen Metallkonus gepresste Kugel die Liquordrainage. Diese Einheit bleibt so lange geschlossen, bis der Liquordruck auf die Kugel höher ist als die Federkraft, die die Kugel sonst in den Metallkonus presst. Die Federspannung bestimmt also den Öffnungsdruck des Ventils und lässt sich nicht-invasiv perkutan mit einem Magneten in 18 Druckstufen von 30 bis 200 mm H₂O in 10 mm-Schritten einstellen (s. Abb. 5).

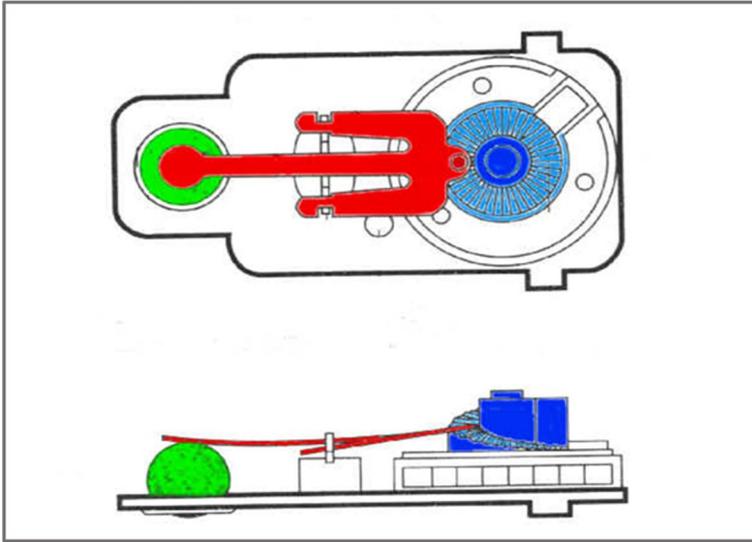


Abbildung 5: Darstellung des Aufbaus des Codman-Ventils (Glocker, 2009)

1.5.4 Gravitationsgesteuerte Ventile

Das erste gravitationsgesteuerte Ventil, Cordis-Hakim-Lumbar, geht auf S. Hakim 1975 zurück. Yamada entwickelte unabhängig von S. Hakim 1979 das gleiche technische Konzept. Dieses fand bis Anfang der 90er Jahre jedoch wenig Interesse (Aschoff et al., 1999). Erst 20 Jahre später wurde von Dipl.-Ing. Christoph Miethke aus diesem Konzept das erste für die ventrikuloperitoneale Ableitung geeignete Ventil entwickelt, das Dual-Switch Ventil.

Heute gehören die gravitationsgesteuerten Ventile zu den modernsten verfügbaren Ventilen auf dem Markt.

Das Miethke GAV[®]-Ventil vereint die Kugel-Konus-Technik mit einer Gravitationseinheit. In liegender Position des Patienten wird die Liquorpassage ausschließlich von der Kugel-Konus-Einheit kontrolliert. Die frei beweglichen Kugeln der Gravitationseinheit stellen in dieser Position keinen zusätzlichen Widerstand dar und halten den Strömungskanal offen (s. Abb. 6). Bei aufrechter Körperhaltung wird die Gravitationseinheit automatisch durch das Herunterfallen der Kugeln in den Konus aktiviert. In vertikaler Position ist die Liquordrainage also nur dann gewährleistet, wenn der intraventrikuläre Druck auf das Ventil größer ist als das Gewicht der Kugeln in der Gravitationseinheit und größer als die Federspannung an der Kugel-Konus-Konstruktion. Es stellt sich ein höherer Ventilöffnungsdruck ein, da nun der Öffnungsdruck beider Ventilmecha-

nismen (Kugel-Konus- und Gravitationseinheit) überwunden werden muss (s. Abb. 7). Bei aufrechter Körperhaltung entspricht das Gewicht der Kugeln dem Gewicht der im Shunt stehenden Wassersäule. Diese Kompensation des hydrostatischen Drucks findet bei jeder beliebigen Körperhaltung statt, indem die als Gegengewicht dienenden Kugeln nicht vollständig aus dem Konus fallen, sondern nur begrenzt aus diesem kippen können. Damit wird eine analog funktionierende Kompensation des hydrostatischen Drucks erreicht, die die Überdrainage verhindert.

Der Öffnungsdruck des Ventils wird in sechs verschiedenen Druckstufen angeboten; diese werden in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

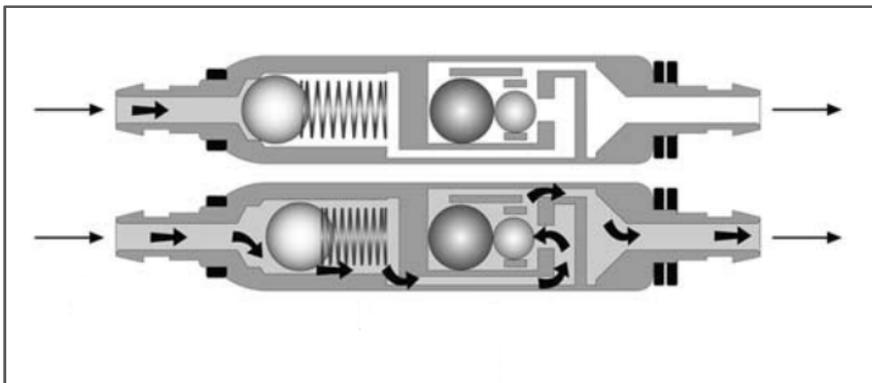


Abbildung 6: Funktion des Ventils liegender Position. Modifiziert nach Haberl et al. (Haberl et al., 2009b)

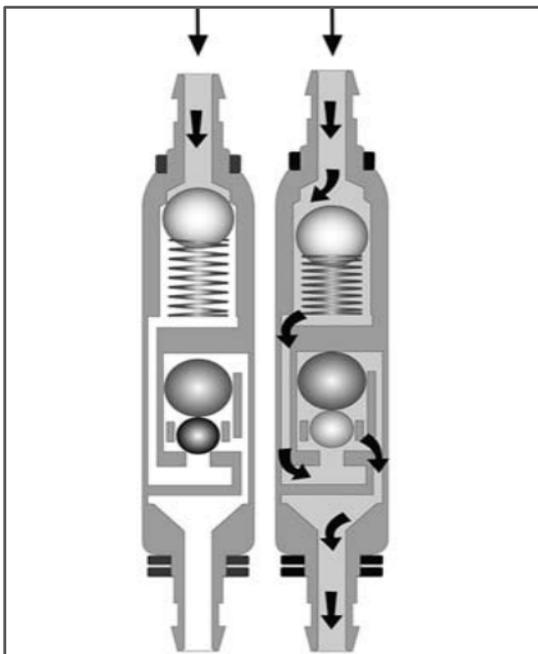


Abbildung 7: Funktion des Ventils aufrechter Position. Modifiziert nach Haberl et al. (Haberl et al., 2009b)

Das Miethke paediGAV[®]-Ventil kombiniert ebenso die Kugel-Konus-Technologie mit einer Gravitationseinheit. Für die gezielte Behandlung des pädiatrischen Hydrozephalus ist das Ventil extra schmal und klein gehalten. Sein Öffnungsdruck umfasst ebenfalls sechs Druckstufen.

Das Miethke proGAV[®]-Ventil, nachstehend als proGAV-Ventil bezeichnet, ist das erste verstellbare Gravitationsventil und besteht aus einer verstellbaren Kugel-Konus- und einer Gravitationseinheit (s. Abb. 8). Der Ventilöffnungsdruck lässt sich von 0-20 cmH₂O nicht-invasiv einstellen. Des Weiteren wird mittels eines „Active-Lock“-Mechanismus eine ungewollte Verstellung der Druckstufe durch externe Magnetfelder verhindert. Das Ventil ist sowohl für die Behandlung des erwachsenen als auch des kindlichen Hydrozephalus geeignet (Toma et al., 2011).

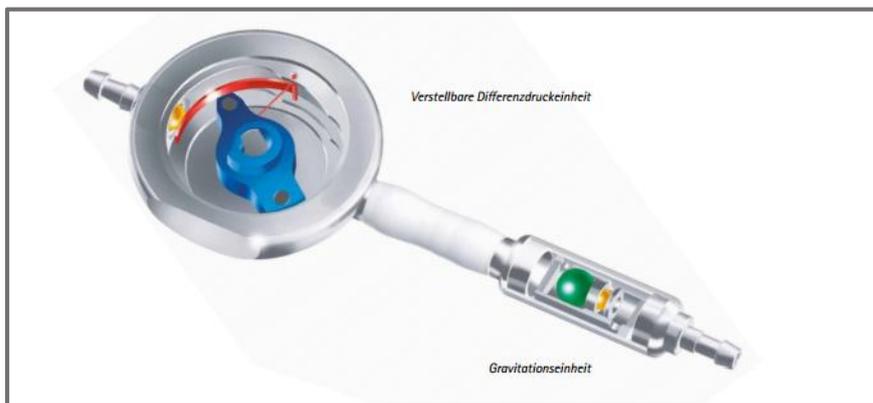


Abbildung 8: Aufbau des proGAV-Ventils.
(https://www.miethke.com/fileadmin/user_upload/Produkte/Downloads/proGAV/proGAV_Prospekt.pdf)

Das proSA[®]-Ventil stellt sich als erstes für die vertikale Körperposition verstellbares Gravitationsventil dar, weil sich der Öffnungsdruck automatisch innerhalb des eingestellten Druckbereichs an diese Körperposition anpasst.

Auf dem Markt werden auch die Gravitationseinheiten isoliert als Zusatzimplantat für die Kombination mit anderen Ventilen angeboten. Ein Beispiel hierfür ist der Shuntassistent[®] der Firma Miethke.

1.6 Komplikationen der Shunttherapie

Auch wenn die Entwicklung von Ventilsystemen in den 50er Jahren die Behandlung des Hydrozephalus revolutionierte und die Shuntoperation sich aus chirurgischer Sicht als einen einfachen Eingriff darstellt, weist die Shunttherapie immer noch eine sehr hohe Komplikationsrate auf, ca. 20 bis 40 % im ersten Jahr (Albright, 2015; Korinek et al., 2011).

Die Komplikationen der Shunttherapie werden in ventilunabhängige und ventilabhängige Komplikationen eingeteilt.

1.6.1 Ventilunabhängige Komplikationen

1.6.1.1 Obstruktion

Die Obstruktion des Shuntsystems zählt zu den häufigsten Komplikationen der Shunttherapie (Albright, 2015; Korinek et al., 2011). Hierzu gehören die Obstruktionen des Ventrikelkatheters und die des Bauchkatheters. Meist wird aber der Ventrikelkatheter durch Fibrin, Gewebeanteile oder Blutgerinnsel verstopft. Die Obstruktion führt zur Unterdrainage, was ein Ansteigen des Hirndrucks zur Folge hat.

1.6.1.2 Diskonnektion und Fehllage

Selten kann es auch zur Diskonnektion des Shuntsystems kommen. Wenn der Ventrikelkatheter und der distale Katheter fest fixiert sind, kann das Schlauchsystem insbesondere bei Wachstum im Kinder- und Jugendalter an Schwachstellen auseinanderreißen. Ebenfalls zu den seltenen ventilunabhängigen Komplikationen gehört die Fehllage eines Shuntteils. Diese in der Bildgebung leicht zu erkennenden Komplikationen treten in der Regel meist gleich nach der Shuntoperation auf (Albright, 2015). Auch hier führen diese Komplikationen wiederum zu einer Unterdrainage.

1.6.1.3 Wundheilungsstörung

Vor allem bei pädiatrischen Patienten können Wundheilungsstörungen eine operative Shuntrevision notwendig machen bzw. die Ursache für Infektionen sein.

1.6.1.4 Infektionen

Infektionen treten bei 3-15 % der Shunt-Patienten auf (Abhaya V. Kulkarni et al., 2001; Aschoff et al., 1999; Kiefer und Eymann, 2010; Moskopp, 2015). Ihre Auswirkungen auf die Mortalität, Morbidität und Lebensqualität ist enorm (Aschoff et al., 1999).

Nach aktuellem Wissensstand ist die intraoperative Kontamination des Shuntsystems die häufigste Ursache der Infektionen. Hautkeime, besonders Staphylokokken, haben die Eigenschaft sich auf dem Kunststoffmaterial des Shuntsystems anzuheften und sind deshalb von der körpereigenen Abwehr schlecht anzugreifen (Aschoff et al., 1999; Moskopp, 2015). Die Wirksamkeit von antibiotikabeschichteten Kathetern hat sich in Labor- und Tierversuchen bewährt und ist in klinischen Studien vielversprechend gezeigt worden (Aschoff et al., 1999; Moskopp, 2015). Auch lokalisierte Infektionen an der Implantationswunde oder im Peritoneum sind möglich.

Der Nachweis einer Infektion des Shuntsystems macht meistens die Entfernung des infizierten Systems erforderlich. Eine externe Drainage muss bis zur kompletten Sanierung des Liquors den Hydrozephalus ableiten.

In unserer Klinik ist die einmalige perioperative prophylaktische Antibiotikagabe Standard.

1.6.2 Ventilabhängige Komplikationen

1.6.2.1 Überdrainage

Die Überdrainage zählt zu den häufigsten Komplikationen der Shunttherapie und tritt bei den konventionellen Differenzialdruckventilen häufiger auf. Die Ursache der Überdrainage ist heute weitgehend geklärt. Im Liegen befinden sich das Ventrikelsystem und

der Bauchraum auf etwa gleicher Höhe. Anders stellt es sich jedoch dar, wenn der Patient sich in vertikaler Position befindet. Hier besteht eine Höhendifferenz zwischen dem Kopf und dem Bauchraum. Durch die Schwerkraft des Liquors im Shuntsystem entsteht ein hydrostatischer Sog, welcher das Ventil offen hält und zu einer unphysiologisch vermehrten Liquordrainage führt (s. Abb. 9).

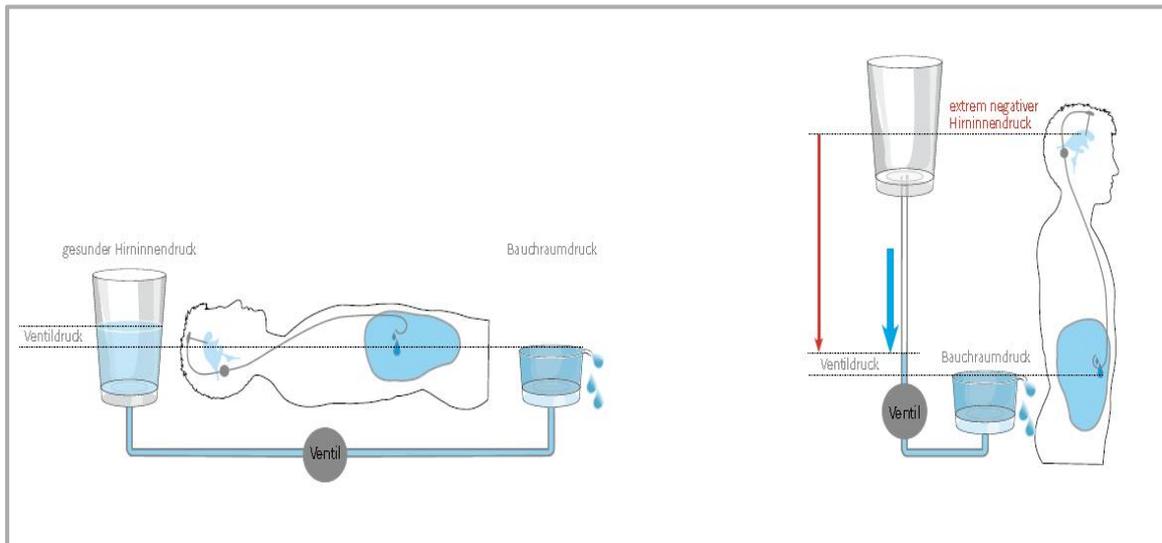


Abbildung 9: Graphische Darstellung der Entstehung der Überdrainage. Modifiziert nach Christoph Miethke GmbH & Co. KG

1.6.2.2 Unterdrainage

Die ventilunabhängigen Ursachen der Unterdrainage wie z.B. Obstruktion oder Fehllage des Ventrikel- oder Bauchkatheters wurden in dieser Arbeit schon genannt (siehe 1.6.1.1 und 1.6.1.2). Als ventilabhängige Ursachen der Unterdrainage stellen sich Ventildysfunktionen zum Beispiel aufgrund von Beschädigung des Mechanismus oder Obstruktion des Ventils durch Eiweiß, Blut oder Gewebepartikeln dar. Ebenfalls zu dieser Gruppe zählt die „funktionelle“ Ursache der Unterdrainage. Hier kommt es zu einer fehlenden oder mangelhaften klinischen Besserung des Hydrozephalus z.B. durch die Anwendung eines Ventils mit zu hohem Öffnungsdruck. Auch kann durch eine abdominelle Druckerhöhung eine funktionelle Unterdrainage entstehen, da sich der wirksame Differentialdruck vermindert.

1.7 Zielsetzung und Fragestellungen

In der Klinik für Neurochirurgie wurde im Jahr 2008 ein Systemwechsel bei den Shuntventilen vollzogen. Die bis dato verwendeten verstellbaren Codman-Ventile, die neben der fehlenden Überdrainageprotektion auch andere Nachteile wie fehlende Ablesbarkeit, fehlende MRT-Stabilität und problematische Verstellbarkeit aufwiesen, wurden durch das modernere proGAV-Ventilsystem abgelöst, die neben der Überdrainageprotektion durch die Gravitationseinheit auch Vorteile wie direkte Ablesbarkeit und MRT-Stabilität der Einstellung aufwiesen.

Ziel dieser Studie war es, diese zwei verstellbaren Shuntventileinheiten und Konstruktionsprinzipien im Hinblick auf ihre unmittelbare und sekundäre Erfolgs- und Komplikationsrate zu beurteilen, um auf wissenschaftlicher Basis sicherzustellen, dass der Shuntsystemwechsel Vorteile und keine Nachteile für die behandelten Patienten mit sich brachte. Da das Shuntsystem bei Kindern und Erwachsenen eingesetzt wurde, diese aber in keiner Hinsicht vergleichbare Patientenkohorten darstellen, wurden diese Kollektive getrennt betrachtet.

Folgende Fragestellungen sollten in dieser Arbeit beantwortet werden:

Kohorte der Erwachsenen

1. Gibt es zwischen den beiden Shuntsystemen einen Unterschied bezüglich der Inzidenz der totalen Erstrevisionsrate?
2. Gibt es zwischen den beiden Shuntsystemen einen Unterschied bezüglich der Shuntüberlebenszeit?
3. Gibt es zwischen den beiden Ventilsystemen einen Unterschied bezüglich der Ventilüberlebenszeit?
4. Kommt es bei dem proGAV-Ventil zu weniger Überdrainagekomplikationen als bei dem Codman-Ventil?
5. Kommt es bei dem proGAV-Ventil zu weniger Unterdrainagekomplikationen als bei dem Codman-Ventil?

Kohorte der Kinder

1. Gibt es zwischen den beiden Shuntsystemen einen Unterschied bezüglich der Inzidenz der totalen Erstrevisionsrate?
2. Gibt es zwischen den beiden Shuntsystemen einen Unterschied bezüglich der Shuntüberlebenszeit?
3. Gibt es zwischen den beiden Ventilsystemen einen Unterschied bezüglich der Ventilüberlebenszeit?
4. Kommt es bei dem proGAV-Ventil zu weniger Überdrainagekomplikationen als bei dem Codman-Ventil?
5. Gibt es zwischen den beiden Ventilsystemen einen Unterschied bezüglich der Wundheilung?

2. Patientengut und Methodik

2.1 Patientengut

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von 445 Patienten mit einem Hydrozephalus retrospektiv untersucht. Alle Patienten wurden entweder mit einem ventrikuloperitonealen oder einem ventrikuloatrialen Shuntsystem versorgt und ausschließlich in der Klinik für Neurochirurgie der Uniklinik Tübingen operiert.

In der Studie wurden Patienten, die mit einem zysto-, subduro-, oder lumbar-peritonealen Shuntsystem versorgt wurden, nicht mit einbezogen. Weiterhin wurden jene Patienten, die sich einer Revision in einer auswärtigen Klinik unterzogen haben oder bei denen im Verlauf der Beobachtungszeit der Shuntsystem-Typ gewechselt wurde, nicht in der Analyse berücksichtigt.

83 Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen, weil ihre Beobachtungszeit weniger als 93 Tage betrug.

Folgende Patienten wurden in der Analyse nicht miteinbezogen: 20 mit Miethke GAV[®], einer mit MiniNAV[®], 2 mit Monostep-Ventil, 17 mit PaediGAV[®] versorgte Patienten. In der endgültigen Analyse wurden 322 Patienten, welche mit einem von den beiden häufigsten verwendeten Ventilen versorgt wurden, untersucht.

Basierend auf dem Patientenalter lässt sich das Patientengut in 2 Kohorten unterteilen, 242 Erwachsene und 80 Kinder.

2.1.1 Kohorte der Erwachsenen

Von den insgesamt 242 erwachsenen Patienten wurden im Zeitraum vom 01/2007 bis 09/2010 213 Patienten erstmalig mit einem Shuntsystem versorgt.

Das Alter der Patienten schwankte zwischen 16 und 86 Jahren und betrug im Durchschnitt 60,8 Jahre. Der Anteil der männlichen Patienten lag mit 54,5 % knapp über dem der weiblichen. Das Follow-up betrug im Durchschnitt 719,8 Tage. Das Minimum-Follow-up bei 93 Tagen und das Maximum bei 2462 Tagen.

Hauptursache des Hydrozephalus war bei 92 Patienten ein Normaldruckhydrozephalus gefolgt vom Hydrozephalus nach Subarachnoidalblutung (n = 33), nach Tumor (n = 23) und nach Schädel-Hirn-Trauma (n = 16) (s. Abb. 10).

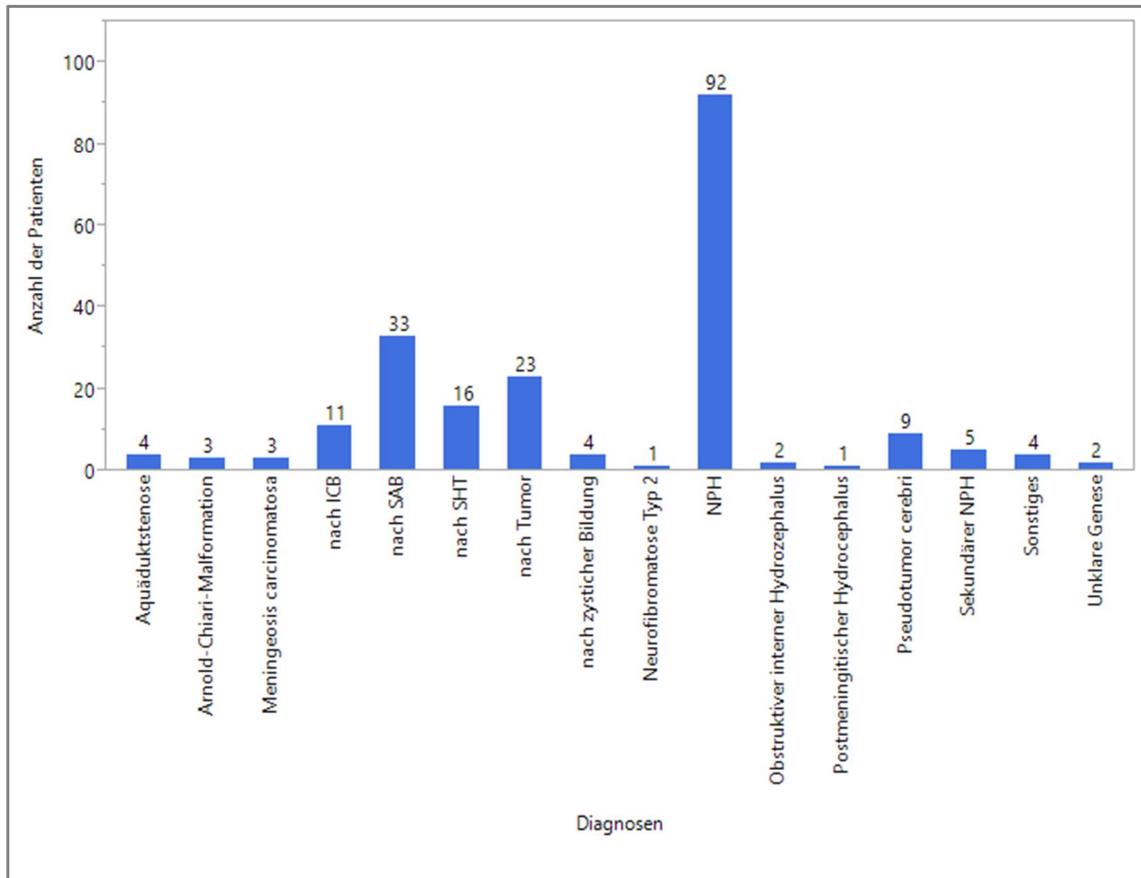


Abbildung 10: Ätiologie des Hydrozephalus bei den 213 nicht vorbehandelten Erwachsenen.

29 erwachsene Patienten, die bereits vor dem Erhebungszeitraum mit einem Liquorschunt vorbehandelt wurden, erhielten im Zeitraum vom 01/2007 bis 03/2011 eine Shuntventilrevision. Hier betrug das Follow-up im Durchschnitt 847,4 Tage. Die Minimum-Follow-up-Dauer betrug 115 Tage und das Maximum 2091 Tage.

Das Alter dieser Teilnehmer lag zwischen 22 und 70 Jahren und betrug im Durchschnitt 39 Jahre. Hier war der Anteil der weiblichen Patienten mit 58,6 % etwas höher als der der männlichen.

Die vielfältigen Ursachen des Hydrozephalus dieser Gruppenteilnehmer sind in der Abbildung 11 dargestellt.

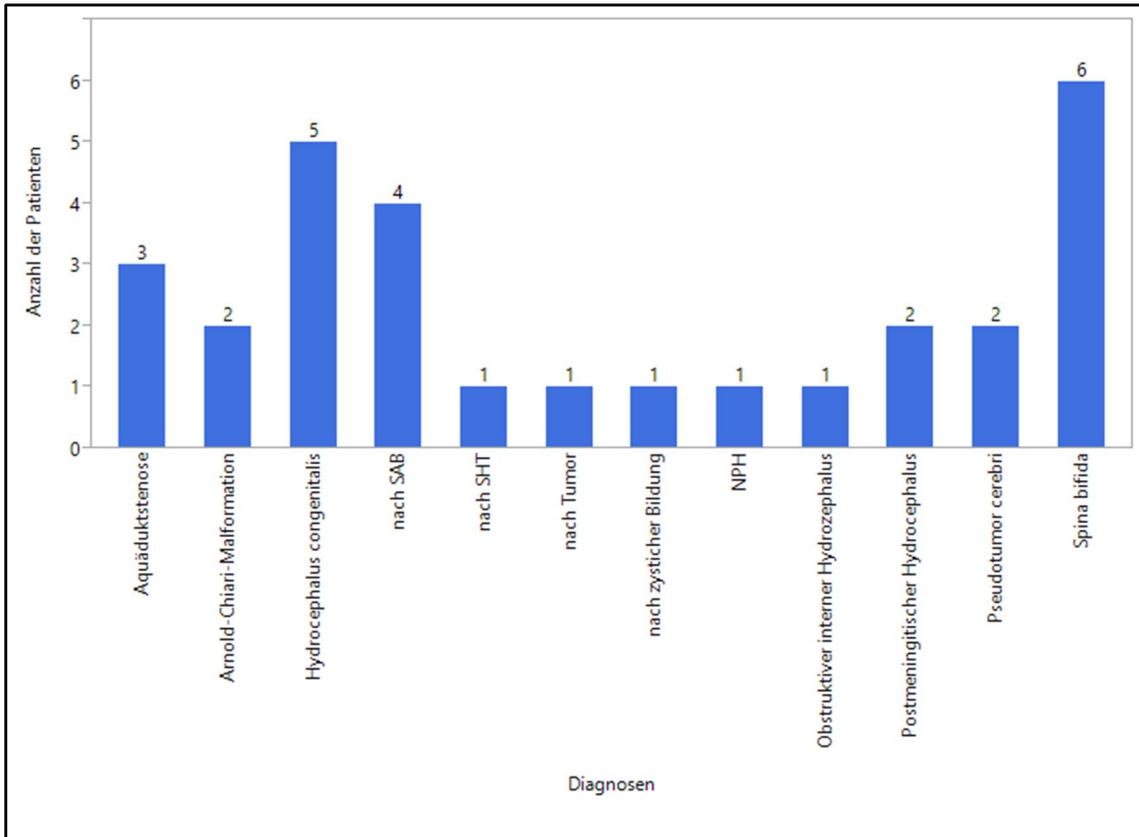


Abbildung 11: Ätiologie des Hydrozephalus der 29 vorbehandelten Erwachsenen.

2.1.2 Kohorte der Kinder

Zu dieser Gruppe gehörten 60 Kinder, welche im Zeitraum vom 01/2006 bis 08/2010 erstmalig mit einem Shuntsystem versorgt wurden. Die Follow-up-Dauer betrug im Durchschnitt 1240,1 Tage (Range: 114-2946 Tage).

Ihre Altersspanne reichte vom 1. Lebenstag bis zum 15. Lebensjahr; das Durchschnittsalter war dabei 2,06 Jahre. Hier war der Geschlechtsanteil mit jeweils 50 % gleich verteilt. Ursächlich für den Hydrozephalus der meisten Kinder waren entweder eine Spina bifida (n = 17) oder ein posthämorrhagischer Hydrozephalus (n = 11) (s. Abb. 12).

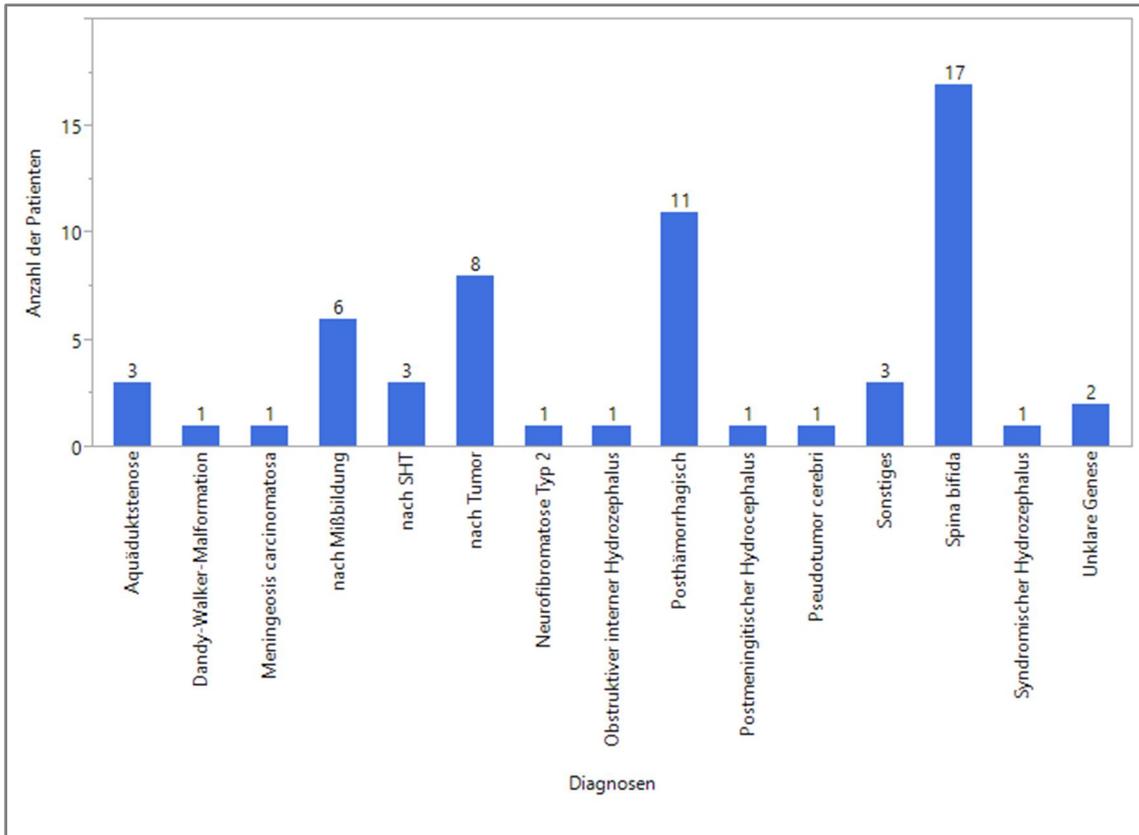


Abbildung 12: Ätiologie des Hydrozephalus der nicht vorbehandelten 60 Kinder.

Zur Kohorte der Kinder zählten ebenfalls 20 Patienten, die im Zeitraum vom 03/2007 bis 02/2011 einer Ventilrevision unterzogen wurden. Bei diesen Kindern wurde bereits im Vorfeld der Beobachtungszeit mindestens ein Shuntsystem implantiert. Das Follow-up betrug im Durchschnitt 1034,3 Tage (Range: 246-2015 Tage).

Das Alter der Kinder lag wiederum zwischen dem 1. Lebensjahr und dem 15. Lebensjahr, der Durchschnittswert betrug 6,9 Jahre. Der Anteil der männlichen Patienten überwog mit 70 % demjenigen der weiblichen.

Ursächlich für den Hydrozephalus der meisten Kinder waren entweder ein posthämorrhagischer Hydrozephalus ($n = 8$) eine Aquäduktstenose ($n = 4$) oder eine Spina bifida ($n = 4$) (s. Abb. 13).

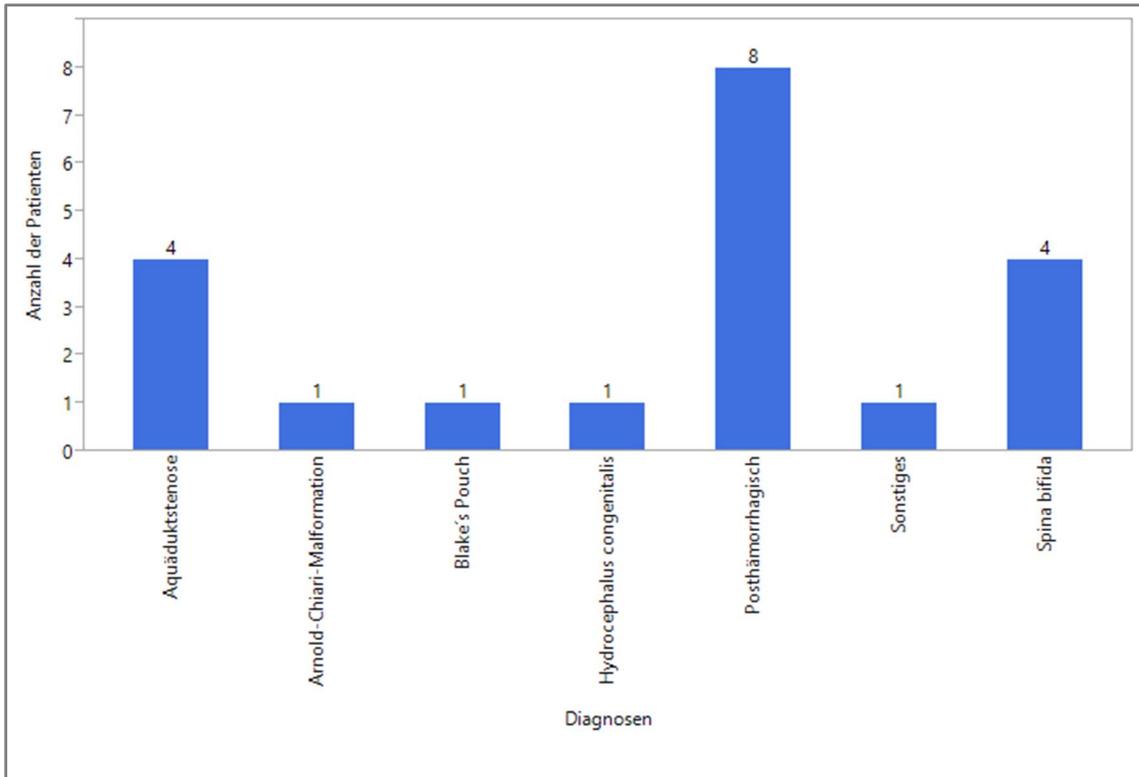


Abbildung 13: Ätiologie des Hydrozephalus bei den 20 vorbehandelten Kindern.

2.2 Datenerhebung

Anhand von Krankenakten und Operationsberichten wurden je nach individuellem Krankheitsverlauf folgende Patienteninformationen in einer Excel-Tabelle dokumentiert:

1. Alter
2. Geschlecht
3. Ätiologie des Hydrozephalus
4. Chirurgische Vorbehandlung*
5. Grund und Datum der liquorableitenden Operation
6. Verwendetes Shuntsystem
7. Verwendung eines Bactiseal® Katheters*
8. Dauer und Operateur des ersten Eingriffs
9. Gründe, Datum, Dauer und Operateur der Revisionen
10. Mikrobiologischer Befund

11. Operationsfreies Intervall
12. Art der Revisionen
13. Follow-up
14. Mortalität*

*Diese Daten wurden aufgrund der aus einer retrospektiven Datenerhebung resultierenden großen Fehlerhaftigkeit nicht ausgewertet.

2.3 Statistische Auswertung

Bei der statistischen Auswertung werden die Kohorte der Erwachsenen und die Kohorte der Kinder als völlig unabhängige Gruppen, die pathophysiologisch getrennte Entitäten darstellen, betrachtet.

Die deskriptive und induktive Statistik erfolgte mittels der JMP[®] Statistical Discovery Software 10.0.0 und Microsoft Excel[®] 2013 für Windows.

Für den statistischen Vergleich zweier programmierbarer Shuntsysteme wurde Fisher's exact Test verwendet. Überlebensanalysen wurden mit Kaplan-Meier Log-Rank-Tests durchgeführt. Alle Tests waren zweiseitig. Die maximal tolerable Irrtumswahrscheinlichkeit, das sogenannte Signifikanzniveau, wurde auf 5 % festgelegt.

2.4 Benjamini-Hochberg Prozedur

Um falsch positive Ergebnisse bei multiplen Tests bzw. mehreren Fragestellungen zu vermeiden, sind Maßnahmen zur Kontrolle der Irrtumswahrscheinlichkeit bezogen auf alle analysierten Hypothesen erforderlich (Victor et al., 2010). Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit die Benjamini-Hochberg Prozedur zur Kontrolle der FDR („False Discovery Rate“) angewandt. Dieses Verfahren funktioniert folgendermaßen (Benjamini und Hochberg, 1995):

1. Die p-Werte werden bei 5 bzw. 4 Fragestellungen absteigend angeordnet und anschließend mit der dazugehörigen berechneten Schranke verglichen (s. Tab. 1 und 2).

2. Angenommen werden können Nullhypothesen mit p-Werten, die größer als die zu ihnen gehörenden Schranken sind, jedoch nur bis der p-Wert erstmals gleich oder kleiner als die dazugehörige Schranke ist.

Tabelle 1: Darstellung der Benjamini-Hochberg-Prozedur bei der Kohorte der Erwachsenen.

Rang	p-Werte	Schranke
5	0,1324	$\frac{5}{5} \times 0,05 = 0,05$
4	0,0564	$\frac{4}{5} \times 0,05 = 0,04$
3	0,0291	$\frac{3}{5} \times 0,05 = 0,03$
2	0,0254	$\frac{2}{5} \times 0,05 = 0,02$
1	0,0006	$\frac{1}{5} \times 0,05 = 0,01$

Tabelle 2: Darstellung der Benjamini-Hochberg-Prozedur bei der Kohorte der Kinder.

Rang	p-Werte	Schranke
4	0,3121	$\frac{4}{4} \times 0,04 = 0,04$
3	0,1962	$\frac{3}{4} \times 0,04 = 0,03$
2	0,1664	$\frac{2}{4} \times 0,04 = 0,02$
1	0,0017	$\frac{1}{4} \times 0,04 = 0,01$

In unserem Fall mit 5 Tests bei den Erwachsenen und 4 Tests bei den Kindern wird die entsprechende Schranke erstmalig in der Kohorte der Erwachsene bei einem p-Wert von 0,0291 und in der Kohorte der Kinder bei einem p-Wert von 0,0017 unterschritten. Deshalb sind die p-Werte, die bei den Erwachsenen kleiner oder gleich 0,03 und bei den Kindern kleiner oder gleich 0,01 sind, statistisch signifikant.

3. Ergebnisse

3.1 Teil A – Kohorte der Erwachsenen

3.1.1 Operationen

Während des Zeitraums von Januar 2007 bis März 2011 wurden 242 Erwachsene in die Studie mit eingeschlossen, die wegen eines Hydrozephalus diverser Genese in der Klinik für Neurochirurgie Tübingen ein- oder mehrmalig mit einer liquorableitenden Operation versorgt wurden. Bei 213 Erwachsenen, die eine Erstshuntimplantation erhielten, wurden im Beobachtungszeitraum insgesamt 330 operative Eingriffe durchgeführt, somit betrug die durchschnittliche Anzahl an Operationen pro Patient 1,55. Die 29 vorbehandelten Erwachsenen mussten sich im Untersuchungszeitraum insgesamt 53 operativen Eingriffen unterziehen. Die durchschnittliche Anzahl an Operation pro Patient lag hier bei 1,83. Diese Anzahl an Operationen ergibt sich sowohl aus den primären Implantationen eines Shuntsystems im Beobachtungszeitraum als auch aus den Revisionseingriffen.

3.1.2 Implantierte Ventiltypen

Die Anzahl der implantierten Ventiltypen zum Zeitpunkt der ersten liquorableitenden Operation in der zugrundeliegenden Beobachtungszeit bei den Erwachsenen in der Tabelle 3 dargestellt.

Im Jahr 2007 wurden hauptsächlich verstellbare Codman-Ventile implantiert. Ab dem Jahr 2008 wurden vorwiegend verstellbare Gravitationsventile, proGAV, verwendet. Der Grund hierfür war ein Strategiewechsel unserer Klinik.

Tabelle 3: Anzahl der implantierten Ventiltypen bei den Erwachsenen.

Ventiltypen	Nicht vorbehandelte Erwachsene (n)	Vorbehandelte Erwachsene (n)
Codman	115	9
proGAV	98	20
Total	213	29

3.1.3 Alter der Patienten

Patienten, die zum ersten Mal mit einem Shuntsystem versorgt wurden:

Codman: 60,9 Jahre im Durchschnitt, Range 17-86 Jahre

proGAV: 60,7 Jahre im Durchschnitt, Range 16-84 Jahre

Patienten, die bereits mit einem Shuntsystem vorbehandelt waren:

Codman: 41,4 Jahre im Durchschnitt, Range 23-70 Jahre

proGAV: 37,95 Jahre im Durchschnitt, Range 22-60 Jahre

3.1.4 Ätiologie des Hydrozephalus

Die häufigste Anwendung bei den 213 nicht vorbehandelten Erwachsenen (Erstimplantation) sowohl eines proGAV-Ventils als auch eines Codman-Ventils erfolgte zur Behandlung eines Normaldruckhydrozephalus. Beide Ventile wurden hier etwa gleich häufig implantiert (Codman n = 45; proGAV n = 47). Bei der Behandlung eines Hydrozephalus infolge einer Subarachnoidalblutung oder eines Schädel-Hirn-Traumas wurde das Codman-Ventil insgesamt häufiger verwendet (s. Abb. 14).

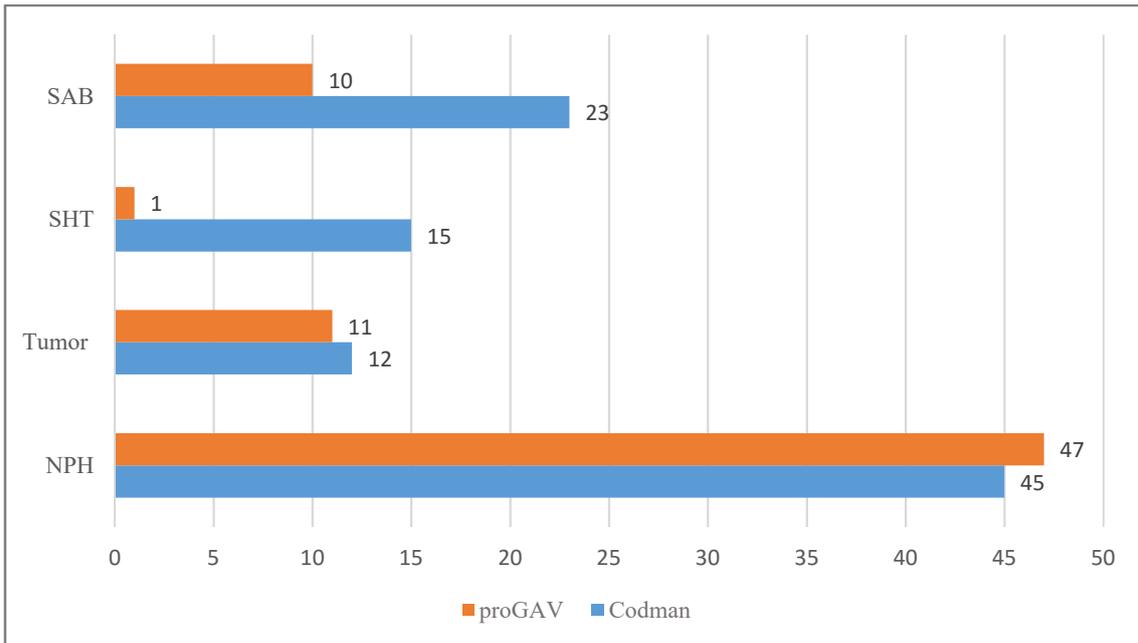


Abbildung 14: Darstellung der Ventilverteilung bei den **vier häufigsten Ätiologien** bei den nicht vorbehandelten Erwachsenen.

Die Anzahl der verwendeten verstellbaren Ventile bei der Behandlung der häufigsten Ätiologien in der Gruppe der mit einem Shuntsystem vorbehandelten Erwachsenen (Ventilaustausch) ist in der Abbildung 15 dargestellt.

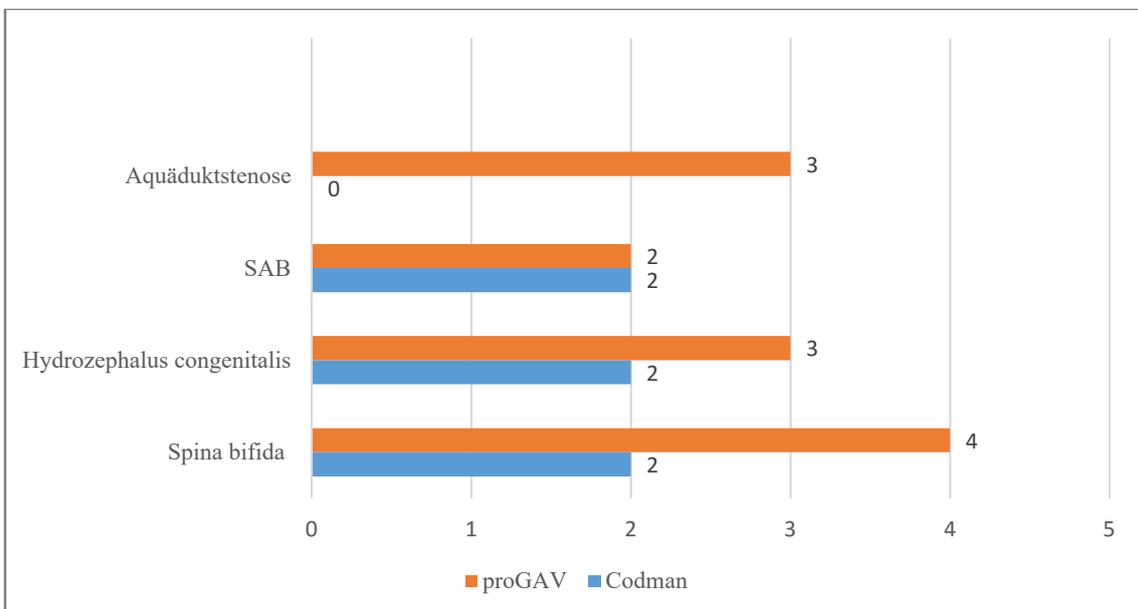


Abbildung 15: Darstellung der Ventilverteilung bei den **vier häufigsten Ätiologien** bei den vorbehandelten Patienten.

3.1.5 Das Follow-up

Bei den 115 mit einem Codman-Ventil erstmalig versorgten Erwachsenen betrug das Follow-up im Durchschnitt 801,52 Tage, Range 93-2462 Tage. Bei den 98 Erwachsenen mit proGAV ergab sich eine kürzer Beobachtungszeit von durchschnittlich 623,88 Tagen, Range 93-1826 Tage (s. Abb. 16). Die Beobachtungszeit bezogen auf die Ventiltypen in der vorbehandelten Gruppe betrug für das Codman-Ventil durchschnittlich 972,11 Tage, Range 314-2091 Tage und für das proGAV durchschnittlich 791,35 Tage, Range 115-1475 Tage.

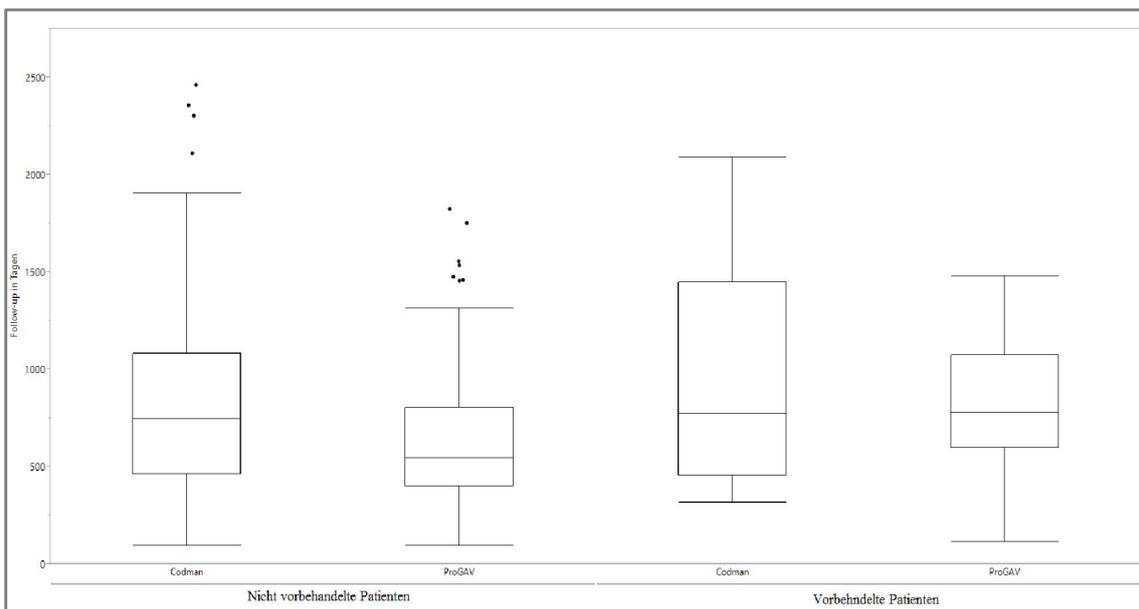


Abbildung 16: Darstellung des Follow-ups bei den untersuchten Erwachsenen bezogen auf beide verstellbaren Ventiltypen.

3.1.6 Ableitungsart

In der Neurochirurgie der Uniklinik Tübingen wird die peritoneale Ableitung bei der Implantation eines Shuntsystems bevorzugt. Deshalb wurde 241 Erwachsenen bei der primären liquorableitenden Operation ein ventrikuloperitoneales Shuntsystem implantiert, wohingegen die atriale Ableitung nur bei einem Patienten eingesetzt wurde. Die Ableitungsform bei den operativen Shuntrevisionen wurde nicht dokumentiert.

3.1.7 Revisionen

3.1.7.1 Totale Erstrevisionsrate (ventilabhängige und ventilunabhängige Revisionen zusammengefasst)

Die Abb. 17 zeigt die totale Erstrevisionsrate beider Ventiltypen nach der Erstimplantation bei den 213 nicht vorbehandelten Erwachsenen. Die totale Erstrevisionsrate betrug 25,5 % für die proGAV-Gruppe und 40 % für die Codman-Gruppe.

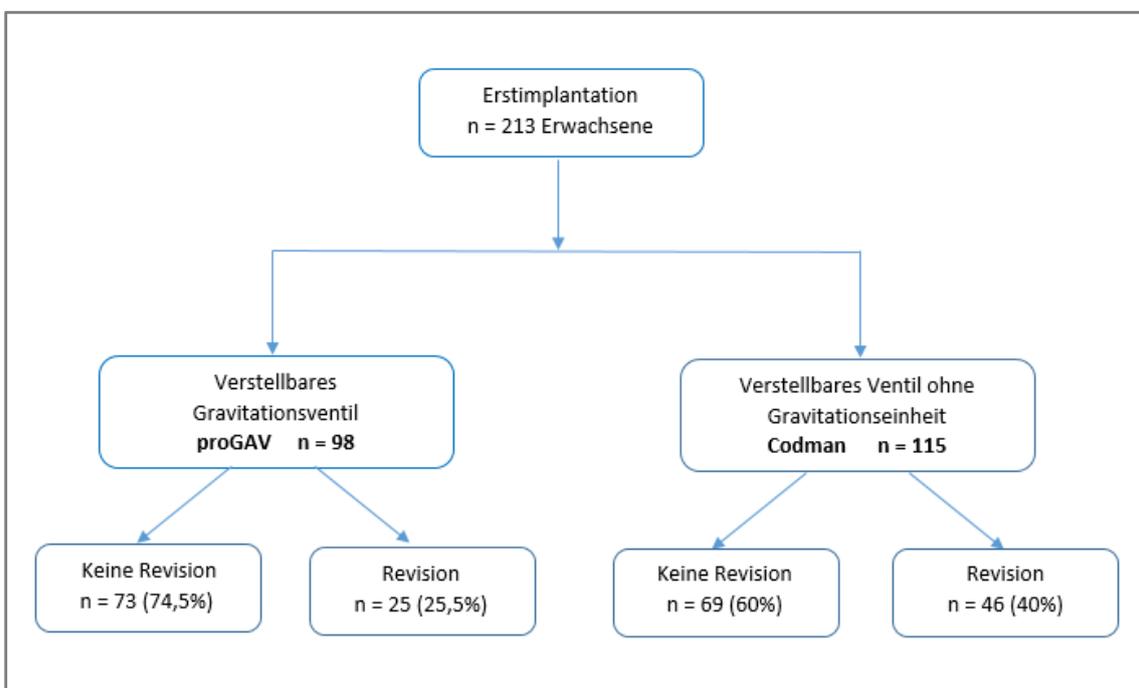


Abbildung 17: Revisionsrate beider Ventiltypen nach der **Erstimplantation**.

In der proGAV-Gruppe wurden statistisch signifikant weniger Revisionen durchgeführt (p-Wert = 0,0291).

Bei den 29 vorbehandelten Erwachsenen (Ventilaustausch) lag die totale Revisionsrate bei 30 % für die proGAV-Gruppe und bei 55 % für die Codman-Gruppe. Aufgrund der kleinen Gruppengröße wurde keine statistische Bewertung der Unterschiede durchgeführt (s. Abb. 18). Trotzdem finden sich auch hier deutlich weniger Revisionen in der proGAV-Gruppe.

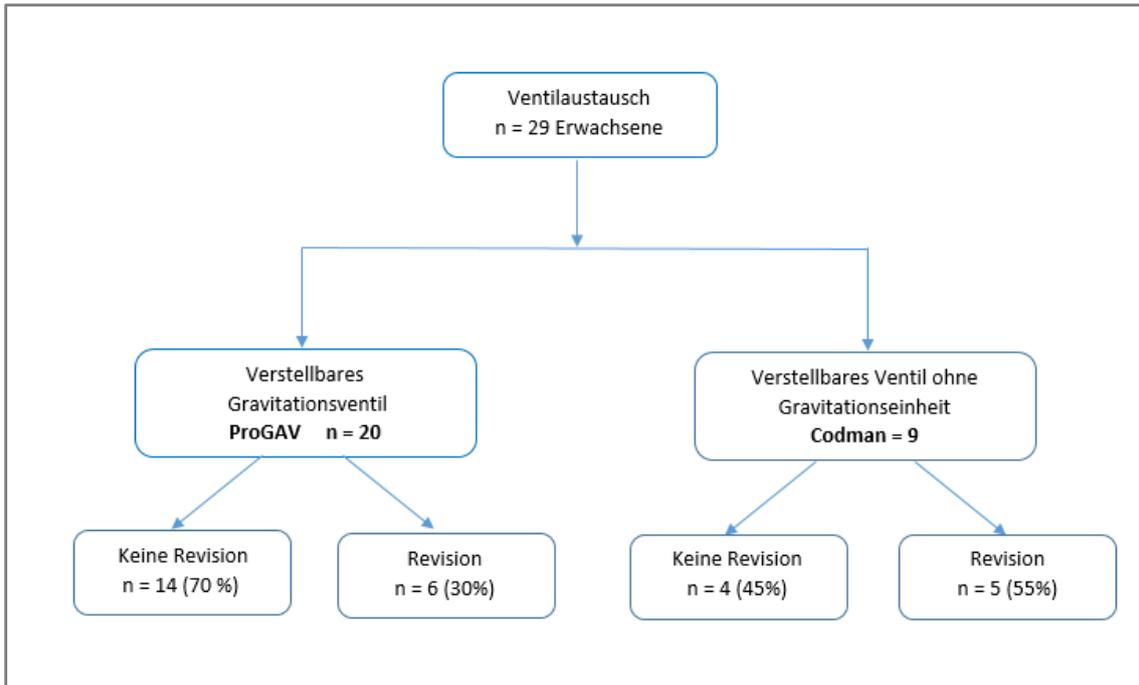


Abbildung 18: Revisionsrate beider Ventiltypen bei den 29 **vorbehandelten Erwachsenen**.

3.1.7.2 Totale Shuntüberlebenszeit

Die Kaplan-Meier-Kurve (Abb. 19) zeigt für die beiden verstellbaren Shuntsysteme die Zeit von der Implantation eines Shuntsystems bis zur ersten operativen Shuntrevision jedweder Ursache, d.h. die totale Shuntüberlebenszeit, auf. Diese Kurve bezieht sich ebenfalls auf die 213 erstmalig mit einem Liquorshunt versorgten erwachsenen Patienten.

Der Kurve ist zu entnehmen, dass nach einem Jahr jeweils 32 % der Codman-Systeme sowie 26 % der proGAV-Systeme operativ revidiert werden mussten. Für den Beobachtungszeitraum von 3 Jahren blieben 53 % der Codman-Systeme revisionsfrei; bei den proGAV-Systemen waren es 73 %.

Die maximale Dauer des Beobachtungszeitraums betrug bei den Codman-Systemen 2361 Tage und bei den proGAV-Systemen 1826 Tage.

Aus der Kaplan-Meier-Kurve kann man schließen, dass das proGAV-System dem Codman-System statistisch betrachtet nicht überlegen ist, p-Wert = 0,056. Allerdings

wurde bei dem proGAV-System ein deutlicher Trend zu einer deutlich höheren Shuntüberlebensrate festgestellt.

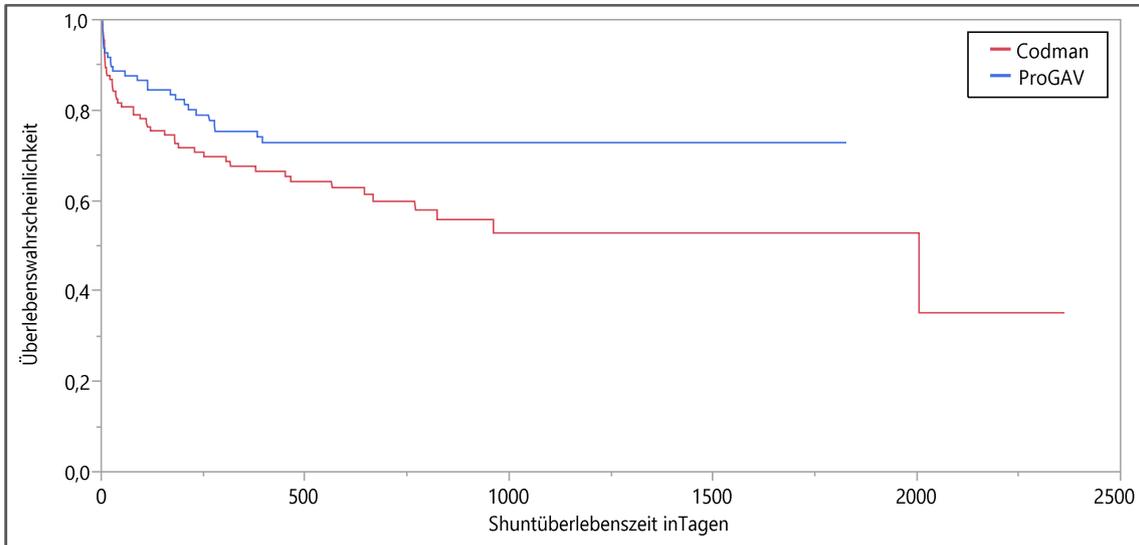


Abbildung 19: Shuntüberlebenszeit der verstellbaren Shuntsysteme proGAV und Codman; Endpunkt ist die **Shuntrevision jedweder Ursache**.

3.1.7.3 Ventilüberlebenszeit

Die folgende Kaplan-Meier-Kurve stellt für die insgesamt 213 implantierten verstellbaren Ventile die Zeit von der Implantation des Shuntsystems bis zur ersten ventilabhängigen Revision, d.h. die Ventilüberlebenszeit, dar. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bezogen auf die Überlebensrate der beiden Ventile nachgewiesen werden (p -Wert = 0,1324). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug beim Codman-Ventil 78 %, während sie bei dem proGAV-Ventil mit 88 % tendenziell besser war (s. Abb. 20).

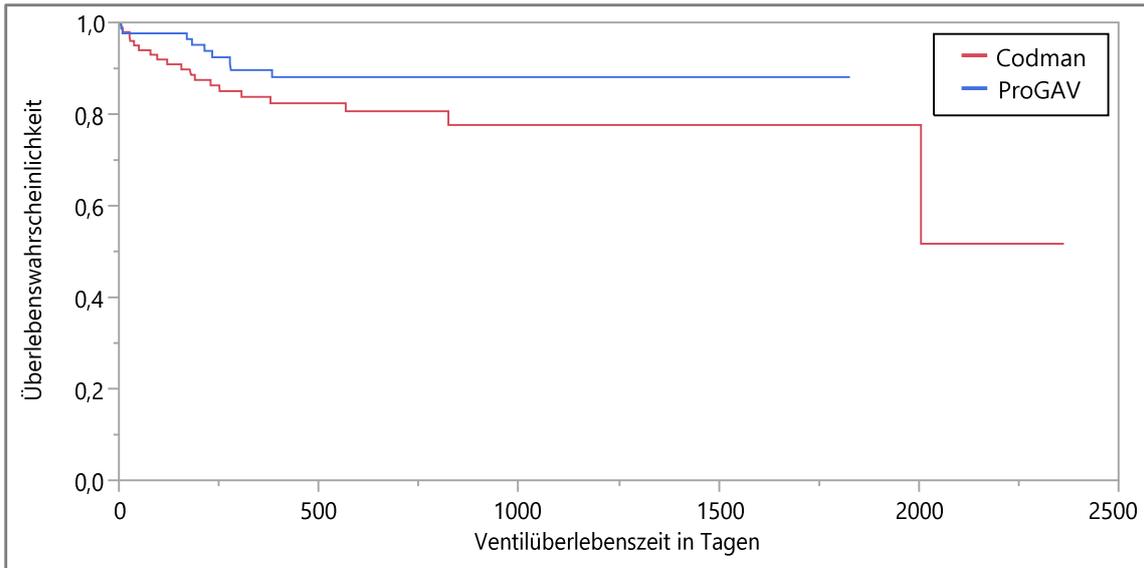


Abbildung 20: Ventilüberlebenszeit der verstellbaren Shuntsysteme proGAV und Codman; Endpunkt sind die **ventil-abhängigen Revisionen**.

3.1.7.4 Verteilung der Erstrevisionsgründe

Die folgende Tabelle zeigt die Gründe für Erstrevisionen nach der Shuntimplantation bezogen auf die beiden verstellbaren Ventile sowohl bei den vorbehandelten als auch bei den nicht vorbehandelten Erwachsenen. Die angegebenen Prozentzahlen beziehen sich auf den Anteil der Patienten in den einzelnen Gruppen.

Tabelle 4: Verteilung der Erstrevisionsgründe. Die Prozentzahlen beziehen sich auf den Anteil der Patienten.

Revisionsgründe \ Ventil	Codman Hakim Erstimplantation 115 Erwachsene	Miethke proGAV Erstimplantation 98 Erwachsene	Codman Hakim Ventilaustausch 9 Erwachsene	Miethke proGAV Ventilaustausch 20 Erwachsene
	Gesamtzahl aller Revisionen (n)	46 (40%)	25 (25,5%)	5 (55,5%)
Ventilabhängige Komplikationen	n = 19 (16,5%)	n = 9 (9,2%)	n = 5 (55,5%)	n = 4 (20%)
Überdrainage	18 (15,7%)	2 (2,04%)	1 (11,1%)	1 (5%)
Unterdrainage (gesamt)	1 (0,87%)	7 (7,14%)	4 (44,4%)	3 (15%)
-Ventilobstruktion	0	1	1	0
-Ventildysfunktion ohne erkennbaren Grund	1	6	3	1
-Ventildysfunktion aufgrund erkennbarer Beschädigung	0	0	0	0
-Ventilfehlage	0	0	0	2
Ventilunabhängige Komplikationen	n = 15 (13%)	n = 11 (11,2%)	n = 0	n = 2 (10%)
Diskonnektion	0	0	0	0
Obstruktion des Ventrikelkatheters	2 (1,74%)	2 (2,04%)	0	2 (10%)
Ventrikelkatheterfehlage	3 (2,6%)	2 (2,04%)	0	0
Bauchkatheterfehlage	10 (8,69%)	6 (6,12%)	0	0
Herzkatheterfehlage	0	0	0	0
Obstruktion des Bauchkatheters	0	1 (1,02%)	0	0
Obstruktion des Herzkatheters	0	0	0	0
Wundheilungsstörung	0	0	0	0
Infektionen	n = 7 (6,1%)	n = 3 (3,06%)	n = 0	n = 0
Peritonitis	2 (1,74%)	0	0	0
Shuntinfektion	4 (3,48%)	3 (3,06%)	0	0
Wundinfektion	1 (0,87%)	0	0	0
Sonstige	n = 5 (4,35%)	n = 2 (2,04%)	n = 0	n = 0

Überdrainage: Eine solche war bei 18 von 115 Erwachsenen mit einem Codman-System der Grund der ersten Shuntrevision. In der proGAV-Gruppe mussten dagegen nur 2 von 98 Patienten aufgrund einer Überdrainage revidiert werden. Dieser Unterschied zwischen beiden Ventil-Systemen ist mit einem $p =$ Wert von 0,0006 statistisch signifikant.

Die häufigste ventilabhängige Komplikation bei der proGAV-Gruppe war die Unterdrainage (7/98 Patienten) gegenüber einem Fall in der Codman-Gruppe. Bei dieser Fragestellung konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Ventilen nachgewiesen werden (p -Wert = 0,0254).

Die häufigste ventilunabhängige Revisionsursache sowohl in der proGAV- als auch in der Codman-Gruppe war die Bauchkatheterfehllage, bei 10 von 115 bzw. 6 von 98 Erwachsenen. Infektionen traten mit 7 Fällen etwas häufiger in der Codman-Gruppe auf gegenüber 3 Fällen in der proGAV-Gruppe.

Bei den 29 vorbehandelten Patienten traten in der Codman-Gruppe ausschließlich ventilabhängige Komplikationen auf, während in der proGAV-Gruppe der Anteil der ventilabhängigen Komplikationen bei 20 % lag. Infektionen traten in beiden Gruppen nicht auf (s. Tab. 4).

3.1.7.5 Gesamte Revisionshäufigkeit

Die Anzahl aller notwendigen Revisionen während des Beobachtungszeitraums bei den 213 nicht vorbehandelten Erwachsenen ($n = 117$) lag zwischen 0 und 5 pro Patient und betrug im Durchschnitt 0,67 Revisionen pro Patient in der Codman-Gruppe und 0,39 Revisionen pro Patient in der proGAV-Gruppe.

Bei den Patienten, die einer Erstrevision bedurften, lag die Rate nachfolgender weiterer Revisionen mit 1,67 Revisionen pro Patient in der Codman-Gruppe und 1,56 Revisionen pro Patient in der proGAV-Gruppe deutlich höher.

Im Einzelnen sieht das Ergebnis folgendermaßen aus: Von den 213 nicht vorbehandelten Erwachsenen mussten sich 71 Patienten (Codman: 46; proGAV: 25) mindestens einer operativen Revision unterziehen. Weniger als die Hälfte dieser Patienten benötigte daraufhin noch mindestens eine weitere Revision (Codman: 21; proGAV: 10). Bei 9 Patienten (Codman: 7; proGAV: 2) waren 3 Revisionen und bei 4 Patienten (Cod-

man: 3; proGAV: 1) waren 4 Revisionen notwendig. 5 Revisionen bedurfte nur jeweils ein Patient pro Ventiltyp. Insgesamt zeigt sich, dass die Revisionshäufigkeit bei dem Codman-Ventil deutlich höher liegt (s. Abb. 21).

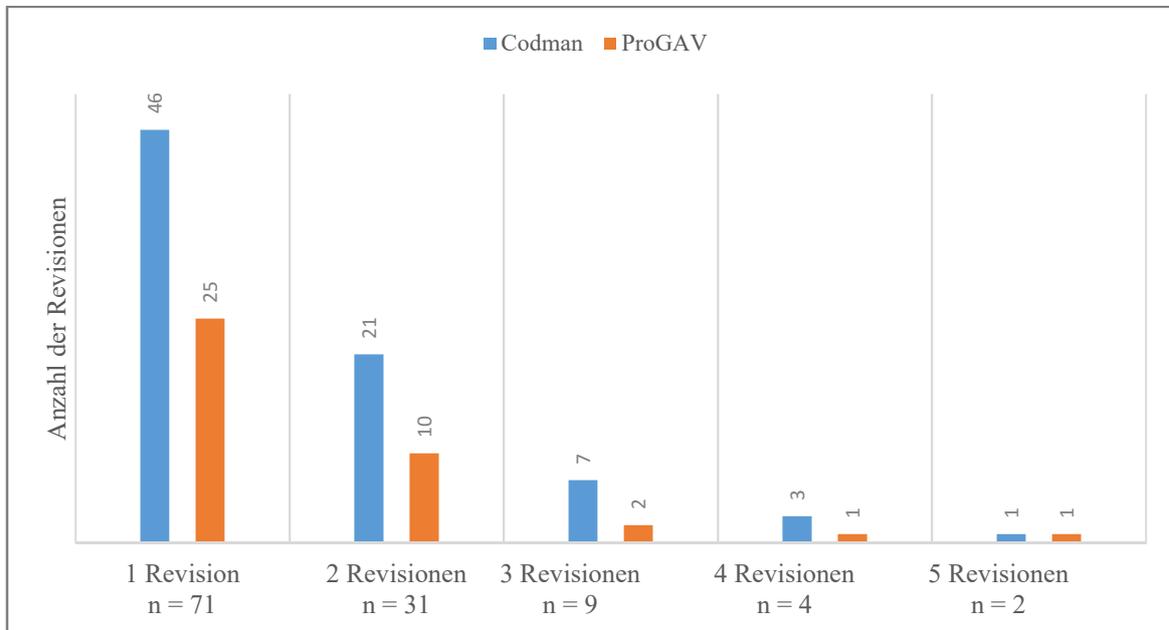


Abbildung 21: Revisionshäufigkeit

3.1.7.6 Verteilung der Gesamtrevisionsgründe

Die Tab. 5 zeigt die Gründe für die insgesamt durchgeführten Revisionen bei den verstellbaren Ventilen sowohl bei den 213 nicht vorbehandelten als auch bei den 29 vorbehandelten Erwachsenen. Die angegebenen Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl der Revisionen.

Tabelle 5: Verteilung der Revisionsgründe aller Revisionen. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl der Revisionen.

Revisionsgründe \ Ventiltypen	Codman Hakim Erstimplantation 115 Erwachsene	Miethke proGAV Erstimplantation 98 Erwachsene	Codman Hakim Ventilaustausch 9 Erwachsene	Miethke proGAV Ventilaustausch 20 Erwachsene
	Gesamtzahl aller Revisionen	78	39	9
Ventilabhängige Komplikationen	n = 34 (43,6%)	n = 17 (43,6%)	n = 6 (66,7%)	n = 8 (53,3%)
Überdrainage	25 (32%)	2 (5,1%)	1 (11,1%)	3 (20%)
Unterdrainage (gesamt)	9 (11,5%)	15 (38,5%)	5 (55,5%)	5 (33,3%)
-Ventilobstruktion	0	2	1	0
-Ventildysfunktion ohne erkennbaren Grund	9	13	4	2
-Ventildysfunktion aufgrund erkennbarer Beschädigung	0	0	0	0
-Ventilfehlage	0	0	0	3
Ventilunabhängige Komplikationen	n = 18 (23%)	n = 11 (28,2%)	n = 1 (11,1%)	n = 5 (33,3%)
Diskonnektion	0	0	0	0
Obstruktion des Ventrikelkatheters	2 (2,6%)	2 (5,1%)	0	3 (20%)
Ventrikelkatheterfehlage	3 (3,8 %)	2 (5,1%)	1 (11,1%)	0
Bauchkatheterfehlage	13 (16,7%)	6 (15,3%)	0	2 (13,3%)
Herzkatheterfehlage	0	0	0	0
Obstruktion des Bauchkatheters	0	1 (2,6%)	0	0
Obstruktion des Herzkatheters	0	0	0	0
Wundheilungsstörung	0	0	0	0
Infektionen	n = 12 (15,4%)	n = 3 (7,6%)	n = 0	n = 1 (6,7%)
Peritonitis	5 (6,4%)	0	0	0
Shuntinfektion	6 (7,7%)	3 (7,7%)	0	1 (6,7%)
Wundinfektion	1 (1,3%)	0	0	0
Sonstige	n = 14 (18 %)	n = 8 (20,5%)	n = 2 (22,2%)	n = 1 (6,7%)

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass bei den 213 nicht vorbehandelten Patienten die Überdrainage, wie bei den Erstrevisionen, die häufigste Komplikation der Codman-Gruppe darstellt. Die Unterdrainage tritt hier wiederum in der proGAV-Gruppe häufiger auf.

Auffallend ist, dass in der Codman-Gruppe die kumulative Infektionsrate während des gesamten Untersuchungszeitraums deutlich höher war.

Bei den vorbehandelten Patienten wurden keine Auffälligkeiten festgestellt, was wahrscheinlich auf die geringere Patientenanzahl zurückzuführen ist.

3.1.8 Infektionen

3.1.8.1 Infektionshäufigkeit

Bei den 242 Erwachsenen (Erstimplantation und Ventilaustausch) traten insgesamt 16 Infektionsfälle auf. Damit liegt die Infektionsrate bezogen auf alle 383 durchgeführten Eingriffe bei 4,17 %.

Darüber hinaus beträgt der Infektionsanteil bezogen auf die Erstrevision bei den nicht vorbehandelten Patienten 6,1 % (7/115 Patienten) in der Codman-Gruppe und 3,06 % (3/98 Patienten) in der proGAV- Gruppe.

Die Gesamtinfektionsrate war bei den mit dem Codman-System versorgten Patienten (Erstimplantation) mit 12 Fällen deutlich höher als bei den proGAV-Patienten (3 Fälle). Von den 12 Infektionsfällen (Peritonitis 5/12; Shuntinfektion 6/12; Wundinfektion 1/12) in der Codman-Gruppe traten 7 Fälle nach der Erstimplantation auf (s. Tab. 4). Erwähnenswert ist hierbei, dass von diesen 7 Infektionsfällen 4 Patienten zuvor über einen längeren Zeitraum eine externe Ventrikeldrainage hatten. Die insgesamt 3 Fälle (alleamt Shuntinfektionen) der proGAV-Gruppe traten nach der Erstimplantation auf. Einer dieser Patienten wurde zuvor mit einer externen Ventrikeldrainage versorgt.

3.1.8.2 Erregerspektrum

Bei allen 16 Infektionsfällen wurde eine mikrobiologische Untersuchung durchgeführt. In 4 Fällen gelang kein Nachweis von Mikroorganismen. Von den 12 Fällen, in denen Keime nachgewiesen werden konnten, stellten die Gram-positiven 66 % der Infektionsursachen dar. Die Gram-negativen Erreger waren hingegen für 16,6 % der Infektionen verantwortlich. Die Mischinfektionen nahmen ebenfalls einen Anteil von 16,6 % ein. Pilzinfektionen waren nicht bekannt (s. Abb. 22)

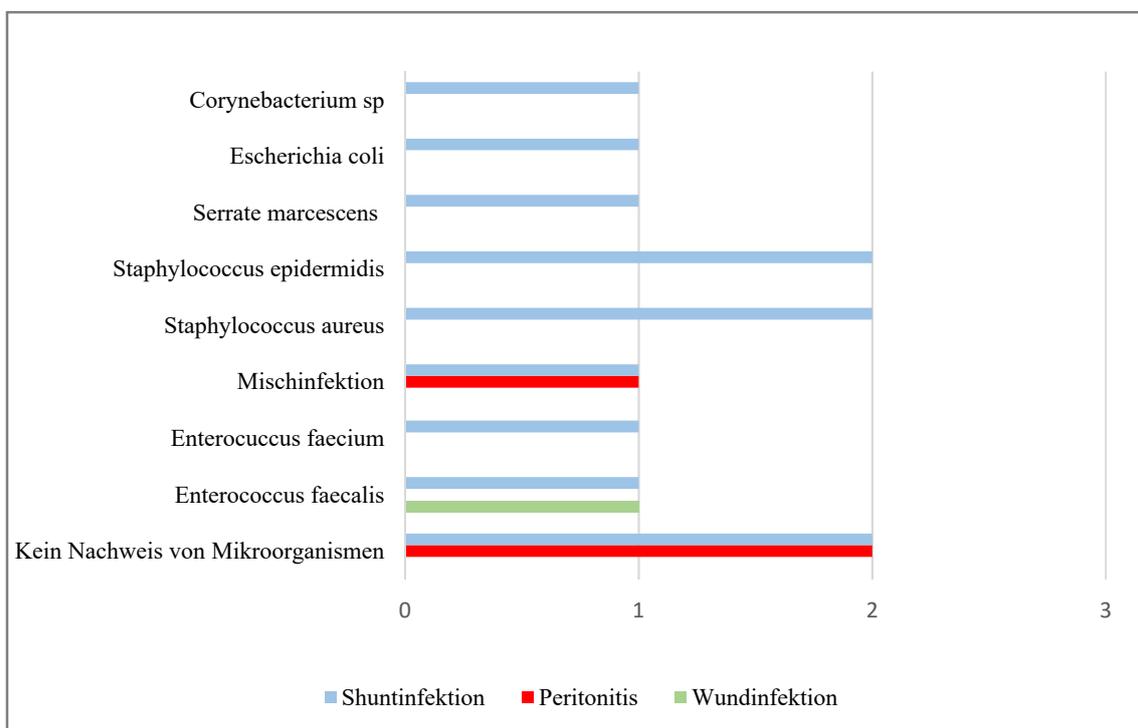


Abbildung 22: Erregerspektrum der 16 Infektionsfälle

3.1.9 Operateure

3.1.9.1 Beteiligte Operateure

Während der Beobachtungszeit waren in der Klinik für Neurochirurgie Tübingen in der Behandlung des Hydrozephalus hauptsächlich 2 Neurochirurgen involviert, im folgenden Operateur A und B genannt. Insgesamt wurden 135 (63,4 %) Ventilimplantationen von Operateur A oder B durchgeführt. Die anderen Fachärzte unserer Klinik waren an

den verbleibenden 78 (36,7 %) Eingriffen beteiligt. Diese Anzahl an Operationen ergibt sich aus den 213 Erstimplantationen eines Shuntsystems (s. Abb. 23).

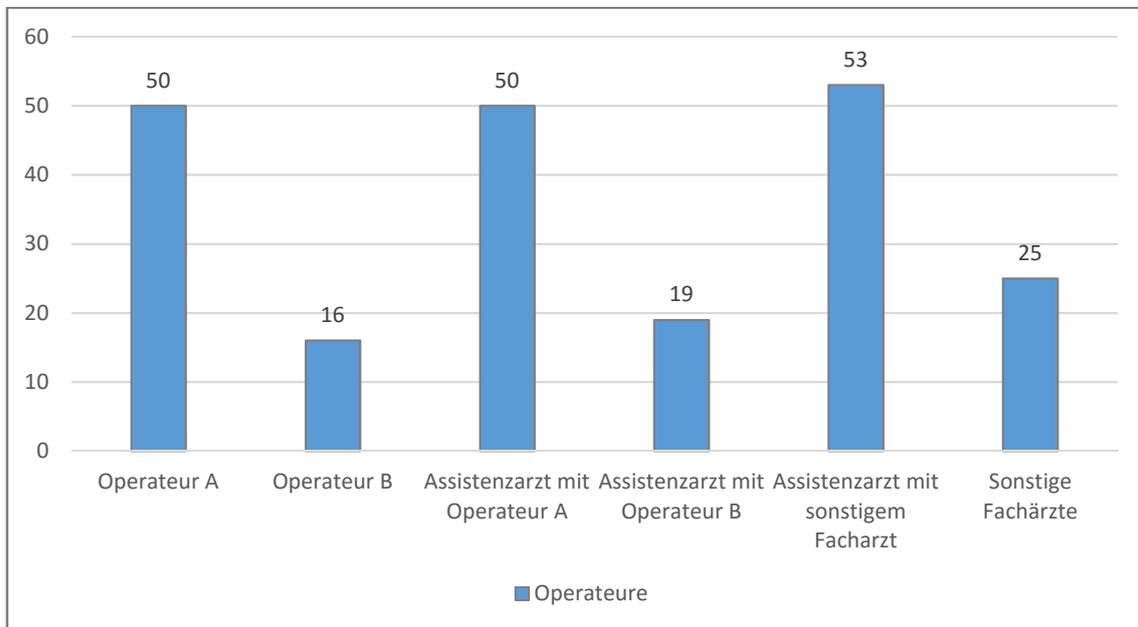


Abbildung 23: Anzahl der operativen Eingriffe (**213 Erstimplantationen**) pro Operateur-Gruppe.

Die nachfolgende Tabelle 6 stellt in einer Gesamtübersicht die Anzahl der implantierten verstellbaren Ventile, die Operationsdauer sowie die Komplikationsrate (nur Erstrevisionsoperationen) pro Operateur-Gruppe dar.

Operationen mit Operateur B (Hauptoperateur oder assistierender Oberarzt) waren im Schnitt 10 Minuten kürzer als Operationen mit Operateur A. Die Infektionsrate von Operateur B war deutlich geringer (kein Infektionsfall) als die von Operateur A (7 Infektionsfällen).

Operationen mit den anderen Fachärzten (assistierender Facharzt/Oberarzt) dauerten im Schnitt knapp 20 Minuten bzw. 30 Minuten länger als unter Beteiligung von Operateur A oder B. Hier traten 3 Infektionsfälle auf.

Tabelle 6: Gesamtübersicht der Anzahl der implantierten verstellbaren Ventile sowie die Komplikationsrate (**Erstrevision**) pro Operateur-Gruppe.

Operateur	Anzahl Cod-man-Ventile	Anzahl proGAV-Ventile	Durchschnittliche Operationsdauer in Minuten	Anzahl der Ventilabhängigen Komplikationen	Anzahl der Ventilunabhängige Komplikationen	Anzahl der Infektionen
Operateur A n = 50	23	27	62,82	6	9	3
Operateur B n = 16	5	11	56,37	1	5	0
Assistenz- arzt mit Operateur A n = 50	27	23	68,56	3	7	4
Assistenz- arzt mit Operateur B n = 19	6	13	57,26	3	1	0
Assistenz- arzt mit sonstigem Facharzt n = 53	40	13	88,98	9	4	1
Sonstige Fachärzte n = 25	14	11	83,58	6	7	2
Summe	115	98		28	33	10

3.2 Teil B – Kohorte der Kinder

3.2.1 Operationen

Während des Zeitraums von Januar 2006 bis Februar 2011 wurden 80 Kinder, die wegen eines Hydrozephalus diverser Genese in der Klinik für Neurochirurgie Tübingen ein- oder mehrmalig mit einer liquorableitenden Operation versorgt wurden, in die Studie mit eingeschlossen. Bei 60 Kindern, die eine Erstimplantation erhielten, wurden im Beobachtungszeitraum insgesamt 130 operative Eingriffe durchgeführt, somit betrug die durchschnittliche Anzahl an Operationen pro Patient 2,16. Die 20 vorbehandelten Kinder mussten sich im Untersuchungszeitraum insgesamt 29 operativen Eingriffen unterziehen. Die durchschnittliche Anzahl an Operationen pro Patient lag hier bei 1,45. Diese Anzahl an Operationen ergibt sich sowohl aus den primären Implantationen eines Shuntsystems im Beobachtungszeitraum als auch aus den Revisionseingriffen.

3.2.2 Implantierte Ventiltypen

Die Anzahl der implantierten Ventiltypen zum Zeitpunkt der ersten liquorableitenden Operation in der zugrundeliegenden Beobachtungszeit bei den Kindern wird in der Tabelle 7 dargestellt.

Im Zeitraum der Jahre 2006/2007 wurden hauptsächlich verstellbare Codman-Ventile implantiert. Ab dem Jahr 2008 wurden vorwiegend verstellbare Gravitationsventile, proGAV, verwendet. Der Grund hierfür war, wie bei den Erwachsenen, ein Strategiewechsel unserer Klinik.

Tabelle 7: Anzahl der implantierten Ventiltypen bei den Kindern.

Ventiltypen	Nicht vorbehandelte Kinder (n)	Vorbehandelte Kinder (n)
Codman	29	4
proGAV	31	16
Total	60	20

3.2.3 Alter der Kinder

Kinder, die zum ersten Mal mit einem Shuntsystem versorgt wurden:

Codman: 2,48 Jahre im Durchschnitt, Range 0-16 Jahre

proGAV: 1,67 Jahre im Durchschnitt, Range 0-13 Jahre

Kinder, die bereits mit einem Shuntsystem vorbehandelt waren:

Codman: 6,25 Jahre im Durchschnitt, Range 3-9 Jahre

proGAV: 7,06 Jahre im Durchschnitt, Range 0-16 Jahre

3.2.4 Ätiologie des Hydrozephalus

Die häufigste Anwendung eines proGAV-Ventils oder eines Codman-Ventils erfolgte bei den 60 nicht vorbehandelten Kindern (Erstimplantation) zur Behandlung des durch Spina bifida verursachten Hydrozephalus. Das Codman-Ventil kam hier etwas häufiger zum Einsatz (Codman n = 10; proGAV n = 7). Bei der Behandlung eines Hydrozephalus infolge einer Missbildung oder eines Tumors wurde jedoch das proGAV-Ventil öfter als das Codman-Ventil verwendet (s. Abb. 24).

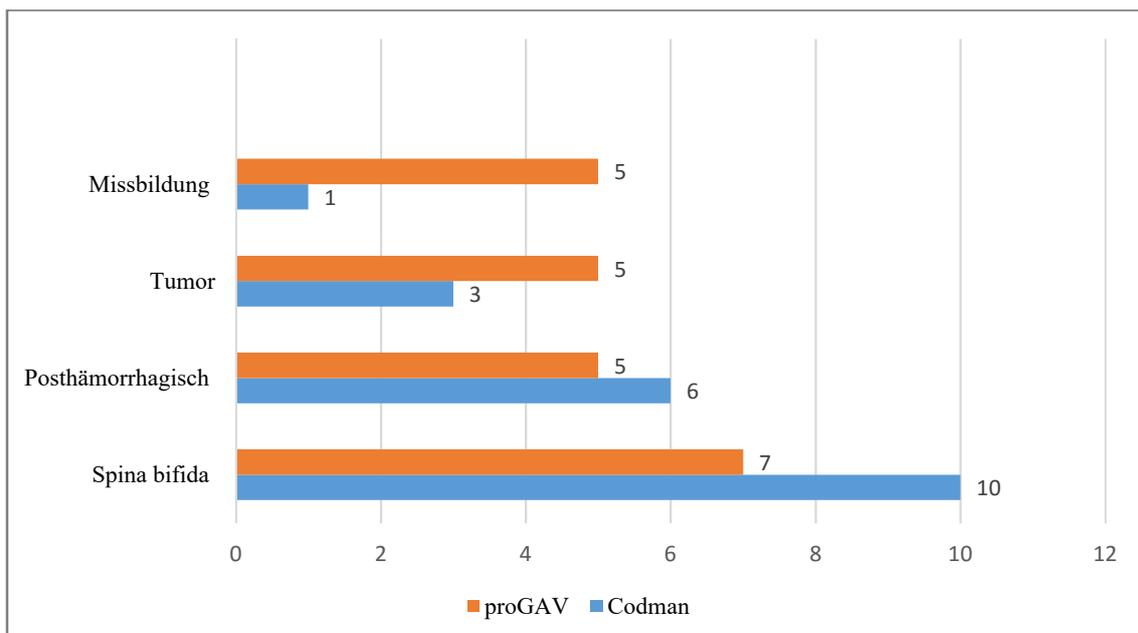


Abbildung 24: Darstellung der Ventilverteilung bei den **vier häufigsten Ätiologien** bei den nicht vorbehandelten Kindern.

Die Anzahl der verwendeten verstellbaren Ventile zur Behandlung der häufigsten Ätiologien bei den 20 mit einem Shuntsystem vorbehandelten Kindern (Ventilaustausch) ist in der Abbildung 25 dargestellt.

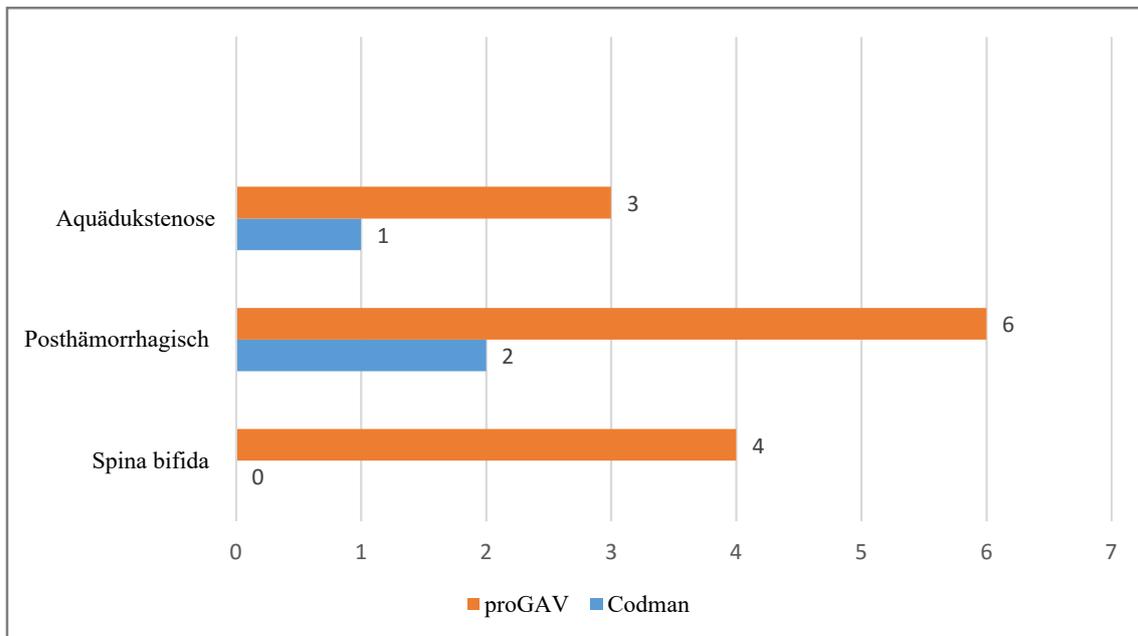


Abbildung 25: Darstellung der Ventilverteilung bei **den häufigsten Ätiologien** bei den 20 vorbehandelten Kindern.

3.2.5 Das Follow-up

Bei den 29 erstmalig mit einem Codman-Ventil versorgten Kindern betrug das Follow-up im Durchschnitt 1498,68 Tage (Range 269-2946 Tage). Bei den 31 mit dem proGAV-Ventil erstmalig versorgten Kindern lag das Follow-up im Durchschnitt bei 998,19 Tagen (Range 114-1908 Tage). Bei den 20 vorbehandelten Kindern lag das Follow-up wie folgt: Codman durchschnittlich 1785,75 Tage (Range 1541-2015 Tage); proGAV durchschnittlich 846,56 Tage (Range 246-1644 Tage) (s. Abb. 26).

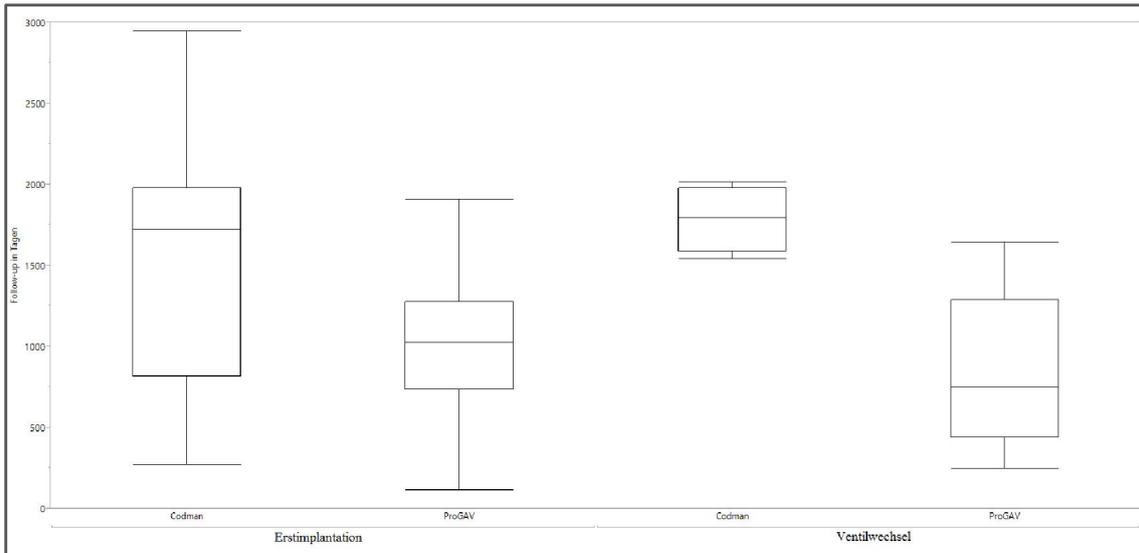


Abbildung 26: Darstellung des Follow-ups bei den Kindern bezogen auf beide verstellbaren Ventiltypen.

3.2.6 Ableitungsart

In der Neurochirurgie der Uniklinik Tübingen wird die peritoneale Ableitung bei der Implantation eines Shuntsystems bevorzugt. Bei allen Kindern wurde bei der primären liquorableitenden Operation ein ventrikuloperitoneales Shuntsystem implantiert. Die Ableitungsform bei den operativen Shuntrevisionen wurde nicht dokumentiert.

3.2.7 Revisionen

3.2.7.1 Totale Erstrevisionsrate (ventilabhängige und ventilunabhängige Revisionen zusammengefasst)

Die totale Erstrevisionsrate betrug 48,4 % für die proGAV-Gruppe und 62,1 % für die Codman-Gruppe. Die Abb. 27 zeigt die totale Erstrevisionsrate beider verstellbarer Ventileinheiten nach der Erstimplantation bei den 60 nicht vorbehandelten Kindern.

Hier fanden wir beim Vergleich beider ausgewählter Ventiltypen hinsichtlich der totalen Erstrevisionsrate keinen statistisch relevanten Unterschied (p -Wert = 0,3121), wobei auch hier der Anteil an revisionsfreien Patienten in der proGAV-Gruppe deutlich höher war.

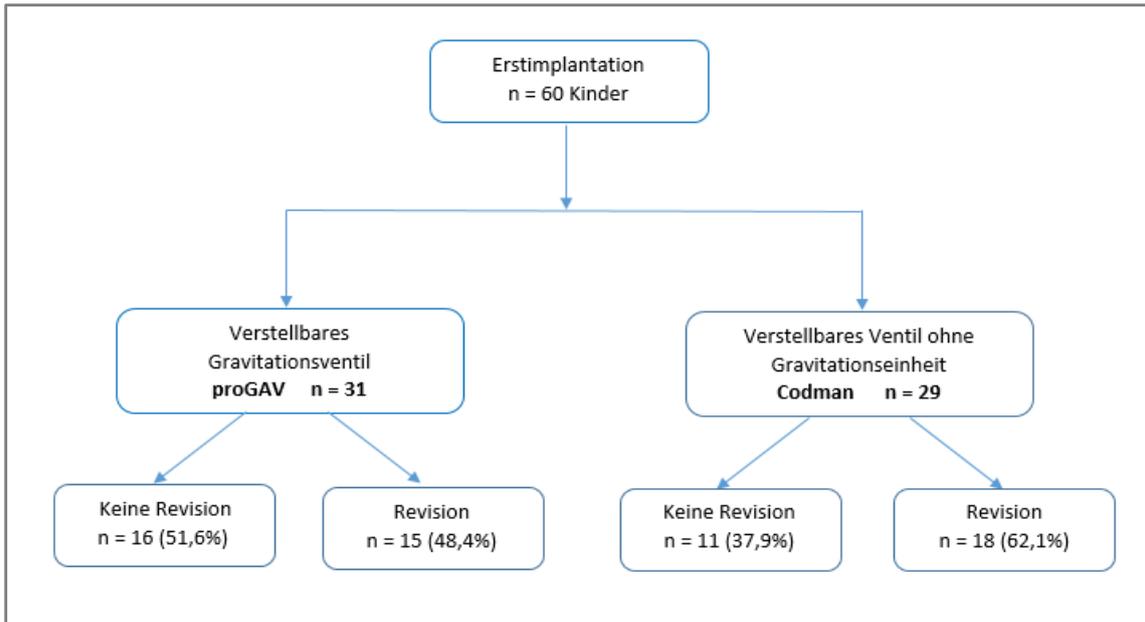


Abbildung 27: Revisionsrate beider verstellbarer Ventileinheiten **nach der Erstimplantation**.

Bei den 20 vorbehandelten Kindern lag die Revisionsrate bei 31,3 % in der proGAV-Gruppe und bei 25 % in der Codman-Gruppe. Aufgrund der geringen Patientenzahl wurde bei den vorbehandelten Kindern kein statistischer Test durchgeführt. Allerdings zeigte sich hier kein relevanter Unterschied zwischen beiden ausgewählten Ventiltypen (s. Abb. 28).

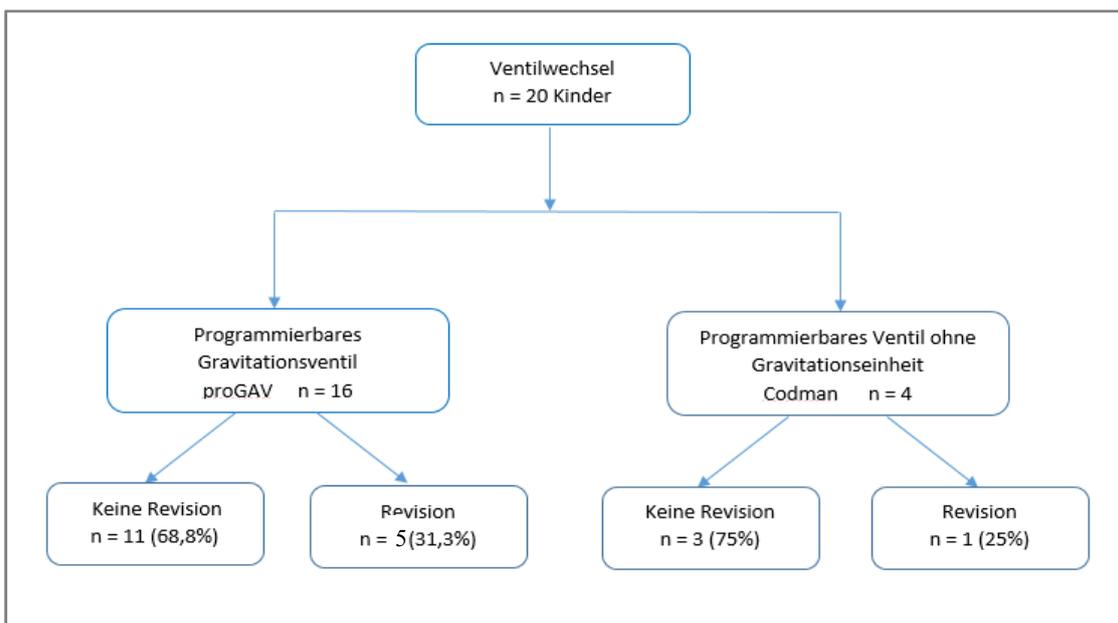


Abbildung 28: Revisionsrate beider verstellbarer Ventileinheiten bei den 20 **vorbehandelten Kindern**.

3.2.7.2 Totale Shuntüberlebenszeit

Die Kaplan-Meier-Kurve (Abb. 29) zeigt für die beiden verstellbaren Shuntsysteme die Zeit von der Erstimplantation eines Shuntsystems bis zur ersten operativen Shuntrevision aus jedweder Ursache. Die Kurve bezieht sich auf die 60 erstmalig mit einem Liquorshunt versorgten Kinder.

Die 1-Jahres-Shuntüberlebensrate beträgt für die Codman-Gruppe 79,3 % und für die proGAV-Gruppe 60,83 %. Die 3-Jahres-Shuntüberlebensrate zeigte beim Vergleich beider Ventiltypen keinen nennenswerten Unterschied (Codman: 43,67 %; proGAV: 45,37 %). Nach 5 Jahren waren nur noch 15,9 % der Codman-Systeme revisionsfrei, im Vergleich zu 45,37 % in der proGAV-Gruppe.

Voraussetzung für die Durchführung eines Log-Rank-Tests ist, dass die beiden Überlebenskurven proportional zueinander stehen. Aufgrund der in der folgenden Kaplan-Meier-Kurve (s. Abb. 29) Verletzung dieser Voraussetzung konnte hier kein Log-Rank-Test durchgeführt werden.

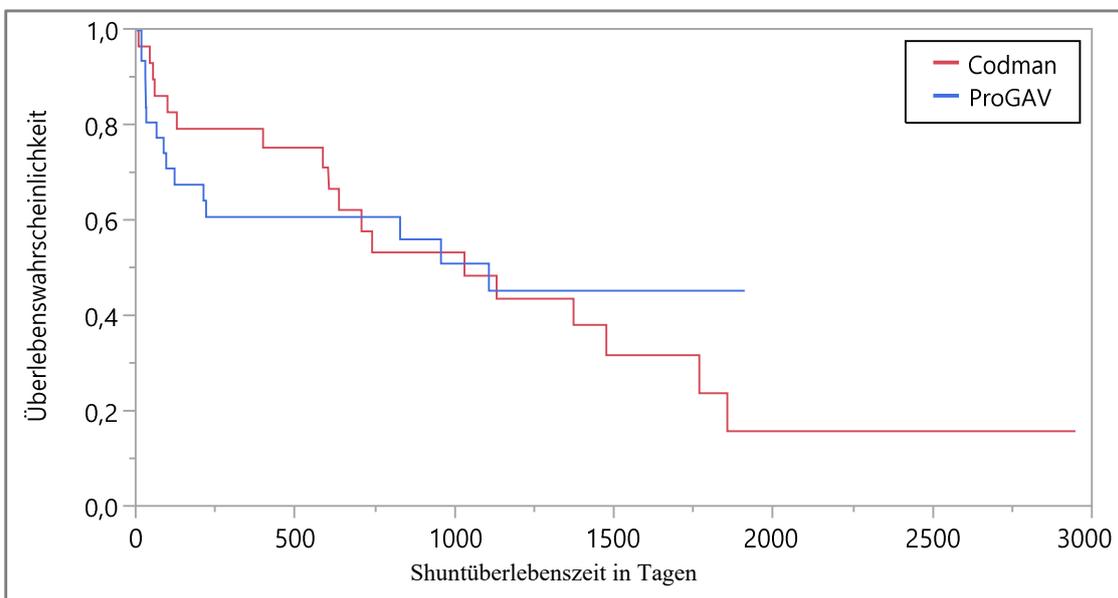


Abbildung 29: Shuntüberlebenszeit der verstellbaren Shuntsysteme proGAV und Codman; **Endpunkt ist die Shuntrevision aller Art.**

3.2.7.3 Ventilüberlebenszeit

Die folgende Kaplan-Meier-Kurve stellt für die 60 implantierten verstellbaren Ventile die Zeit von der Implantation des Shuntsystems bis zur ersten ventilabhängigen Revision dar.

Die 1-Jahres-Ventilüberlebensrate betrug für die Codman-Gruppe 86 % und für die proGAV-Gruppe 91,7 %. Die 3-Jahres-Ventilüberlebensrate lag bei dem Codman-Ventil bei 65,70 % und bei dem proGAV-Ventil bei 76,96 %. Die 5-Jahres-Ventilüberlebensrate betrug für die Codman-Gruppe 23,9 % und für die proGAV-Gruppe 76,9 %. Hier konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden, p-Wert = 0,1664.

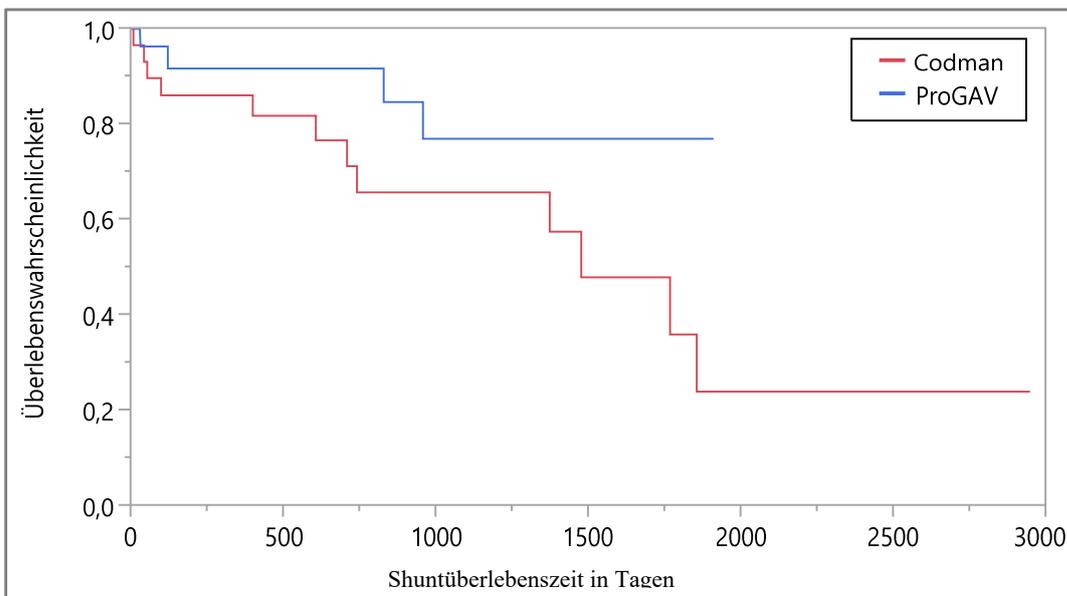


Abbildung 30: Ventilüberlebenszeit der verstellbaren Shuntsysteme proGAV und Codman; **Endpunkt sind die ventilabhängigen Revisionen.**

3.2.7.4 Verteilung der Erstrevisionsgründe

Die folgende Tabelle 8 zeigt die Gründe für Erstrevisionen nach der Shuntimplantation bezogen auf die beiden verstellbaren Ventile sowohl bei den 60 nicht vorbehandelten Kindern als auch bei den 20 vorbehandelten Kindern. Die angegebenen Prozentzahlen beziehen sich auf den Anteil der Patienten in den einzelnen Gruppen.

Die häufigste Komplikation in der Codman-Gruppe stellt, wie bei den Erwachsenen, die Überdrainage dar. Diese trat nach der ersten Shuntimplantation bei 8 von 29 Kindern auf. In der proGAV-Gruppe gab es keinen Überdrainagefall. Damit trat die Überdrainage bei der Codman-Gruppe statistisch signifikant häufiger als bei der proGAV-Gruppe (p -Wert = 0,0017) auf.

Nach der Implantation eines proGAV-Ventils kam es am häufigsten zu ventilunabhängigen Komplikationen, vor allem der Ventrikelkatheterfehllage (4/31 Kinder) und Wundheilungsstörung (5/31 Kinder). In Hinsicht auf die Wundheilungsstörung ergab sich zwischen beiden Ventilgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied darin (p -Wert = 0,1962).

Tabelle 8: Verteilung der Erstrevisionsgründe. Die Prozentzahl bezieht sich auf den Anteil der revidierten Patienten.

Revisionsgründe \ Ventiltypen	Codman Erstimplantation 29 Kinder	ProGAV Erstimplantation 31 Kinder	Codman Ventilaustausch 4 Kinder	ProGAV Ventilaustausch 16 Kinder
Gesamtzahl aller Revisionen (n)	18 (62,1%)	15 (48,4%)	1 (25%)	5 (31,3%)
Ventilabhängige Komplikationen	n = 12 (41,4%)	n = 4 (12,9%)	n = 0	n = 3 (18,7%)
Überdrainage	8 (27,6%)	0	0	0
Unterdrainage (gesamt)	4 (13,8%)	4 (12,9%)	0	3 (18,7%)
-Ventilobstruktion	0	1	0	0
-Ventildysfunktion ohne erkennbaren Grund	3	3	0	2
-Ventildysfunktion aufgrund erkennbarer Beschädigung	1	0	0	0
-Ventilfehlage	0	0	0	1
Ventilunabhängige Komplikationen	n = 5 (17,2%)	n = 10 (32,6%)	n = 1 (25%)	n = 2 (12,5%)
Diskonnektion	1 (3,4%)	1 (3,2%)	0	1 (6,2%)
Obstruktion des Ventrikelkatheters	1 (3,4%)	0	0	0
Ventrikelkatheterfehlage	2 (6,8%)	4 (12,9%)	0	1 (6,2%)
Bauchkatheterfehlage	0	0	0	0
Herzkatheterfehlage	0	0	1 (25%)	0
Obstruktion des Bauchkatheters	0	0	0	0
Obstruktion des Herzkatheters	0	0	0	0
Wundheilungsstörung	1 (3,4%)	5 (16,1%)	0	0
Infektionen	n = 0	n = 1 (3,2%)	n = 0	n = 0
Peritonitis	0	0	0	0
Shuntinfektion	0	1 (3,2%)	0	0
Wundinfektion	0	0	0	0
Sonstige	n = 1 (3,4%)	n = 0	n = 0	n = 0

3.2.7.5 Revisionshäufigkeit

Die Anzahl aller notwendigen Revisionen bei den 60 nicht vorbehandelten Kindern (n = 70) lag zwischen 0 und 6 pro Patient und betrug im Durchschnitt 1,24 Revisionen pro Patient in der Codman-Gruppe und 1,09 Revisionen pro Patient in der proGAV-Gruppe.

Bei den Patienten, die einer Erstrevision bedurften, lag die Rate nachfolgender Revisionen bei 2,26 Revisionen pro Patient in der proGAV-Gruppe und 2 Revisionen pro Patient in der Codman-Gruppe.

Im Einzelnen sieht das Ergebnis folgendermaßen aus: Von den 60 nicht vorbehandelten Kindern mussten sich 33 Patienten (Codman: 18; proGAV: 15) mindestens einer operativen Revision unterziehen. 19 Kinder benötigten daraufhin noch mindestens eine weitere Revision (Codman: 11; proGAV: 8). Bei 10 Patienten (Codman: 5; proGAV: 5) waren 3 Revisionen und bei 4 Patienten (Codman:1; proGAV: 3) waren 4 Revisionen notwendig. 5 Revisionen bedurften ein Kind in der Codman-Gruppe und 2 Kinder in der proGAV-Gruppe. 6 Revisionen waren ausschließlich bei einem Kind in der proGAV-Gruppe notwendig. Insgesamt zeigte sich, dass die Revisionshäufigkeit bei beiden Ventiltypen ähnlich ist (s. Abb. 31).

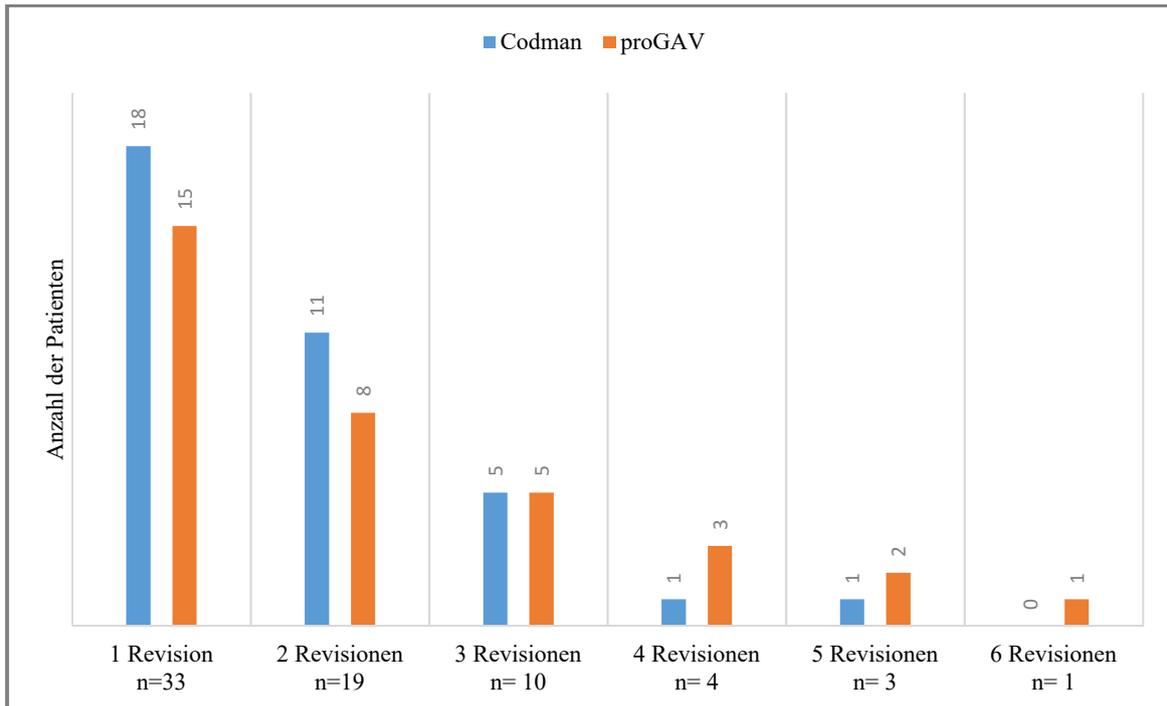


Abbildung 31: Revisionshäufigkeit

3.2.7.6 Verteilung der Gesamtrevisionsgründe

Insgesamt waren 79 Revisionen im Anschluss an die 80 Ventilimplantationen sowohl bei den vorbehandelten als auch bei den nicht vorbehandelten Kindern notwendig. Nachfolgende Tabelle 9 gibt die Revisionsgründe für die gesamten operativen Revisionen wieder. Die angegebenen Prozentzahlen beziehen sich hier auf die Gesamtzahl der Revisionen.

Bei den 60 nicht vorbehandelten Kindern zeigte sich sowohl in der Codman-Gruppe als auch in der proGAV-Gruppe die Unterdrainage als die häufigste Komplikation (Codman: 15/36; proGAV: 12/34). An zweiter Stelle in der Codman-Gruppe stand die Überdrainage mit 9 von 36 Revisionen. Bei der proGAV-Gruppe traten mit jeweils 6 von 34 Revisionen die Ventrikelkatheterobstruktion und die Wundheilungsstörung an zweiter Stelle auf.

Tabelle 9: Verteilung der Gesamtrevisionsgründe. Die Prozentzahl bezieht sich auf die **Gesamtzahl der Revisionen**.

Revisionsgründe \ Ventiltypen	Codman Hakim Erstimplantation 29 Kinder	Miethke ProGAV Erstimplantation 31 Kinder	Codman Hakim Ventilaustausch 4 Kinder	Miethke proGAV Ventilaustausch 16 Kinder
	Gesamtzahl aller Revisionen	36	34	2
Ventilabhängige Komplikationen	n = 24 (66,7%)	n = 13 (38,2%)	n = 1 (50%)	n = 3 (42,8%)
Überdrainage	9 (25%)	1 (2,9%)	1 (50%)	0
Unterdrainage	15 (41,7%)	12 (35,3%)	0	3 (42,8%)
-Ventilobstruktion	3	4	0	0
-Ventildysfunktion ohne erkennbaren Grund	11	8	0	2
-Ventildysfunktion aufgrund von erkennbarer Beschädigung	1	0	0	0
-Ventilfehlage	0	0	0	1
Ventilunabhängige Komplikationen	n = 11 (30,5%)	n = 14 (41,2%)	n = 1 (50%)	n = 2 (28,6%)
Diskonnektion	1 (2,8%)	1 (2,9%)	0	1 (14,3%)
Obstruktion des Ventrikelkatheters	6 (16,7%)	6 (17,6%)	0	0
Ventrikelkatheterfehlage	3 (8,3%)	1 (2,9%)	0	1 (14,3%)
Bauchkatheterfehlage	0	0	0	0
Herzkatheterfehlage	0	0	1	0
Obstruktion des Bauchkatheters	0	0	0	0
Obstruktion des Herzkatheters	0	0	0	0
Wundheilungsstörung	1 (2,8%)	6 (17,6%)		0
Infektionen	n = 0	n = 4 (11,8%)	n = 0	n = 0
Peritonitis	0	0	0	0
Shuntinfektion	0	4 (11,8%)	0	0
Wundinfektion	0	0	0	0
Sonstige	n = 1 (2,8%)	n = 3 (8,8%)	n = 0	n = 2 (28,6%)

3.2.8 Infektionen

3.2.8.1 Infektionshäufigkeit

Bei den 80 Kindern kam es während der gesamten Beobachtungszeit zu insgesamt 4 Shuntinfektionsfällen. Damit lag die Infektionsrate bezogen auf alle 159 chirurgischen Eingriffe bei 2,5 %. Alle 4 Infektionsfälle traten ausschließlich in der proGAV-Gruppe auf.

3.2.8.2 Erregerspektrum

Bei allen 4 Infektionsfällen wurde eine mikrobiologische Untersuchung durchgeführt. In 2 Fällen gelang kein Nachweis von Mikroorganismen. Die anderen 2 Shuntinfektionen wurden je einmal durch eine Mischinfektion und durch *Staphylococcus epidermidis* hervorgerufen.

3.2.9 Operateure

3.2.9.1 Beteiligte Operateure

Während des Beobachtungszeitraums waren in der Neurochirurgie der Uniklinik Tübingen in der Behandlung des Hydrozephalus hauptsächlich 2 Neurochirurgen involviert, im folgenden Operateur A und B genannt.

Die Abbildung 32 gibt die absolute Anzahl der Operationen pro Operateur-Gruppe graphisch wieder.

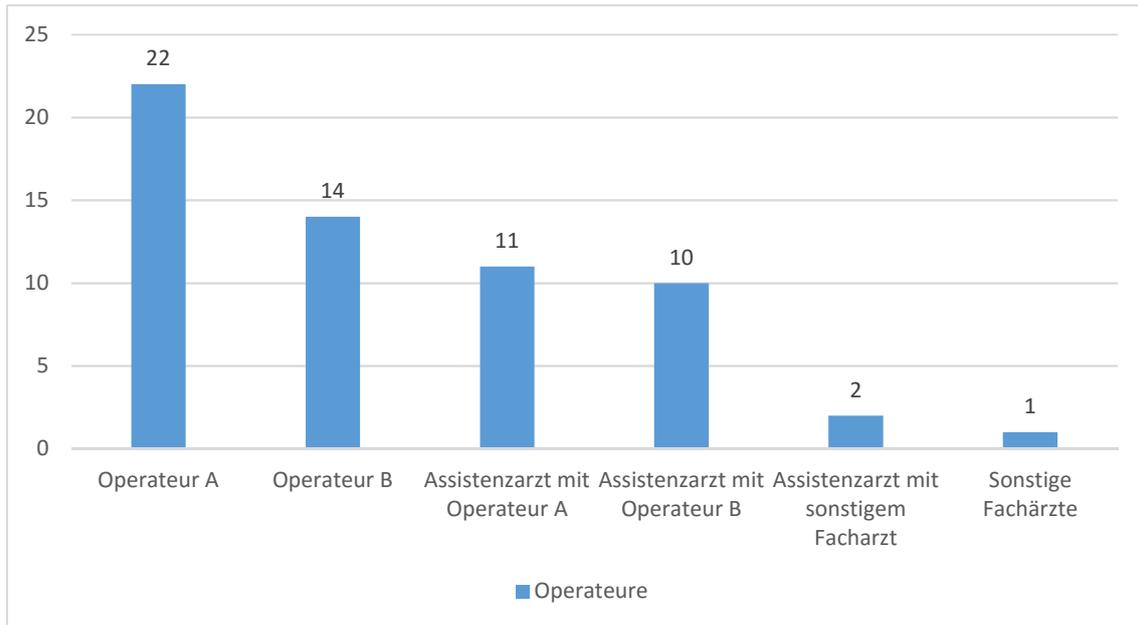


Abbildung 32: Anzahl der operativen Eingriffe (**60 Erstimplantationen**) pro Operateur-Gruppe.

Die nachfolgende Tabelle 10 stellt in einer Gesamtübersicht die Anzahl der implantierten verstellbaren Ventile, die Operationsdauer sowie die Komplikationsrate (nur Erstrevisionen) pro Operateur-Gruppe dar.

Tabelle 10: Gesamtübersicht der Anzahl der implantierten verstellbaren Ventile sowie die Komplikationsrate (**Erstrevision**) pro Operateur-Gruppe.

Operateur	Anzahl Codman-Ventile	Anzahl proGAV-Ventile	Durchschnittliche Operationsdauer in Minuten	Anzahl der Ventilabhängigen Komplikationen	Anzahl der Ventilunabhängigen Komplikationen	Anzahl der Infektionen
Operateur A n = 22	16	6	61,4	7	7	0
Operateur B n = 14	2	12	66	4	3	0
Assistenzarzt mit Operateur A n = 11	8	3	56,2	4	1	0
Assistenzarzt mit Operateur B n = 10	0	10	83,6	0	5	1
Assistenzarzt mit sonstigem Facharzt n = 2	2	0	51,5	1	0	0
Sonstige Fachärzte n = 1	1	0	338	0	0	0
Summe	29	31		16	16	1

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden 322 Patienten mit einem Hydrozephalus unterschiedlicher Genese retrospektiv analysiert. Davon waren 242 Erwachsene und 80 Kinder, welche mit einem Shuntsystem erstmalig oder im Rahmen einer Ventilrevision versorgt wurden. In der Detailanalyse wurde das Codman-Ventil mit dem proGAV-Ventil bezüglich ihrer unmittelbaren und sekundären Erfolgs- bzw. Komplikationsraten miteinander verglichen.

Die Kohorte der Erwachsenen wird getrennt von der Kohorte der Kinder diskutiert, da es sich hier um voneinander völlig unabhängige Gruppen mit pathophysiologisch getrennten Entitäten handelt.

4.1 Kohorte der Erwachsenen

Im untersuchten Erwachsenenkollektiv wurden 115 Patienten mit einem Codman-Ventil und 98 Patienten mit einem proGAV-Ventil erstmalig versorgt. Es bestand kein relevanter Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen (Codman: 60,9 Jahre im Durchschnitt, Range: 17-86 Jahre; proGAV: 60,7 Jahre im Durchschnitt, Range 16-84 Jahre). Das Follow-up bei der Codman-Gruppe war hingegen deutlich länger als bei der proGAV-Gruppe (Codman: 801,52 Tage im Durchschnitt, Range 93-2462 Tage; proGAV: 623,88 Tage, Range 93-1826 Tage). Die häufigste Anwendung beider Ventile erfolgte zur Behandlung eines Normaldruckhydrozephalus (Codman n = 45/115; proGAV n = 47/98).

Bei den vorbehandelten Patienten erhielten 9 Patienten ein Codman-Ventil und 20 Patienten ein proGAV-Ventil im Rahmen einer Ventilrevision. Aufgrund der geringen Patientenzahl wurden die vorbehandelten Patienten auf die Fragestellungen unserer Studie hin nicht analysiert.

Bei den erstmalig mit einem Shuntsystem versorgten Erwachsenen konnten folgende Hauptkenntnisse gewonnen werden:

- Die totale Erstrevisionsrate lag in der proGAV-Gruppe bei 25,5 % (n = 25/98 Patienten) und in der Codman-Gruppe bei 40 % (n = 46/115 Patienten). Somit war die totale Erstrevisionsrate mit einem p-Wert von 0,0291 in der proGAV-Gruppe statistisch signifikant niedriger als in der Codman-Gruppe.
- Insgesamt betrachtet war die totale Shuntüberlebenszeit des proGAV-Systems dem Codman-System statistisch nicht überlegen (p-Wert = 0,056), allerdings mit einem erkennbaren Trend. Die totale Shuntüberlebenszeit nach einem Jahr Follow-up war in der proGAV-Gruppe leicht höher als in der Codman-Gruppe (proGAV-System: 74 %; Codman-System: 68 %). Die 3-Jahres-Shuntüberlebenszeit betrug 73 % beim proGAV-System und 53 % beim Codman-System.
- Bei der reinen Ventilüberlebenszeit zeigte sich ebenfalls für das proGAV-Ventil nach 5 Jahren ein tendenziell besseres Ergebnis als für das Codman-Ventil (proGAV-Ventil: 88 %; Codman-Ventil: 78 %). Jedoch konnte hier ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (p-Wert = 0,1324).
- Die durch Überdrainage bedingten Ventilrevisionen waren mit einem p-Wert von 0,0006 in der proGAV-Gruppe statistisch signifikant niedriger (proGAV: 2/98 Patienten; Codman: 18/115 Patienten). Wohingegen die durch Unterdrainage bedingten Ventilrevisionen in der proGAV-Gruppe mit einem p-Wert von 0,0254 statistisch signifikant höher als die der Codman-Gruppe waren (proGAV: 7/98 Patienten; Codman: 1/115 Patienten).
- Bei der Betrachtung der Gesamtrevisionszahl, d.h. alle in der Beobachtungszeit nachfolgenden Revisionen, blieben diese Verhältnismäßigkeiten bestehen.
- Die Infektionsrate in unserem Patientenkollektiv war unter Berücksichtigung aller 383 Eingriffe mit 4,17 % niedrig. Infektionen traten bei den nicht vorbehandelten Patienten in der proGAV-Gruppe deutlich seltener als in der Codman-Gruppe auf (proGAV: 3 Patienten; Codman: 12 Patienten). Bei den vorbehandelten Erwachsenen traten Infektionen im Verhältnis zu den nicht vorbehandelten nicht häufiger auf (1 von 20 Patienten in der proGAV-Gruppe).

Bisher wurden die beiden für diese Arbeit relevanten Ventilsysteme nur in einer Studie direkt miteinander verglichen (Lemcke et al., 2013). In dieser prospektiven, randomi-

sierten und multizentrischen Studie wurde ausschließlich untersucht, ob das proGAV-Ventil die Überdrainagerate bei der Behandlung eines Normaldruckhydrozephalus im Vergleich zum Codman-Ventil senken konnte (s. Diskussion zur Überdrainage S. 67). Allerdings gibt es in der Literatur einige Studien zu dem proGAV-System (Freimann et al., 2014; Glocker, 2009; Kaestner et al., 2009; Meier und Lemcke, 2006; Meier et al., 2007; Sprung et al., 2010; Toma et al., 2011; Zech, 2014) sowie zu dem Codman-System (Pollack et al., 1999; Ringel et al., 2005; Zemack und Romner, 2000; Zemack und Romner, 2001; Zemack und Romner, 2008).

Totale Erstrevisionsrate (ventilabhängige und ventilunabhängige Revisionen zusammengefasst)

Eine vergleichbare Studie mit der Fragestellung, ob sich die totale Erstrevisionsrate zwischen diesen beiden Ventilen unterscheidet, gibt es in der Literatur bisher nicht. Es liegen, wie bereits erwähnt, lediglich Studien zu den einzelnen Ventilen vor.

Toma et al. zeigten für das proGAV-Ventil bei einem kleinen Patientenkollektiv (50 Patienten) mit einem durchschnittlichen Follow-up von 15 Monaten eine mit unserem Ergebnis (25,5 %) ähnliche Erstrevisionsrate von 28 % (Toma et al., 2011). Dahingegen ermittelten Sprung et al. in einer prospektiven, nicht-kontrollierten, multizentrischen Studie mit einem Kollektiv von 144 Erwachsenen eine für das proGAV-System im Vergleich zu unserem Ergebnis niedrigere Erstrevisionsrate von 18 %, allerdings nach maximal 12 Monaten Follow-up. Sprung et al. berichteten von 3 Ventilobstruktionen (2,1 %), einem nicht verstellbaren Ventil (0,7 %), einer Shuntexplantation vor Ventrikulozisternostomie (0,7 %), 8 Ventrikelskatheterobstruktionen (5,6 %), 2 Bauchkatheterobstruktionen (1,4 %), 9 Infektionsfällen (6,3 %), einem Fall von Katheterunterbindung zur Behandlung eines subduralen Hygroms (0,7 %) und einer Umwandlung der Ableitungsform (Sprung et al., 2010). Auch Freimann et al. zeigten für das proGAV-Ventil in einer großen retrospektiven Studie mit 376 Patienten mit Hydrozephalus unterschiedlicher Genese nach einem durchschnittlichen Follow-up von 20 Monaten eine niedrigere totale Erstrevisionsrate von 16,22 %. Hier waren 48 Erstrevisionen ventilunabhängig (12,8 %). Davon 7 Revisionen des Ventrikelskatheters (1,9 %), 12 Revisionen des Bauchkatheters (3,2 %), 2 Katheterobstruktionen (0,5 %), 2 Diskonnektionen (0,5 %),

eine durch den Bauchkatheter verursachte Darmverletzung (0,3 %), 14 Shuntinfektionen (3,7 %) und 10 Wundinfektionen (2,7 %). Entgegen unserer Ergebnisse (9,2 %) wurden in der Studie von Freimann et al. 13 ventilabhängige Revisionen durchgeführt (3,5 %). Bei 12 Revisionen war die Unterdrainage (3,2 %) und bei einem Fall war die Überdrainage (0,3 %) die Ursache für die Revision (Freimann et al., 2014). Im Vergleich zu unseren Ergebnissen ermittelten sowohl Sprung et al. als auch Freimann et al. vor allem weniger Fälle von Unterdrainage und Bauchkatheterfehllage.

In Bezug auf das Codman-Ventil beschrieben Zemack et al. im Vergleich zur vorliegenden Studie (40 %) eine deutlich niedrigere totale Erstrevisionsrate. Bei dieser retrospektiven Analyse benötigten 123 von 583 mit einem Codman-Ventil versorgte Patienten mit Hydrozephalus verschiedener Ätiologien eine Revision (21,1 %). Hier wurden nicht die einzelnen Erstrevisionsgründe, sondern nur die Gesamtrevisionsgründe angegeben (Zemack und Romner, 2000). Diese Arbeitsgruppe zeigte später in einer retrospektiven Analyse von 218 mit einem Codman-Ventil versorgten Normaldruckhydrozephalus-Patienten eine ebenfalls im Vergleich mit unserem Ergebnis niedrigere Erstrevisionsrate von 19,7 % (43 von 218 Patienten). Auch hier wurden nur die Gesamtrevisionsgründe näher beschrieben (Zemack und Romner, 2008).

Ringel et al. verglichen bei einer retrospektiven Studie in einem großen Patientenkollektiv von 407 Patienten das Codman-Ventil mit einem konventionellen nicht verstellbaren Differentialdruckventil. Die Erstrevisionsrate war bei dem Codman-Ventil 25,5 % (n = 68) und bei dem konventionellen Differentialdruckventil 22,1 % (n = 45). Ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Erstrevisionsrate konnte hier nicht gefunden werden. Die Hauptindikationen für eine Revision waren in der Codman-Gruppe Shuntinfektionen (11,3 %), gefolgt von Katheterfehllagen (4,5 %). Obstruktionen des Ventrikelkatheters waren für 1,6 % und Obstruktionen des Bauchkatheters für 3,6 % aller Erstrevisionen verantwortlich. Die durch Über- oder Unterdrainage bedingte Ventilrevisionsrate lag im Gegensatz zu vorliegender Arbeit (16,5 %) bei nur 4,5 % (Ringel et al., 2005).

Die Unterschiede bei den Ergebnissen dieser Arbeiten zu dem Ergebnis unserer Arbeit liegen vermutlich hauptsächlich darin, dass in Bezug auf Überdrainage bei den oben genannten Studien i.d.R. nur bei subduralen Hämatomen oder Hygromen eine Ventilre-

vision stattfand. Dahingegen implantierten wir bereits beim Auftreten erster Symptome für Überdrainage einen Shuntassistent[®], was als Revision in der vorliegenden Arbeit gewertet wurde (s. Diskussion zur Überdrainage S. 67). Daraus ergab sich die wesentlich höhere Erstrevisionsrate.

Totale Shunt- und Ventilüberlebenszeit

Bisher gibt es für das proGAV-System wenige Untersuchungen zur Shunt- und Ventilüberlebenszeit. Zudem beziehen sich deren Daten ausschließlich auf einen kürzeren Beobachtungszeitraum, so dass es sich als schwierig erwies, die eigenen Ergebnisse mit denen der Literatur zu vergleichen. So fanden Sprung et al. für das proGAV-System nach einem Jahr Follow-up eine etwas bessere totale Shuntüberlebenszeit von 83 % im Vergleich zu 74 % in unserer Kohorte vor. Die Ventilüberlebenszeit war hier nach einem Jahr mit 91 % unserem Ergebnis (88 %) ähnlich. In dieser Größenordnung sind diese Ergebnisse mit unseren gut vergleichbar (Sprung et al., 2010).

In einer prospektiven Studie mit 282 gravitationsgesteuerten Ventilen (Miethke Dual-Switch-Ventil, Miethke GAV-Ventil sowie Codman-Ventil mit einem Shuntassistent[®] kombiniert) und einem Minimum-Follow-up von 5 Jahren wurde im Vergleich zu unserem Ergebnis nach 5 Jahren (73 %) eine ähnliche totale Shuntüberlebenszeit von 79 % beschrieben (Kiefer und Eymann, 2010).

Die totale Shunt- und Ventilüberlebenszeit für das Codman-Ventil in der eigenen Studie ist ebenfalls mit den meisten internationalen Ergebnissen vergleichbar. Pollack et al. verglichen bei einer prospektiven, kontrollierten, randomisierten, multizentrischen Studie mit einem Patientenkollektiv von 377 Patienten das Codman-Ventil mit einem konventionellen nicht verstellbaren Differentialdruckventil. Die 2-Jahres-Ventilüberlebenszeit betrug für das Codman-Ventil 68 % (Pollack et al., 1999). Zemack et al. beschrieben eine totale Shuntüberlebenszeit nach einem Jahr von 68 %, nach 3 Jahren von 65,8 % und nach 5 Jahren von 53,1 % (Zemack und Romner, 2000). Eine höhere totale Shuntüberlebenszeit wurde bei einer retrospektiven Studie mit 231 Normaldruck- Hydrozephalus-Patienten angegeben. Hier lag die totale 3-Jahres-Shuntüberlebenszeit bei 83,7 %. Die totale 5-Jahres-Überlebenszeit betrug für die

Gruppe des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus 76,5 % und für die Gruppe des sekundären Normaldruckhydrozephalus 73,7 % (Zemack und Romner, 2008).

Überdrainage

Die Überdrainage erwies sich auch in anderen Studien als eine der Hauptursachen für die Komplikationen der Shunttherapie (Drake et al., 1998; Kiefer et al., 2000). Allerdings gehen die Angaben in der Literatur zur Inzidenz der Überdrainage nach der Implantation von konventionellen Differentialdruckventilen zum Teil weit auseinander und reichen von 0,6-70 % (Boon et al., 1998; Di Rocco et al., 1994; Pollack et al., 1999; Ringel et al., 2005; Zemack und Romner, 2000). Um diese Komplikation zu vermeiden, wurden gravitationsgesteuerte Ventile entwickelt (Miethke und Affeld, 1994). Die Annahme der diesbezüglich besseren Funktionsfähigkeit dieses Ventiltyps wurde bereits in mehreren Studien bestätigt (Allin et al., 2006; Kiefer et al., 2000; Lemcke et al., 2013; Meier, 2004; Meier et al., 2004).

Es ist anzumerken, dass bei der Durchsicht der internationalen Literatur zur Thematik der Überdrainage keine Einheitlichkeit zur Definition und Einteilung vorliegt. Beispielsweise wird von einer Überdrainage zum Teil nur in Fällen von subduralen Hämatomen (Weiner et al., 1995), subduralen Hygromen (Boon et al., 1998; Zemack und Romner, 2000) oder Schlitzventrikeln (Drake et al., 1998) gesprochen. Auch die Tatsache, dass die Obstruktion des Ventrikelkatheters zumindest teilweise als Folge der Überdrainage zu sehen ist, wird in der Literatur in der Regel nicht berücksichtigt.

Kiefer und Kollegen kamen in einer Arbeit über 51 Patienten mit chronischem Hydrozephalus, welche mit hydrostatischen Ventilen operativ versorgt wurden, zu dem Schluss, dass die modernen gravitationsgesteuerten Ventilkonstruktionen das Risiko der Überdrainage reduzieren können. Die Überdrainagerate lag bei den hydrostatischen Ventilen (35 Miethke Dual-Switch-Ventile, 10 Codman-Ventile mit einem Shuntassistent kombiniert und 6 nicht verstellbare Ventile ebenfalls mit einem Shuntassistent[®] kombiniert) bei 5,8 %. Hier erfolgten keine durch Überdrainage bedingten Revisionen (Kiefer et al., 2000).

Lemcke und Kollegen zeigten in einer pragmatischen, randomisierten, open-label, multizentrischen klinischen Studie (SVASONA), in der erstmalig proGAV-Ventile mit Codman-Ventilen direkt miteinander verglichen wurden, dass durch die Verwendung von Gravitationsventilen (proGAV-Ventile) eine Überdrainage bei durchschnittlich jedem dritten Patienten vermieden werden kann. Hier wurden sowohl die Anpassungen des Ventils durch Erhöhung des Ventilöffnungsdrucks bei Überdrainagesymptomen als auch die überdrainagebedingten Revisionen erfasst. So lag die Überdrainagerate in der Codman-Gruppe bei 40,8 % (29/71 Patienten) und in der proGAV-Gruppe bei 6,75 % (5/74 Patienten). Im Vergleich zu 15,7 % (18/115 Patienten) in unserer Studie betragen hier die überdrainagebedingten Revisionen in der Codman-Gruppe einen vergleichbaren Wert von 22,5 % (16/71 Patienten) (Lemcke et al., 2013). Im Gegensatz zu den Studien von Lemcke et al. erfassten wir ausschließlich die Operationsrate und nicht die durch Überdrainage bedingten Ventilanpassungen.

Die vorliegende Arbeit bestätigt ebenfalls, dass das proGAV-Ventil das Risiko der Überdrainage im Vergleich zum herkömmlichen verstellbaren Codman-Ventil statistisch signifikant reduzieren kann. So kann zweifelsfrei festgestellt werden, dass sich heutzutage die Verwendung von vor Überdrainage schützenden Systemen die *State-of-the-art*-Therapie des Hydrozephalus darstellt.

Unterdrainage

Auch in Bezug auf die Unterdrainage besteht in der Literatur keine Einheitlichkeit der Definition, was den Vergleich anderer Studien mit eigenen Ergebnissen schwierig macht. So wird die Unterdrainage zuweilen gar nicht als Komplikation erwähnt (Boon et al., 1998) oder mangelhaft in ventilabhängige- oder ventilunabhängige Unterdrainage eingeteilt. Auch wird sie u.a. als „persistierende Ventrikulomegalie“ (Pollack et al., 1999) oder als „Ventilhydrodynamik“ (Hanlo et al., 2003) definiert.

In der Literatur wird diskutiert, ob Unterdrainage bei den gravitationsgesteuerten Ventilen häufiger als bei den herkömmlichen Differentialdruckventilen auftritt (Kaestner et al., 2009; Meier, 2004; Sprung et al., 2005). Allerdings gibt es bisher in der Literatur keinen Konsens.

In einer prospektiven, multizentrischen Studie über ein nicht verstellbares gravitationsgesteuertes Ventil (Dual-Switch-Ventil) mit 128 Patienten zeigten Meier et al. im Vergleich zu unserem Ergebnis (7,14 %) eine leicht niedrigere durch Unterdrainage bedingte Revisionsrate von 5 % (7/128 Patienten). Bei all diesen Patienten erfolgte ein Ventilaustausch mit einem neuen Ventil mit niedrigerem Ventilöffnungsdruck. Eine zufriedenstellende klinische Besserung zeigte sich nur bei 5 dieser Patienten, so dass die Autoren von einer ventilabhängigen Unterdrainagerate von 4 % (5/128 Patienten) ausgingen (Meier et al., 2004).

Sprung et al. untersuchten ebenfalls das Dual-Switch-Ventil bei 202 Patienten. Hier wurde eine durch Unterdrainage bedingte Revisionsrate von 10,4 % (21/202 Patienten) ermittelt. Eine mechanische Unterdrainage wurde bei 6 Patienten beschrieben. Die Ursache der restlichen 15 Revisionen war eine funktionelle Unterdrainage aufgrund von einem zu hoch gewählten Ventilöffnungsdruck. Auch hier erfolgte ein Ventilaustausch mit einem neuen Ventil mit niedrigerem Ventilöffnungsdruck, worunter eine klinische Besserung bei allen diesen Patienten festgestellt werden konnte (Sprung et al., 2005).

Kaestner und Kollegen fanden bei der Therapie mit gravitationsgesteuerten Ventilen ausschließlich bei bettlägerigen Patienten ein erhöhtes Risiko der Unterdrainage und wiesen darauf hin, dass eine Anwendung von gravitationsgesteuerten Ventilen bei solchen Patienten vermieden werden sollte (Kaestner et al., 2009).

In der SVASONA-Studie wurde nach 12 Monaten Follow-up eine sehr geringe Unterdrainagerate bei dem proGAV-Ventil ermittelt (1/74 Patienten). Dagegen beschrieben die Autoren deutlich mehr Unterdrainage bei dem Codman-Ventil (8/71 Patienten). Die Autoren haben allerdings in dieser Studie die Ursache der Unterdrainage (ventilabhängig oder ventilunabhängig) nicht dokumentiert. Auch nicht beschrieben wurde, wie viel von diesen Unterdrainagefällen zu einer Revision führten (Lemcke et al., 2013).

Sprung et al. kamen nach einer prospektiven, multizentrischen Studie mit 144 mit einem proGAV-Ventil versorgten Patienten zu dem Schluss, dass die Unterdrainagerate bei der Anwendung von gravitationsgesteuerten Ventilen anscheinend nicht erhöht ist (Sprung et al., 2010).

In unserer Studie war die Anzahl der durch Unterdrainage bedingten Revisionen in der proGAV-Gruppe (7/98 Patienten) signifikant höher als in der Codman-Gruppe (1/115

Patienten). Von diesen 7 Fällen in der proGAV-Gruppe war bei 6 Patienten eine „Ventildysfunktion ohne erkennbaren Grund“ die Ursache der Unterdrainage. Es ist anzunehmen, dass es sich hier um eine funktionale Unterdrainage, d.h. ein relativ erhöhter intraabdomineller Druck oder am wahrscheinlichsten ein zu hoch gewählter Öffnungsdruck der Gravitationseinheit, handelte. Die Bestimmung des individuell richtigen Öffnungsdruckes der Gravitationseinheit stellt sich als Herausforderung für die erfolgreiche Behandlung des Hydrozephalus dar. Aus diesem Grund stellen wir uns die Frage, ob die Implantation eines verstellbaren Shuntassistent[®] (proSA[®]) und somit die Möglichkeit eines nicht invasiven Herunterstellens des Öffnungsdruckes der Gravitationseinheit diese durch funktionale Unterdrainage bedingte Revision verhindern kann. Dieser Frage sollte in nachfolgenden Studien nachgegangen werden.

Infektionsrate

Die Infektionsrate in unserem Patientenkollektiv war unter Berücksichtigung aller 383 Eingriffe mit 4,17 % niedrig. Bezogen auf die Infektionsrate nach den 98 Erstimplantationen eines proGAV-Ventils lag unsere Rate (3,06 %) unter der in der Literatur beschriebenen. So ermittelten Meier und Kollegen eine Infektionsrate für hydrostatische Ventile (Dual-Switch-Ventil) von 5 % (Meier et al., 2004). Sprung et al. veröffentlichten in einer Studie mit 202 Patienten eine Infektionsrate für denselben Ventiltyp von 7,9 % (Sprung et al., 2005). Dieselben Autoren beschrieben 5 Jahre später in einer prospektiven, multizentrischen Studie mit dem proGAV-Ventil eine Infektionsrate von 6,3 % (Sprung et al., 2010).

Wesentlich häufiger als in der proGAV-Gruppe war in unserer Studie die Infektionsrate in der Codman-Gruppe. Hier traten 7 Infektionen nach den 115 Erstimplantationen auf (6,1 %). Allerdings muss man bei der Bewertung dieses Unterschiedes berücksichtigen, dass 4 von diesen 7 Patienten zuvor über einen längeren Zeitraum eine externe Ventrikel-drainage hatten und somit für eine Infektion prädisponiert waren.

Die Infektionsrate für das Codman-Ventil lag trotzdem noch unter der in der Literatur beschriebenen Rate. Zemack und Kollegen ermittelten in einer retrospektiven Studie mit 583 Patienten eine Infektionsrate von 9,6 % (Zemack und Romner, 2000) und Ringel et al. eine Infektionsrate von 11,3 % für das Codman-Ventil (Ringel et al., 2005).

4.2 Kohorte der Kinder

Im untersuchten Kinderkollektiv wurden 31 Kinder mit einem proGAV-Ventil und 29 Kinder mit einem Codman-Ventil erstmalig versorgt. Die Kinder der proGAV-Gruppe waren deutlich jünger als die der Codman-Gruppe (proGAV: 1,67 Jahre im Durchschnitt, Range: 0-13 Jahre; Codman: 2,48 Jahre im Durchschnitt, Range: 0-16 Jahre). Das Follow-up bei der Codman-Gruppe war, wie bei den Erwachsenen, deutlich länger als bei der proGAV-Gruppe (Codman: 1498,68 Tage im Durchschnitt, Range 269-2946 Tage; proGAV: 998,19 Tage im Durchschnitt, Range 114-1908 Tage). Die häufigste Anwendung beider Ventile erfolgte zur Behandlung des durch Spina bifida verursachten Hydrozephalus (proGAV: n = 7/31 und Codman: n = 10/29).

Bei den vorbehandelten Kindern erhielten 4 Kinder ein Codman-Ventil und 16 Kinder ein proGAV-Ventil im Rahmen einer Ventilrevision. Aufgrund der geringen Patientenzahl wurden hier, wie bei den Erwachsenen, die vorbehandelten Patienten auf die Fragestellungen unserer Studie hin nicht analysiert.

Bei den erstmalig mit einem Shuntsystem versorgten Kindern konnten folgende Haupterkenntnisse gewonnen werden:

- Die totale Erstrevisionsrate lag in der proGAV-Gruppe bei 48,4 % (n = 15/31 Kinder) und in der Codman-Gruppe bei 62,1 % (n = 18/29 Kinder). Somit war die totale Erstrevisionsrate mit einem p-Wert von 0,3121 in der proGAV-Gruppe nicht statistisch signifikant niedriger als in der Codman-Gruppe. Allerdings mit einem erkennbaren Trend zu einer niedrigeren Revisionsrate in der proGAV-Gruppe.
- Insgesamt betrachtet war die totale Shuntüberlebenszeit des proGAV-Systems dem Codman-System statistisch nicht überlegen. Die totale Shuntüberlebenszeit nach einem Jahr Follow-up war in der proGAV-Gruppe leicht niedriger als in der Codman-Gruppe (proGAV-System: 60,83 %; Codman-System: 79,3 %). Die 3-Jahres-Shuntüberlebenszeit lag bei beiden Ventiltypen im gleichen Bereich (proGAV: 45,37 %; Codman: 43,67 %). Nach 5 Jahren waren 45,37 % der proGAV-Systeme revisionsfrei, im Vergleich zu 15,9 % der Codman-Systeme.

- Bei der reinen Ventilüberlebenszeit zeigt sich für das proGAV-Ventil ein tendenziell besseres Ergebnis als für das Codman-Ventil. Jedoch konnte hier kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (p-Wert = 0,1664). Die 1-Jahres-Ventilüberlebenszeit betrug 91,7 % für das proGAV-Ventil und 86 % für das Codman-Ventil. Die 3-Jahres-Ventilüberlebenszeit lag beim proGAV-Ventil bei 76,96 % und beim Codman-Ventil bei 65,70 %. Die 5-Jahres-Ventilüberlebenszeit betrug für die proGAV-Gruppe 76,96 % und für die Codman-Gruppe 23,9 %.
- Die durch Überdrainage bedingten Ventilrevisionen waren mit einem p-Wert von 0,0017 in der proGAV-Gruppe statistisch signifikant niedriger (proGAV: 0/31 Kinder; Codman: 8/29 Kinder). Die durch Unterdrainage bedingten Ventilrevisionen lagen bei beiden Gruppen im gleichen Bereich (proGAV: 12,9 %; Codman: 13,8 %).
- Die Rate an Wundheilungsstörungen in der proGAV-Gruppe war deutlich höher (16,1 %) als die Rate in der Codman-Gruppe (3,4 %). Jedoch konnte hier kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (p-Wert = 0,1962).
- Bei der Betrachtung der Gesamtrevisionszahl, d.h. alle in der Beobachtungszeit nachfolgenden Revisionen, bleiben diese Verhältnismäßigkeiten bestehen.
- Die Infektionsrate in unserem Kinderkollektiv war unter Berücksichtigung aller 159 Eingriffe mit 2,5 % extrem niedrig. Die 4 Infektionsfälle traten ausschließlich bei den erstmalig mit einem proGAV-Ventil versorgten Kindern auf, aber 3 von 4 Kinder erlitten die Infektion nach einer nachfolgenden Revision.

Es ließ sich nach Durchsicht der Literatur keine mit unserer Untersuchung vergleichbare Studie finden, in der bei pädiatrischen Patienten die zwei für unsere Arbeit relevanten Ventile direkt miteinander verglichen wurden. Allerdings gibt es in der Literatur einige Studien zu dem proGAV-System (Gebert et al., 2013; Rohde et al., 2009; Thomale et al., 2013) sowie zu dem Codman-System (Arnell et al., 2006; Mangano et al., 2005; McGirt et al., 2007; Pollack et al., 1999; Reinprecht et al., 1997; Rohde et al., 1998; Yamashita et al., 1999; Zemack et al., 2003; Zemack und Romner, 2000)

Totale Erstrevisionsrate (ventilabhängige und ventilunabhängige Revisionen zusammengefasst)

Die eigenen Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Ventilen bezüglich der totalen Erstrevisionsrate. Allerdings war ein klarer Trend zu einer besseren totalen Erstrevisionsrate in der proGAV-Gruppe zu erkennen.

Im Vergleich mit anderen Untersuchungen zu den einzelnen Ventilen lag die eigene totale Erstrevisionsrate für das proGAV-Ventil mit 48,4 % deutlich höher. Rohde et al. verwendeten das proGAV-Ventil bei 53 Kindern und ermittelten eine totale Erstrevisionsrate von 20,75 % (13/53 Patienten) mit einem Minimum-Follow-up von 6 Monaten (Rohde et al., 2009). Die meisten Revisionen (n = 11) waren hier ventilunabhängig (4 Infektionen, 2 Ventrikelkatheterfehllagen, 2 Ventrikelkatheterobstruktionen und 3 Bauchkatheterentfernungen). Im Unterschied dazu fanden wir vermehrt Wundheilungsstörungen (5/31 Kinder). Erwähnenswert ist, dass die Kinder dieser Kohorte mit einem Altersdurchschnitt von 7,3 Jahren deutlich älter waren als die Kinder unserer Studie (1,67 Jahre). Dieser Altersunterschied erklärt mit großer Wahrscheinlichkeit die höhere Erstrevisionsrate unserer Kohorte, da grundsätzlich Kleinkinder aufgrund der hohen Wachstumsdynamik von Gehirn und Schädel in den ersten Lebensjahren eine höhere Revisionsrate insbesondere aufgrund von ventilunabhängigen Gründen (wie z.B. Ventrikelkatheterobstruktion) haben.

In einer retrospektiven Studie mit 203 Kindern zeigten Thomale et al. eine Erstrevisionsrate von 36,45 % (74/203 Kinder). Die Revisionsgründe wurden nicht näher dokumentiert (Thomale et al., 2013). Hier waren die Kinder mit einem Altersdurchschnitt von 6,51 Jahren ebenfalls älter als die unserer Kohorte.

Auch für das nicht verstellbare gravitationsgesteuerte Ventil (PaediGAV-Ventil) wurden in der Literatur bessere Ergebnisse hinsichtlich der totalen Erstrevisionsrate gefunden. So fanden Eymann et al. in einer prospektiven Studie mit 56 Kindern eine Erstrevisionsrate von 33 % (Eymann et al., 2007). Ähnliche Angaben ermittelten Haberl et al. in einer prospektiven Studie mit 169 Kindern, hier lag die Erstrevisionsrate bei 36,09 % (Haberl et al., 2009b).

In Bezug auf das Codman-Ventil lag die Erstrevisionsrate im Vergleich zu den Angaben in der Literatur ebenfalls höher. Dies lässt sich wahrscheinlich auf eine deutlich höhere Überdrainagerate in unserer Studie zurückführen (8/29 Kinder). In unserer Klinik wurde bereits beim Auftreten erster Anzeichen einer Überdrainage, wie z.B. zunehmenden Schlitzventrikeln oder einem überproportional auffälligen Kopfumfang, ein Shuntassistent[®] implantiert, während in den anderen Untersuchungen erst beim Auftreten von subduralen Hämatomen, Schlitzventrikeln oder Hygromen eine Ventilrevision stattgefunden hat.

Rohde et al. zeigten für das Codman-Ventil eine totale Erstrevisionsrate von 36,67 % (22/60 Kinder). Hier wurden die einzelnen Revisionsursachen nach einer Shuntimplantation nicht näher beschrieben. Allerdings lag der Anteil der ventilunabhängigen Revisionen bei den gesamten Revisionen bei 90,3 %. Bei allen Überdrainagefällen (13 Überdrainage-Syndrome, 2 Schlitzventrikel und ein Hygrom) erfolgte eine Erhöhung des Ventilöffnungsdruckes. Eine Ventilrevision aufgrund von mangelhafter klinischer Besserung der Überdrainage war jedoch ausschließlich bei einem Kind erforderlich (Rohde et al., 1998).

Mangano et al. verglichen in einer retrospektiven Studie mit 189 Kindern das Codman-Ventil mit einem konventionellen nicht verstellbaren Differentialdruckventil. Die Erstrevisionsrate lag bei dem Codman-Ventil bei 35 % (35/100 Patienten) und bei dem konventionellen Differentialdruckventil bei 20,2 % (18/89 Patienten) (Mangano et al., 2005).

Arnell et al. zeigten in einer 7-jährigen prospektiven Arbeit mit Codman-Ventilen an 122 Kindern mit Hydrozephalus eine totale Erstrevisionsrate von 46 % (56 von 122 Kindern). Die Gründe der Erstrevisionen wurden nicht näher beschrieben. Die Hauptgründe für die Gesamtrevision (97 Revisionen) waren katheterbedingte Komplikationen wie proximale (35 Revisionen) oder distale Obstruktionen (29 Revisionen). Insgesamt traten 21 Shuntinfektionen und eine Wundinfektion auf. 6 Revisionen waren ventilabhängig (Arnell et al., 2006).

Totale Shunt- und Ventilüberlebenszeit

In der Analyse der totalen Shunt- und Ventilüberlebenszeit ergaben sich in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede der beiden untersuchten Systeme. Die totale Shunt- und Ventilüberlebenszeit für das proGAV-Ventil erwiesen sich im Vergleich zu bisherigen Untersuchungen als kürzer. Thomale et al. veröffentlichten in einer retrospektiven Studie mit 203 Kindern eine Shuntüberlebenszeit nach einem Jahr von 74,6 % und nach 2 Jahren von 65,7 %. Die 1-Jahres-Ventilüberlebenszeit betrug hier 87,2 % und die 2-Jahres-Ventilüberlebenszeit 85,2 % (Thomale et al., 2013).

Mit Blick auf den möglichen Nutzen der Verstellbarkeit eines gravitationsgesteuerten Ventils für die Vermeidung von Revisionen sind wir in der Lage, die aktuellen Daten mit Studien über das nicht verstellbare paedigAV-Ventil zu vergleichen. Die von uns ermittelte Ventilüberlebenszeit ist deutlich höher als die in der Literatur für das paedigAV-Ventil beschriebene. Obwohl Haberl et al. in einer prospektiven Studie mit 169 Kindern eine bessere 1-Jahres-Shuntüberlebenszeit von 72,6 % fanden (im Vergleich zu 60,83 % in der eigenen Arbeit), war die Ventilüberlebenszeit nach einem Jahr mit 79,2 % deutlich niedriger als die Ventilüberlebenszeit in unserer Kohorte mit 91,7 % (Haberl et al., 2009a).

Bisher gibt es für das Codman-Ventil wenige Untersuchungen zur totalen Shunt- und Ventilüberlebenszeit bei Kindern, so dass es sich als schwierig erwies, die eigenen Ergebnisse mit denen der Literatur zu vergleichen. Zemack et al. fanden in einer retrospektiven Arbeit mit 158 Kindern im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen folgendes: Die 1-Jahres-Shuntüberlebenszeit war mit 60,5 % schlechter als unsere 1-Jahres-Shuntüberlebenszeit von 79,3%; die 3-Jahres-Shuntüberlebenszeit von 43,9 % war mit unserem Ergebnis (43,67 %) vergleichbar. Die Ventilüberlebenszeit wurde in dieser Arbeit nicht dokumentiert (Zemack et al., 2003). McGirt et al. ermittelten in einer retrospektiven Studie mit 279 Kindern, in der verstellbare Differentialdruckventile (Codman- und Strata-Ventil) mit nicht verstellbaren Differentialdruckventilen (PS Medical Delta) verglichen wurden, eine unseren Ergebnissen ähnliche Shuntüberlebenszeit. Nach 2 Jahren waren 65 % aller verstellbaren Ventile revisionsfrei gegenüber 54 % bei der Gruppe der nicht verstellbaren Ventile (McGirt et al., 2007).

In einer bekannten prospektiven, randomisierten und multizentrischen Studie mit 344 Kindern über 3 unterschiedliche Shuntsysteme (konventionelles, nicht verstellbares Differentialdruckventil; Antisiphonregulationsventil (Delta-Ventil) und flussgesteuertes Ventil (Orbis-Sigma-Ventil)) zeigten sich insgesamt vergleichbare Größenordnungen der Shuntüberlebenszeit zu unserem Kollektiv: eine 1-Jahres-Shuntüberlebenszeit von 61 % und eine 2-Jahres-Shuntüberlebenszeit von 47 %. Ein signifikanter Unterschied zwischen diesen 3 Shuntsystemen konnte nicht gefunden werden (Drake et al., 1998). Die Hauptgründe für eine Revision waren in dieser Arbeit die Shuntobstruktionen (108/150), gefolgt von Infektionen (28/150) und Überdrainage (12/150).

Überdrainage

Der Vergleich eigener Ergebnisse mit denen der Literatur war aufgrund der uneinheitlichen Definition der Überdrainage schwierig (s. S. 67).

Die vorliegende Arbeit zeigte bei den pädiatrischen Patienten, dass das proGAV-Ventil das Risiko der überdrainagebedingten Revision im Vergleich zum herkömmlichen verstellbaren Codman-Ventil statistisch signifikant reduzieren kann. In der proGAV-Gruppe war nach der Erstimplantation keine überdrainagebedingte Shuntrevision notwendig, während in der Codman-Gruppe bei 8/29 Kinder aufgrund von Überdrainage ein Shuntassistent[®] implantiert wurde. Die ersten Ergebnisse zu dem proGAV-Ventil in einer Studie von 2009 über 53 Kinder lieferte auch eine sehr geringe überdrainagebedingte Revisionsrate von 1,89 % (1/53 Kinder) (Rohde et al., 2009). Eymann et al. fanden nach Implantationen von 56 paediGAV-Ventilen eine überdrainagebedingte Revisionsrate von 3,6 % (Eymann et al., 2007). Haberl et al. ermittelten in einer prospektiven Arbeit über 169 mit paedi-GAV-Ventilen versorgte Kinder eine Überdrainagerate von 4,7 % (Haberl et al., 2009b).

Die im Verlauf unserer Studie notwendigen überdrainagebedingten Revisionen in der Codman-Gruppe waren mit 27,6 % im Vergleich zu den Angaben der Literatur deutlich höher. Rohde et al. veröffentlichten 2009 in einer Studie über 60 mit Codman-Ventil versorgten Kinder eine durch Überdrainage bedingte Shuntrevisionrate von 0 %. Zeichen einer Überdrainage wurden hier bei 16 Kindern (26,6 %) festgestellt. Allerdings

erfolgte im Gegensatz zu unserer Klinik ein Verstellen des Ventilöffnungsdruckes anstelle der Implantation einer Gravitationseinheit. Hierdurch konnte eine Verbesserung des klinischen Bildes bei 14 Kindern erzielt werden (Rohde et al., 2009). Daraus ergibt sich, dass auch in der Kohorte von Rohde et al. bei etwa 25 % der Kinder mit einem Codman-Ventil in den ersten Jahren bereits eine Überdrainage auftrat.

Zemack et al. ermittelten in einer retrospektiven Studie mit 158 Kindern ebenfalls eine überdrainagebedingte Revisionsrate für das Codman-Ventil von 0 %. Auch hier erfolgte bei allen Überdrainage-Fällen eine Justierung des Ventilöffnungsdruckes (119/202 Justierungen). Eine klinische Besserung konnte bei 77 Fällen (71,3 %) festgestellt werden. Leider wurde der Prozentsatz der Kinder, die aufgrund von Überdrainage eine Ventilverstellung erhielten, nicht angegeben. (Zemack et al., 2003).

Wundheilungsstörung

In unserer Studie war die Wundheilungsstörrungsrate in der proGAV-Gruppe deutlich höher (16,1 %) als die der Codman-Gruppe (3,4 %). Jedoch konnte hier kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Eine erhöhte Wundheilungsstörrungsrate nach Einsatz von proGAV-Ventilen wurde in der Literatur bisher nicht dokumentiert. Rohde et al. fanden bei 53 mit proGAV-Ventilen versorgten Kindern keine Wundheilungsstörrung. Hier war der Altersdurchschnitt mit 7,3 Jahren höher als in unserer Studie (Rohde et al., 2009). Haberl und Kollegen ermittelten ebenfalls eine Wundheilungsstörrungsrate von 0 % bei 169 mit paediGAV-Ventilen versorgten Kindern. Thomale und Mitarbeiter berichteten von 2 Wundheilungsstörrungen bei 203 mit proGAV-Ventilen versorgten Kindern. Das Alter der beiden Kinder wurde nicht angegeben. Allerdings litten diese Kinder unter einer erheblichen Makrozephalie, und die Wundheilungsstörrung wurde auf die erhöhte Hautspannung zurückgeführt.

Diese Untersuchungsergebnisse in der vorliegenden Arbeit könnten eine Folge der sogenannten chirurgischen Lernkurve, die vor allem den Operateur A betrifft, sein. Bei der Einführung des proGAV-Ventils war Operateur A, im Gegensatz zu Operateur B, mit dieser neuen operativen Technik nicht vertraut. Eine Abnahme von Komplikationen mit wachsender Erfahrung der Operateure ist zu erwarten. 3 der 5 Wundheilungsstörrungen traten bei von Operateur A versorgten Patienten auf und waren wahrscheinlich in

einer ungünstigen Schnittführung begründet. Bei dem Operateur B traten 2 der 5 Wundheilungsstörungen auf.

Infektionen

Die Infektionsrate in unserem Kinderkollektiv lag unter Berücksichtigung aller 159 Eingriffe mit 2,5 % (4 Fälle) unter der in der Literatur beschriebenen Rate. Alle 4 Fälle in unserer Studie traten in der proGAV-Gruppe auf. Hier waren 3 Kinder jünger als 6 Monate. Bezogen auf die Infektionsrate nach den 31 Erstimplantationen eines proGAV-Ventils lag unsere Rate (3,2 %) ebenfalls unter der in der Literatur beschriebenen. Rohde et al. ermittelten in einer ersten Studie über das proGAV-Ventil bei pädiatrischen Patienten eine Infektionsrate von 7,5 % (Rohde et al., 2009). Thomale und Kollegen berichteten für das proGAV-Ventil über eine Infektionsrate von 4,6 % (Thomale et al., 2013). Haberl et al. fanden für das paedigAV-Ventil eine Infektionsrate von 6,5 % (Haberl et al., 2009a).

Für das Codman-Ventil lag unsere Infektionsrate bei 0 %. Yamashita et al. fanden für das Codman-Ventil ebenfalls eine niedrige Infektionsrate von 1,78 % (3/168 Patienten) (Yamashita et al., 1999). Zemack und Kollegen veröffentlichten eine Infektionsrate von 10,9 % (Zemack et al., 2003). Warf et al. beschrieben eine Infektionsrate für das Codman-Ventil von 11 % und für ein indisches Ventil (Chhabra-Ventil) von 9,3 % (Warf, 2005). McGirt et al. fanden 6 Infektionen (8 %) nach 76 Implantationen eines verstellbaren Differentialdruckventils (Codman-Ventil und Strata-Ventil) und 12 Infektionen (6 %) nach 203 Implantationen eines nicht verstellbaren Differentialdruckventil

4.3 Methodische Limitationen

Die vorliegenden Daten unterliegen verschiedenen methodischen Limitationen, welche zu Einschränkungen in den Aussagemöglichkeiten führen. So handelt es sich um eine nicht-interventionelle retrospektive Studie mit zwei Shuntsystemgruppen. Diese Gruppen ergaben sich aus einem Strategiewechsel in unserer Klinik und nicht aus einem Randomisierungsverfahren. Bei der Einführung des neuen Ventilsystems wurde die operative Technik umgestellt. Das hatte zur Folge, dass für dieses neue operative Verfahren sog. Lernkurven gelten. Dieses Problem betraf vor allem den Operateur A, da der Operateur B zum Zeitpunkt des Ventilwechsels in der Klinik bereits mit dem proGAV-Ventil vertraut war. Das erklärt ggf. die höhere Revisionsrate in der proGAV-Gruppe im Vergleich zur Literatur (s. S. 73).

Nicht unerwähnt bleiben darf, dass in der Literatur sowohl eine allgemein einheitliche Klassifikation der Hydrozephalus-Subtypen als auch standardisierte Methoden zur Datenerfassung und Verlaufsbeobachtung der Patienten fehlen. Infolgedessen fiel die Vergleichbarkeit eigener Ergebnisse mit denjenigen anderer Arbeiten schwer. Zudem sind die meisten Studien zur Shunttherapie mit kleiner Patientenzahl und kurzer Beobachtungszeit. Dies trifft für unsere Studie insbesondere in Bezug auf die Patientenzahl für die pädiatrische Kohorte zu.

Eine weitere methodische Limitation ergab sich, wie bereits diskutiert, aus der Diskrepanz bezüglich der Definition sowohl für Überdrainage als auch für Unterdrainage sowie die uneinheitliche Einteilung der Komplikationen nach der Shunttherapie.

Aufgrund des gewählten Studiendesigns kann diese retrospektive Arbeit keine Evidenz im Sinne von Klasse I Daten liefern, sondern gibt nur Hinweise auf Stärken und Schwächen der beiden Systeme insbesondere in Bezug auf das Vermeiden von Überdrainage durch die Verwendung einer Gravitationseinheit.

5. Zusammenfassung

Auch wenn die Entwicklung von Ventilsystemen in den 50er-Jahren die Behandlung des Hydrozephalus revolutionierte und die Shuntoperation aus chirurgischer Sicht einen eher einfachen Eingriff darstellt, weist die Shunttherapie immer noch eine sehr hohe Komplikationsrate auf.

Um die Komplikationsrate zu senken, erfolgte im Jahr 2008 ein Shuntsystemwechsel in der Klinik für Neurochirurgie der Uniklinik Tübingen. Hier wurde das bis dato verwendete verstellbare Codman-Hakim[®]-Ventil (Codman-Ventil) durch das modernere Miethke proGAV[®]-Ventil (proGAV-Ventil) abgelöst. Ziel dieser Studie war es, diese zwei verstellbaren Shuntventileinheiten und Konstruktionsprinzipien im Hinblick auf ihre unmittelbaren und sekundären Erfolgs- und Komplikationsraten zu beurteilen, um auf wissenschaftlicher Basis sicherzustellen, dass der Shuntsystemwechsel Vorteile und keine Nachteile für die behandelten Patienten mit sich brachte.

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von 322 Patienten (242 Erwachsene und 80 Kinder) retrospektiv analysiert. Bei diesen Patienten wurde im Zeitraum von 01/2006 bis 02/2011 aufgrund eines Hydrozephalus unterschiedlicher Genese ein ventrikuloperitoneales oder ventrikuloatriales Shuntsystem erstmalig (213 Erwachsene, 60 Kinder) oder im Rahmen einer Ventilrevision (29 Erwachsene, 20 Kinder) in der Klinik für Neurochirurgie der Uniklinik Tübingen implantiert.

Im untersuchten Erwachsenenkollektiv wurden erstmalig 115 Patienten mit einem Codman-Ventil und 98 Patienten mit einem proGAV-Ventil versorgt. Es bestand hier kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Durchschnittsalters (Codman: 60,9 Jahre; proGAV: 60,7 Jahre). Das durchschnittliche Follow-up bei der Codman-Gruppe war deutlich länger als bei der proGAV-Gruppe (Codman: 801,52 Tage; proGAV: 623,88 Tage). Die häufigste Anwendung beider Ventile erfolgte zur Behandlung eines Normaldruckhydrozephalus (Codman: n = 45/115; proGAV: n = 47/98). In der proGAV-Gruppe waren statistisch signifikant weniger Erstrevisionen notwendig. Die totale Shuntüberlebenszeit des proGAV-Systems war dem Codman-System statistisch nicht überlegen, allerdings bestand ein klar erkennbarer Trend zu einer längeren Überlebenszeit. Während die totale Shuntüberlebenszeit nach einem Jahr

Follow-up ungefähr gleich war (proGAV-System: 74 %; Codman-System: 68 %), zeigte sich nach 3 Jahren ein Vorteil für das proGAV-System (proGAV-System: 73 %; Codman-System: 53 %). Die reine Ventilüberlebenszeit zeigte ebenfalls für das proGAV-Ventil nach 5 Jahren ein tendenziell besseres Ergebnis (proGAV-Ventil: 88 %; Codman-Ventil: 78 %). In der proGAV-Gruppe wurden statistisch signifikant weniger überdrainagebedingte Revisionen durchgeführt. Die Infektionsrate war unter Berücksichtigung aller Eingriffe mit 0,04 % extrem niedrig.

Im untersuchten Kinderkollektiv wurden erstmalig 31 Kinder mit einem proGAV-Ventil und 29 Kinder mit einem Codman-Ventil versorgt. Die Kinder der proGAV-Gruppe waren im Durchschnitt deutlich jünger als die der Codman-Gruppe (proGAV: 1,67 Jahre; Codman: 2,48 Jahre). Das Follow-up bei der Codman-Gruppe war, wie bei den Erwachsenen, deutlich länger als bei der proGAV-Gruppe (Codman: 1498,68 Tage im Durchschnitt; proGAV: 998,19 Tage im Durchschnitt). Die häufigste Anwendung beider Ventile erfolgte zur Behandlung des durch Spina bifida verursachten Hydrozephalus (proGAV: n = 7/31; Codman: n = 10/29). Die totale Erstrevisionsrate in den beiden Gruppen wies keinen statistisch signifikanten Unterschied auf. Die totale Shuntüberlebenszeit und die Ventilüberlebenszeit des proGAV-Systems waren dem Codman-System statistisch nicht überlegen, der Trend zu besseren Überlebenszeiten war erkennbar, aber nicht so deutlich wie im Kollektiv der Erwachsenen. Auch bei dem Kinderkollektiv konnten statistisch signifikant weniger überdrainagebedingte Revisionen in der proGAV-Gruppe festgestellt werden (proGAV: 0/31 Kinder; Codman: 8/29 Kinder). Hierbei beobachteten wir eine Tendenz zu vermehrten Wundheilungsstörungen in der proGAV-Gruppe. Die Infektionsrate war unter Berücksichtigung aller Eingriffe mit 0,025 %, wie bei den Erwachsenen, extrem niedrig.

Die Doktorarbeit konnte somit nachweisen, dass das Ziel des Wechsels von einem Ventilsystem auf das andere, um vor allem die überdrainagebedingte Komplikationsrate zu senken, ohne dadurch Nachteile in Kauf nehmen zu müssen, erreicht wurde. Das proGAV-System zeigte sich dem Codman-System insgesamt überlegen und auch die totale Shunt- und Ventilüberlebenszeiten waren bei dem proGAV-System günstiger. Die weniger deutlichen Unterschiede bei der totalen Shuntüberlebenszeit im Kinderkollektiv sind neben der geringeren Fallzahl auch dem insgesamt komplikationsträchtigeren Kollektiv geschuldet.

6. Literaturverzeichnis

- Abhaya V. Kulkarni, James M. Drake, und Maria Lamberti-Pasculli (2001). Cerebrospinal fluid shunt infection: a prospective study of risk factors. *Journal of Neurosurgery* 94, 195-201.
- Albright, A.L., ed. (2015). *Principles and practice of pediatric neurosurgery*, 3. ed. edn (New York ; Stuttgart [u.a.]: Thieme).
- Allin, D.M., Czosnyka, Z.H., Czosnyka, M., Richards, H.K., und Pickard, J.D. (2006). In vitro hydrodynamic properties of the Miethke ProGAV hydrocephalus shunt. *Cerebrospinal Fluid Res* 3, 9.
- Arnell, K., Eriksson, E., und Olsen, L. (2006). The programmable adult Codman Hakim valve is useful even in very small children with hydrocephalus. A 7-year retrospective study with special focus on cost/benefit analysis. *Eur J Pediatr Surg* 16, 1-7.
- Aschoff, A., Kremer, P., Benesch, C., Fruh, K., Klank, A., und Kunze, S. (1995). Overdrainage and shunt technology. *Child's Nerv Syst* 11, 193-202.
- Aschoff, A., Kremer, P., Hashemi, B., und Kunze, S. (1999). The scientific history of hydrocephalus and its treatment. *Neurosurgical review* 22, 67-93; discussion 94-65.
- Benjamini, Y., und Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*, 289-300.
- Boon, A.J., Tans, J.T., Delwel, E.J., Egeler-Peerdeman, S.M., Hanlo, P.W., Wurzer, H.A., Avezaat, C.J., de Jong, D.A., Gooskens, R.H., und Hermans, J. (1998). Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study: randomized comparison of low-and medium-pressure shunts. *Journal of neurosurgery* 88, 490-495.
- Brandt, T., ed. (2003). *Neurological disorders : course and treatment*, 2. ed. edn (Amsterdam [u.a.]: Academic Press).
- Dandy, W.E., und Blackfan, K.D. (1913). An experimental and clinical study of internal hydrocephalus. *Journal of the American Medical Association* 61, 2216-2217.
- Di Rocco, C., Marchese, E., und Velardi, F. (1994). A survey of the first complication of newly implanted CSF shunt devices for the treatment of nontumoral hydrocephalus. *Child's Nerv Syst* 10, 321-327.
- Di Rocco, C., Pettorossi, V.E., Caldarelli, M., Mancinelli, R., und Velardi, F. (1978). Communicating hydrocephalus induced by mechanically increased amplitude of the intraventricular cerebrospinal fluid pressure: Experimental studies. *Experimental Neurology* 59, 40-52.
- Drake, J.M., Kestle, J.R., Milner, R., Cinalli, G., Boop, F., Piatt Jr, J., Haines, S., Schiff, S.J., Cochrane, D.D., und Steinbok, P. (1998). Randomized trial of cerebrospinal fluid shunt valve design in pediatric hydrocephalus. *Neurosurgery* 43, 294-303.
- El Khamlichi, A. (1998). African neurosurgery part I: Historical outline. *Surgical Neurology* 49, 222-227.

- Ertl-Wagner, B. (2007). Hydrozephalus im Kindesalter. In *Pädiatrische Neuroradiologie* (Springer Berlin Heidelberg), pp. 207-222.
- Eymann, R., Steudel, W.-I., und Kiefer, M. (2007). Pediatric gravitational shunts: initial results from a prospective study. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 106, 179-184.
- Freimann, F., Luhdo, M.-L., Rohde, V., Vajkoczy, P., Wolf, S., und Sprung, C. (2014). The Frankfurt horizontal plane as a reference for the implantation of gravitational units: a series of 376 adult patients. *Acta Neurochirurgica* 156, 1351-1356.
- Gebert, A.F., Schulz, M., Haberl, H., und Thomale, U.-W. (2013). Adjustments in gravitational valves for the treatment of childhood hydrocephalus—a retrospective survey. *Child's Nerv Syst* 29, 2019-2025.
- Glocker, H.L. (2009). Das neue hydrostatische, verstellbare Gravitationsventil proGAV (Freie Universität Berlin, Germany).
- Greitz, D. (2004). Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurgical review* 27, 145-165; discussion 166-147.
- Greitz, D. (2007). Paradigm shift in hydrocephalus research in legacy of Dandy's pioneering work: rationale for third ventriculostomy in communicating hydrocephalus. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 23, 487-489.
- Haberl, E.J., Messing-Juenger, M., Schuhmann, M., Eymann, R., Cedzich, C., Fritsch, M.J., Kiefer, M., Van Lindert, E.J., Geyer, C., und Lehner, M. (2009a). Experiences with a gravity-assisted valve in hydrocephalic children: Clinical article. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 4, 288-293.
- Haberl, E.J., Messing-Juenger, M., Schuhmann, M., Eymann, R., Cedzich, C., Fritsch, M.J., Kiefer, M., Van Lindert, E.J., Geyer, C., Lehner, M., *et al.* (2009b). Experiences with a gravity-assisted valve in hydrocephalic children. Clinical article. *Journal of neurosurgery Pediatrics* 4, 289-294.
- Haberl, H., Michael, T., und Thomale, U.-W. (2007). Hydrozephalus. *Pädiatrie up2date* 2, 25-44.
- Hakim, S. (1973). Hydraulic and Mechanical Mis-matching of Valve Shunts Used in the Treatment of Hydrocephalus: the Need for a Servo-valve Shunt. *Developmental Medicine & Child Neurology* 15, 646-653.
- Hanlo, P.W., Cinalli, G., Vandertop, W.P., Faber, J.A., Bøgeskov, L., Børgesen, S.E., Boschert, J., Chumas, P., Eder, H., und Pople, I.K. (2003). Treatment of hydrocephalus determined by the European Orbis Sigma Valve II survey: a multicenter prospective 5-year shunt survival study in children and adults in whom a flow-regulating shunt was used. *Journal of neurosurgery* 99, 52-57.
- Kaestner, S., Kruschat, T., Nitzsche, N., und Deinsberger, W. (2009). Gravitational shunt units may cause under-drainage in bedridden patients. *Acta Neurochir (Wien)* 151, 217-221; discussion 221.
- Kiefer, M. (2012). Therapie des Hydrozephalus. *Radiologe* 52, 833-839.

- Kiefer, M., und Eymann, R. (2010). Gravitational Shunt Complications After a Five-Year Follow-Up. In *Brain Edema XIV*, Z. Czernicki, A. Baethmann, U. Ito, Y. Katayama, T. Kuroiwa, and D. Mendelow, eds. (Springer Vienna), pp. 107-112.
- Kiefer, M., Eymann, R., Mascarós, V., Walter, M., und Steudel, W.I. (2000). Der Stellenwert hydrostatischer Ventile in der Therapie des chronischen Hydrozephalus. *Nervenarzt* 71, 975-986.
- Kiefer, M., und Unterberg, A. (2012). Differenzialdiagnose und Therapie des Normaldruckhydrozephalus. *Dtsch Arztebl* 109, 15-26.
- Korinek, A.-M., Fulla-Oller, L., Boch, A.-L., Golmard, J.-L., Hadiji, B., und Puybasset, L. (2011). Morbidity of ventricular cerebrospinal fluid shunt surgery in adults: an 8-year study. *Neurosurgery* 68, 985-995.
- Lemcke, J., Meier, U., Müller, C., Fritsch, M.J., Kehler, U., Langer, N., Kiefer, M., Eymann, R., Schuhmann, M.U., und Speil, A. (2013). Safety and efficacy of gravitational shunt valves in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: a pragmatic, randomised, open label, multicentre trial (SVASONA). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, jnnp-2012-303936.
- Mangano, F.T., Menendez, J.A., Habrock, T., Narayan, P., Leonard, J.R., Park, T.S., und Smyth, M.D. (2005). Early programmable valve malfunctions in pediatric hydrocephalus. *J Neurosurg* 103, 501-507.
- McGirt, M., Buck, D., II, Sciubba, D., Woodworth, G., Carson, B., Weingart, J., und Jallo, G. (2007). Adjustable vs set-pressure valves decrease the risk of proximal shunt obstruction in the treatment of pediatric hydrocephalus. *Child's Nerv Syst* 23, 289-295.
- Meier, U. (2004). Schwerkraftventile beim idiopathischen Normaldruckhydrozephalus. *Nervenarzt* 75, 577-583.
- Meier, U., Kiefer, M., und Sprung, C. (2004). Evaluation of the Miethke dual- switch valve in patients with normal pressure hydrocephalus. *Surg Neurol* 61, 119-127; discussion 127-118.
- Meier, U., und Lemcke, J. (2006). First clinical experiences in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus with the adjustable gravity valve manufactured by Aesculap (proGAVAesculap®). In *Brain Edema XIII* (Springer), pp. 368-372.
- Meier, U., Lemcke, J., und Al-Zain, F. (2007). Clinical Experience in the Treatment of Idiopathic Normal-pressure Hydrocephalus Using the Programmable Gravity-assisted Valve (ProGAVAesculap). *Neurosurgery Quarterly* 17, 52-55.
- Miethke, C., und Affeld, K. (1994). A new valve for the treatment of hydrocephalus. *Biomed Tech (Berl)* 39, 181-187.
- Moskopp, D., ed. (2015). *Neurochirurgie : Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk ; mit ... 187 Tab, 2. Aufl. edn* (Stuttgart: Schattauer).
- O'Connell, J.E. (1943). The vascular factor in intracranial pressure and the maintenance of the cerebrospinal fluid circulation. *Brain* 66, 204-228.

- Pollack, I.F., Albright, A.L., und Adelson, P.D. (1999). A randomized, controlled study of a programmable shunt valve versus a conventional valve for patients with hydrocephalus. *Neurosurgery* 45, 1399.
- Reinprecht, A., Dietrich, W., Bertalanffy, A., und Czech, T. (1997). The Medos Hakim programmable valve in the treatment of pediatric hydrocephalus. *Child's Nervous System* 13, 588-593.
- Richards, G.D., und Anton, S.C. (1991). Craniofacial configuration and postcranial development of a hydrocephalic child (ca. 2500 B.C.-500 A.D.): with a review of cases and comment on diagnostic criteria. *American journal of physical anthropology* 85, 185-200.
- Ringel, F., Schramm, J., und Meyer, B. (2005). Comparison of programmable shunt valves vs standard valves for communicating hydrocephalus of adults: a retrospective analysis of 407 patients. *Surg Neurol* 63, 36-41; discussion 41.
- Robinson, S. (2012). Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. *Journal of neurosurgery Pediatrics* 9, 242-258.
- Rohde, V., Haberl, E.-J., Ludwig, H., und Thomale, U.-W. (2009). First experiences with an adjustable gravitational valve in childhood hydrocephalus: Clinical article. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 3, 90-93.
- Rohde, V., Mayfrank, L., Ramakers, V.T., und Gilsbach, J. (1998). Four-year experience with the routine use of the programmable Hakim valve in the management of children with hydrocephalus. *Acta neurochirurgica* 140, 1127-1134.
- Schünke, M., Schulte, E., und Schumacher, U., eds. (2012). *Prometheus : LernAtlas der Anatomie* (Stuttgart [u.a.]: Thieme).
- Sprung, C., Miethke, C., Schlosser, H.G., und Brock, M. (2005). The enigma of underdrainage in shunting with hydrostatic valves and possible solutions. In *Intracranial Pressure and Brain Monitoring XII*, W. Poon, M.V. Chan, K.C. Goh, J.K. Lam, S.P. Ng, A. Marmarou, C.J. Avezaat, J. Pickard, M. Czosnyka, P.A. Hutchinson, *et al.*, eds. (Springer Vienna), pp. 229-235.
- Sprung, C., Schlosser, H.-G., Lemcke, J., Meier, U., Messing-Jünger, M., Trost, H.A., Weber, F., Schul, C., Rohde, V., und Ludwig, H.-C. (2010). The adjustable proGAV shunt: a prospective safety and reliability multicenter study. *Neurosurgery* 66, 465-474.
- Thomale, U.-W., Gebert, A.F., Haberl, H., und Schulz, M. (2013). Shunt survival rates by using the adjustable differential pressure valve combined with a gravitational unit (proGAV) in pediatric neurosurgery. *Child's Nerv Syst* 29, 425-431.
- Toma, A.K., Tarnaris, A., Kitchen, N.D., und Watkins, L.D. (2011). Use of the proGAV shunt valve in normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 68, 245-249.
- Trepel, M. (2008). *Neuroanatomie : Struktur und Funktion*, 4., neu bearb. Aufl. edn (München ; Jena: Elsevier, Urban & Fischer).
- Victor, A., Elsässer, A., Hommel, G., und Blettner, M. (2010). Wie bewertet man die p-Wert-Flut. *Deutsches Ärzteblatt* 107, 50-56.

- Warf, B.C. (2005). Comparison of 1-year outcomes for the Chhabra and Codman-Hakim Micro Precision shunt systems in Uganda: a prospective study in 195 children. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 102, 358-362.
- Weiner, H.L., Constantini, S., Cohen, H., und Wisoff, J.H. (1995). Current Treatment of Normal-pressure Hydrocephalus: Comparison of Flow-regulated and Differential-pressure Shunt Valves. *Neurosurgery* 37, 877-884.
- Yamashita, N., Kamiya, K., und Yamada, K. (1999). Experience with a programmable valve shunt system. *J Neurosurg* 91, 26-31.
- Zech, A. (2014). Einfluss der Verstellbarkeit des Öffnungsdrucks auf das Outcome nach Shunttherapie des Hydrocephalus internus mit dem hydrostatischen Gravitationsventil proGAV® (Freie Universität Berlin, Germany).
- Zemack, G., Bellner, J., Siesjo, P., Stromblad, L.G., und Romner, B. (2003). Clinical experience with the use of a shunt with an adjustable valve in children with hydrocephalus. *J Neurosurg* 98, 471-476.
- Zemack, G., und Romner, B. (2000). Seven years of clinical experience with the programmable Codman Hakim valve: a retrospective study of 583 patients. *Journal of neurosurgery* 92, 941-948.
- Zemack, G., und Romner, B. (2001). Do adjustable shunt valves pressure our budget? A retrospective analysis of 541 implanted Codman Hakim programmable valves. *British journal of neurosurgery* 15, 221-227.
- Zemack, G., und Romner, B. (2008). Adjustable valves in normal-pressure hydrocephalus: a retrospective study of 218 patients. *Neurosurgery* 62 Suppl 2, 677-687.

7. Erklärung zum Eigenanteil

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

Die Konzeption der Studie und die retrospektive Datenerhebung erfolgten ausschließlich von mir.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie der Universität Tübingen ebenfalls durch mich.

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

Tübingen, den 24.09.2015

Thayane Fritz

8. Veröffentlichungen

Orale Präsentation

Thayane Fritz, Artemisia Dimostheni, Karin Haas-Lude, Martin U. Schuhmann. Inclusion of Gravity Assisted Units in First Time Pediatric Hydrocephalus Shunts – Influence on Shunt Outcome. 43rd Annual Congress of International Society for Pediatric Neurosurgery, 2013.

9. Danksagung

In erster Linie danke ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Martin Schuhmann, sehr für die Überlassung des Themas, die geduldige und umfangreiche Betreuung, die stete Unterstützung und die immer schnelle Hilfsbereitschaft.

Besonders gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Marcos Tatagiba, für das ermöglichen des Projektes und die Unterstützung.

Ich danke meinem Mann Tobias, der mich in all meinen Plänen in Wort und Tat bestärkt, unterstützt und motiviert.

Ich danke Carola Alefeld für die liebevolle und geduldige Unterstützung beim Gelingen dieses Projektes.

Danke auch an meine Familie und an meine lieben Freunde, die mich während dieser Arbeit begleitet haben.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Thayane Fritz
geb. Ribeiro Valadares

Geburtstag und -ort : 17. Februar 1988 in Belo Horizonte, Brasilien

Familienstand: verheiratet

Sprachen: Portugiesisch (Muttersprache)
Deutsch (fließend)
Englisch (fließend)
Spanisch (gut)

Berufserfahrung

Seit 01.2016 Facharztausbildung in der Gastroenterologie,
Allgemeine Innere Medizin und Geriatrie, Rems-Murr-Klinikum
Winnenden

Praktisches Jahr

06.2015 – 10.2015 Prof. Dr. Kraft, Chirurgische Abteilung, Diakonieklinikum
Stuttgart

03.2015 – 06.2015 Prof. Dr. Greiner, Innere Medizin, Diakonieklinikum Stuttgart

11.2014 – 03.2015 Prof. Lindner, Neurologie, Marienhospital, Stuttgart

Famulaturen

08.2013 – 10.2013 Innere Medizin, Claraspital, Basel, Schweiz

02.2013 – 03.2013 Praxis für Allgemeinmedizin, Neckarsulm

08.2012 – 09.2012 Pneumologie/Lungenheilkunde mit Beatmungsmedizin,
SLK-Lungenklinik Löwenstein

02.2009 – 03.2009 Innere Medizin, Rems-Murr-Klinik Backnang

Zusätzliche berufliche Erfahrung

- 06.2011 – 07.2011 Fortbildung der Klinik für Neurochirurgie im Rahmen des Sommerkurses „ATCHYN“ (*Advanced Techniques for Young Neurosurgeon*), Universitätsklinik Tübingen
- 08.2010 – 12.2010 Nahtkurs sowie Techniken der Wunddrainage, Praktikum, Krankenhaus Unidade de Pronto Atendimento Norte, Belo Horizonte (Brasilien)
- 03.2010 – 06.2010 Untersuchung von Kindern im Alter von 1 bis 2 Jahren (Theorie und Praxis), u. a. von Entwicklung und Wachstum, Pädiatrisches Praktikum, Kindergarten Caminho à Luz, Belo Horizonte (Brasilien)

Hochschulausbildung

- 10.2011 – 01.2016 Studium der Humanmedizin, Eberhard Karls Universität Tübingen
- 11.2015 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note „gut“
- 10.2014 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note „gut“, 85,4 %
- 01.2011 Anrechnung des 1. Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
- 08.2007 – 12.2010 Sieben Semester Humanmedizin, Medizinische Fakultät, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte (Brasilien)

Projekte

- 09.2013 Orale Präsentation beim *43rd Annual Congress of International Society for Pediatric Neurosurgery*, Thema: „Inclusion of Gravity Assisted Units in First Time Pediatric Hydrocephalus Shunts – Influence on Shunt Outcome“. Mainz
- 05.2010 – 10.2010 Mitarbeit in der klinischen Forschung, Thema: „Vereinfachte *Fast-Track*-Rehabilitation nach Laparoskopischer Kolonchirurgie“, Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG (Brasilien)
- 11.2009 Präsentation bei einem akademischen Seminar der Chirurgischen Techniken, Thema: „Wilms-Tumor“, Medizinische Fakultät, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte (Brasilien)
- 09.2009 Präsentation beim *XIX International Congress of Cardiovascular Sciences*, Thema: „Applied Anatomy of the Coronary Circulation“, Rio de Janeiro (Brasilien)

- 11.2008 Wissenschaftliche Arbeit und orale Präsentation beim Nationalen Gesundheitskongress, Thema: „Isn't this Just a Bedtime Snacking or a Modern Life Disorder? – Night Eating Syndrome“, Medizinische Fakultät, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte (Brasilien)
- 06.2008 Präsentation beim *IV Academic Journey of Anatomy*, Thema: Anatomische Anomalien und Embryologie über die Doppelbildung des Penis (*Diphallus*), Medizinische Fakultät, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte (Brasilien)

Schulbildung

- 01.2003 – 12.2005 Sekundarschule, Escola Estadual Governador Milton Campos, Belo Horizonte (Brasilien)
- 01.1996 – 12.2002 Gesamtschule, Escola Estadual Maria de Lourdes de Oliveira, Belo Horizonte (Brasilien)
- 01.1995 – 12.1995 Gesamtschule, Escola Municipal Honorina Rabello, Belo Horizonte (Brasilien)

Sprachkurse

- 05.2013 – 06.2013 Deutschkurs, Eberhard Karls Universität Tübingen
- 03.2011 – 05.2011 Deutsch am Abend C1, Volkshochschule Tübingen
- 01.2011– 02.2011 Deutschkurs, Vivat Lingua, Tübingen
- 01.2008 – 02.2008 Deutsch Sprachunterricht, Anglo-German Institut, Stuttgart
- 03.2007 – 07.2007 Englisch Sprachunterricht, Shane Global Language Centres, Kapstadt (Südafrika)
- 01.2004 – 02.2004 Englisch Sprachunterricht, International Language Schools of Canada, Vancouver (Kanada)

Tübingen, den 12. Juli 2016

Thayane Fritz