

**Aus dem Arbeitsbereich Pädiatrische Neurochirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin**

Dissertation

**Untersuchung eines neuen Ventrikelkatheters zur Minderung der
proximalen Okklusionswahrscheinlichkeit in der Therapie des
Hydrocephalus**

**Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin**

**von Henning Hosch
aus Stuttgart**

Datum der Promotion: 22.09.2017

Inhaltsverzeichnis

1	Abstrakt	6
2	Einleitung	9
2.1	Anatomie und Physiologie	9
2.1.1	Liquor cerebrospinalis	9
2.2	Hydrocephalus	12
2.3	Historischer Überblick	14
2.4	Zerebrale Shuntableitung	16
2.4.1	Operative Shunt-Anlage	17
2.4.2	Aufbau eines Liquorshunts	17
2.4.3	Ventrikelkatheter	18
2.4.4	Shuntventil	19
2.4.5	Distaler Katheter	20
2.4.5	Operative Anlagetechnik eines Ventrikelkatheters	20
2.4.6	Weitere Indikationen zur Implantation eines intrakraniellen Katheters	22
2.4.6.1	Katheterimplantation mit subkutanem Reservoir	22
2.4.6.2	Intrathekale Applikation von Medikamenten	23
2.5	Problematik und Komplikationen von zerebralen Shunts	24
2.5.1	Fehlplatzierung von Shunts	24
2.5.2	Shuntinfektion	25
2.5.3	Überdrainage	25
2.5.4	Unterdrainage	26
2.5.5	Proximale Katheterobstruktion	27
2.6	Ziele und Fragestellung der Dissertation	28
3	Material und Methode	31
3.1	Retrospektive Analyse von histopathologischen Untersuchung	31
3.1.1	Retrospektive Analyse von elektronenmikroskopischen Untersuchungen	32
3.2	In Vitro-Untersuchung und Vergleich zweier neuer	

	Studien-Katheter	32
3.2.1	Technischer Aufbau der Studien-Ventrikelkatheter	33
3.2.1.1	Etablierter Referenz-Katheter	33
3.2.1.2	Der neu entwickelte 4- und 6-Perforationen Katheter	33
3.2.2	Labor-Aufbau	35
3.2.3	Versuchsaufbauten und Fluss über die Zeit	37
3.2.4	Visualisierung des Abflusses	38
3.2.5	Gradeinteilung des sichtbaren Sogs in die Perforationen	39
3.3	Retrospektive Analyse der funktionsfähigen Überlebenszeit des 6- Perforationen-Katheters in vivo	40
4	Ergebnisse	43
4.1	Retrospektive Analyse der histopathologischen Untersuchung	43
4.1.1	Histologie und Immunhistologie	43
4.1.2	Elektronenmikroskopie	45
4.2.	In vitro –Versuche	47
4.2.1	Auswertung der Flussgeschwindigkeiten	47
4.2.1.1	Flussgeschwindigkeiten in Abhängigkeit vom Druck Wassersäule (cmH ₂ O)	48
4.2.2	Fluss Visualisierung	49
4.2.2.1	High-Flow-Aufbau	50
4.2.2.2	Low-Flow-Aufbau	51
4.3	Retrospektive Auswertung der klinischen Anwendung	52
5	Diskussion	54
5.1	Analyse der histologischen Untersuchungen	55
5.2	Katheterdesign	57
5.3	Drainageleistung	59
5.4	Funktioneller Wert der Perforationen	60
5.5	Klinische Anwendung	64
5.6	Abschließende Zusammenfassung	68
6	Literaturverzeichnis	69

7	Eidesstattliche Versicherung	77
8	Lebenslauf	78
9	Publikation	79

Abkürzungen

3D	3 dimensional
Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
CD45	Cluster of Differentiation 45
CD68	Cluster of Differentiation 68
cm	Zentimeter
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CT	Computertomographie
et al.	et altera
Fa.	Firma
g	Gramm
G	Gauge
GFAP	Gliafaserprotein
H ₂ O	Chemische Formel Wasser
HE	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
n.Chr.	nach Christus
NFP	Neurofilament Protein
OP	Operation
P	Perforationen
p-Wert	Signifikanzwert
S-100-P	S-100-Proteine
s	Sekunde
sog.	sogenannt
Tab.	Tabelle

u.a.	unter anderem
VP	ventrikuloperitoneal
VA	ventrikuloatrial
v. Chr.	vor Christus
VLBW	very low birthweight infant
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Abstrakt

Untersuchung eines neuen Ventrikelkatheters zur Minderung der proximalen Okklusionswahrscheinlichkeit in der Therapie des Hydrocephalus

Einleitung: Die Shunt-Ableitung des Liquor cerebrospinalis als Therapie des Hydrozephalus ist eine etablierte neurochirurgische Maßnahme, die noch immer mit einer sehr hohen Komplikationsrate behaftet ist. Die Ursachen der Shunt Dysfunktion sind dabei vielfältig. Eine wesentliche Ursache der Shunt Dysfunktion stellt die proximale Shuntobstruktion dar. Hier führt das intraluminale Einwachsen von Gewebe zum Katheterverschluss und nachfolgend zum Versagen der Drainageleistung des Ventrikelkatheters. Um dies zu vermeiden sollte eine exakte, intraventrikuläre Platzierung aller Perforationen angestrebt werden. Der gängige etablierte Ventrikelkatheter unterschiedlicher Hersteller weist an der Katheterspitze mindestens 16 langstreckig angeordnete Perforationen auf.

Methode: Wir führten in unserer Studie deshalb zunächst eine retrospektive Analyse der histologischen und immunhistologischen Untersuchung von explantierten, okkludierten Ventrikelkathetern im Hinblick auf unterschiedliche Gewebearten, die an einer proximalen Katheterokklusion beteiligt sind, durch. Weiterhin entwickelten wir unter der Annahme, dass eine geringere Anzahl von Perforationen und eine andere Anordnung der Perforationen eine intraparenchymale Fehlplatzierung der Perforationen und damit die Rate an einwachsendem Gewebe minimieren kann, einen neuen Ventrikelkatheter mit nur 4 bzw. 6 Perforationen. Nachfolgend verglichen wir in einem in-vitro-Versuchsaufbau die beiden neu designten Ventrikelkatheter mit nur 4 bzw. 6 Perforationen mit dem bereits etablierten 16-Perforationen-Modell. Es wurden die Flussgeschwindigkeiten der drei Katheter hinsichtlich einer äquivalenten Drainageleistung untersucht und der funktionelle Wert jeder Perforation durch eine Flussvisualisierung analysiert. Anschließend wurden retrospektiv Daten von 55 Patienten analysiert, denen der neu designte Katheter implantiert worden war. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 6 – 37 Monate nachbeobachtet und die Funktionstüchtigkeit der Katheter retrospektiv erfasst.

Ergebnisse: In der histologischen und immunhistologischen Untersuchung zeigte sich, dass verschiedene intra- und extraventrikuläre Gewebetypen an der Katheterobstruktion beteiligt sind und durch aktives Einwachsen nach intraluminal zum Katheterverschluss führen. In unserem in-vitro-Versuchsaufbau zeigte sich die höchste Drainageleistung vor allem an den proximal angeordneten Perforationen und die neu entwickelten Ventrikelkatheter erzielten den gleichen maximalen Grad an Drainageleistung wie der 16-Perforationen-Katheter. Die retrospektive Auswertung der klinischen Daten zeigte eine gute Funktion des neu designten Ventrikelkatheters in vivo. Die notwendige Revisionsrate, insbesondere die Revisionsrate aufgrund einer proximalen Katheterobstruktion, befindet sich in gutem bzw. überlegenem Vergleich mit der in der aktuellen Literatur beschriebenen Revisionsrate.

Schlußfolgerung: Der neu entwickelte 6-Perforationen Katheter könnte durch sein verändertes Design bei gleicher Drainageleistung hinsichtlich des Risikos einer proximalen Katheterobstruktion den etablierten Kathetern überlegen sein.

Analysis of a new ventricular catheter to reduce proximal occlusion rate in treatment of hydrocephalus

Introduction: Neurosurgical placement of ventriculoperitoneal shunt is a common treatment of hydrocephalus; nevertheless shunts are often complicated by malfunction. One major cause of malfunction is proximal catheter obstruction. Growth of tissue inside the catheter leads to blockage of catheter and therefore shunt-failure. To avoid tissue obstruction catheters should be placed accurately with the entire tip located in the cerebrospinal fluid. Common ventricular catheters are designed to have approximately 16 perforation holes at the tip of catheter.

Methods: In our study we first retrospectively performed histological and immunohistological analysis of explanted, occluded ventricular catheters and identified tissues leading to proximal obstruction. Assuming that reducing the amount of perforations could reduce intraparenchymal misplacement of perforations and subsequently reduce intraluminal growth of tissue, we analyzed a newly developed 4- and 6-perforation hole catheter. The new catheters were then compared with the 16-

perforation-hole catheter regarding flow velocity, drainage and functionality of every single perforation hole. We also retrospectively analyzed data of 55 patients, whom the new catheter was implanted. Functional efficiency of catheters was evaluated.

Results: In histological and immunohistological analysis we found multiple intra- and extraventricular types of tissue to actively grow inside the catheters lumen and therefore cause obstruction. In the in vitro comparison of the 4-, 6- and 16-perforation holes catheter major drainage was found at proximal perforation holes and the new catheter set showed same maximum degree of drainage as the 16-perforation-catheter. The retrospective analyses of data of 55 patients, whom the catheter was implanted, showed a good clinical function. Revision rate, in particular caused by proximal catheter obstruction, was in good comparison with revision rates of regular ventricular catheters.

Conclusion: The new 6-perforation catheter could outplay regular ventricular catheters regarding proximal obstruction while offering the same drainage capacity.

2 Einleitung

2.1 Anatomie und Physiologie

2.1.1 Liquor cerebrospinalis

Der Liquor cerebrospinalis ist ein farbloses, zellarmes Ultrafiltrat des Serums, das im gesamten zentralen Nervensystem (ZNS) vorkommt. Er besteht zu über 99% aus Wasser und enthält als wesentliche weitere Bestandteile nur geringe Mengen an Zellen (0/3 – 12/3 Zellen in der Fuchs-Rosenthal-Kammer), Protein (25 – 40 mg/100 ml) und Glucose (40 – 90 mg/100 ml) (1).

Der Liquor wird im Wesentlichen vom Plexus choroideus produziert, der sich in allen vier Ventrikeln befindet. Es werden physiologischerweise ca. 0,3 – 0,4 ml/min Liquor produziert, d.h. ca. 500 ml pro 24 Stunden (2). Liquor ist ein aus den Gefäßen diffundiertes Ultrafiltrat des Serums, das aktiv in den inneren Liquorraum sezerniert wird (1) (3). Bis heute ist nicht vollständig bekannt, welchen Anteil das Ependym, das als dünne Zellschicht den inneren Liquorraum auskleidet, sowie das Interstitium des Hirnparenchyms an der Liquorproduktion hat (4).

Der Liquor ermöglicht durch die schwimmende Lagerung des Gehirns eine Pufferung des empfindlichen Gehirns. Er reduziert dabei das tatsächliche Gewicht des Gehirns von ca. 1400 g auf ein physikalisches Effektivgewicht von ca. 50 g.

Er bietet somit einen wichtigen mechanischen Schutz. Über den kommunizierenden Liquorfluss wird außerdem der intrakranielle Druck reguliert. Daneben besitzt er noch zahlreiche biochemische Funktionen, über die bisher jedoch noch wenig bekannt ist. Bekannt ist, dass zentrale Chemorezeptoren in der Medulla oblongata den Kohlendioxidspiegel im Liquor zur Regulation der Atmung überwachen. Außerdem sind im Liquor Substanzen aktiv an der neuroendokrinen Regulation und an der nicht-synaptischen Signal Transmission beteiligt (5,6) und potentiell schädliche Metabolite werden u.a. über den Liquor aus dem Hirn abtransportiert (1).

Der Liquor durchströmt den sogenannten Liquorraum. Anatomisch unterscheidet man hierbei zwischen dem äußeren und dem inneren Liquorraum.

Als äußerer Liquorraum wird der Subarachnoidalraum bzw. der Intraarachnoidalraum bezeichnet, der einen Spaltraum innerhalb der Arachnoidea darstellt. Der äußere Liquorraum ist entlang der Hirnoberfläche schmal und spaltförmig. An den Stellen, an denen das ZNS aufgrund seiner physiologischen Form weiter von seiner Kapsel (Schädel bzw. Wirbelsäule) entfernt liegt, entstehen größere Hohlräume, die intrakraniell als Zisternen bezeichnet werden. In der Wirbelsäule verteilt sich der Liquor ohne Zisternenbildung um das Rückenmark und wird schlauchförmig von den gleichen Hüllen, wie intrakraniell begrenzt (1).

Der innere Liquorraum setzt sich aus vier unterschiedlich großen intrazerebralen Kammern, den sogenannten Ventrikeln, und zusätzlich dem Canalis centralis des Rückenmarks zusammen.

In diesem inneren Liquorraum zirkuliert - beim Erwachsenen - der Hauptanteil des Liquors. Im Großhirn befinden sich in beiden Hemisphären die Ventriculi laterales (Seitenventrikel), die aus je einem Vorderhorn (Cornu frontale), einem Mittelteil (Atrium, Pars centralis), einem Hinterhorn (Cornu occipitale) und einem Temporalhorn (Cornu temporale) bestehen. Die beiden Seitenventrikel sind über die Foramina Monroi (Foramina interventriculares) mit dem unpaaren, mittelständigem dritten Ventrikel (Ventriculus tertius cerebri) im Zwischenhirn verbunden. Von dort zieht der schmale Aquädukt (Aqueductus mesencephali oder Sylvischer Aquaeduct) zum ebenfalls unpaaren, mittelständigen vierten Ventrikel (Ventriculus quartus cerebri) im Rautenhirn. Hier steht der innere mit dem äußeren Liquorraum durch die zwei seitlich gelegenen Foramina Luschkae (Apertura laterales) und dem Foramen Magendie (Apertura mediana) in Verbindung.

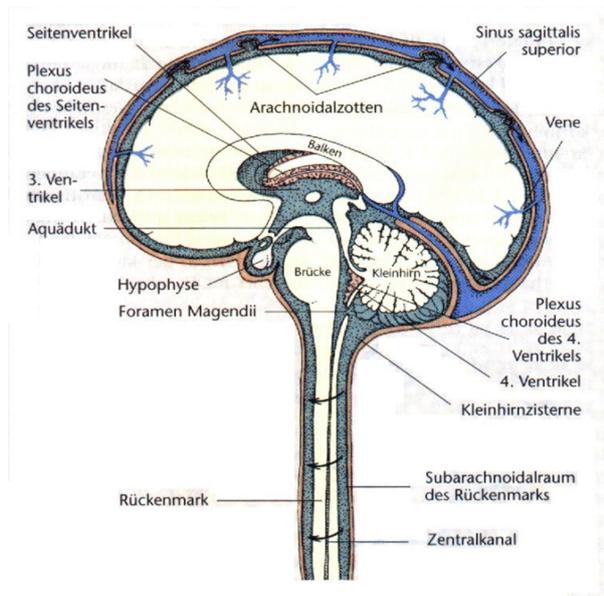


Abb. 1 Schematische Darstellung des äußeren Liquorraumes

Quelle Abb. 1: Sobotta, J.: Atlas der Anatomie des Menschen, Bd Pabst, R., R. Putz (Hrsg.). Urban &Fischer, München – Jena 2003

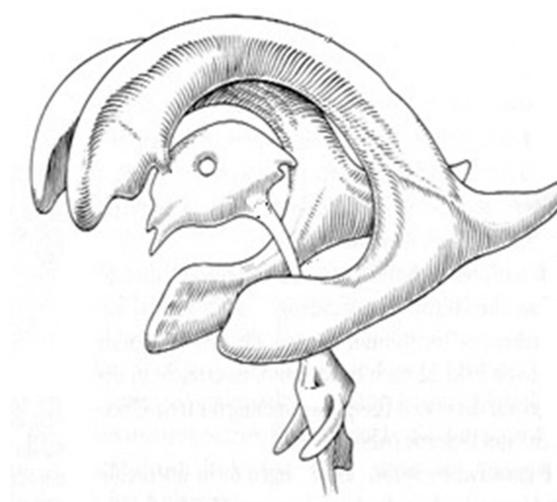


Abb. 2 Ausgußpräparat des inneren Liquorraumes

Quelle Abb. 2: <http://www.kiefer.ws/ventrikelsystem2.gif>

Das Gesamtvolumen des Liquorraumes ist individuell unterschiedlich und beträgt beim Erwachsenen durchschnittlich ca. 150-250 ml wobei beim gesunden Erwachsenen mit normalem Ventrikelsystem ca. 30 ml auf die vier Ventrikel entfallen (7) (2). Das Gesamtvolumen des Liquorraumes des Kindes ist altersabhängig und ändert sich mit dem Wachstum des Gehirns bzw. des Kindes. Absolute Angaben sind daher nicht sinnvoll, in Studien wird daher die Ventrikelweite bzw. das Gesamtvolumen des Liquorraumes in Relation, z.B. zum Gesamtvolumen des Gehirns, gesetzt (8).

Die Richtung des Liquorflusses wird bis heute kontrovers diskutiert. Ein Großteils des Liquors fließt pulsatil über die Seitenventrikel, in den dritten Ventrikel, den Aquädukt und den vierten Ventrikel und schließlich in den Subarachnoidalraum, den äußeren Liquorraum, wo er zum größerem Teil in das Gefäßsystem rückresorbiert wird (1).

Auch die Resorption des Liquors ist bis heute nicht vollständig geklärt (4). Eine Rolle in der Aufnahme und Weiterleitung des Liquors in den venösen Kreislauf spielen die sogenannten Pacchionischen Granulationen. Diese sind zottenförmige Granulationen der Arachnoidea mater, die in die venösen Blutleiter des Hirns reichen. Ob die

Pacchionischen Granulationen auch eine Ventilfunktion besitzen ist noch unklar (4). Darüber hinaus ist inzwischen bekannt, dass der Liquor auch vom Ependym, den Kapillaren der Hirnkonvexität und des Hirnparenchyms aufgenommen wird (1). Im Canalis spinalis wird der Liquor zusätzlich noch über Venen- und Lymphplexus der austretenden Spinalnerven resorbiert (1).

2.2 Der Hydrocephalus

Kommt es nun zu einer gestörten Liquorresorption oder kann der Liquor nicht von den inneren in die äußeren Liquorräume abtransportiert werden, kommt es zu einem Liquoraufstau, der als Hydrocephalus bezeichnet wird (1) (8). Da sich das Gehirn in einer festen, knöchernen Hülle befindet, müssen die Volumina der Kompartimente von ZNS, Blut und Liquor in der Summe konstant sein, um den intrakraniellen Druck konstant zu halten. Kommt es nun in einem dieser Kompartimente zu einer Volumenzunahme, muss dies durch eine Volumenreduktion eines anderen Kompartiments kompensiert werden, dies besagt die sogenannte Monro-Kellie-Doktrin (9). Eine pathologische Zunahme des Liquorvolumens führt daher über eine Steigerung des intrakraniellen Drucks zu einer Perfusionsabnahme und zu einem pathologischen strukturellen Druck auf das Hirngewebe mit entsprechender Symptomatik einer intrakraniellen Druckerhöhung.

Der Hydrocephalus ist somit eine pathologische Akkumulation von Liquor, meist verbunden mit einer Erweiterung des inneren Liquorraumes, auf Kosten von Hirngewebe und Blutvolumen (9).

Der Hydrocephalus stellt eher eine pathologische Entität als eine spezifische Erkrankung dar, denn die Ursachen, das Erscheinungsbild und der Zeitpunkt des Auftretens variieren erheblich.

Der Hydrocephalus ist weniger als eine eigenständige Erkrankung, sondern vielmehr als Symptom bzw. Folge einer Grunderkrankung zu verstehen, wie z.B. einer angeborenen Fehlbildung, einer Blutung, eines Traumas, eines Tumors oder einer Infektion.

Zu Grunde liegt zumeist eine gestörte Balance aus Produktion und Resorption und vor allem der Zirkulation des Liquors (10) (11). Zusätzlich kann aber auch eine verminderte Compliance bei intrakraniellen Druckschwankungen vorliegen, wie zum Beispiel beim sogenannten Normaldruck-Hydrocephalus.

Der Hydrocephalus lässt sich nach vielen unterschiedlichen Kriterien strukturieren. Eine Einteilung erfolgt z.B. nach dem Alter des Patienten, nach dem topographisch anatomischen Auftreten, nach der Akuzität oder der Ursache.

Die aktuell noch gültige Klassifikation nach Dandy und Blackfan aus dem Jahre 1919 unterscheidet zwischen dem kommunizierenden und dem nicht-kommunizierenden Hydrocephalus (12). Zusätzlich kann man zwischen dem angeborenen und dem erworbenen und dem akuten und chronischen Hydrocephalus unterscheiden. Da sich unterschiedliche Formen des Hydrocephalus jedoch mehreren Subklassifikationen zuordnen lassen und neue Erkenntnisse über die Ursachen des Hydrocephalus nicht in diese Klassifikation eingeflossen sind, gibt es in den letzten Jahren Bemühungen einen neuen Konsens zur Definition und Einteilung des Hydrocephalus zu finden, die noch keinen Abschluss gefunden haben (11).

Jeder Hydrocephalus, insbesondere der symptomatische Hydrocephalus, sollte therapiert werden. Ziel jeder Therapie ist die Wiederherstellung der Balance aus Produktion und Resorption von Liquor zur Senkung des intrakraniellen Druckes. Da sich die medikamentöse Therapie als unwirksam erwiesen hat, wird die Akkumulation des Liquors durch eine kontrollierte Ableitung aus dem intrakraniellen Raum beseitigt. Daher besteht die Therapie des Hydrocephalus in einer Ableitung des übermäßigen Liquors zur Vermeidung von erhöhtem intrakraniellen Druck. Beim akut aufgetretenen Hydrocephalus erfolgt die Liquorableitung in der Regel notfallmäßig nach extern mittels eines eingelegten Ventrikelkatheters, der sogenannten externen Liquordrainage. Beim chronischen Hydrocephalus erfolgt die Liquorableitung in aller Regel nach intern mittels eines Ventrikelkatheters und nachfolgend angeschlossenen Shunt. Dieser Shunt leitet den überschüssigen Liquor entweder in das Peritoneum ab, der sogenannte ventrikuloperitoneale Shunt (VP-Shunt), oder als ventrikuloatrialen Shunt (VA-Shunt) in den rechten Vorhof.

So stellt das weitverbreitete Krankheitsbild des Hydrocephalus die weitaus häufigste Indikation zur Implantation eines Katheters oder Shuntsystems in den Liquorraum dar (9).

2.3 Historischer Überblick

Der Begriff Hydrocephalus ist seit der Antike bekannt. Geprägt wurde dieser bis heute gebräuchliche Ausdruck von Hippokrates um 400 v. Chr. und bedeutet übersetzt Wasserkopf.

Hippokrates verstand unter dem Begriff Hydrocephalus einen Symptomenkomplex mit Kopfschmerzen, Erbrechen und Sehstörungen, den er auf eine Wasseransammlung im Kopf zurückführte. Allerdings wurde der Hydrocephalus als epileptisches Krankheitsbild klassifiziert, denn die Wasseransammlung wurde fälschlicherweise als Hirnverflüssigung nach einem Krampfanfall angesehen (13). Ob bereits zu dieser Zeit chirurgische Maßnahmen zur Behandlung des Hydrocephalus angewandt wurden, ist nicht bekannt.

Claudius Galen von Pergamon (130-200 n. Chr.) beschrieb als Erster die Ventrikelanatomie und lokalisierte die Hirnwasserproduktion im Plexus choroideus. Auch er hielt den Hydrocephalus für eine extrazerebrale Flüssigkeitsansammlung (12). Sowohl Celsus, ein römischer Chronist, als auch Paulus von Aegina beschrieben im 1. bzw. 7. Jahrhundert n. Chr. Formen des Hydrocephalus, rieten aber von chirurgischen Maßnahmen ab (14).

Die erste dokumentierte chirurgisch therapeutische Maßnahme zur Behandlung des Hydrocephalus stammt ca. aus dem Jahr 1000 n. Chr.. Der Chirurg Abulkassim Al Zahrawi (936-1013) aus Cordoba führte eine therapeutische Ableitung von Hirnwasser bei einem Kind durch (15). Im 15. Jahrhundert n. Chr. fertigte Leonardo Da Vinci eine detaillierte Zeichnung des menschlichen Ventrikelsystems an. Diese Darstellungen des Ventrikelsystems wurden durch die Entdeckung des Aquädukts durch Jakobus Sylvius im Jahre 1515 ergänzt. Doch auch Leonardo Da Vinci hielt das Hirnwasser für eine extrazerebrale Flüssigkeitsansammlung. Erst Andreas Vesalius korrigierte 1551 diese Annahme. Er beschrieb den ausgeprägten Hydrocephalus eines 2-jährigen Kindes und ging von einer intrazerebralen Flüssigkeitsansammlung aus (16).

Ca. 100 Jahre später postulierten Willis und Lower erstmals richtigerweise einen Hirnwasserabfluss in den venösen Kreislauf. Im Laufe des nächsten Jahrhunderts wurden die Pacchionischen Granulationen als Resorptionsort des Hirnwassers und die Foramina Luschkae beschrieben (17). Dies führte schließlich zur weitgehend richtigen Theorie des physiologischen Liquorflusses durch A. von Haller, zeitgleich führte LeCat therapeutische Ventrikelpunktionen durch, die offenbar von einem sehr ungünstigen Ausgang für den Patienten geprägt waren (17). Die Vermutung, dass die Blockade der Hirnwasserabflusswege Ursache des Hydrocephalus sein könnte formulierte erstmals Francois Magendie Anfang des 19. Jahrhunderts. Key und Retzius bewiesen 1875 durch Tinteninjektionen den physiologischen Abflussweg des Hirnwassers und legten damit den Grundstein zur Therapie des Hydrocephalus (17). Denn die bisherige Therapie bestand im Wesentlichen aus Bandagierungen, Salben oder Medikamenten, die die Hirnwasserproduktion senken sollten und blieb damit ohne Erfolg (17).

1881 führte Wernicke die externe Ventrikeldrainage ein. Der erste Shunt – eine kontinuierliche Verbindung zwischen dem intrathekalen und dem extrakraniellen Raum zur Drainage von Hirnwasser – wurde 1893 von Mikulicz gelegt. Er schaffte mittels Glaswolle eine permanente Verbindung von ventrikulär nach subgaleal (17). In den folgenden Jahren wurden zahlreiche verschiedene Shunts angelegt. Einer der ersten ventrikuloperitonealen Shunts wurde von Hartwell 1910 in den USA mit Hilfe eines Silberdrahtes, von ventrikulär nach peritoneal, mit folgender Bildung eines bindegewebigen Kanals und suffizienter Drainage angelegt (18) (17). Dennoch war die große Mehrheit der Ableitungen wegen mangelnder technischer Reife oder schlechter Biokompatibilität nicht erfolgreich und von einer hohen Komplikationsrate gekennzeichnet (14).

Der Durchbruch in der Therapie des Hydrocephalus gelang ca. um 1960 mit der Einführung des Silikons, als bioverträgliches Material für die notwendige Schlauchverbindung jedes Shunts und von implantierbaren, zwischengeschalteten Ventilen. (14).

Bis heute ist die Shunt-Kombination aus einem Ventrikelkatheter, eines oder mehreren Ventilen und einer Verbindung von intrathekal nach extrathekal in eine resorbierende Körperhöhle mit Hilfe eines Kunststoffschlauches die überwiegende Therapieform des Hydrocephalus.

Ein weiterer wichtiger Schritt in der Therapie des Hydrocephalus war ab ca. 1984 die Einführung von Ventilen mit verstellbarer Druckstufe zur Anpassung an die individuelle Ausprägung des Hydrocephalus (14). Über das Einstellen einer individuell festgelegten Druckstufe am Shunt-Ventil erlaubt das Shuntsystem eine kontrollierte Liquor-Drainage erst bei Überschreiten des voreingestellten Drucks (14).

In den letzten Jahren wurde zusätzlich die endoskopische Therapie des Hydrocephalus, insbesondere die Drittventrikulostomie, zur Therapie eines nicht-kommunizierenden Hydrocephalus auf Grundlage einer Aquäduktstenose erfolgreich durchgesetzt (19) (20).

Mit den Fortschritten der pädiatrischen Intensivtherapie, insbesondere in der Neonatologie, werden inzwischen auch immer kleinere und unreifere Kinder behandelt. Eine typische Erkrankung dieser sehr untergewichtigen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500g (VLBW) ist die intraventrikuläre Blutung, in deren Folge sich häufig ein behandlungsbedürftiger posthämorrhagischer Hydrocephalus entwickelt (21). Diese Patientengruppe stellt durch die zarte Anatomie besondere Anforderungen an die Behandlung und das verwendete Material.

2.4 Zerebrale Shuntableitung

Ein Shunt bezeichnet in der Medizin allgemein eine Verbindung zwischen flüssigkeitsgefüllten Räumen. Im neurochirurgischen Sinne stellt ein Liquorshunt die chirurgisch geschaffene, mechanische Ableitung von Liquor nach extrakraniell in eine resorbierende Körperhöhle dar.

Man unterscheidet im Wesentlichen zwischen dem VP-Shunt, der den Liquor aus dem Ventrikelsystem in das Peritoneum ableitet, und dem VA-Shunt, der den Liquor aus dem Ventrikelsystem in den rechten Herzvorhof ableitet.

Der heutzutage am häufigsten angewandte Shunt ist der VP-Shunt, da er im Vergleich zum VA-Shunt eine niedrigere Komplikationsrate aufweist (22).

Ableitungen in andere Körperhöhlen, z.B. einen zerebralen Sinus oder die Gallenblase stellen eine außerordentliche Ausnahme dar und sind eher Ausweichlösungen, wenn das Peritoneum oder der Atrium nicht mehr als Drainageraum zur Verfügung stehen (23) (24).

2.4.1 Operative Shunt-Anlage

Zur Shuntanlage wird die Kalotte in der Regel frontal z.B. am Kocherschen Punkt (ca. 12 cm ab Nasion und 2,5 cm parasagittal bzw. 1 cm vor der Coronarnaht) Bohrlochtrepaniert, anschließend wird in der Regel das Vorderhorn des rechten Seitenventrikels mit dem Ventrikelkatheter punktiert. Dieser Ventrikelkatheter wird mittels eines Bohrlochumlenkers parallel zur Schädeldecke abgewinkelt. Hier platziert man meist ein Reservoir, das zu diagnostischen Zwecken wie der direkten ICP-Messung oder einer diagnostischen oder therapeutischen Liquorentnahme punktiert werden kann (9). Der distale Teil des Katheters führt vom Reservoir zum Shuntventil, das meist subgaleal implantiert wird. Es verhindert den Rückfluss des Liquors und der Peritonealflüssigkeit und dient der Regulation des Liquorabflusses. Von hier wird unter der Haut der abführende Katheter, zumeist ein Peritoneal- oder auch Atrialkatheter, getunnelt und in den entsprechenden Hohlraum, zumeist das Peritoneum, gelegt. Hier entleert sich der abgeleitete Liquor in einen sterilen Raum und wird dort resorbiert bzw. aufgenommen und verstoffwechselt. Dieses o.g. Vorgehen entspricht dem aktuell geltenden Standard. Individuelle Abweichungen, z.B. die Anlage der Bohrlochtrepanation occipital und Punktion des Hinterhorns des Seitenventrikels, sind möglich.

2.4.2 Aufbau eines Liquorshunts

Ein Liquorshunt besteht wie oben beschrieben aus mehreren Komponenten. Im Einzelnen handelt es sich um einen Ventrikelkatheter, einen Bohrlochumlenker mit Reservoir, ein Shuntventil und den ableitenden Katheter.

Abb. 3 zeigt den Aufbau eines ventrikuloperitonealen (VP) und eines ventrikuloatrialen (VA) Shunts.

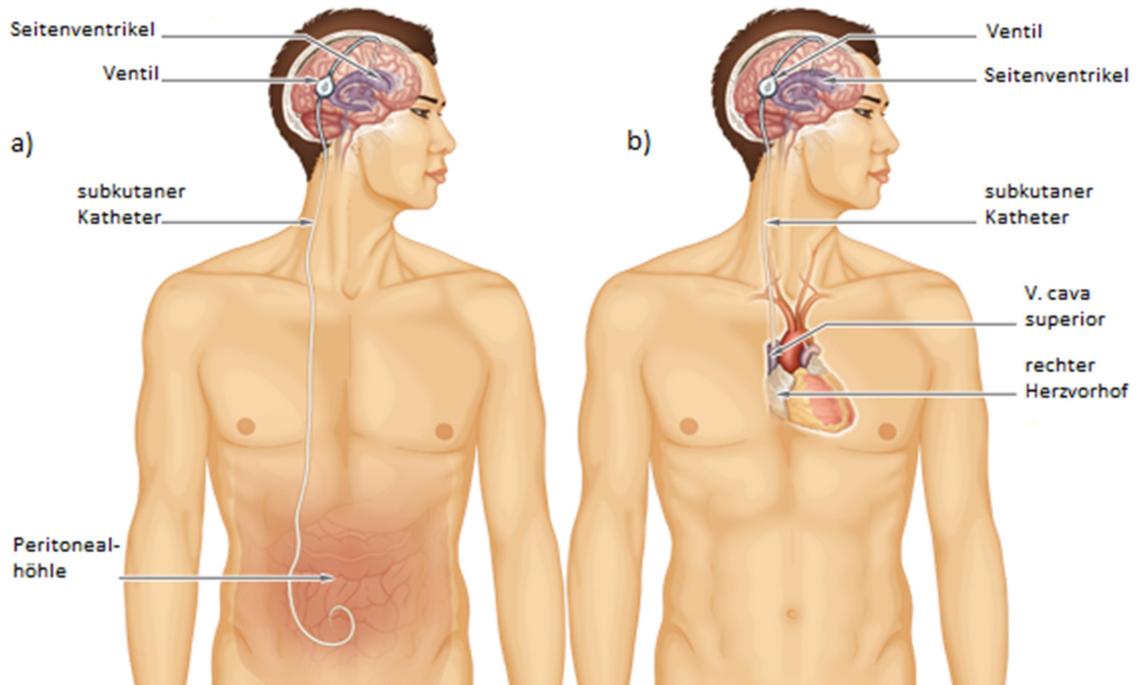


Abb. 3: Schematischer Aufbau eines VP-Shunts (a) und eines VA-Shunts (b).

Quelle: www.sophysa.com, Illustration: Philippe Plateaux , modifiziert durch H. Hosch, mit freundlicher Genehmigung der Fa. Sophysa

2.4.3 Ventrikelkatheter

Die eigentliche Liquordrainage erfolgt über den Ventrikelkatheter, über den der Liquor in das Shuntsystem abgeleitet wird.

Alle in der klinischen Praxis verwendeten Ventrikelkatheter zeigen einen sehr ähnlichen technischen Aufbau. Sie bestehen aus einem flexiblen, röntgendichten Silikonschlauch mit einer Länge von ca. 15 bis 20 cm , einem Außendurchmesser von ca. 2 bis 3,5 mm und einem Innendurchmesser von 1 bis 1,5 mm. An der abgerundeten, stumpfen Spitze des Katheters befinden sich über eine Länge von ca. 2 cm mehrere Perforationen, durch die der Liquor abfließen kann. Die Anordnung und Anzahl der Perforationen ist je nach Modell und Hersteller unterschiedlich.

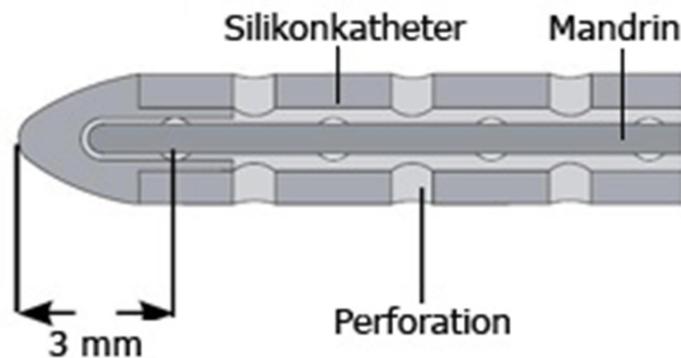


Abb. 4: Schematischer Aufbau der Spitze eines gängigen Ventrikelkatheters.

Quelle: www.miethke.com/produkte/zubehoer/katheter/; Illustration: Fa. Miethke

Abb. 4 zeigt den inneren Aufbau der Spitze eines gängigen Ventrikelkatheters.

2.4.4 Shuntventil

Bis auf wenige Ausnahmen ist einem Shunt ein Ventil immanent. In seltenen Fällen, z.B. bei Frühgeborenen, ist aufgrund eines chronisch erhöhten Eiweißgehalts oder gehäufte Verstopfung des Ventils, die Implantation eines Ventil-freien Shunts, z.B. in den Sinus transversus, durchgeführt worden (25).

Ein Ventil ist ein mechanisches Implantat, das die Menge des abfließenden Liquors durch einen Widerstand reguliert. Außerdem verhindert das Ventil die Flussumkehr des Liquors bzw. das Zurückfließen von Flüssigkeiten aus der distalen Drainagehöhle nach intraventrikulär.

Heutzutage existiert eine Vielzahl unterschiedlicher Ventile mit unterschiedlichen mechanischen Funktionsprinzipien. In der Vergangenheit dominierten hierbei fest eingestellte Ventile. In den vergangenen Jahren werden vermehrt verstellbare Ventile eingesetzt, die perkutan durch einen Magneten verstellbar sind und dadurch im klinischen Verlauf eine neue Einstellung zur Anpassung der Liquordrainage erlauben. Das heißt, der Öffnungswiderstand der Ventile lässt sich nach Implantation verstellen und an die individuellen Erfordernisse der Patienten anpassen (26).

Die Druckstufen der Ventile sind, je nach Hersteller, in unterschiedlich großen Stufen einstellbar und können so individuell an den Drainagebedarf des Patienten angepasst werden.

2.4.5 Distaler Katheter

Als Peritoneal- oder Atrialkatheter wird der Silikonschlauch bezeichnet, der den Liquor distal des Ventils in die Resorptionshöhle weiterleitet. Auch dieser Katheter besteht aus Silikon und besitzt in der Regel nur eine Öffnung am Ende des Schlauches.

2.4.5 Operative Anlagetechnik eines Ventrikelkatheters (beim Erwachsenen)

Nach Darstellung der Hirnoberfläche und Inzision der Hirnhäute erfolgt die eigentliche Platzierung des Ventrikelkatheters. Dabei wird der Katheter mit innenliegendem Mandrain stumpf durch das Hirnparenchym in die Ventrikel eingeführt. In aller Regel wird das Vorderhorn des Seitenventrikels in ca. 4,5 bis 5,5 cm Tiefe ab Dura punktiert. Der Katheter wird bei Verzicht auf technische Hilfsmittel frei Hand anhand topographischer Orientierungspunkte angelegt. Topographisch-anatomisch übertragender Zielpunkt (Vorderseitenhorn) ist der Schnittpunkt aus den drei Ebenen des Bohrlochs, des ipsilateralen medialen Augenwinkels und des ipsilateralen äußeren Gehörganges. Hierbei ist besonders darauf zu achten, dass der Ventrikelkatheter keinen direkten Kontakt zum Plexus choroideus hat. Dies ist jedoch vor allem bei sehr kleinen Patienten oder engen anatomischen Verhältnissen nicht sicher möglich. Bei schwierigeren anatomischen Verhältnissen, insbesondere sehr schmalen oder verzogenen Ventrikeln, stehen mehrere technische Hilfsmittel bereit, die ein Erreichen des geplanten Zielpunktes Katheters erleichtern. Ziel dieser Hilfsmittel ist die korrekte Platzierung des Katheters, nicht nur exakt an der geplanten Position, sondern auch beim ersten Anlage-Versuch.

Die einfachste Form der Planung ist die vorherige Festlegung der Katheterlänge und das Ausmessen anatomischer Landmarken in Relation zur Bildgebung und in Relation zum gewünschten Zielpunkt (27).

Die Neuronavigation, also die computerassistierte bildgestützte rahmenlose Navigation, erlaubt eine sehr präzise Platzierung des Katheters auch bei komplexer Anatomie. Ein

weiterer Vorteil der Neuronavigation ist die Möglichkeit der präoperativen Planung der Trajektorie. Diese Methode zeigt einen signifikanten Anstieg korrekter Platzierungen der Katheter verglichen zu freihändiger Anlage (27) (28) (29) (30).

Die Computer-assistierte Neuronavigation ist mit vergleichsweise hohem technischem und zeitlichem Aufwand verbunden. Eine weniger aufwendige Alternative stellt die sonographisch geführte Anlage des Katheters dar. Dabei wird der Katheter unter sonographischer Darstellung der Ventrikel zum Zielpunkt geführt. Diese Methode bietet sich besonders bei Neugeborenen und Säuglingen an und erlaubt ebenso eine präzise Positionierung des Katheters (31) (32) (33).

Mit Einführung der Neuroendoskopie können Ventrikelkatheter auch unter direkter endoskopischer Kontrolle eingeführt werden, so dass die Lage des Katheters im Ventrikel verifiziert werden kann (35) (36).

Ein weiteres neues Hilfsmittel zur korrekten Platzierung eines Katheters in den Ventrikel stellen sog. Guides dar. Hierbei handelt es sich um Präzisionsinstrumente, die nach Fixierung auf der Kalotte eine Ebene der Punktionsrichtung in Bezug auf die Kalotte ausrichten, und damit eine teilweise geführte Punktion des Ventrikels erlauben; hier ist vor allem der Ghajar-Guide zu erwähnen. Der Thomale Guide erlaubt über eine bildbasierte Berechnung des Insertionswinkels mittels einstellbarer Führung eine noch exaktere Positionierung des Katheters, da dadurch 2 Ebenen in Bezug auf die Kalotte festgelegt werden (37) (34) (38) (39).

Alle o.g. technischen Hilfsmittel haben das Ziel, die Anlage des Katheters an die gegebenen anatomischen Verhältnisse anzupassen. Die bisherigen Ventrikelkatheter werden standardisiert, mit einem sehr ähnlichen Design bzw. Aufbau von zahlreichen Firmen hergestellt. Dabei fließt die Ventrikelgröße und das Risiko von gegebenenfalls nicht intraventrikulär liegenden Perforationen nicht in den technischen Aufbau der Katheter ein. Dies spielt insbesondere für Patienten mit Schlitzventrikeln, neonatologische und pädiatrische Patienten eine wichtige Rolle. Die anatomischen Gegebenheiten dieser Patienten stellen in Bezug auf das Katheterdesign eine noch schwierigere Ausgangslage dar.

Das besondere, schwer therapierbare Krankheitsbild des Schlitzventrikelsyndroms, ist nicht einheitlich klassifiziert und es existieren mehrere Definitionen (40). Insbesondere die Ursachen und der pathologische Wert schlitzförmiger Ventrikel werden

unterschiedlich betrachtet. Manche Autoren bezeichnen das Schlitzventrikelsyndrom als Komplikation eines liegenden VP-Shunts, andere als rein bildgebende Diagnose oder als Syndrom aus einer spezifischen klinischen Symptomatik in Kombination mit typischem bildgebendem Befund (41) (42) (43) (40).

Einigkeit herrscht darüber, dass die Ventrikel schlitzförmig verkleinert sind. Dies erhöht die Schwierigkeit einen Ventrikelkatheter exakt intraventrikulär zu positionieren. Es kommt häufig zum Anliegen des Katheters an die Ventrikelwand mit der Gefahr einer zeitnahen Katheterokklusion.

Dieses Krankheitsbild tritt nicht nur bei Kindern auf, sondern auch bei (jungen) erwachsenen Patienten (42). Hier ist ebenfalls ein Ventrikelkatheter notwendig, dessen perforierter Anteil sich den anatomischen Verhältnissen anpasst, so dass möglichst alle Perforationen intraventrikulär liegen.

2.4.6 Weitere Indikationen zur Implantation eines intrakraniellen Katheters

2.4.6.1 Katheterimplantation mit subkutanem Reservoir

Verschiedene Pathologien des ZNS führen zu Erweiterung der Ventrikelräume oder zur Bildung von flüssigkeitsgefüllter Zysten. Zu erwähnen sind hier vor allem intraaxiale Tumore, die zur Zystenbildung neigen, sowie das Auftreten von raumfordernden Arachnoidalzysten. Nicht immer ist dabei aber die Anlage einer dauerhaften Ableitung im Sinne eines Shunts sinnvoll. Da es in diesen Fällen zu klinisch relevanten Raumforderungen der Zysten oder gar zu Hirndrucksteigerungen kommen kann, kann hier die Anlage eines perkutan zugänglichen Reservoirs sinnvoll sein (sog. Rickham- oder Ommayareservoir) (44).

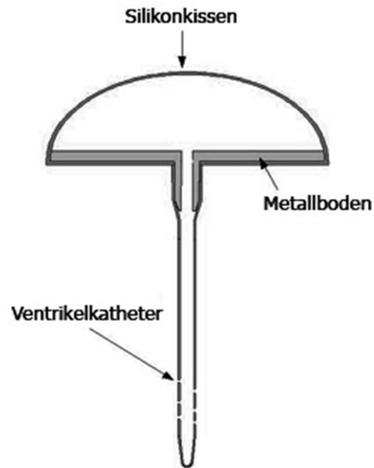


Abb. 5: Schematische Darstellung eines Rickhamreservoirs; Quelle: de.wikipedia.org/wiki/Ommaya-Reservoir, Illustration: Nutzer Telematiker

Abb. 5 zeigt den schematischen Aufbau eines Rickhamreservoirs, das Silikonkissen misst ca. 2 cm im Durchmesser.

Das Rickhamreservoir besteht aus einem punktierbaren Silikonkissen mit Metallboden, das mit einem Ventrikelkatheter verbunden ist. Dieses Kissen wird operativ unter die Kopfhaut gelegt und der Katheter, der zuvor in den Ventrikel, eine Zyste oder die zu drainierende Höhle eingebracht wurde, damit konnektiert. Im Falle einer Zunahme der Zystengröße bzw. des Hirndrucks kann durch eine einfache perkutane Punktion des Silikonkissens eine Entlastung durch das Abpunktieren von Flüssigkeit durchgeführt werden.

2.4.6.2 Intrathekale Applikation von Medikamenten

In der onkologischen Therapie wird bei bestimmten Malignomen – insbesondere bei kleinen Kindern oder bei Liquormetastasierung – eine intrathekale Applikation von Medikamenten durchgeführt. Hierfür wird in aller Regel das oben genannte Reservoir implantiert und der konnektierte Katheter nach intraventrikulär oder in die Resektionshöhle des Tumors gelegt (44).

Wegen der hohen lokalen Toxizität vieler Medikamente und Chemotherapeutika darf der Ventrikelkatheter zur Vermeidung einer unerwünschten intraparenchymatösen Infusion, das zu applizierende Medikament nur intraventrikulär infundieren (28).

Dies ist grundsätzlich nur dann möglich, wenn der Katheter korrekt platziert wurde und alle Perforationen des Katheters intraventrikulär liegen und keinen Kontakt zum Parenchym haben. Dabei stoßen die etablierten Katheter mit ihren über eine relativ lange Strecke verteilten zahlreichen Perforationen, insbesondere bei engen Ventrikeln oder bei Kindern, an ihre Grenzen.

2.5 Probleme und Komplikationen eines zerebralen Shunts

In den letzten Jahren konnten durch zahlreiche Weiterentwicklungen der Shuntmaterialien, insbesondere der Ventile, die Komplikationsrate bei der Behandlung des Hydrocephalus gesenkt, bzw. das nicht-interventionsbedürftige Intervall eines Shunts deutlich verlängert werden (45) (46).

Trotzdem ist die Therapie des Hydrocephalus bzw. die Implantation intrakranieller Katheter noch immer mit einer vergleichsweise hohen Komplikationsrate behaftet (47), die auch Jahre nach der Implantation auftreten können (48).

Die Probleme der Shunt Dysfunktion sind vielfältig. Ursachen der Shunt Dysfunktion sind vor allem Fehlplatzierung der Implantate, Infektionen, Über- und Unterdrainage und Katheter- oder Ventilobstruktion (47) (49) (50) (51).

2.5.1 Fehlplatzierung von Implantaten

Eine Fehlplatzierung von Implantaten bzw. des Ventrikelkatheters tritt meistens nach freihändiger Implantation auf. Fehlplatzierung bedeutet, dass der überwiegende Anteil der Katheter-Perforationen außerhalb des Ventrikels liegen und keine suffiziente Drainage leisten. Dies zeigt sich durch anhaltende Symptomatik eines Hydrocephalus oder in der postoperativen Bildgebung.

2.5.2 Shuntinfektionen

Die Infektion eines Shuntsystems stellt eine relativ häufige Komplikation mit schwerwiegenden Folgen dar. Die Angaben über die Häufigkeit liegen bei ca. 10 bis 20% aller implantierten Systeme (51). Eine Shuntinfektion tritt zu 90% in den ersten 6 Monaten nach Implantation auf (52), danach sinkt die Infektionsrate deutlich. Frühgeborene und Kinder sowie sehr alte Patienten haben ein höheres Infektionsrisiko (53) (54). Die Gründe für eine Shuntinfektion sind vielfältig. Eine Abhängigkeit besteht einerseits zum Alter des Patienten, zur Art des Hydrocephalus, zu dem verwendeten Material und zu der Erfahrung des Chirurgen. Als pathogene Keime stehen vor allem Hautkeime wie Staphylokokken im Vordergrund, die zumeist intraoperativ eingebracht oder postoperativ im Rahmen von Liquorfisteln oder Wundheilungsstörungen den Shunt kontaminieren (52). Problematisch ist hierbei die besondere, teilweise elektrostatisch bedingte Adhärenz zu dem verwendeten Silikon in den Kathetern (55). Klinische Symptome einer Shuntinfektion sind Müdigkeit, subfebrile Temperaturen oder Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen mit nachfolgender Verschlechterung des Allgemeinzustandes bis hin zu einem septischen bzw. meningitischem Krankheitsbild. Bei schwerer Infektion kann durch den Proteinanstieg im Liquor auch eine Okklusion des Katheter-Systems auftreten.

Bei nachgewiesener Shuntinfektion muss die Explantation des gesamten Shuntsystems erfolgen. In aller Regel ist die passagere Implantation einer externen Ventrikeldrainage bis zur Beendigung der antibiotischen Therapie mit anschließender Neuanlage eines Shunts im Verlauf nach Ausheilung der Infektion notwendig.

2.5.3 Überdrainage

Die Überdrainage von Liquor stellt eine unphysiologische und übermäßige Drainage von Liquor dar. Dies entsteht in der Regel durch ungünstige Druckverhältnisse zwischen den Ventrikeln und der nach extrakraniell drainierenden Körperhöhle. Vor allem in vertikaler Position kommt es durch den hydrostatischen Druck zu einer Überdrainage und damit einem negativen intrakraniellen Druck. Dies kann auch bei liegendem Shuntventil zu einer übermäßigen Ableitung von Liquor führen.

Mögliche Folgen bzw. Komplikationen können subakut oder chronisch auftreten. Subakute Folgen sind Hygrome bzw. subdurale Ergüsse und subdurale Hämatome oder der hydrostatische Kopfschmerz. Chronische Folgen sind Schlitzventrikel mit der Gefahr der proximalen Katheter-Obstruktion, die Isolierung einzelner Ventrikelanteile, die Hyperostose des Kraniums, die shuntbedingte Chiari Malformation oder Mikrocephalie (47). Die Überdrainage führt zunächst zu unspezifischen Symptomen wie Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit über eine charakteristische Zunahme der Symptome bei Lagewechsel bis zu gravierenden Symptomen eines subduralen Hämatoms wie z.B. fokaler Neurologie, Wesens- oder Vigilanzveränderungen (56).

Die Überdrainage lässt sich meist bildgebend per CT, MRT oder Sonographie erfassen.

Die einfachste Therapie bei einer früh erkannten Überdrainage ohne schwere Komplikationen ist die Erhöhung der Druckstufe des Ventils oder die Neuimplantation eines verstellbaren Shuntventils (57).

Ein wesentliches, zusätzliches Problem der Überdrainage ist auf lange Sicht der Kontakt des Ventrikelkatheters mit den inneren Wänden der Ventrikel bzw. des Ependyms. Durch den Sog legt sich der Katheter leicht an das Ependym an bzw. durch zu starkes Ableiten des Liquors werden die Ventrikel so schmal, dass der Katheter zwangsläufig in Kontakt mit dem Ependym kommen muss. Dies begünstigt das Einwachsen von Gewebe in das Ventrikellumen und die proximale Obstruktion des Katheters mit nachfolgender Shundysfunktion (50).

2.5.4 Unterdrainage

Eine Unterdrainage liegt vor, wenn trotz liegender Ableitung zu wenig Liquor abgeleitet wird, also eine Abflussbehinderung vorliegt. Dies kann z.B. auftreten, wenn bei einem Ventil eine zu hohe Druckstufe gewählt wird. Häufigste Ursache einer Unterdrainage ist jedoch die Katheter- oder Ventilobstruktion, insbesondere die proximale Obstruktion, auf die im nächsten Abschnitt gesondert eingegangen wird.

Die distale Obstruktion oder Unterdrainage tritt z.B. auf, wenn es aufgrund von Größenwachstum zu einer Diskonnektion des Katheters kommt, der peritoneale Katheter disloziert, durch direkte Obstruktion oder Resorptionseinschränkung wie z.B.

bei einer Pseudozyste. Durch die fehlende Liquordrainage kommt es zu typischen Symptomen eines erhöhten intrakraniellen Drucks mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Sehstörungen sowie Vigilanzminderung bis hin zur lebensgefährlichen transtentoriellen Einklemmung. Die Therapie besteht in der Beseitigung der Obstruktion und Ermöglichung eines ungehinderten Liquorabflusses. In aller Regel ist eine operative Revision nötig (58) (47).

2.5.5 Proximale Katheterobstruktion

Ein häufiger Grund für ein Shuntversagen ist die proximale Obstruktion bzw. Katheterokklusion (58).

Die proximale Obstruktion bezeichnet eine Abflussbehinderung des Liquors durch einen teilweisen oder kompletten Verschluss auf Höhe des Ventrikelkatheters oder des Shuntventils.

Die Dysfunktion des Ventils tritt meist durch Proteinablagerungen aus dem Liquor, durch mechanische Fehler oder durch eine Beschädigung des Ventils auf.

Die häufigste Ursache der proximalen Obstruktion betrifft aber den Ventrikelkatheter selbst. Diese Komplikation wird durch in das Lumen des Ventrikelkatheters wachsendes Gewebe unterschiedlichen Ursprungs, wie z.B. Zelltrümmer, Hämatom, Proteinanlagerungen oder z.B. eine Infektion ausgelöst (47). Es treten die gleichen Symptome wie bei der oben beschriebenen Unterdrainage auf.

Zur Beseitigung der proximalen Okklusion ist in aller Regel eine chirurgische Therapie nötig. Dabei muss meist der Ventrikelkatheter gewechselt werden. Weniger invasive Manöver wie die Radiofrequenzablation des Lumens des Katheters zur Beseitigung der Okklusion haben sich nicht durchgesetzt (59).

In den 70er Jahren wurde ein spezieller Katheter entwickelt, der die proximale Obstruktion vermindern sollte. Der sogenannte Portnoy-Katheter (Abb. 6) besitzt an der Spitze des Katheters 7 krepfenartige, runde Flügel die den Kontakt der Perforationen mit dem umgebenden Gewebe und damit die proximale Okklusion verhindern sollen (60). Es zeigte sich jedoch keine wesentlich verminderte Okklusionsrate, dafür jedoch eine erhöhte Komplikationsrate bei operativen Revisionen, da sich der bürstenartige Katheter schwerer entfernen lässt (47).

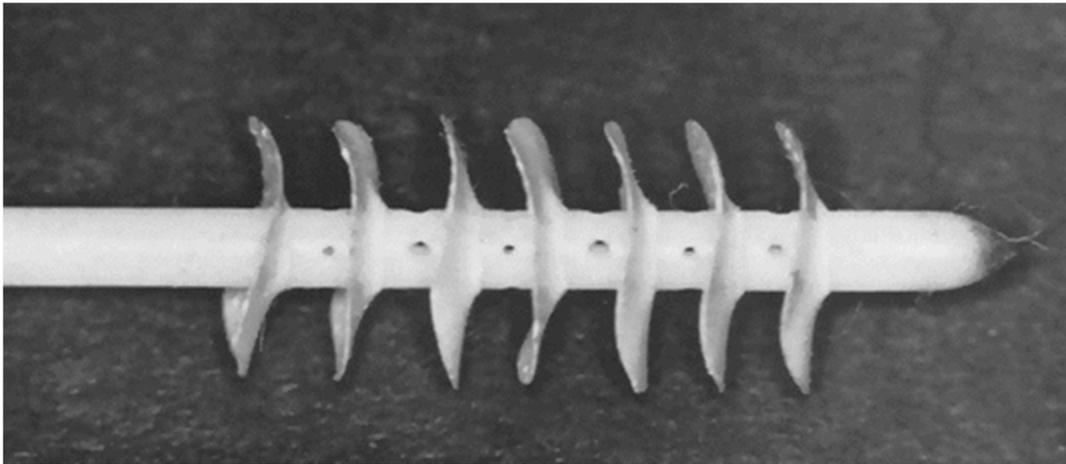


Abb. 6: Fotografie eines Portnoy-Katheters (Quelle: Multiflanged ventricular Portnoy catheter for hydrocephalus shunts, Dr. J. Haase, R. Weeth, Acta Neurochirurgica 1976, Volume 33, Issue 3-4, pp 213-218)

Abb. 6 zeigt eine Fotografie eines Portnoy-Katheters mit seinen krepfenartigen Flügeln.

Obwohl die Okklusion des Ventrikelkatheters oft erkannt und diskutiert wurde, findet sich auf dem Markt aktuell nur ein Produkt (PS Medical® Rivulet® Katheter der Firma Medtronic®, siehe unten), das das kausale Problem, nämlich das Einwachsen von Gewebe in die Spitze des Katheters, adressiert (47).

2.6 Ziele und Fragestellung der Dissertation

Da ein Ventrikelkatheter ein relativ unkompliziert zu entwerfendes und in der Herstellung nicht sehr teures Medizinprodukt darstellt, existiert eine große Zahl von Ventrikelkathetern unterschiedlicher Hersteller.

Das Katheterdesign wurde bisher nur wenig an die individuellen anatomischen und pathophysiologischen Anforderungen angepasst und zumeist von Ingenieuren ohne direkten klinischen Bezug entwickelt.

Die medizinische Forschung hat sich nur wenig und insgesamt erst in den letzten Jahren intensiver mit dem Ventrikelkatheter alleine befasst.

Als wesentliche Neuerung werden seit einigen Jahren zur Prophylaxe der Shuntinfektion antibiotika- oder silberbeschichtete Katheter eingeführt (47) (55) (62).

Die Änderung gegenüber den etablierten Kathetern bezieht sich dabei jedoch nur auf das verwendete Material bzw. deren Zusatzstoffe und nicht auf den Aufbau und das Design der Katheter.

Die äußere Form der Ventrikelkatheter wurde in den letzten Jahrzehnten kaum verändert. Die große Mehrzahl der verwendeten Katheter hat einen ähnlichen Aufbau bezüglich der Länge, des äußeren und des inneren Durchmessers, der Spitze und der Anzahl sowie der Anordnung und Verteilung der Perforationen an der Spitze. Bis dato wurde die Anzahl der notwendigen Perforationen kaum untersucht und die Form der Katheterspitze nur unzureichend verschiedenen anatomischen Gegebenheiten des Hydrocephalus angepasst. Der anatomisch verfügbare Raum zur richtigen Platzierung eines Katheters ist wie oben beschrieben beschränkt. Kaufmann et al. zeigten, dass selbst beim Erwachsenen der verfügbare intraventrikuläre Raum kaum ausreicht, um einen üblichen Katheter ohne Kontakt zum umgebenden Gewebe zu platzieren (63). Dieses technische Problem verstärkt sich naturgemäß bei Kindern. Durch eine veränderte Verteilung der Perforationen an der Spitze des Katheters kann eventuell das Risiko von extraventrikulär positionierten Perforationen minimiert werden.

Wir stellten daher die Hypothese auf, dass die proximale Katheterobstruktion durch nach intraluminal einwachsendes Gewebe verursacht wird. Dabei wird vermutet, dass die Perforationen, die nach Katheterimplantation nicht im Ventrikelsystem platziert wurden, sondern mit umliegendem Gewebe in Kontakt kommen, maßgeblich an der Obstruktion beteiligt sind.

Wir schlussfolgerten, dass eine reduzierte Anzahl von Perforationen einen vollständig intraventrikulär liegenden Perforationsbereich des Katheters begünstigen kann, indem zumindest der Kontakt zu extraventrikulärem Gewebe vermieden wird.

Somit könnte die Okklusionswahrscheinlichkeit des Katheters gesenkt werden, und dennoch eine äquivalente Drainageleistung gewährleistet sein.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist

1. Die Identifikation unterschiedlicher Gewebearten, die zu einer proximalen Katheterokklusion geführt haben. Dazu wird eine retrospektive Analyse der histologischen und immunhistologischen Untersuchung von explantierten, okkludierten Ventrikelkathetern durchgeführt

2. Die Prüfung der Hypothese, dass eine geringere Anzahl an Perforationen, die insgesamt jedoch grösser oder gleich dem internen Lumen des Ventrikelkatheters sind, sich in der Drainageleistung von mehreren Perforationen nicht unterscheiden. Ein in-vitro-Vergleich von Studien-Ventrikelkathetern mit nur 4 bzw. 6 Perforationen erfolgt mit einem etablierten 16-Perforationen-Katheter. Hier wird die Flussgeschwindigkeit der drei Katheter hinsichtlich einer äquivalenten Drainageleistung untersucht und der funktionelle Wert jeder Perforation durch eine Flussvisualisierung analysiert.

3. Die klinische Auswertung der Studienkatheter mit geringerer Anzahl an Perforationen. Hierzu erfolgt die retrospektive Analyse der Überlebensdauer des neuartigen und zugelassenen 6-Perforationen-Katheters nach erfolgter Implantation bei 55 Patienten mit Hydrocephalus.

3 Material und Methode

3.1 Retrospektive Analyse der histopathologischen Untersuchung

Alle histopathologischen und immunhistopathologischen Untersuchungen wurden vom Institut für Neuropathologie der Charité durchgeführt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden in einer retrospektiven Analyse die schriftlichen Befunde der histopathologischen und immunhistopathologischen Untersuchung von 70 verschiedenen, okkludierten Ventrikelkathetern ausgewertet und entsprechend ihrer okkludierenden Gewebstypen und deren Häufigkeit erfasst.

Die Katheter wurden im Zeitraum von 1990 bis 2008 bei Patienten mit einem okkludierten Shuntsystem operativ explantiert. Um das jeweils okkludierende Gewebe zu charakterisieren und zu identifizieren wurde das Gewebe durch das Institut für Neuropathologie der Charité aus der Spitze des Ventrikelkatheters entnommen und zunächst in Formalin fixiert. Anschließend wurde das Gewebe in Paraffin gebettet, eingefroren, am Cryostaten geschnitten und eine Hematoxylin- Eosin-Färbung (HE-Färbung) durchgeführt. Die so gewonnenen Präparate wurden lichtmikroskopisch untersucht. Zur Identifikation der einzelnen Gewebe erfolgten eine immunhistochemische Färbung und die lichtmikroskopische Untersuchung der Präparate. Die untersuchten immunhistochemischen Merkmale zur genaueren Differenzierung des Gewebes waren das saure Gliafaserprotein (GFAP), die S-100-Proteine (S-100-P), das Neurofilament, Synaptophysin, sowie die Untergruppen von Makrophagen Cluster of Differentiation 45 (CD45) und Cluster of Differentiation 68 (CD68). Das GFAP ist ein immunhistologischer Marker, mit dem sich Glia-Zellen identifizieren lassen. Die S-100-P zeigen in diesem Rahmen ebenfalls Glia-Zellen an. Neurofilament findet sich ausschließlich in Nervenzellen und nicht in glialen Zellen. Synaptophysin ist ein neuroendokriner Marker. CD45 und CD68 identifizieren Makrophagen.

Durch die oben genannten unterschiedlichen Färbungen konnte zwischen reaktivem und entzündlichem Hirngewebe, Plexus choroideus, Kontamination mit anderen neuroepitheliale oder völlig fremdem Material wie Talg von den OP-Handschuhen unterschieden werden.

3.1.1 Retrospektive Analyse von elektronenmikroskopischen Untersuchungen

Zusätzlich wurden repräsentative, bereits vorhandene elektronenmikroskopische Bilder hinsichtlich der Katheterobstruktion ausgewertet. Diese elektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden ebenfalls im Institut für Neuropathologie der Charité erstellt. Explantierte Katheter, bei denen der Verdacht auf eine proximale Katheterokklusion bestand, wurden zum Teil in Gänze aufgenommen oder längs aufgeschnitten abgelichtet. Zur Beurteilung der Rolle der Perforationen an der Okklusion durch Gewebe wurden die Schnittebenen möglichst mittig durch die Perforationen gelegt. Dies ermöglicht die Beurteilung, ob das Gewebe im Inneren des Katheters über Gewebsbrücken mit dem den Katheter äußerlich umgebenden Gewebe in Beziehung steht.

Für die Elektronenmikroskopie wurde ein CM-120 Philips Elektronenmikroskop verwendet. Die ultrastrukturelle Analyse aller Proben wurde nach Fixierung in 2,5% Glutaraldehyd für 48 Stunden bei 4 °C, Post-Fixierung in 1% Osmium-Tetroxide und Einbettung in Araldite® durchgeführt. Ultradünne Schnitte wurden mit Uranylacetat und Blei gefärbt. Anschließend wurden die Katheter-Proben im Vakuum mit Gold beschichtet und im Elektronenmikroskop CM-120 Philips (Philips, Niederlande) untersucht und abgebildet. Dabei wurden mehrere Blickwinkel gewählt.

3.2 In Vitro - Untersuchung und Vergleich der neuen Katheter

Im Rahmen der In-Vitro-Untersuchungen dieser Studie wurden insgesamt drei Katheter analysiert. Um als einzige Variable die Anzahl und Anordnung der Perforationen an der Spitze des Katheters zu untersuchen, wurden Katheter mit einem ansonsten gleichen technischen Aufbau von nur einem Hersteller, der Firma Miethke (Christoph Miethke GmbH & Co. KG, Ulanenweg 2, D-14469 Potsdam) gewählt. Hierfür wurden zwei speziell für diese Studie von der Firma Miethke neu entwickelte Katheter mit 4 und 6 Perforationen mit einem bereits etablierten Katheter mit 16 Perforationen (ebenfalls von der Fa. Miethke) verglichen. Der bereits etablierte 16-Perforationen-Katheter findet weit verbreiteten klinischen Einsatz. Er diente als Referenzkatheter zum Vergleich mit den beiden neu entwickelten Kathetern mit je 4 bzw. 6 Perforationen.

3.2.1 Technischer Aufbau der Ventrikelkatheter

3.2.1.1 Etablierter Referenz-Katheter

Der in dieser Studie verwendete Referenzkatheter ist der Standard-Ventrikelkatheter der Firma Miethke, im folgenden 16-Perforationen-Katheter genannt. (Abb. 7). Der 16-Perforationen-Katheter ist insgesamt 180 mm lang und besitzt einen Außendurchmesser von 2,5 mm und einen Innendurchmesser von 1,2 mm. Er besteht aus Silikon. An der Spitze des Katheters befinden sich 2 x 2 kontralaterale, versetzte Reihen mit je 4 Perforationen, insgesamt also 16 Perforationen. Die Perforationen erstrecken sich über eine Länge von 11,6 mm, der Abstand von der Spitze bis zur letzten Perforation beträgt 13,9 mm. Der Durchmesser der Perforationen beträgt 0,8 mm.

3.2.1.2 Der neu entwickelte 4- und 6-Perforationen Katheter

In Kooperation mit der Firma Miethke wurden zwei neue Ventrikelkatheter entwickelt. Der wesentliche Unterschied zu dem Referenzkatheter bezieht sich auf die Anzahl und Verteilung der Perforationen an der Katheterspitze. Die neuen Studien-Katheter bestehen aus dem gleichen Material wie der 16-Perforationen-Katheter und besitzen die gleiche Gesamtlänge von 180 mm, den gleichen Außendurchmesser von 2,5 mm und Innendurchmesser von 1,2 mm, der Durchmesser der Perforationen beträgt ebenfalls 0,8 mm. Es wurden zwei neue Katheter mit nur 4 bzw. 6 Perforationen von der Firma Miethke entworfen und hergestellt.

Der 4-Perforationen-Studien-Katheter

An der Spitze des neuen Katheters befinden sich insgesamt nur 4 Perforationen, wobei 2 x 2 kontralateral gegenüber liegende Perforationen über eine Länge von nur 2,3 mm übereinander angeordnet sind. Die Fläche des Innendurchmessers von 1,25 mm des Katheters beträgt $1,963 \text{ mm}^2$ während die Fläche eines Perforationsloches mit einem Innendurchmesser von 0,8 mm $1,257 \text{ mm}^2$ ergibt. Die Flächensumme der 4 Perforationslöcher mit $5,026 \text{ mm}^2$ übersteigt bereits die Fläche des

Katheterdurchmessers um mehr als das 2,5-fache. Der Abstand von der Spitze bis zum Ende der letzten Perforation beträgt 4,9 mm.

Der 6-Perforationen-Studien-Katheter

An der Spitze des zweiten neuen Katheters befinden sich insgesamt 6 Perforationen, wobei 3 x 2 kontralateral gegenüber liegende Perforationen über eine Länge von 3,8 mm übereinander angeordnet sind. Die Flächensumme der 6 Perforationslöcher mit 7.542 mm^2 übersteigt bereits die Fläche des Katheterdurchmessers um mehr als das 3,8-fache. Der Abstand von der Spitze bis zum Ende der letzten Perforation beträgt 6,4 mm. Dieser Katheter wurde vor dem u.g. klinischen Einsatz CE-zertifiziert und zugelassen.

Abb. 7 zeigt schematisch den technischen Aufbau und die Längenangabe der Verteilung der Perforationen der verglichenen Ventrikelkatheter. .

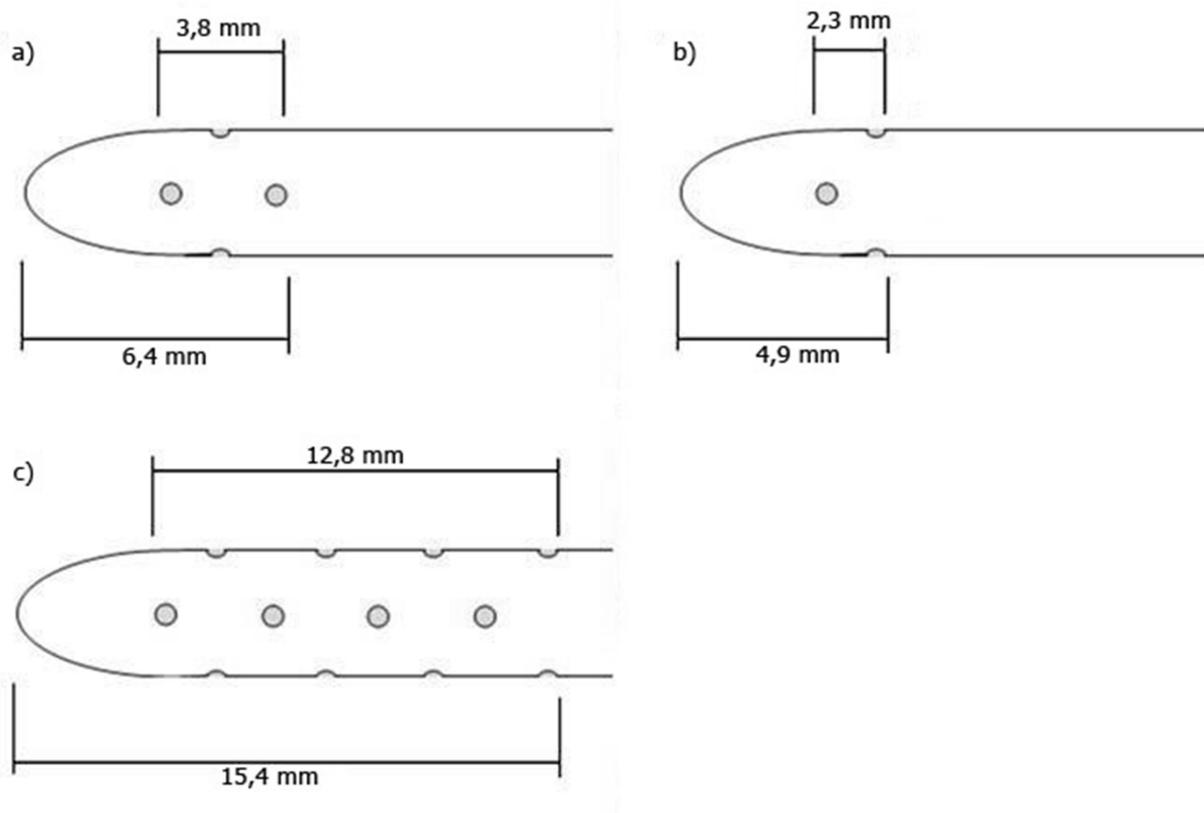


Abb. 7: Schematischer Aufbau a) 6-Perforationen-Studien-Katheter, b) 4-Perforationen-Studien-Katheter und c) 16-Perforationen-Katheter.

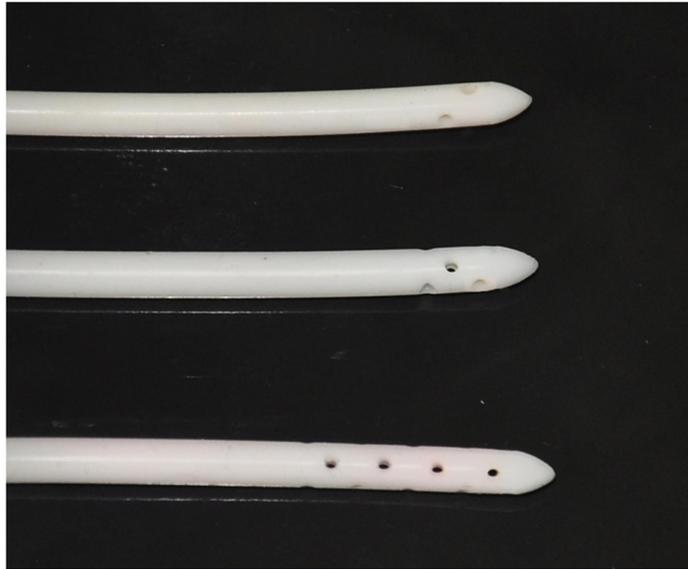


Abb. 8: Fotografie der verglichenen Katheter mit 4-, 6- bzw. 16-Perforationen

Abb. 8 zeigt eine Fotografie der verglichenen Katheter mit steigender Anzahl der Perforationen. Oben befindet sich der 4-Perforationen-Studien-Katheter, in der Mitte der 6-Perforationen-Studien-Katheter und unten der 16-Perforationen-Katheter. Deutlich erkennbar ist, dass lediglich die Anzahl und Position der Perforationen variiert.

3.2.2 Labor-Aufbau

Die Versuche wurden in den Räumen des neurochirurgischen Labors der Charité, Campus Virchow Klinikum, durchgeführt.

Um die Drainageleistung der Katheter zu untersuchen, konstruierten wir ein rechteckiges Acrylglasgefäß mit den Maßen 20 x 15 x 5 cm (Abb. 9) und einem definierten Volumen von 1200 ml. Als Versuchsflüssigkeit wurde Wasser mit einer Temperatur von 22° C verwendet. Das Versuchsgefäß wurde mit einer Skala von 0-1200 ml beschriftet. Das Flüssigkeitsvolumen von 100 ml entspricht dabei einem Druck von 1,16 cmH₂O, das heißt insgesamt entsprechen die 1200 ml des Versuchsaufbaus einem Druck von 14 cmH₂O.

In dem Versuchsgefäß wurden in 2,5 cm Höhe drei Halterungs-Stege eingebaut und eine Öffnung zum Einbringen der Katheter in die seitliche Wand gebohrt.

Die Katheter wurden, mit innenliegendem Mandrain und der Spitze nach vorne, von seitlich über die drei Stege horizontal in das Gefäß geführt und dort stabil gehalten. Die Öffnung um den Katheter wurde, wiederum mit liegendem Mandrain, um den Innendurchmesser des Katheters nicht zu verändern, mit einer Modelliermasse wasserdicht verschlossen, sodass der Abfluss des Wassers ausschließlich über den Katheter erfolgte. Um auch am distalen Ende des Katheters den anliegenden Druck der Wassersäule bei jeder Messung konstant zu halten, wurde aus Modelliermasse ein ebenfalls 2,5 cm hoher Block geformt und die Lage des Katheters so über die gesamte Katheterlänge konstant waagrecht gehalten.

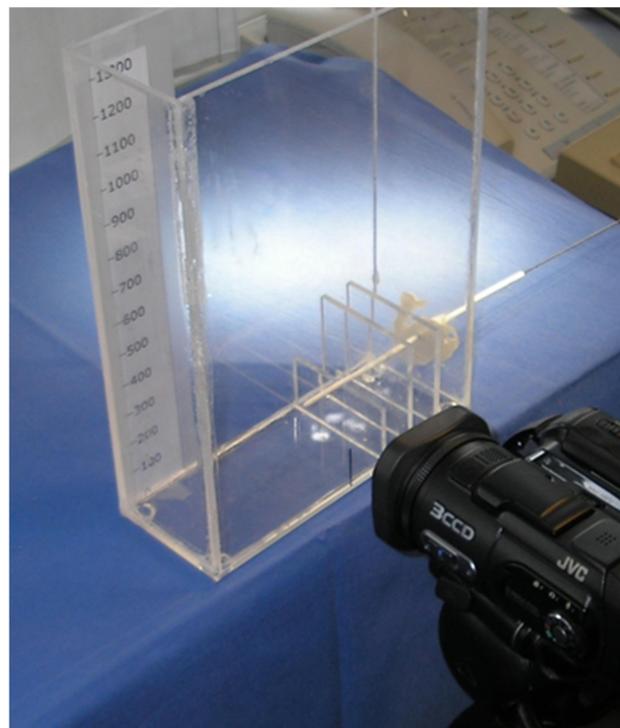


Abb. 9: In-Vitro-Versuchsaufbau mit Acrylglasgefäß, innenliegendem Katheter und Videokamera

Die Versuche wurden mit einer JVC-Digital-Videokamera aufgezeichnet und die jeweiligen Videosequenzen am Computer ausgewertet.

Die in-vitro Versuche an diesem Modell wurden mit zwei unterschiedlichen Abflussgeschwindigkeiten wie folgt durchgeführt.

3.2.3 Versuchsaufbauten und Fluss über die Zeit

1. Variante: Low-Flow-Aufbau mit langsamer Abflussgeschwindigkeit

Durch den horizontal eingebrachten und fixierten Ventrikelkatheter wurden schrittweise 100 ml Portionen Wasser aus dem Versuchsgefäß drainiert. Die Drainage erfolgte über die Perforationen der Ventrikelkatheter und das Wasser floss am Ende des Ventrikelkatheters horizontal aus diesem frei ab.

In diesem Low-Flow-Aufbau ohne Flußbeschleunigung wurde für alle drei zu untersuchenden Ventrikelkatheter der Abfluss des Wassers über die Zeit gemessen. Zu Beginn der Messreihe befanden sich jeweils 1100 ml Wasser (entsprechend einem Druck von 14 cmH₂O) im Versuchsgefäß. Es wurde die Zeit in Sekunden gemessen, die zur Drainage der ersten 100 ml Portion notwendig war. Da die Drainage im Low-Flow-Aufbau sehr langsam erfolgte, wurden anschließend 200 ml Wasser mit einer Pumpe abgesaugt und dann erneut die Drainage von 100 ml, ausgehend von einer Füllmenge von 800 ml entsprechend 9,28 cmH₂O, über die Zeit erfasst.

Diese Messung wurde insgesamt 3 malig durchgeführt, bis zu einem minimalem Füllvolumen von 400 ml, und pro Katheter je 5 Mal wiederholt. Unterhalb von 400 ml bzw. einem Druck von 5 cmH₂O dauerte die Drainage so lange, dass eine Erfassung nicht mehr sinnvoll war.

2. Variante: High-Flow-Aufbau mit beschleunigter Abflussgeschwindigkeit

Um einen Shuntabfluss zu simulieren und eine beschleunigte Abflussgeschwindigkeit zu erreichen, wurde im High-Flow-Aufbau der horizontal eingebrachte Ventrikelkatheter mit einem Schlauch (handelsüblicher Peritonealkatheter der Fa. Miethke mit gleichem Innendurchmesser) konnektiert und das Ende des Schlauches 68 cm unter Niveau des Ventrikelkatheters fixiert. Dadurch entstand ein hydrostatischer Sog, der sogenannte Siphoneffekt, der zu einer Abflussbeschleunigung des drainierten Wassers führte. Auch in diesem Versuchsaufbau mit beschleunigtem Abfluss wurde für die verschiedenen Ventrikelkatheter jeweils der Abfluss des Wassers über die Zeit in ml/s gemessen. Auch hier befanden sich zu Versuchsbeginn jeweils 1100 ml Wasser (entsprechend einem Druck von 14 cmH₂O) im Versuchsgefäß.

Um die Flussgeschwindigkeit der drainierten Flüssigkeit über alle drei Katheter zu messen, wurden konsekutiv jeweils 100 ml Portionen schrittweise in ein Gefäß drainiert und die jeweils dafür benötigte Zeit in Sekunden gemessen.

Proportional zum Absinken des Volumens im Gefäß ergab sich ein fallender Druck Wassersäule, so dass die Drainageleistung des Katheters in ml/s pro 100 ml Portion und in Bezug auf den fallenden Druck Wassersäule in cmH₂O erfasst werden konnte. Diese Analyse wurde im High-Flow-Aufbau für jede 100 ml Portion je 5 Mal durchgeführt und der jeweilige Mittelwert errechnet.

3.2.4 Visualisierung des Abflusses

Sowohl im Low-Flow als auch im High-Flow-Versuchsaufbau wurde der Abfluss durch die einzelnen Katheterperforationen visualisiert. Dazu wurde die Partikel-Schlierenbildung kommerziell erhältlicher Tinte in Wasser genutzt. Ein Verfahren, das bereits in anderen Studien erfolgreich angewendet wurde (64). Um eine möglichst lokale Verteilung der Schlieren über dem Katheter zu erreichen, wurden nach dem Abfluss von je 100 ml Wasser 0,3 ml Tinte mit einer 2 ml-Spritze über eine lange Kanüle (17 G, 12,5 cm, Fa. Integra) langsam in das Wasser appliziert. Die Tinte bildete blaue, strangförmige Schlieren im Wasser, die langsam absanken. Entsprechend des unterschiedlich hohen Sogs an den Perforationen, wurden die Schlieren sichtbar in die drainierenden Perforationen eingesogen. Dieser Vorgang, der ca. 20 Sekunden dauerte, erzeugte ein visuelles Flussbild, das das Ausmaß des Sogs des drainierten Wassers sichtbar machte. Der gesamte Vorgang wurde mit einer Digital-Video-Kamera aufgezeichnet.

Auch dieser Versuch wurde für alle Katheter im High-Flow- und Low-Flow-Aufbau je fünf Mal durchgeführt. Die gewonnenen Video-Dateien wurden anschließend erneut gesichtet und am Computer semiquantitativ ausgewertet.

In allen oben genannten Versuchen wurde der Einfluss von kleinen Luftblasen an bzw. im Katheter auf den Abfluss des Wassers durch das regelmäßige Einführen des Mandrains minimiert.

3.2.5 Gradeinteilung des sichtbaren Sogs in die Perforationen

Um die Flusseigenschaften hinsichtlich des funktionellen Wertes der einzelnen Perforationen zu charakterisieren, wurden vier Stufen des Flusses in die Perforationen festgelegt.

Grundlage hierfür war der aufgezeichnete Sog der Tintenschlieren in die Perforationen nach Auftreffen der Tintenschlieren auf die Katheterspitze. Es wurde eine semiquantitative, deskriptive Skala mit 4 Abstufungen erstellt.

Tab. 1: Einteilung des Flusses in die Perforationen

Grad 0	kein Fluss in die Perforationen erkennbar
Grad 1	passiver Fluss in die Perforationen
Grad 2	aktiver Fluss in die Perforation von oben
Grad 3	aktiver Fluss in die Perforation von unten, entgegen der Schwerkraft

Die Tabelle 1 zeigt diese Einteilung. Grad 0 bedeutet kein erkennbarer Fluss in die Perforationen; die Tintenschlieren sinken am Katheter vorbei. Grad 1 bedeutet, passiver Fluss in die Perforationen ohne Sogwirkung, das heißt die Tintenschlieren ziehen beim Absinken in die Perforationen, werden dabei jedoch nicht sichtbar eingesogen bzw. aktiv in ihrer Absinkrichtung verändert. Grad 2 bedeutet aktiver Fluss bzw. Sog der Tintenschlieren in die Perforationen ausschließlich oberhalb des Katheters sichtbar; die Absinkrichtung der Tinte wird aktiv verändert.

Grad 3 liegt vor, wenn sich ein aktiver Sog sowohl oberhalb des Katheters als auch gegen die Schwerkraft von unten in die Perforationen zeigt. Nach Aufzeichnung und Sichtung wurde diese Gradeinteilung auf jede Perforation angewendet, wobei die jeweils schräg übereinander liegenden Perforationen als zusammengehörendes Paar gewertet wurden. Das heißt für den 4-Perforationen-Katheter wurden je zwei Perforations-Paare erfasst, für den 6-Perforationen-Katheter drei Paare und für den 16-Perforationen-Katheter vier Perforationen-Paare.

Die Abb. 10 a und b zeigt beispielhaft Bilder der jeweiligen Gradeinteilung an einem Beispiel mit dem 16-Perforationen-Katheter. Hier sind deutlich die verschiedenen Grade in einer Tintenschlierensequenz zu erkennen. In Bild 10 a ist in Bildteil 1 und 2 der fehlende sichtbare Sog (Grad 0) der Tintenschlieren in die Perforationen am distalen

Ende des Katheters erkennbar, die Tintenschlieren ziehen neben dem Katheter hinunter.

An den mittleren Perforationen ist der passive (Grad 2) und aktive Fluss von oben (Grad 3) der Tintenschlieren erkennbar.

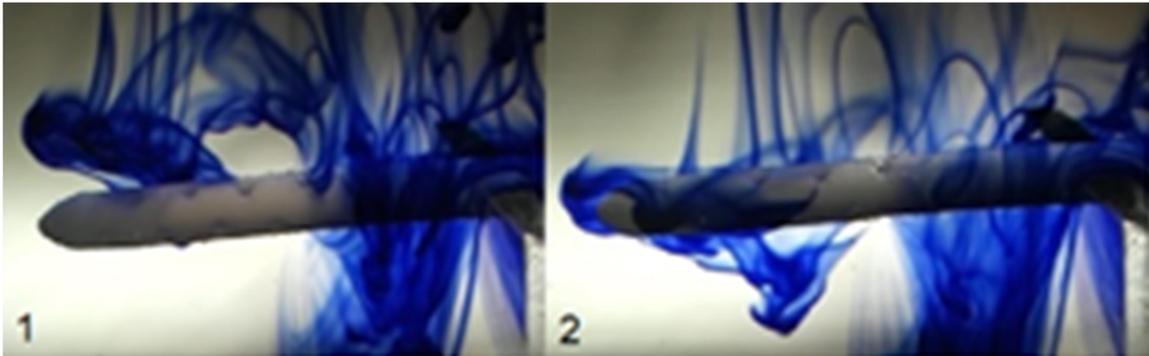


Bild 10 a zeigt beispielhaft den fehlenden (Grad 0), den passiven Fluss (Grad 1) und den aktiven Fluss von oben (Grad 2) in die Perforationen.

In Bild 10 b in Bildteil 3 und 4 ist der hohe Sog bzw. Fluss auch entgegen der Schwerkraft in die proximalen Perforationen (Grad 4) erkennbar.



Bild 10 (b) zeigt beispielhaft den hohen Fluss in die proximalen Perforationen, entsprechend Grad 3

3.3 Retrospektive Analyse der funktionsfähigen Überlebenszeit des 6-Perforationen-Katheters in vivo

Der 6-Perforationen-Katheter zeigte gleiche Flusseigenschaften wie der 16-Perforationen-Katheter und erhielt die CE-Zulassung zur klinischen Anwendung und konnte als Ventrikelkatheter im Shuntsystem verwendet werden. Dadurch war es möglich, das OP-freie Intervall der Katheter in einer retrospektiven Analyse zu untersuchen.

Im Zeitraum von 08/2006 bis 03/2009 wurden in dem Arbeitsbereich Pädiatrische Neurochirurgie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, insgesamt 55 Patienten im Alter von 8 Monaten bis 23 Jahre (Mittelwert 9,25 Jahre \pm 6,3 Jahre) operiert und dabei der neue, zugelassene 6-Perforationen-Katheter implantiert.

Die Indikation zur Implantation bzw. Verwendung des neuen Katheters waren:

- 1.) Shuntversagen durch einen verstopften Ventrikelkatheter oder
- 2.) das Vorliegen eines Schlitzventrikel-Syndroms oder
- 3.) intraoperatives Vorliegen einer proximalen Katheterobstruktion

Vor jeder Operation, die im Allgemeinen nach den üblichen neurochirurgischen Standards zur Anlage eines ventrikulären Katheters durchgeführt wurde, wurde ein kraniales MRT durchgeführt. Zur Planung der korrekten Katheter-Implantation wurden 2 unterschiedliche Szenarien evaluiert und dementsprechend die Katheteranlage vorbereitet und durchgeführt.

1. Wenn sich eine regelrechte Lage der (eventuell verstopften) Katheterspitze im Ventrikel zeigte, wurde der neue Katheter über die bestehende Bohrlochtrepanation über den gleichen Stichkanal in den Ventrikel gelegt und mit dem Shuntsystem verbunden. Die Katheterlänge wurde an der Bildgebung gemessen und auf das Implantat intraoperativ angewendet.

2. Zeigte sich im MRT eine nicht optimale Lage des Ventrikelkatheters wurde mittels einer MRT-3D-Rekonstruktion eine neue Trajektorie geplant, um eine möglichst genaue Lage der Katheterspitze im Ventrikel zu erreichen. Der Katheter wurde dann unter Nutzung der Neuronavigation (VectorVision2©, Brainlab®, Heimstetten, Germany) exakt mit Anwendung von Eintrittspunkt, Stichrichtung und Katheterlänge implantiert.

Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 6 – 37 Monate, im Mittel 15 ± 9 Monate, nachbeobachtet und das operationsfreie Intervall der Katheter bzw. Patienten retrospektiv ausgewertet. Bei Patienten mit erneutem Shuntversagen gefolgt von einer

operativen Revision wurde der Grund für die Explantation des Katheters bzw. die Katheterokklusion erfasst.

4 Ergebnisse

4.1 Retrospektive Analyse der histopathologischen Untersuchung

4.1.1 Histologie und Immunhistologie

Die histologische und immunhistologische Untersuchung wurde an 70 verschiedenen explantierten Kathetern durchgeführt. Hier wurden HE-Färbungen und immunhistochemische Färbungen ausgewertet.

Eine Übersicht und Verteilung der unterschiedlichen Charakterisierung aller eingewachsenen okkludierenden Gewebsarten zeigt Tab. 2. Dabei wurden in vielen Kathetern unterschiedliche Gewebe unterschiedlichen Ursprungs nachgewiesen.

Tab. 2: Katheter okkludierendes Gewebe in absteigender Häufigkeit

Okkludierendes Gewebe	Anzahl Katheter	Häufigkeit in %
Bindegewebe	42	60
frische & organisierte Blutkoagel	40	58
Plexus choroideus	38	55
reaktive Gliose	33	47
entzündliches Gewebe	30	43
Ependym	6	4
Leptomeningen	5	4

In Tab. 2 sind die im Katheter gefundenen Gewebsarten in absteigender Häufigkeit aufgeführt. Am häufigsten zeigte sich Bindegewebe, das in 60% der Proben (n=42) gefunden wurde. Plexus choroideus wurde in 55% aller Katheter nachgewiesen (n=38). Eine reaktive Gliose war in 47% an der Obstruktion beteiligt (n=33). Inflammatorisches Gewebe wurde in 43% des untersuchten Gewebes identifiziert (n=30). Eine weniger wichtige Rolle spielten Ependym (n=6) und leptomeningeales Gewebe (n=5). In mehr als der Hälfte der Katheter (58%, n=40) fanden sich frische oder bereits organisierte Blutkoagel.

Abb. 11 zeigt histologische Schnitte der in und um den Katheter befindlichen Gewebsarten, die maßgeblich für die Okklusion des untersuchten Katheters verantwortlich waren. Deutlich erkennbar ist, wie Gewebe den Katheter nicht nur umhüllt sondern auch über eine Gewebebrücke in das Innere des Katheters eindringt und somit die Okklusion herbeiführt.

Die immunhistochemischen Untersuchungen erbrachten als Ergebnis reaktives kortikales und subkortikales Gewebe. Positiv auf GFAP (Glial fibrillary acidic protein), S100-Protein, NFP (Neurofilament Protein) und Synaptophysin, die alle immunhistologische Marker für die genannten Gewebe sind. Deutlich ist die kräftige Färbung von GFAP und S100-P erkennbar, die vorrangig gliales Gewebe anfärben. Mittels des Markers CD68 (Cluster of Differentiation 68) wurden entzündliche Zellen, wie Makrophagen oder aktivierte Mikroglia identifiziert.

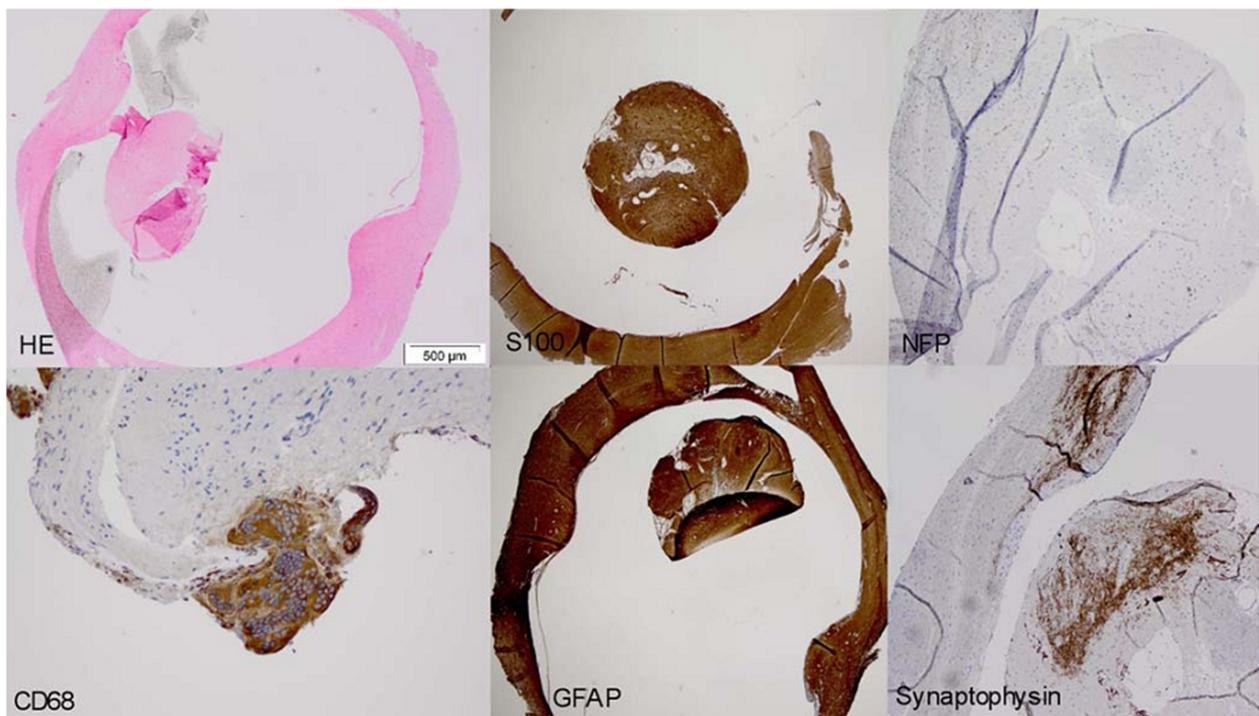
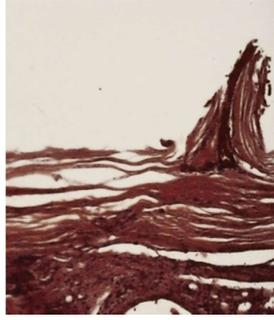


Abb. 11: Histologische und immunhistologische Färbungen von okkludierendem Gewebe

Abb. 11 zeigt unterschiedliche histologische und immunhistologische Färbungen der Gewebe im und um den Katheter.



1)

2)

3)

Abb. 12: Histologische und immunhistologische Färbungen von okkludierendem Gewebe; 1) HE-Färbung eines intraluminalen Gewebepropfs; 2) Vergrößerung von 1); 3) GFAP-Färbung eines Katheter-Pfropfs

Abb. 12 zeigt in Bild 1) die Hämatoxylin-Eosin-(HE)-Färbung eines Gewebestückes, das einen Ventrikelkatheter vollständig verschlossen hat. Deutlich sind die Gewebebrücken im Bereich der Perforationen zu erkennen. Bild 2) zeigt die Vergrößerung einer solchen Gewebebrücke. In Bild 3) ist eine GFAP-Färbung eines weiteren Gewebestückes abgebildet, das einen Katheter verschlossen hat. Auch hier wird deutlich, dass sich viel gliales Gewebe im Inneren des Katheters befindet.

4.1.2 Elektronenmikroskopie

In den repräsentativ untersuchten explantierten Kathetern wuchs das verschließende Gewebe intraluminal in den Katheter ein. Es fanden sich Gewebebrücken, die durch die Perforationen ziehen und mit den umgebenden Strukturen verbunden waren. Dies ist ein starker Hinweis auf ein aktives Eindringen des Gewebes in den Katheter. Dies wird in der Abb. 13 der elektronenmikroskopischen Untersuchung in einem repräsentativen Fall verdeutlicht.

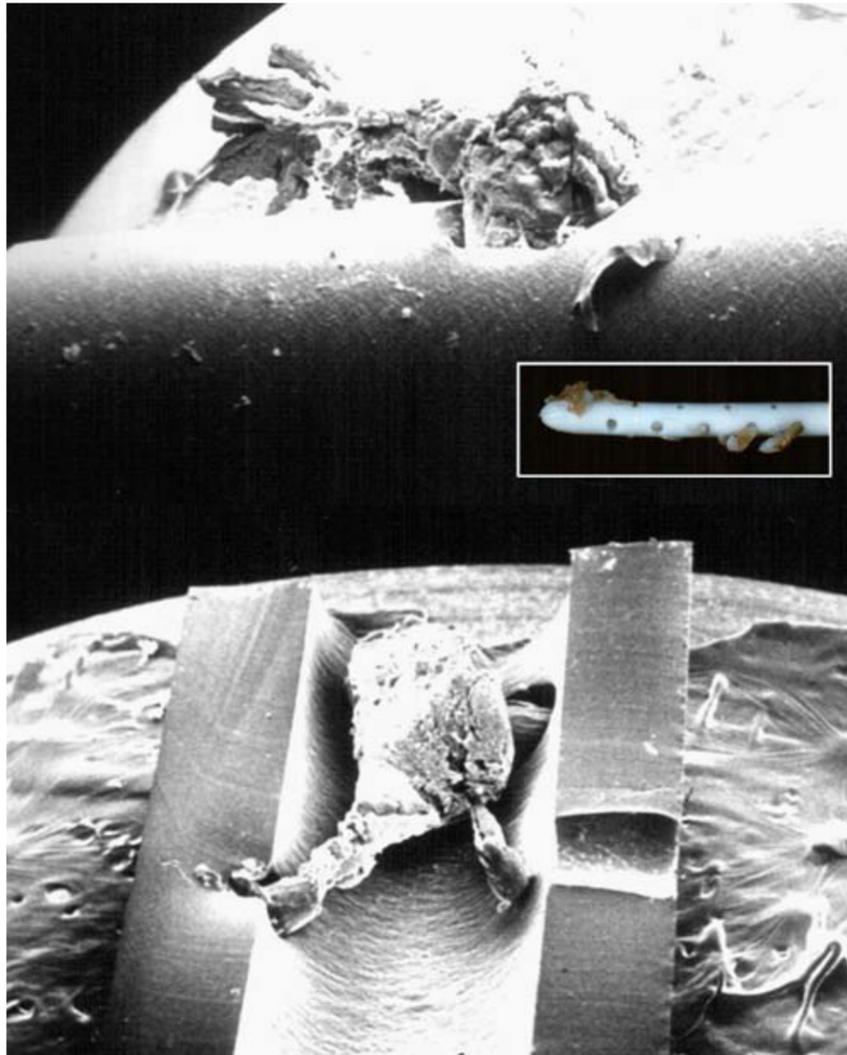


Abb. 13: Elektronenmikroskopie und Fotografie eines explantierten okkludierten Ventrikelkatheters. Oben: Intraluminal eingewachsenes Gewebe; Mitte: Langstreckige Verlegung mehrerer Perforationen; Unten: Longitudinal aufgeschnittener Katheter mit intraluminalem Gewebe

Abb. 13 zeigt elektronenmikroskopische Bilder und eine Fotografie eines explantierten okkludierten Ventrikelkatheters. Im oberen Bildteil ist eindeutig erkennbar, dass biologisches Gewebe über die äußere Katheteroberfläche in eine Perforation eingewachsen ist. Die Fotografie zeigt, dass mehrere Perforationen über die gesamte Länge des perforierten Anteils mit Gewebe ausgefüllt sind.

Der untere Bildteil zeigt den gleichen Katheter longitudinal aufgeschnitten. Intraluminal ist ein Gewebestück erkennbar, das einen Katheter nachvollziehbar okkludiert hat. Wichtiger Aspekt dieses Bildes sind die Gewebebrücken, die mit dem intraluminalen Gewebestück verbunden sind und deutlich erkennbar in bzw. aus den Perforationen ziehen.

4.2. In vitro – Versuche

4.2.1 Auswertung der Flussgeschwindigkeiten

Die mittlere Flussgeschwindigkeit im High-Flow-Aufbau, die aus jeder abgeflossenen 100ml Portion in fünf wiederholten Messungen berechnet wurde, erbrachte $0,66\pm 0,02$ ml/s für den 16-Perforationen-Katheter, $0,65\pm 0,02$ ml/s für den 4-Perforationen-Katheter und $0,7\pm 0,01$ ml/s für den 6-Perforationen-Katheter.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede in den Flussgeschwindigkeiten der einzelnen Katheter im High-Flow-Aufbau gemessen werden ($p > 0,05$). Dies ist in Abb. 14 dargestellt.

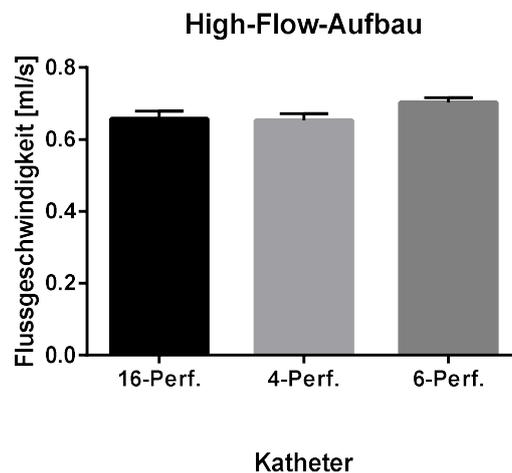


Abb.14: Flussgeschwindigkeiten des 16-, 4- und 6-Perforationen-Katheters im High-Flow-Aufbau

Im Low-Flow-Aufbau ergaben sich $0,22\pm 0,1$ ml/s für den 16-Perforationen-Katheter, $0,21\pm 0,07$ ml/s für den 4-Perforationen-Katheter und $0,36\pm 0,16$ ml/s für den 6-Perforationen-Katheter als Flussgeschwindigkeit. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede in den Flussgeschwindigkeiten der einzelnen Katheter gemessen werden ($p > 0,05$). Dies zeigt Abb. 15 graphisch.

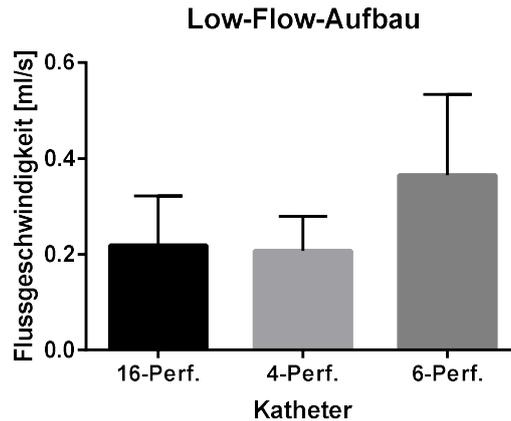


Abb.15: Flussgeschwindigkeiten des 16-, 4- und 6-Perforationen-Katheters im Low-Flow-Aufbau

4.2.1.1 Flussgeschwindigkeiten in Abhängigkeit vom Druck Wassersäule (cmH₂O)

Im High-Flow-Aufbau (mit Abfluss-Schlauch; Länge: 68cm) blieb die mittlere Flussgeschwindigkeit der drainierten 100 ml Portionen unabhängig von dem einfließenden Druck der Wassersäule bei allen Kathetern konstant.

Die Flussgeschwindigkeit betrug bei einem Druck von 14 cmH₂O (Differentialdruck: 14+68=82cmH₂O) 0,68±0,01 ml/s bei dem 16-Perforationen-Katheter, 0,67±0,002 ml/s bei dem 6-Perforationen-Katheter und 0,67±0,002 bei dem 4-Perforationen-Katheter.

Bei einem Druck von 2 cmH₂O (Differentialdruck: 2+68=70cmH₂O) betrug die Flussgeschwindigkeit 0,64±0,02 ml/s bei dem 16-Perforationen-Katheter, 0,66±0,006 ml/s bei dem 6-Perforationen-Katheter und 0,66±0,02 ml/s bei dem 4-Perforationen-Katheter. Damit zeigte sich im High-Flow-Aufbau keine signifikante Änderung der Flussgeschwindigkeit in Abhängigkeit vom einfließenden Druck der Wassersäule in allen Kathetern (p>0.05).

Im Low-Flow-Aufbau kam es zu einem Absinken der Flussgeschwindigkeit mit fallendem Druck Wassersäule.

Bei einem Differentialdruck von 14 cmH₂O lag die Flussgeschwindigkeit bei 0,36±0,004 ml/s bei dem 16-Perforationen-Katheter, 0,3±0,002 ml/s bei dem 6-Perforationen-Katheter und 0,27±0,003 ml/s bei dem 4-Perforationen-Katheter. Bei einem Differentialdruck der Wassersäule von 5 cmH₂O sank die Flussgeschwindigkeit signifikant (p<0.001) auf 0,09±0,001 ml/s bei dem 16-Perforationen-Katheter, 0,1±0,001

ml/s bei dem 6-Perforationen-Katheter und $0,09 \pm 0,02$ ml/s bei dem 4-Perforationen-Katheter. Dennoch zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kathetern ($p > 0,05$).

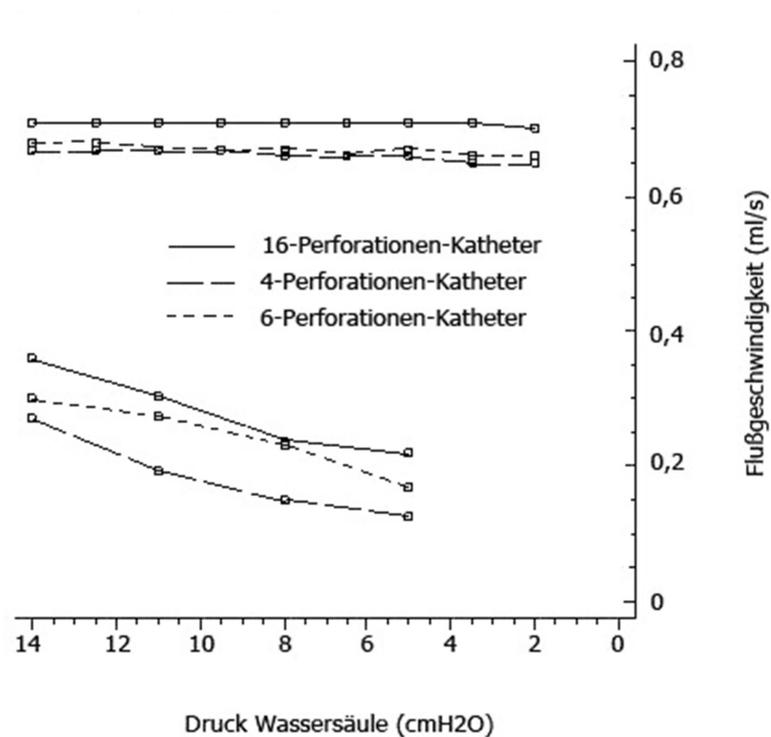


Abb. 16: Flussgeschwindigkeit der Katheter in Abhängigkeit vom Druck Wassersäule (cmH₂O). Die oberen Kurven entsprechen dem High-Flow-Aufbau, die unteren dem Low-Flow-Aufbau.

4.2.2 Fluss Visualisierung

Der sichtbare Verlauf des Flusses durch die Tintenpartikelschlieren im Wasser erlaubt eine Aussage über den funktionellen Wert der einzelnen Perforationen am Katheter. Die aufgezeichneten Videosequenzen wurden jeweils einzeln analysiert. Nach Festlegung einer semiquantitativen, deskriptiven Skala (Tab. 1, Seite 39) ergaben sich folgende Ergebnisse:

4.2.2.1 High-Flow-Aufbau

Im High-Flow-Aufbau zeigte sich bei dem 16-Perforationen-Katheter nur an der proximalen Hälfte aller Perforationen ein aktiver Fluss im Sinne der festgelegten Skala. Der mittlere Grad des Flusses für die Perforationen 9-16 (Zählung von der Spitze als distale Perforationen 1-8 bis proximale Perforationen 9-16) betrug 3 ± 0 . Im Gegensatz dazu zeigten die distalen Perforationen einen geringeren funktionellen Wert für die Drainage nach intraluminal mit einem mittleren Wert von $1,2 \pm 0,7$ für die Perforationen 5-8 und $0,2 \pm 0,4$ für die Perforationen 1-4.

Im 4-Perforationen-Katheter (Zählung von der Spitze als distale Perforationen 1-2 bis 3-4) zeigten alle Perforationen den höchsten Grad 3 und waren damit auch alle funktionell relevant. Diese Ergebnisse sind in Abb. 17 schematisch dargestellt.

Im 6-Perforationen-Katheter (Zählung von der Spitze als distale Perforationen 1-2 bis 5-6) können alle Perforationen als funktionell relevant bezeichnet werden. Der Grad des Flusses betrug 3 ± 0 für die Perforationen 3-6 und $2,2 \pm 0,7$ für die Perforationen 1 und 2.

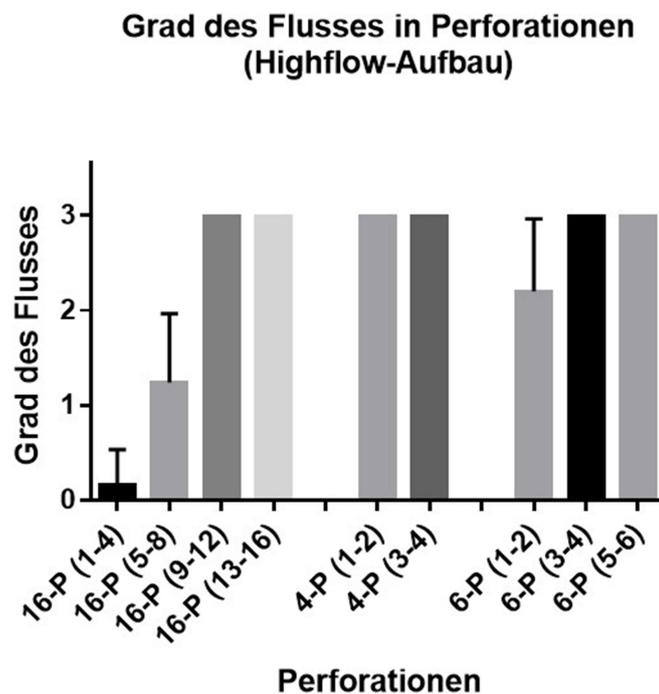


Abb. 16: Grad des Flusses des 16-, 4- und 6-Perforationen-Katheters im High-Flow-Aufbau

4.2.2.2 Low-Flow-Aufbau

Im Low-Flow-Aufbau zeigten sich vergleichbar noch deutlichere Unterschiede. Im 16-Perforationen Katheter waren nur die Perforationen 13-16 mit einem mittleren Grad des Flusses von $2,9 \pm 0,2$ von relevanter funktioneller Bedeutung. Bei den weiter distal gelegenen Perforationen war ein deutlicher Abfall des Flusses zu beobachten. Die Perforationen 9-12 zeigten einen mittleren Grad des Flusses von $1,9 \pm 1,2$ und die Perforationen 5-8 einen Grad von $0,2 \pm 0,4$. Die Perforationen 1-4 zeigten gar keinen Fluss der Tintenschlieren nach intraluminal (Grad 0 ± 0 ; Abb. 17).

Der 4-Perforationen Katheter zeigte ebenfalls eine funktionelle Relevanz aller vorhandenen Perforationen. Der Grad des Flusses betrug für die Perforationen 3 und 4 im Mittel 3 ± 0 und $2,9 \pm 0,2$ für die Perforationen 1 und 2. Diese Ergebnisse sind in Abb. 17 graphisch dargestellt.

Der 6-Perforationen-Katheter zeigte eine funktionelle Relevanz aller vorhandenen Perforationen. Der Grad des Flusses betrug 3 ± 0 für die Perforationen 5 und 6, $2,4 \pm 0,8$ für die Perforationen 3 und 4 und $2 \pm 1,3$ für die Perforationen 1 und 2 (Abb. 17).

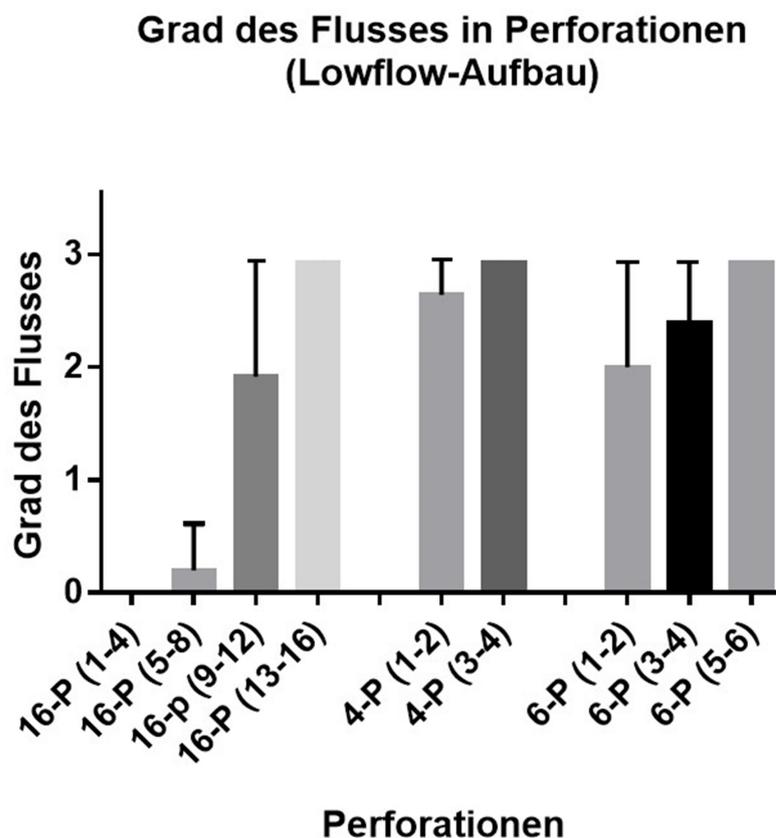


Abb. 17: Grad des Flusses des 16-, 4- und 6-Perforationen-Katheters im Low-Flow-Aufbau

Vergleicht man den Grad des Flusses im High- und Low-Flow-Aufbau zeigt sich an allen Kathetern ein nur geringer Abfall der Drainageeigenschaften an den proximalen Perforationen. Im Vergleich dazu zeigt sich jedoch ein deutlicher Abfall des Fluss-Grades an den distal gelegenen Perforationen, insbesondere im Low-Flow-Aufbau.

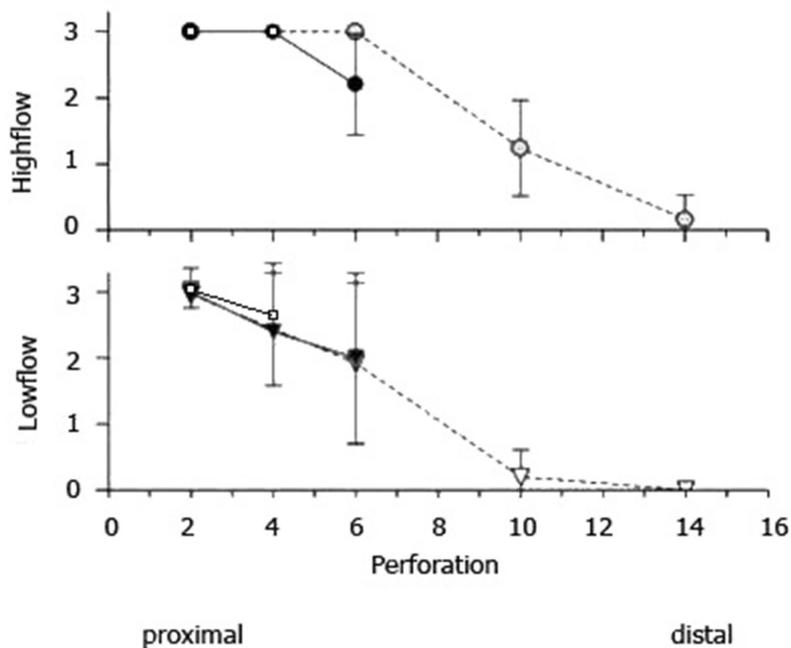


Abb. 18: Vergleich des Grad des Flusses im High- und Low-Flow-Aufbau. Die gestrichelte Linie entspricht dem 16-Perforationen-Katheter, die fett gedruckte dem 6-Perforationen-Katheter, die feine dem 4-Perforationen-Katheter.

4.3 Retrospektive Auswertung der klinische Anwendung

55 Patienten im Alter von 8 Monaten bis 23 Jahre (Mittelwert 9,25 Jahre \pm 6,3 Jahre) wurde der 6-Perforationen-Katheter implantiert. Die retrospektiven Folgeuntersuchungen erstreckten sich über einen Zeitraum von 15 \pm 9 Monaten (6-37 Monate). In diesem Zeitraum mussten 12 Katheter (22% aller implantierten Katheter) wieder entfernt bzw. revidiert werden.

Dabei lagen unterschiedliche Gründe für die Revision vor. Am häufigsten fand sich eine Fehllage des Katheters (n=5), gefolgt von einer Überdrainage (n=3). Je ein Katheter wurde wegen Infektion, Blutung, einer Ischämie und einem Wechsel des Katheters um den sylvischen Aquädukt zu schienen, explantiert.

Das heißt, dass insgesamt 77,4% der Katheter am Ende des Beobachtungszeitraumes (37 Monate) ohne klinische Auffälligkeit waren bzw. suffizient funktionierten. Nach Ausschluss der initial falsch platzierten Katheter (n=5) zeigt sich ein funktionierender, bzw. im Sinne der Fragestellung offensichtlich nicht okkludierter Anteil an Kathetern von 85,8 %. Die Kaplan-Meier Kurve in Abb. 19 zeigt die Liegedauer bzw. Überlebenszeit der funktionierenden Katheter ohne Hinweis für eine Okklusion.

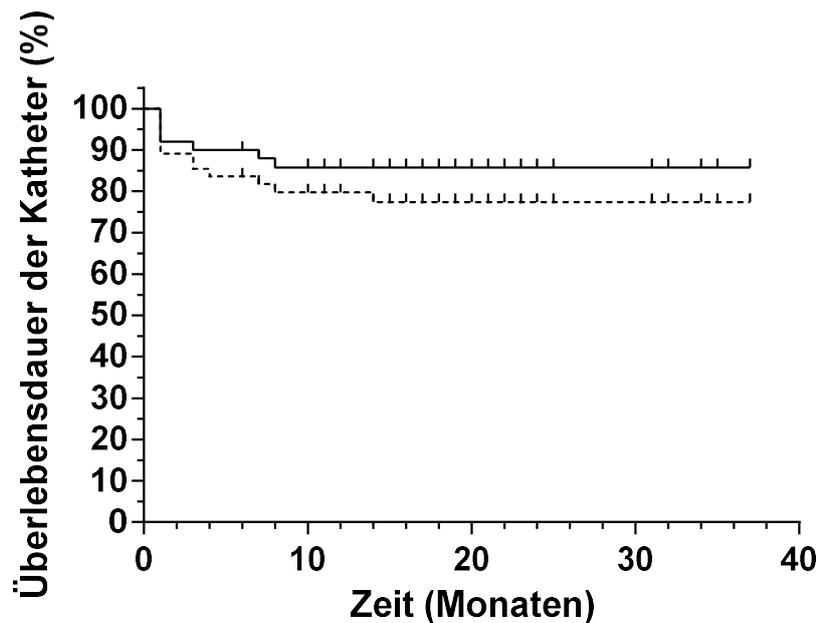


Abb. 19: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenszeit der Katheter. Die durchgezogene Linie entspricht der Lebensdauer aller korrekt platzierten Katheter, die gestrichelte Linie entspricht der Überlebensdauer aller Katheter.

5 Diskussion

Shuntversagen resultiert meist aus einer Gewebeobstruktion des Katheters und oder des Ventils (47). Hierbei überwiegt die Okklusionsrate des proximalen Katheters gegenüber der des distalen Katheters (48). In den USA kommt es bei ca. 40% aller implantierten Shuntsysteme bereits innerhalb der ersten beiden Jahre nach Implantation zu einem Shuntversagen (58) (65). In der Literatur finden sich Angaben von bis zu 90 % Shuntversagen aller implantierten Shuntsysteme innerhalb von 10 Jahren nach Implantation (20) (65). Laut der Hydrocephalus Assoziation der USA machten alleine Revisionen bestehender Shuntsysteme zum Beispiel im Jahre 2009 70% aller neurochirurgischen hydrozephalen Operationen aus (66). Dies stellt die höchste Komplikationsrate aller neurochirurgischen Eingriffe dar und verursacht neben einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten auch sehr hohe Kosten, sodass die Notwendigkeit der Optimierung der Hydrozephalusbehandlung weiterhin ein hohes Anliegen der Medizin darstellt und hohe Anforderungen an medizinisches Personal und Material stellt.

Das Ziel dieser Studie ist es, die Verschluss-Ursachen bzw. die zugrundeliegenden beteiligten Faktoren der häufigen Revisionen sowie der proximalen Obstruktion eines Ventrikelkatheters zu eruieren.

Im ersten Teil der Arbeit wurden histologische und immunhistologische Färbungen sowie elektronenmikroskopische Aufnahmen der okkludierenden Gewebe aus explantierten Ventrikelkathetern ausgewertet.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden die Flusseigenschaften zweier neuer Katheter untersucht und mit einem etablierten Katheter verglichen. Das neue Katheterdesign soll durch die Reduktion und neue Anordnung der Perforationen die Wahrscheinlichkeit einer proximalen Katheterokklusion vermindern.

Anschließend wurde im dritten Teil eine klinische Beobachtung retrospektiv ausgewertet. Der Katheter wurde bei 55 Patienten implantiert und die okklusionsfreie

Überlebenszeit der Katheter und die Gründe für eine Explantation des neuen Katheters aufgezeichnet.

5.1 Analyse der histologische Untersuchungen

Wir analysierten retrospektiv histologische und immunhistologische Färbungen und elektronenmikroskopische Aufnahmen des okkludierenden Gewebes bzw. Katheter, die wegen einer Okklusion explantiert worden waren und differenzierten die unterschiedlichen Gewebetypen bzw. Substanzen, die zu dem Verschluss geführt hatten. In der histologischen Aufarbeitung sahen wir, dass nicht nur intraventrikuläres Gewebe, sondern auch extraventrikuläres an der Okklusion des Ventrikelkatheters beteiligt ist.

Das bedeutet, dass die Okklusion der Katheter nicht nur durch einwachsendes Gewebe von intraventrikulär, sondern auch durch einwachsendes Gewebe an Perforationen, die im extraventrikulären Raum platziert wurden, verursacht wurde. In unseren Untersuchungen der okkludierten Katheter zeigte sich nicht nur ein Verschluss der Perforationen alleine, sondern auch weit nach intraluminal eingedrungenes Gewebe. Es muss daher entweder von einem aktiven Einwachsen oder einer Migration durch einen möglicherweise anliegenden Sog ausgegangen werden. Diese Tatsache wird von den Ergebnissen der immunhistologischen Untersuchungen und von Ergebnissen anderer Studien gestützt (67) (66). Das Gewebe im Lumen der Katheter und die erkennbaren Gewebsbrücken nach extraluminal färben kräftig auf GFAP an. Dies zeigt, dass unter anderem vitales gliales Gewebe, das aktiv in den Katheter eingedrungen sein muss, und nicht nur verschleppter Plexus choroideus bzw. Ependym, für die Okklusion des Katheters verantwortlich sind.

Das Vorkommen von Bindegewebe (60%), Blutkoageln (58%) und Plexus choroideus (55%) ist nahezu gleich verteilt. Das Vorkommen dieser Gewebetypen ist im Rahmen der Anlage bzw. als Fremdkörperreaktion nachvollziehbar. Das fast ebenso hohe Vorkommen von reaktivem glialem Gewebe intraluminal stützt jedoch die Theorie, dass gliales Gewebe durch die extraventrikuläre Lage von Perforationen auch in den Katheter eingewachsen sein muss. Dies ist sowohl an den Gewebsbrücken in der histopathologischen Färbung als auch auf den elektronenmikroskopischen Bildern

deutlich erkennbar. Ob allerdings die initiale Ursache der Gewebeerlagerung nach intraluminal nur durch ein Einwachsen verursacht wurde oder vielmehr durch eine Sogwirkung, die vom Differentialdruck der liquorableitenden (Ventrikel) bzw. -aufnehmenden Körperhöhle (Peritoneum) des Shunts ausgeht verursacht wird, kann durch die vorliegenden Untersuchungen nicht eindeutig geklärt werden. In Rücksicht auf den Großteil der Hydrocephalus Literatur über pädiatrische Patienten und die Tatsache, dass Überdrainage in dieser Gruppe eine große Bedeutung zukommt, ist davon auszugehen, dass die Sogwirkung auf den Ventrikelkatheter eine relevante Rolle bei der Gewebeerlagerung nach intraluminal spielt.

Blegvad et al. kommen in ihren Studie zu einem vergleichbaren Ergebnis (68). Hier wurde in explantierten Kathetern ebenfalls gliales Gewebe gefunden, mutmaßlich aufgrund direkten Kontaktes des Katheters bzw. der Perforationen mit Hirnparenchym. Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit den histologischen Aufarbeitungen okkludierter Katheter von Sekar et al., Go et al. und Koga et al., die bereits zuvor die häufigsten Gewebstypen in okkludierten Kathetern identifiziert haben, nämlich Bindegewebe, chronisch inflammatorisches, granulomatöses sowie gliales Gewebe und Plexus choroideus (69) (70) (71). Koga et al. identifizierten ebenfalls eine intraluminale Gewebemigration in allen explantierten Kathetern (71). Diese Problematik wurde vergleichbar bereits 1998 in dem Review von Del Bigio herausgearbeitet (55). Alle diese Arbeiten, einschließlich der vorliegenden, lassen den Rückschluss zu, dass die Anzahl der Perforationslöcher auch ein Risikofaktor für ein Shuntsystem darstellen kann. Extraventrikuläres Gewebe kann höchstwahrscheinlich nur in den Katheter gelangen, wenn die Perforationslöcher des Katheters auch teilweise extraventrikulär liegen.

Die korrekte neurochirurgische Platzierung eines Ventrikelkatheters wird so beschrieben, dass er in Abstand zum Plexus choroideus erfolgen soll, da einwachsender Plexus maßgeblich an der proximalen Katheterokklusion beteiligt sei (63) (48).

Der histologische Nachweis der übrigen Gewebetypen ist nicht sicher einer extra- bzw. intraventrikulären Gewebemigration zuzuordnen. So können z.B. inflammatorische Zellen und Fibrozyten ihren Migrationsursprung sowohl intra- als auch extraventrikulär haben. Neben der korrekten neurochirurgische Platzierung des Ventrikelkatheters in sicherem Abstand zum Plexus choroideus, spielt also auch die korrekte transparenchymale Platzierung des Katheters sowie intraventrikuläre Position des

perforierten Anteils des Katheters eine maßgebliche Rolle in der Reduktion proximalen Katheterobstruktion (63). Es wird diskutiert, dass der direkte, mechanische Kontakt zwischen Katheterwand und Hirnparenchym entlang des Stichkanals bzw. Katheterverlaufs, häufig zu einer inflammatorisch proliferativen Reaktion entlang der Katheterwand führen kann (66) (72) (73). Dabei besteht die Gefahr von einwachsendem Proliferationsgewebe durch intraparenchymal gelegenen Perforationen des Katheters. Darüber hinaus kann bei nicht korrekter intraventrikulärer Position der Katheterspitze, vor allem bei Kontakt der proximalen Perforationslöcher zur Ventrikelwand oder zum Hirngewebe, ein Eindringen von Gewebe ermöglicht werden, wenn ein möglicher Sog auf den Katheter einwirkt und nicht nur Liquor sondern auch Gewebe in den Katheter einbringt. Hinter diesen Überlegungen ergeben sich folgende Fragen:

1. Was muss getan werden, um eine Katheterplatzierung optimaler Weise nach rein intraventrikulär vorzunehmen.
2. Welche und wie viele Perforationslöcher sind tatsächlich an der ausreichenden Liquordrainage an einem Shunt beteiligt und welche und wie viele Perforationen sind dabei verzichtbar?
3. Wie wirken sich unterschiedliche Perforationslöcher auf verschiedene Drainage Szenarien bzw. anliegenden Druck Wassersäule aus?

Vor allem die beiden letzten Fragen führen zu dem nächsten Punkt, wie ein optimiertes Katheterdesign aussehen könnte, um das Risiko einer Ventrikelkatheterokklusion zu vermindern.

5.2 Katheterdesign

Enge Raumverhältnisse des Ventrikels begünstigen die Okklusion durch erschwerte korrekte intraventrikuläre Platzierung des Katheters ohne Kontakt zum Plexus choroideus, und eine erschwerte vollständige intraventrikuläre Platzierung der Perforationen. Neben den anatomischen Grenzen führt vor allem das gängige Katheterdesign mit zahlreichen Perforationen häufig zum partiellen Verbleib von Perforationen im Hirnparenchym. Die Strecke eines Ventrikelkatheters von der Spitze über die ganzen Perforationslöcher erstreckt sich bei den meisten Ventrikelkathetern auf dem Markt auf ca. 2cm. Das heißt, dass aufgrund des Katheterdesigns eine vollständige intraventrikuläre Platzierung der Perforationen, auch bei exakter Platzierung des Katheters nicht immer erreicht werden kann (63). Die extraventrikulär

liegenden Perforationen sind möglicherweise nicht nur funktionell wertlos, sondern erhöhen zusätzlich das Risiko einer proximalen Okklusion des Shunt-Systems durch einwachsendes Gewebe aus dem Stichkanal, wenn sie sich außerhalb des Ventrikels befinden. Daraus folgt, dass nicht nur eine Fehllage des Katheters, sondern auch die langstreckige Anordnung der Perforationen an der Katheterspitze in Abhängigkeit von dem anatomisch verfügbaren Raum einen Risikofaktor für eine proximale Okklusion des Katheters darstellt.

Bei dem in unserer Studie verwendeten 16-Perforationen Katheter sind die Perforationen an der Spitze des Katheters über eine Länge von 15,4 mm verteilt. Bei Neugeborenen oder Patienten mit dem Schlitz-Ventrikel-Syndrom kann die Länge des perforierten Anteils des Katheters leicht die Größe des intraventrikulären Raumes übersteigen (74) (71). Selbst beim Erwachsenen ist die durchschnittliche Länge der intraventrikulären Trajektorie des Vorderseitenhorns, in die ein Ventrikelkatheter standardmäßig gelegt werden sollte, nur ca. 16 mm lang (63). Somit wird das Risiko für eine spätere Okklusion des Katheters alleine durch das Katheterdesign unmittelbar bei Platzierung, und damit bei Beginn der Therapie, unnötig erhöht. Die Kollegen Kaufman et al. kontaktierten diesbezüglich mehrere Hersteller und konnten keine nachvollziehbare rationale Erklärung für das gewählte Design bzw. die Anordnung und Anzahl der Perforationen in Erfahrung bringen (63).

Um das Risiko einer proximalen Obstruktion zu vermindern sollte also eine Möglichkeit gefunden werden, die den Kontakt zwischen Perforationen und umgebenden Gewebe minimiert.

Der erste Lösungsansatz in Form des Portnoy-Katheters (siehe oben) zeigte keine signifikante Überlegenheit, sondern ähnliche Verschlussraten wie bei konventionellen Kathetern (55). In den letzten Jahren kam es zu Verbesserungen des Ventrikelkatheters durch neue Zusatzstoffe zu dem verwendeten Silikon, wie Antibiotika oder Silberbeschichtung (52) (61) (62) (75). Im Fokus stand hier die Reduktion der Infektionsrate. Im Vergleich dazu haben sich bislang nur wenige Studien mit dem Einwachsen von Gewebe in den Katheter (55) (74) bzw. der Minderung der Adhäsion biologischen Gewebes an den Katheter befasst (71) (67).

Unter der Annahme, dass eine langstreckige Verteilung der Perforationen eines Ventrikelkatheters durch intraparenchymale Lage eine proximale Katheterobstruktion begünstigt, untersuchten wir folgende Aspekte:

- (I) Es wurde der funktionelle Wert einer großen Anzahl an Perforationen (16) im Vergleich zu unseren neu entwickelten Ventrikelkathetern mit 4 bzw. 6 Perforationen untersucht, und die Drainageleistung der unterschiedlichen Katheter miteinander verglichen.
- (II) Nachfolgend untersuchten wir im Tintenschlierenversuch in welchem Ausmaß die einzelnen Perforationen im Verhältnis zu ihrer Anordnung an der Spitze des Katheters an der Drainageleistung beteiligt sind.

5.3 Drainageleistung

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Drainageleistung der drei untersuchten Katheter. Das heißt, es wurde eine gleiche Flussrate für alle verglichenen Katheter nachgewiesen, sowohl bei unterschiedlichen Druckstufen Wassersäule (14-3 cmH₂O), als auch im High-Flow- und Low-Flow-Aufbau.

Die notwendigen Flussraten eines Patienten mit Hydrozephalus betragen je nach Menge an drainiertem Liquor 0,0057 – 0,13 ml /s, entsprechend 0,5 – 11 l/Tag. Diese Angaben stellen die maximal beobachtete Menge der Liquordrainage beim Hydrozephalus dar (in persönlicher Kommunikation mit PD Dr. med. Aschoff, Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg). Die Liquordrainage ist hierbei sicher nicht als konstanter Wert innerhalb eines Tages zu betrachten, sondern ist unter anderem abhängig vom Wasserhaushalt, der damit unterschiedlichen Menge des produzierten Liquors und der Aktivität des Patienten welche einen Einfluss auf die ablaufende Liquormenge besitzt.

Die Flusskapazität der in unserem Versuchsaufbau eingesetzten Kathetern lag stets über 0,6 ml/s im High-Flow-Aufbau, und über 0,2 ml/s im Low-Flow-Aufbau, was deutlich die Menge von 0,13 ml/s - entsprechend einer Gesamtmenge von 11 l/Tag - überschreitet, und somit eine ausreichende Flussrate bei allen Kathetern angenommen werden kann (siehe Abb. 20).

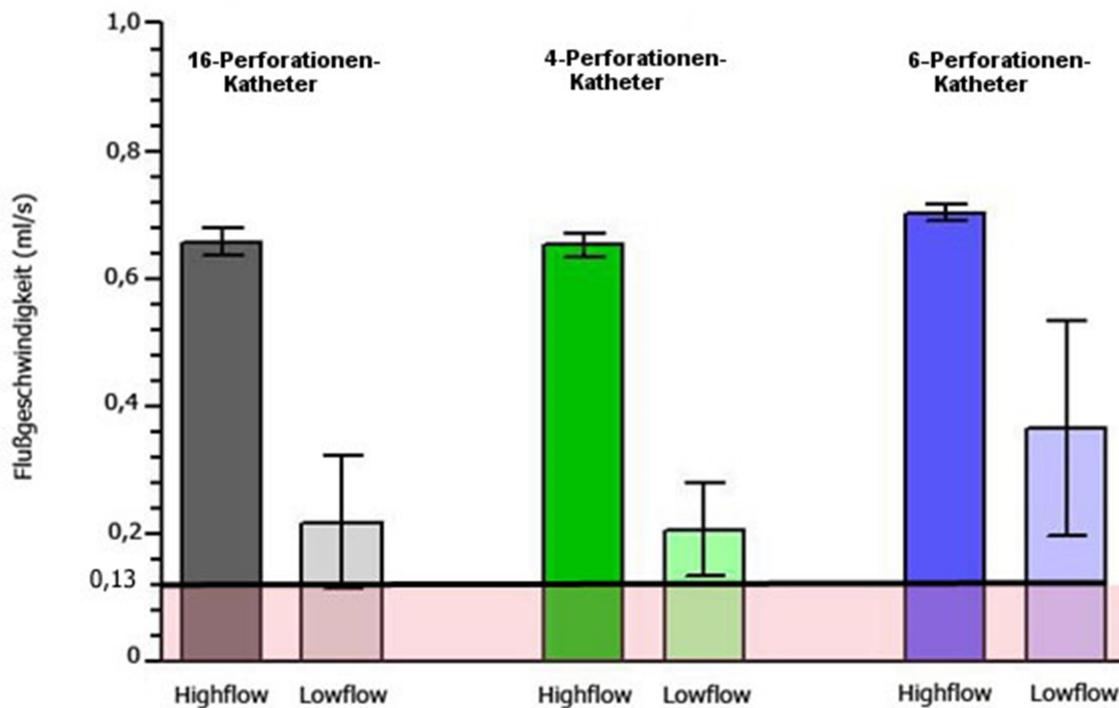


Abb. 20: Drainageleistung des 16-, 4- und 6-Perforationen-Katheters im High-Flow- und Low-Flow-Aufbau

In Abb. 20 ist die Drainageleistung aller untersuchten Katheter dargestellt. Dabei entspricht der rosafarbene Balken der oben genannten, maximal beschriebenen Tagesmenge einer Liquordrainage. Dabei wird deutlich, dass alle untersuchten Katheter diesbezüglich eine hohe Reservekapazität vorweisen und die vorgeschriebene Drainageleistung von 0,13 ml/s bei Weitem überschreiten.

5.4 Funktioneller Wert der Perforationen

Der Tintenschlieren-Versuch ist ein bereits etablierter Versuchsaufbau zur Visualisierung von Flussphänomenen. Bereits Lin et al. und Galarza et al. verwendeten diesen Versuchsaufbau zur Untersuchung zerebraler Ventrikelkatheter (64) (2). In den Tintenschlierenversuchen zeigte sich beim 16-Perforationen-Katheter, dass im High-Flow-Versuchsaufbau die beiden proximalen Perforationsreihen mit den Perforationen 9–16 mehr als die doppelte Drainageleistung aufweisen als die Perforationen 1–8. Auch im Low-Flow-Aufbau leisteten die proximal gelegenen Perforationen 13–16 mehr als die doppelte Drainageleistung der distal gelegenen Perforationen. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von Lin et al. und Galarza et al.

beschrieben, die mehrere Ventrikelkatheter mit einer Anzahl von 12 bis 32-Perforationen untersuchten (64) (2).

In unserem Versuchsaufbau wurden erstmalig Katheter mit 4- und 6-Perforationslöchern untersucht. Hierbei waren im Gegensatz zu den herkömmlichen Kathetern alle Perforationen funktionell relevant. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass, im Gegensatz dazu, am 16-Perforationen-Katheter der Sog am distalen Ende nicht mehr die ausreichende Sogwirkung aufbringt, um einen suffizienten Fluss hervorzurufen.

Prinzipiell kann man argumentieren, dass die Gesamtfläche des Katheterdurchmessers durch die Gesamtfläche der Perforationslöcher nicht unterschritten werden darf. Der hohe proximale Fluss durch die Perforationen könnte dabei das Einwachsen von Gewebe und damit die mögliche Okklusion des Katheters begünstigen. Dies ist vor allem dann von Bedeutung, wenn die Katheterspitze nur teilweise im Ventrikel platziert wurde und proximale Löcher noch in Kontakt mit dem Hirngewebe stehen. Dieser Grundsatz berücksichtigt aber noch nicht die Strömungseigenschaften und möglichen Turbulenzen, die an den Perforationen relevant sein könnten. Die Kollegen Lin und Galarza konnten in ihrer computergestützten Flußsimulation den Fluss durch eine Änderung der Größe der Perforationen gleichmäßiger verteilen. Durch große Perforationen distal mit Abnahme nach proximal kam es zu einem relativ gleichmäßigen Fluss durch alle Perforationen (64).

Die Kollegen Ginsberg et al. untersuchten die Auswirkungen der Anzahl an offenen Perforationen auf einen Shunt (76). In dem experimentellen Aufbau wurde der Verschluss einzelner Perforationen simuliert und der zusätzliche Widerstand und die resultierende Flussrate des Katheters untersucht. Auch diese Studie zeigte eine weitgehende Unabhängigkeit von der Anzahl offener Perforationen für die Flussrate und Drainageleistung eines Katheters. Selbst wenn 31 von 32 Perforationen des Ventrikelkatheters verschlossen wurden, erhöhte sich der Druck im Shunt-System um nur 3%. Hier wird also deutlich, dass eine reduzierte Anzahl an Perforationen keinen relevanten Einfluss auf die Drainageleistung eines Katheters hat. Dieses Ergebnis befindet sich somit im Einklang mit unserer Studie, die in den Tintenschlierenversuch aufzeigen konnte, dass nur der geringe Anteil der proximal gelegenen Perforationen maßgeblich an der Liquordrainage beteiligt ist.

Die Kollegen Harris et al. widmeten sich dem Katheterdesign und veränderten den Durchmesser der einzelnen Perforationen. Sie untersuchten, ob eine Abhängigkeit zwischen der Astrozyten- und Makrophagen-Adhäsion in Bezug auf die Größe der Perforationen besteht (67). Hier zeigte sich, dass eine Veränderung des Katheterdesigns mit größeren Perforationen die Okklusionswahrscheinlichkeit *in vitro* minimiert, da sich an größeren Perforationen primär weniger Makrophagen anlagerten. Es konnte jedoch keine statistisch signifikante Abhängigkeit der Astrozyten- und Makrophagenadhäsion von der Entfernung der Perforationen von der Katheterspitze nachgewiesen werden. Allerdings zeigte sich bei sehr kleinen Perforationen (282 µm) ein mit unserer Studie vergleichbares Ergebnis bezüglich der anzunehmenden Flussrate. Bei diesen kleinen Perforationen zeigte sich eine signifikant höhere Adhäsion von Makrophagen und Astrozyten im Bereich der proximalen Perforationen, was nach Ansicht der Autoren für eine höhere Flussrate und damit Sogwirkung in diesem Bereich sprach.

Auffallend war zudem, dass sich durch das horizontale Einbringen des Katheters in das Probengefäß, vergleichbar mit dem Versuchsaufbau unserer Studie, eine größere Adhäsion der Astrozyten und Makrophagen an der Oberseite des Katheters zeigte. Dies wurde von den Autoren als ein Hinweis für eine schlechtere Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Verhältnisse *in vivo* gewertet.

Dieses Problem wurde in unserer Studie jedoch bewusst in Kauf genommen, um den funktionellen Wert der einzelnen Perforationen visuell, mit Hilfe der gegen die Schwerkraft angesogenen Tintenschlieren, und vor allem in Abhängigkeit des variierten Differentialdrucks besser darstellen zu können. Die Adhäsion von Zellen oder Partikeln am Katheter selbst spielte in unserem Versuchsaufbau keine Rolle. Allerdings kamen Lin et al. mit einem vergleichbaren Tintenschlierenmodell, bei dem der Katheter vertikal, also den Bedingungen *in vivo* näherkommend, in ein Gefäß eingebracht wurde, zu dem gleichen Ergebnis bezüglich der Wertigkeit der Perforationen. In unserer Studie demonstrierte das horizontale Einbringen des Katheters zudem den hohen Sog an den Perforationen auch entgegen der Schwerkraft (siehe Tab. 1).

Harris et al. veröffentlichten eine Metaanalyse zu der Frage, was die proximale Obstruktion verursacht und kommen zusammenfassend zu dem Schluss, dass zur weiteren Minderung der Obstruktionswahrscheinlichkeit vor allem eine Änderung des

Materials mit weiteren Zusatzstoffen und ein verändertes Design der Katheter notwendig ist (66).

Neben dem hier vorgestellten neuartigen Katheter wird aktuell nur ein weiterer Katheter mit verändertem Design zur Verbesserung der Flusseigenschaften an den Perforationslöchern und Verminderung der Okklusionswahrscheinlichkeit angeboten. Es handelt sich um den PS Medical® Rivulet® Katheter der Firma Medtronic®. Dieser Katheter weist, vergleichbar mit dem von uns untersuchten 4- und 6-Perforationen-Katheter (0,38/0,64cm), ebenfalls eine wesentlich kürze Verteilungsstrecke der Perforationen an der Spitze des Katheters von 1,15 cm auf. Allerdings besitzt dieser Katheter im Gegensatz zu dem von uns untersuchten neuen Kathetern 4 Reihen mit jeweils 6 Perforationen, insgesamt somit 24 Perforationen. Zusätzlich variiert der Durchmesser der Perforationen mit abnehmendem Durchmesser von distal nach proximal, um einen gleichmäßigeren Fluss des Liquors in das Lumen des Katheters, und damit eine verminderte Okklusionswahrscheinlichkeit, zu erreichen. Der gleichmäßigere Fluss in das Innere des Lumens wurde in der Studie von Galarza et al. bestätigt (2).

Bezüglich des veränderten Katheterdesigns mit 6 Perforationen gelang es uns nachzuweisen, dass der neu designte Ventrikelkatheter auch mit neuer Anordnung der Perforationen über eine kurze Strecke an der Spitze des Katheters die gleichen Flusseigenschaften und damit Drainageleistung aufweist, wie der zum Vergleich herangezogene etablierte Katheter. Mit kürzerer perforierter Katheterspitze, sollte die Wahrscheinlichkeit vermindert werden, dass proximale Perforationen im Kontakt zum Hirngewebe stehen und damit eine verminderte Okklusionswahrscheinlichkeit besitzen. Verständlicherweise kann dies nur erreicht werden, wenn die Ventrikelkatheter mit hinreichender Genauigkeit platziert werden.

5.5 Klinische Anwendung

Für den klinischen Einsatz wurde auf eine Patientenkohorte zurückgegriffen, die den 6-Perforationen-Katheter mit der bereits verfügbaren CE Zulassung implantiert bekommen hatten. Dieser Katheter zeigte in unserer Untersuchung an den proximalen Perforationen den maximalen Fluss von 3, und bot bei erhöhtem Fluss (High-Flow-Versuch) eine Kapazitätsreserve über die distalen Perforationen. Im Vergleich dazu erlangte der Grad des Flusses des 4-Perforationen Katheters im High-Flow-Versuchsaufbau bereits für alle Perforationen den maximalen Wert von 3 (siehe Tab. 1), sodass hier keine weitere Reserve der Drainagekapazität übrig blieb.

Ein weiterer Grund für den klinischen Einsatzes eines Katheters mit reduzierter Anzahl an Perforationen liegt im Verhältnis des summierten Querschnittes der Perforationen zu dem Querschnitt des abführenden Innendurchmessers des Katheters. Wie oben dargestellt beträgt der innere Durchmesser des neuen 4- und 6-Perforationen-Katheters 1,25 mm. Daraus errechnet sich ein Querschnitt von $3,93 \text{ mm}^2$. Da eine einzelne Perforation einen Durchmesser von 0,8 mm besitzt und der Querschnitt damit $2,5 \text{ mm}^2$ beträgt, übersteigt bereits der summierte Querschnitt von zwei Perforationen den inneren Querschnitt des Katheters. Daraus ergibt sich, dass bereits 2 durchgängige Perforationen genügen, um die vollständige Flusskapazität des Katheters auszunutzen.

In unserer Analyse wurde retrospektiv die Revisionsrate des 6-Perforationen Katheters ausgewertet. Dieser Katheter wurde insbesondere bei Patienten mit engem Ventrikelsystem, mit dem Ziel den perforierten Anteil der Katheterspitze ausschließlich intraventrikulär zu platzieren, angewandt. Bei diesen Venrikelverhältnissen muss davon ausgegangen werden, dass nicht alle Perforationen des 16-Perforationen-Katheters intraventrikulär platziert werden können.

Bei diesen Patienten wurde analysiert, ob eine operationsbedürftige Ventrikelkatheter-Dysfunktion nach Primärimplantation beobachtet wurde. Der postoperative klinische Verlauf zeigte, dass bei 78% der Patienten der 6-Perforationen Katheter nach 15 ± 9 Monaten regelrecht lag und suffizient funktionierte bzw. drainierte. Diese Daten stimmen gut mit der Shunt-Überlebenszeit von Khan et al. überein. Dort wurde gezeigt, dass ca. 15% bzw. 23% aller implantierten VP-Shunts bereits in den ersten 120 Tagen eine Shundysfunktion entwickelten (77) (78) (29).

Im Vergleich hierzu beschrieben Stone et al. eine sehr hohe Komplikations- und Revisionsrate aller Shuntpatienten über einen Langzeitverlauf von 15 Jahren, da hier nur 15,5% der Patienten keine Shuntrevision benötigten. Mehr als die Hälfte aller Shuntkomplikationen traten jedoch innerhalb des ersten Jahres nach Shuntimplantation auf (48), was immer noch im Vergleich zu unserer retrospektiven Beobachtung einen vergleichbar hohen Revisionsgrad aufweist.

Unser erstes Patienten-Follow-Up mit einer Revisionsrate kleiner 22% innerhalb der ersten 15±9 Monate liegt im Vergleich zur Literatur durchaus im besseren Bereich der beschriebenen Shunt-Überlebenszahlen. Die vorliegenden Daten zeigen daher zum ersten Mal in einer retrospektiven Untersuchung, dass weniger Perforationen an der Spitze eines Katheters bei initial korrekter Platzierung ebenfalls zur regelrechten Funktion eines zerebralen Shunt-Systems geeignet sind. Allerdings müssen weitere Langzeit-Studien mit entsprechendem prospektivem Design zeigen, ob das entwickelte Katheterdesign durch eine exaktere, intraventrikuläre Platzierung der reduzierten Anzahl an Perforationen im Verlauf eventuell sogar besser geeignet ist.

Da Shuntkomplikationen über den langen Zeitraum von mehr als 15 Jahren beschrieben werden (48), muss die Langzeit-Follow-Up-Rate unseres Katheters im Verlauf beobachtet werden. Da auch die Grunderkrankung signifikanten Einfluss auf die Shuntkomplikationsrate hat (77) (78), sollte in einer Langzeit-Follow-Up-Studie auch das Patientenkontext berücksichtigt werden. Hier ist vorbeschrieben, dass Shuntkomplikationen bei Frühgeborenen sowie Patienten mit Meningitis signifikant höher liegen als bei Reifgeborenen bzw. erwachsenen Patienten oder Patienten mit kongenitalem Hydrozephalus (77) (78) (79) (80).

Ein weiterer wichtiger Aspekt für die suffiziente Shuntfunktion bei reduzierter Anzahl der Perforationen ist wie bereits oben erwähnt, die möglichst exakte, intraventrikuläre Platzierung des Katheters. Kaufman et al. versuchten von verschiedenen Herstellern den Grund für das bisherige Ventrikelkatheterdesign zu erfahren (63). Die große Anzahl an Perforationen konnte nicht begründet werden. Es lässt jedoch Spekulationen zu, dass ein wesentlicher Grund wohl in der höheren Wahrscheinlichkeit liegt, zumindest einige der langstreckig platzierten Perforationen in den Liquorraum zu platzieren. Bei schlechter Katheteranlagetechnik ist die Wahrscheinlichkeit einer initialen Funktionsfähigkeit damit erhöht. Andererseits lassen sich Katheter mit verminderter

Anzahl und kurzstreckiger Anordnung der Perforationen möglicherweise schwieriger platzieren. Wenn aber eine sichere Platzierungstechnik gewählt wird, ist die Wahrscheinlichkeit, dass alle Perforationen auch sicher intraventrikulär liegen und daher eine geringere Okklusionswahrscheinlichkeit aufweisen, eher verbessert.

Da die Ventrikelkatheterplatzierung in der Neurochirurgie als eine etablierte, nicht sehr komplizierte Operation angesehen wird, wird die große Mehrzahl der Katheterimplantationen frei Hand durchgeführt. In mehreren Studien zeigte sich jedoch bei einer frei Hand Implantation des Katheters mit Hilfe anatomischer Landmarken und nach den üblichen neurochirurgischen Standards eine suboptimale bis schlechte Lage in 20-30% der Fälle (81) (82) (83).

Angesichts der engen anatomischen Verhältnisse, des geringen verfügbaren Raumes und des ab Duraebene einzuhaltenden, begrenzten Winkels (ca. 3°), um den Katheter korrekt in das Vorderseitenhorn zu platzieren, erscheint hier eine technische Unterstützung vor allem im Hinblick auf ein lebenslang notwendiges Implantat sinnvoll. Dafür stehen heute bereits mehrere Optionen zur Verfügung. Ein Ventrikelkatheter kann stereotaktisch, ultraschallgeführt (vor allem bei Früh- und Neugeborenen und bei kleinen Kindern mit offener Fontanelle) oder mit Hilfe der Neuronavigation oder Guides implantiert werden. Die notwendigen Vorbereitungen, die für eine technisch gestützte Anlage eines Ventrikelkatheters notwendig sind, erfordern jedoch einen hohen zeitlichen Aufwand und verlangen mehrere Arbeitsschritte und werden daher im Allgemeinen nicht, bzw. noch nicht regelhaft durchgeführt (83) (82) (81).

In unserer Auswertung war bei 12 Patienten, entsprechend 22% eine Shuntrevision notwendig. Bei 5 dieser Patienten, entsprechend 9%, lag der Ventrikelkatheter bereits unmittelbar nach Anlage in der ersten bildgebenden Kontrolle fehl. Interessanter Weise wurden all diese 5 Katheter frei Hand und ohne technische Hilfe gelegt. Wenn man also die durch primäre Fehlanlage bedingte Shuntrevisionen in unserer retrospektiven Untersuchung abzieht, liegt die Revisionsrate deutlich unter der oben vorbeschriebenen Revisionsrate von Khan und Stone et. al (77) (48). Es liegt also nahe zu spekulieren, dass eine technisch unterstützte Katheterplatzierung die Revisionsrate unseres Katheters weiter zu senken vermag. Diese Spekulation wird durch die Ergebnisse von Wan et al. untermauert, die zeigen konnten, dass neben den zahlreichen Faktoren, die

eine optimale Katheteranlage beeinflussen, vor allem kleine bzw. schmale präoperative Seitenventrikel eine primäre Fehlanlage begünstigen (83) (80). Dabei spielt auch das Alter bzw. die Größe des Patienten eine entscheidende Rolle, sodass die Pädiatrie hier verhältnismäßig viel höhere Ansprüche an den Operateur stellt (83) (80) (84). In der Literatur wird die primäre Rate einer Fehlplatzierung mit 26,8% bis über 30% beschrieben (83) (82) (80) (84). Die Rate von 9% primärer Fehlplatzierungen in unserer Analyse liegt hier unter dem beschriebenen Durchschnitt.

Die Überlebensrate eines Ventrikelkatheters, d.h. die komplikations-, infektions- und okklusionsfreie Funktion des Katheters bzw. klinisch asymptomatische Zeit, von nur 77% (respektive 85%) mag gering erscheinen, dabei muss jedoch bedacht werden, dass alle neuen Katheter bei Kindern oder Patienten mit Schlitzventrikelsyndrom implantiert wurden. Dieses Patientenkollekt stellt wie oben beschrieben, die anspruchsvollste Patientenkohorte dar, mit einem erhöhtem Risiko für 1.) primäre Fehlanlage sowie 2.) generell erhöhtes Risiko für Shuntkomplikationen (z.B. Infektion).

Von all unseren Shuntrevisionen wurde nur eine einzige Revision aufgrund einer proximalen Katheterobstruktion durchgeführt. Dies entspricht einer Obstruktionsrate von 1,8% aller 55 Patienten. Bei diesem Patienten lag jedoch eine erhebliche Überdrainage durch eine falsche Einstellung der Ventildruckstufe vor, was durch einen zu hohen Sog zum Anliegen des Katheters an die Wand des entleerten Ventrikels führte und damit die Obstruktionswahrscheinlichkeit deutlich erhöhte. Mit der Revision des Katheters wurde gleichzeitig ein Ventilwechsel mit erhöhtem Abflusswiderstand durchgeführt und somit das Problem längerfristig behoben.

Neben all den oben genannten Möglichkeiten die proximale Obstruktion zu verhindern, ist die Vermeidung der Überdrainage ein weiterer wichtiger Aspekt in der Behandlung des Hydrozephalus. Denn die Vermeidung der Überdrainage führt auch zu einem geringen Kontakt des Ventrikelkatheters mit Gewebe, da bei einer Überdrainage, also einem Ungleichgewicht aus Produktion und Abfluss von Liquor, der Ventrikel geleert wird und sich der Ventrikelkatheter zwangsläufig an die Ventrikelwand anlegen muss und damit die Obstruktion des Katheters durch einwachsendes Gewebe und mechanische Reibung fördert. Um Shuntsysteme daher optimal zu gestalten, müssen wir neben der Berücksichtigung von Detailproblemen der einzelnen Shuntkomponenten

wie dem Ventrikelkatheter auch das gesamte Shuntsystem im Auge behalten, welches ggf. individualisiert auf den einzelnen Patienten eingestellt werden muss.

5.6 Abschließende Zusammenfassung

Abschließend kann hier zusammengefasst werden:

1. Die proximale Katheterobstruktion wird durch unterschiedliche, nach intraluminal eingebrachte Gewebearten verursacht. Um dies zu vermeiden sollte eine exakte, intraventrikuläre Platzierung aller Perforationen angestrebt werden.
2. Ein neuer Katheter mit nur 6 Perforationen und kurzstreckiger Anordnung der Perforationen entlang der Katheterspitze, zeigt in vitro die gleiche Drainageleistung wie die etablierten 16-Perforationen Katheter.
3. Der klinische Einsatz zeigte retrospektiv eine gute Funktion des Katheters in vivo. Die notwendige Revisionsrate, insbesondere die Revisionsrate aufgrund einer proximalen Katheterobstruktion, befindet sich in gutem Vergleich mit den in der aktuellen Literatur beschriebenen Revisionsraten, und scheint hier in mancher Hinsicht sogar überlegen.

Die Behandlung des Hydrozephalus bleibt eine komplexe Herausforderung, da die Patienten häufigen Krankenhausaufenthalten und mehreren Operationen unterworfen werden müssen. Die Optimierung des Katheterdesigns stellt einen Schritt in der Reduktion der Komplikationsrate und damit eine Erhöhung der Lebensqualität der betroffenen Patienten dar.

Aufgrund unserer Studienergebnisse sollte ein Follow-Up zur Langzeit-Evaluation des 6-Perforationen Katheters erfolgen. Es wäre wünschenswert, unseren neu etablierten Katheter noch hinsichtlich einer antibiotischen Beschichtung weiter zu entwickeln. Ebenfalls werden weitere Entwicklungen entscheiden müssen, ob Beschichtungen die Adhäsion von Zellen am Silikonmaterial vermindern können.

Prospektive, vergleichende Studien sollten initiiert werden, um herauszufinden ob ein solcher Katheter zum breiten Einsatz kommen könnte und eine Verbesserung der Shuntkomplikationsrate, insbesondere in der Therapie des pädiatrischen Hydrozephalus, ermöglichen könnte.

Literaturverzeichnis

1. Trepel M. Neuroanatomie: Struktur und Funktion. 3. Auflage. Elsevier Urban und Fischer; 2004. 396 p.
2. Galarza M, Giménez Á, Valero J, Pellicer OP, Amigó JM. Computational fluid dynamics of ventricular catheters used for the treatment of hydrocephalus: a 3D analysis. Childs Nerv Syst. 2014 Jan;30(1):105–16.
3. Damkier HH, Brown PD, Praetorius J. Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. Physiol Rev. 2013 Oct;93(4):1847–92.
4. Schappelwein H. Der Hydrocephalus des Erwachsenen - ein Mysterium. J für Neurol Neurochir Psychiatr. 2008;(9(4)):7–10.
5. Nilsson C, Lindvall-Axelsson M, Owman C. Neuroendocrine regulatory mechanisms in the choroid plexus-cerebrospinal fluid system. Brain Res Brain Res Rev. Jan;17(2):109–38.
6. Víggh B, Manzano e Silva MJ, Frank CL, Vincze C, Czirok SJ, Szabó A, et al. The system of cerebrospinal fluid-contacting neurons. Its supposed role in the nonsynaptic signal transmission of the brain. Histol Histopathol. 2004 Apr;19(2):607–28.
7. U. K. Hydrozephalus. In: Neurochirurgie: Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk. Moskopp D., Wassmann H.; 2005.
8. Cardoso ER, Del Bigio MR. Age-related changes of cerebral ventricular size. Part II: Normalization of ventricular size following shunting. Acta Neurochir (Wien). 1989 Jan;97(3–4):135–8.
9. Moskopp D, Wassmann H. Neurochirurgie - Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk. 1. auflage. Schattauer; 2005. 898 p.
10. Rekate HL. A contemporary definition and classification of hydrocephalus. Semin Pediatr Neurol. 2009 Mar;16(1):9–15.
11. Rekate HL. A consensus on the classification of hydrocephalus: its utility in the assessment of abnormalities of cerebrospinal fluid dynamics. Childs Nerv Syst. 2011 Oct;27(10):1535–41.
12. WE D, KD B. AN experimental and clinical study of internal hydrocephalus. J Am

- Med Assoc. 1913 Dec 20;61(25):2216–7.
13. Drake JM S-RC. The Shunt Book. Cambridge: Blackwell Science; 1995. 3-12 p.
 14. Aschoff A, Kremer P, Hashemi B, Kunze S. The scientific history of hydrocephalus and its treatment. *Neurosurg Rev.* 1999 Oct;22(2–3):67-93-5.
 15. el Khamlichi A. [African neurosurgery. 1: Historical outline]. *Neurochirurgie.* 1996 Jan;42(6):312–20.
 16. Raimondi A. Hydrocephalus in: *Pediatric Neurosurgery.* New York, Berlin, Heidelberg; 1987. 453-491 p.
 17. Haberl H, Michael T, Thomale UW. Hydrozephalus. *Thieme Fachzeitschrift Pädiatrie up2date.* 2007;25–45.
 18. HAYNES IS. CONGENITAL INTERNAL HYDROCEPHALUS.* ITS TREATMENT BY DRAINAGE OF THE CISTERNA MAGNA INTO THE CRANIAL SINUSES. *Ann Surg.* 1913;Vol. LVII(No. 4):475.
 19. Jenkinson MD, Hayhurst C, Al-Jumaily M, Kandasamy J, Clark S, Mallucci CL. The role of endoscopic third ventriculostomy in adult patients with hydrocephalus. *J Neurosurg.* 2009;110:861–6.
 20. Enchev Y, Oi S. Historical trends of neuroendoscopic surgical techniques in the treatment of hydrocephalus. *Neurosurg Rev.* 2008;31:249–62.
 21. Massimi L, Di Rocco C. Surgical treatment of posthemorrhagic infantile hydrocephalus. *Minerva Pediatr.* 2013;65:417–25.
 22. Olsen L, Frykberg T. Complications in the treatment of hydrocephalus in children. A comparison of ventriculoatrial and ventriculoperitoneal shunts in a 20-year material. *Acta Paediatr Scand.* 1983 May;72(3):385–90.
 23. Girotti ME, Singh RR, Rodgers BM. The ventriculo-gallbladder shunt in the treatment of refractory hydrocephalus: a review of the current literature. *Am Surg.* 2009 Aug;75(8):734–7.
 24. Toma AK, Tarnaris A, Kitchen ND, Watkins LD. Ventriculosinus shunt. *Neurosurg Rev.* 2010 Apr;33(2):147–52; discussion 153.
 25. El-Shafei IL, El-Shafei HI. The retrograde ventriculosinus shunt: concept and technique for treatment of hydrocephalus by shunting the cerebrospinal fluid to the superior sagittal sinus against the direction of blood flow. Preliminary report.

- Childs Nerv Syst. 2001 Aug;17(8):457–65; discussion 466.
26. Symss NP, Oi S. Is there an ideal shunt? A panoramic view of 110 years in CSF diversions and shunt systems used for the treatment of hydrocephalus: from historical events to current trends. *Childs Nerv Syst.* 2015 Feb;31(2):191–202.
 27. Pang D, Grabb PA. Accurate placement of coronal ventricular catheter using stereotactic coordinate-guided free-hand passage. Technical note. *J Neurosurg.* 1994 Apr;80(4):750–5.
 28. Greenfield JP, Schwartz TH. Catheter placement for Ommaya reservoirs with frameless surgical navigation: technical note. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2008 Jan;86(2):101–5.
 29. Levitt MR, O’Neill BR, Ishak GE, Khanna PC, Temkin NR, Ellenbogen RG, et al. Image-guided cerebrospinal fluid shunting in children: catheter accuracy and shunt survival. *J Neurosurg Pediatr.* 2012 Aug;10(2):112–7.
 30. Kim YB, Lee JW, Lee KS, Lee KC. Image-guided placement of ventricular shunt catheter. *J Clin Neurosci.* 2006 Jan;13(1):50–4.
 31. Gautschi OP, Smoll NR, Kotowski M, Schatlo B, Tosic M, Stimec B, et al. Non-assisted versus neuro-navigated and XperCT-guided external ventricular catheter placement: a comparative cadaver study. *Acta Neurochir (Wien).* 2014 Apr;156(4):777–85; discussion 785.
 32. Heussinger N, Eyüpoglu IY, Ganslandt O, Finzel S, Trollmann R, Jüngert J. Ultrasound-guided neuronavigation improves safety of ventricular catheter insertion in preterm infants. *Brain Dev.* 2013 Nov;35(10):905–11.
 33. Jakola AS, Reinertsen I, Selbekk T, Solheim O, Lindseth F, Gulati S, et al. Three-Dimensional Ultrasound-Guided Placement of Ventricular Catheters. *World Neurosurg.* 2013 Aug 23;
 34. Schaumann A, Thomale U-W. Guided Application of Ventricular Catheters (GAVCA)--multicentre study to compare the ventricular catheter position after use of a catheter guide versus freehand application: study protocol for a randomised trial. *Trials.* 2013 Jan;14:428.
 35. Mangano FT, Limbrick DD, Leonard JR, Park TS, Smyth MD. Simultaneous image-guided and endoscopic navigation without rigid cranial fixation: application

- in infants: technical case report. *Neurosurgery*. 2006 Apr;58(4 Suppl 2):ONS-E377; discussion ONS-E377.
36. Roth J, Constantini S. Selective use of intra-catheter endoscopic-assisted ventricular catheter placement: indications and outcome. *Childs Nerv Syst*. 2012 Aug;28(8):1163–9.
 37. Thomale UW, Knitter T, Schaumann A, Ahmadi SA, Ziegler P, Schulz M, et al. Smartphone-assisted guide for the placement of ventricular catheters. *Childs Nerv Syst*. 2013 Jan;29(1):131–9.
 38. Ghajar JB. A guide for ventricular catheter placement. Technical note. *J Neurosurg*. 1985 Dec;63(6):985–6.
 39. O’Leary ST, Kole MK, Hoover DA, Hysell SE, Thomas A, Shaffrey CI. Efficacy of the Ghajar Guide revisited: a prospective study. *J Neurosurg*. 2000 May;92(5):801–3.
 40. Rekate HL. Classification of slit-ventricle syndromes using intracranial pressure monitoring. *Pediatr Neurosurg*. 1993 Jan;19(1):15–20.
 41. Walker ML, Fried A, Petronio J. Diagnosis and treatment of the slit ventricle syndrome. *Neurosurg Clin N Am*. 1993 Oct;4(4):707–14.
 42. Foltz EL. Hydrocephalus: slit ventricles, shunt obstructions, and third ventricle shunts: a clinical study. *Surg Neurol*. 1993 Aug;40(2):119–24.
 43. Benzel EC, Reeves JD, Kesterson L, Hadden TA. Slit ventricle syndrome in children: clinical presentation and treatment. *Acta Neurochir (Wien)*. 1992;117(1–2):7–14.
 44. Ferroli P, Broggi M, Franzini A, Maccagnano E, Lamperti M, Boiardi A, et al. Surgifoam and mitoxantrone in the glioblastoma multiforme postresection cavity: the first step of locoregional chemotherapy through an ad hoc-placed catheter: technical note. *Neurosurgery*. 2006 Aug;59(2):E433-4-4.
 45. Rachel RA. Surgical treatment of hydrocephalus: a historical perspective. *Pediatr Neurosurg*. 1999 Jun;30(6):296–304.
 46. Hirsch JF. Consensus: long-term outcome in hydrocephalus. *Childs Nerv Syst*. 1994 Jan;10(1):64–9.
 47. Browd SR, Ragel BT, Gottfried ON, Kestle JRW. Failure of cerebrospinal fluid

- shunts: part I: Obstruction and mechanical failure. *Pediatr Neurol*. 2006 Feb;34(2):83–92.
48. Stone JJ, Walker CT, Jacobson M, Phillips V, Silberstein HJ. Revision rate of pediatric ventriculoperitoneal shunts after 15 years. *J Neurosurg Pediatr*. 2013 Jan;11(1):15–9.
 49. Sainte-Rose C, Piatt JH, Renier D, Pierre-Kahn A, Hirsch JF, Hoffman HJ, et al. Mechanical complications in shunts. *Pediatr Neurosurg*. 17(1):2–9.
 50. Browd SR, Gottfried ON, Ragel BT, Kestle JRW. Failure of cerebrospinal fluid shunts: part II: overdrainage, loculation, and abdominal complications. *Pediatr Neurol*. 2006 Mar;34(3):171–6.
 51. Choux M, Genitori L, Lang D, Lena G. Shunt implantation: reducing the incidence of shunt infection. *J Neurosurg*. 1992 Dec;77(6):875–80.
 52. Sciubba DM, Stuart RM, McGirt MJ, Woodworth GF, Samdani A, Carson B, et al. Effect of antibiotic-impregnated shunt catheters in decreasing the incidence of shunt infection in the treatment of hydrocephalus. *J Neurosurg*. 2005 Aug;103(2 Suppl):131–6.
 53. Reddy GK, Bollam P, Caldito G. Ventriculoperitoneal Shunt Surgery and the Risk of Shunt Infection in Patients with Hydrocephalus: Long-Term Single Institution Experience. *World Neurosurg*. 2011 Nov 1;
 54. Kebriaei MA, Shoja MM, Salinas SM, Falkenstrom KL, Sribnick EA, Tubbs RS, et al. Shunt infection in the first year of life. *J Neurosurg Pediatr*. 2013 Jul;12(1):44–8.
 55. Del Bigio MR. Biological reactions to cerebrospinal fluid shunt devices: a review of the cellular pathology. *Neurosurgery*. 1998 Feb;42(2):319-25-6.
 56. Khan QUA, Wharen RE, Grewal SS, Thomas CS, Deen HG, Reimer R, et al. Overdrainage shunt complications in idiopathic normal-pressure hydrocephalus and lumbar puncture opening pressure. *J Neurosurg*. 2013 Dec;119(6):1498–502.
 57. Lemcke J, Meier U, Müller C, Fritsch MJ, Kehler U, Langer N, et al. Safety and efficacy of gravitational shunt valves in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: a pragmatic, randomised, open label, multicentre trial (SVASONA). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Aug 1;84(8):850–7.

58. Sainte-Rose C. Shunt Obstruction: A Preventable Complication? *Pediatr Neurosurg*. 1993;19(3):156–64.
59. Ventureyra EC, Higgins MJ. A new ventricular catheter for the prevention and treatment of proximal obstruction in cerebrospinal fluid shunts. *Neurosurgery*. 1994 May;34(5):924–6; discussion 926.
60. Portnoy HD. New ventricular catheter for hydrocephalic shunts. *J Neurosurg*. Journal of Neurosurgery Publishing Group; 1971 May 1;34(5):702–3.
61. Klimo P, Thompson CJ, Ragel BT, Boop FA. Antibiotic-impregnated shunt systems versus standard shunt systems: a meta- and cost-savings analysis. *J Neurosurg Pediatr*. 2011 Dec;8(6):600–12.
62. Thomas R, Lee S, Patole S, Rao S. Antibiotic-impregnated catheters for the prevention of CSF shunt infections: a systematic review and meta-analysis. *Br J Neurosurg*. 2012 Apr;26(2):175–84.
63. Kaufman BA, Park TS. Ventricular anatomy and shunt catheters. *Pediatr Neurosurg*. 1999 Jul;31(1):1–6.
64. Lin J, Morris M, Olivero W, Boop F, Sanford RA. Computational and experimental study of proximal flow in ventricular catheters. Technical note. *J Neurosurg*. 2003 Aug;99(2):426–31.
65. Hanak BW, Ross EF, Harris CA, Browd SR, Shain W. Toward a better understanding of the cellular basis for cerebrospinal fluid shunt obstruction: report on the construction of a bank of explanted hydrocephalus devices. *J Neurosurg Pediatr*. 2016 Aug;18(2):213–23.
66. Harris CA, McAllister JP. What we should know about the cellular and tissue response causing catheter obstruction in the treatment of hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2012 Jun;70(6):1589–602.
67. Harris CA, McAllister JP. Does drainage hole size influence adhesion on ventricular catheters? *Childs Nerv Syst*. 2011 Aug;27(8):1221–32.
68. Blegvad C, Skjolding AD, Broholm H, Laursen H, Juhler M. Pathophysiology of shunt dysfunction in shunt treated hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Sep;155(9):1763–72.
69. Sekhar LN, Moossy J, Guthkelch AN. Malfunctioning ventriculoperitoneal shunts.

- Clinical and pathological features. *J Neurosurg.* 1982 Mar;56(3):411–6.
70. Go KG, Ebels EJ, van Woerden H. Experiences with recurring ventricular catheter obstructions. *Clin Neurol Neurosurg.* 1981 Jan;83(2):47–56.
 71. Koga H, Mukawa J, Nakata M, Sakuta O, Higa Y. Analysis of retained ventricular shunt catheters. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1992 Oct;32(11):824–8.
 72. Bruni JE, Del Bigio MR. Reaction of periventricular tissue in the rat fourth ventricle to chronically placed shunt tubing implants. *Neurosurgery.* 1986 Sep;19(3):337–45.
 73. Page RB. Scanning electron microscopy of the ventricular system in normal and hydrocephalic rabbits. *J Neurosurg.* 1975 Jun;42(6):646–64.
 74. Izci Y, Secer H, Akay C, Gonul E. Initial experience with silver-impregnated polyurethane ventricular catheter for shunting of cerebrospinal fluid in patients with infected hydrocephalus. *Neurol Res.* 2009 Apr;31(3):234–7.
 75. Zhang WL. [Measurement of neonatal ventricular size]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1993 Mar;73(3):151–3, 190–1.
 76. Ginsberg HJ, Sum A, Drake JM, Cobbold RS. Ventriculoperitoneal shunt flow dependency on the number of patent holes in a ventricular catheter. *Pediatr Neurosurg.* 2000 Jul;33(1):7–11.
 77. Bari M, Khan F, Rehman A, Shamim M. Factors affecting ventriculoperitoneal shunt survival in adult patients. *Surg Neurol Int.* 2015 Jan;6(1):25.
 78. Khan F, Shamim MS, Rehman A, Bari ME. Analysis of factors affecting ventriculoperitoneal shunt survival in pediatric patients. *Childs Nerv Syst.* 2013 May;29(5):791–802.
 79. McGirt MJ, Leveque J-C, Wellons JC, Villavicencio AT, Hopkins JS, Fuchs HE, et al. Cerebrospinal fluid shunt survival and etiology of failures: a seven-year institutional experience. *Pediatr Neurosurg.* 2002 May;36(5):248–55.
 80. Wu Y, Green NL, Wrench MR, Zhao S, Gupta N. Ventriculoperitoneal shunt complications in California: 1990 to 2000. *Neurosurgery.* 2007 Sep;61(3):557-62-3.
 81. Lind CRP, Tsai AMC, Lind CJ, Law AJJ. Ventricular catheter placement accuracy in non-stereotactic shunt surgery for hydrocephalus. *J Clin Neurosci.* 2009

Jul;16(7):918–20.

82. Huyette DR, Turnbow BJ, Kaufman C, Vaslow DF, Whiting BB, Oh MY. Accuracy of the freehand pass technique for ventriculostomy catheter placement: retrospective assessment using computed tomography scans. *J Neurosurg.* 2008 Jan;108(1):88–91.
83. Wan KR, Toy JA, Wolfe R, Danks A. Factors affecting the accuracy of ventricular catheter placement. *J Clin Neurosci.* 2011 Apr;18(4):485–8.
84. Woodworth GF, McGirt MJ, Elfert P, Sciubba DM, Rigamonti D. Frameless Stereotactic Ventricular Shunt Placement for Idiopathic Intracranial Hypertension. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2005;83(1):12–6.

7 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Henning Hosch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung eines neuen Ventrikelkatheters zur Minderung der proximalen Okklusionswahrscheinlichkeit in der Therapie des Hydrocephalus“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Ich, Henning Hosch, hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Titel: Perforation holes in ventricular catheters--is less more?

Autoren: Thomale UW, Hosch H, Koch A, Schulz M, Stoltenburg G, Haberl EJ, Sprung C.†, Journal: Childs Nerv Syst. 2010 Jun;26(6):781-9.

Anteil: Technischer Aufbau und Durchführung aller Laborversuche, Auswertung aller Versuchs- und retrospektiven Daten, statistische Auswertung in Teilen, Formulierung von Einleitung, Material und Methode und Ergebnisse (Überarbeitung durch Betreuer).

Datum

Unterschrift

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

9 Publikation

Perforation holes in ventricular catheters - is less more?

Thomale UW, Hosch H, Koch A, Schulz M, Stoltenburg G, Haberl EJ, Sprung C. Childs Nerv Syst. 2010 Jun;26(6):781-9.