

4. Diskussion

4.1. Material

Nur wenige der zahlreichen klinischen Studien, die sich mit den Ergebnissen der Shuntoperation bei Hydrocephalus beschäftigen, übersteigen den Evidenzgrad einer retrospektiven Untersuchung (Hanlo et al 2003, Pollack et al 1999).

Sie werden mit hoher Aufmerksamkeit wahrgenommen, häufig zitiert und beeinflussen direkt oder indirekt und nachhaltig die Entscheidungsfindung der mit der Problematik befassten Ärzte.

1998 fand eine prospektive, randomisierte Studie zum Vergleich von drei Ventilkonstruktionen (Drake et al 1998) breite Beachtung. Sie zeigte keinen signifikanten Einfluss des Ventil-Designs auf die Überlebenszeit von Shunts bei kindlichem Hydrocephalus. Die Ergebnisse entsprechen den aus ähnlichen Studien gewonnenen Erfahrungen. Diese auffällige Uniformität gibt Anlass zu Zweifeln, ob tatsächlich die Ventilfunktion ausschlaggebend für den Verlauf ist.

Dennoch gibt die zitierte Untersuchung einen Maßstab vor, an dem schwerkraftassistierte Ventile bisher nicht gemessen wurden. Aus diesen Gründen wurden wesentliche Elemente des benutzten Kriterienkatalogs in die vorliegende Untersuchung des Paedi-GAV Ventils integriert.

4.1.1. Auswahlkriterien

Durch die Begrenzung des Studieneintrittsdatums auf den Zeitraum von 01/2003 bis 01/2005 lag zum Auswertungszeitpunkt 2007 ein Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 20 Monaten vor. Damit war eine gute Vergleichbarkeit mit den aktuellen Untersuchungen gegeben, die sich auf die Ein-Jahres-Shunterhaltungsrate (Drake et al 1998, Meling et al 2005, Hanlo et al 2003) und die Zwei-Jahres-Shunterhaltungsrate (Pollack et al 1999, Meling et al 2005) beziehen. Mögliche Spätkomplikationen sind damit nicht erfasst. Die Altersgrenze wurde in Übereinstimmung mit mehreren Studien (Meling et al 2005, Hanlo et al 2003, Jain et al 2000) auf 16 Jahre festgelegt. Eine Erweiterung auf 18 Jahre kommt in der Vergleichsliteratur häufig vor (Drake et al 1998, Zemack et al 2000). Die dadurch bewirkte Veränderung des durchschnittlichen und medianen Alters

ist allerdings sowohl im untersuchten Kollektiv als auch in den Vergleichskollektiven aufgrund des großen Anteils der weniger als 12 Monate alten Patienten zu vernachlässigen.

Wie in den Studien von Pollack, Hanlo und Meling wurden sowohl Erstimplantation als auch Ventilaustausch als Eingangsoperation berücksichtigt, falls das explantierte Ventil keine schwerkraftgeregelte Antisyphon-Einheit enthielt (Pollack et al 1999, Hanlo et al 2003, Meling et al 2005).

Der Einschluss von durchschnittlich älteren Patienten mit Sekundäroperationen (Median 9,7 Jahre) ermöglicht im Vergleich mit der jüngeren Patientengruppe der Primäroperationen (Median 0,2 Jahre) bedingt die Beurteilung der Altersabhängigkeit bestimmter Komplikationen.

Die Berücksichtigung von Tumorpatienten wird in der Literatur unterschiedlich gehandhabt. Sowohl Ausschluss (Jain et al 2000) bzw. selektiver Ausschluss bei schlechter Prognose (Meling et al 2005), als auch Einschluss (Drake et al 1998, Hanlo et al 2003, Cedzich et al 2003) werden berichtet. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung mit einem Verlust von sieben Patienten während des Beobachtungszeitraumes infolge eines Tumorleidens legen es nahe, neoplastische Erkrankungen in Zukunft auch dann als Ausschlusskriterium zu betrachten, wenn die Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses klinisch noch nicht auffällig sind.

4.1.2. Patientenkollektiv

Es wurden 173 Patienten rekrutiert, 160 Patienten konnten in die Auswertung aufgenommen werden, die damit die bisher umfangreichste Untersuchung zu einem schwerkraftgeregelten Ventil ist. Die Kollektivgröße wird nur von wenigen Studien erreicht.

Tabelle 8: Kollektivgrößen in relevanten Vergleichsstudien

Untersucher	Studiendesign	Gruppengröße
Drake et al 1999	randomisiert 3 Gruppen	114 -115 Kinder pro Gruppe
Hanlo et al 2003	nicht randomisiert	271 Erwachsene, 286 Kinder
Pollack et al 1999	randomisiert	194 bzw 183 altersgemischt
Meling et al (national)	nicht randomisiert	32 Kinder
Zemack et al 2000	retrospektiv	583 Patienten, 162 Kinder
Zemack et al 2003	retrospektiv	158 Kinder u. Erwachsene
Kestle et al 2005	2 Gruppen	201 bzw. 114 Kinder
Jain, Sgouros 2000	randomisiert	23 bzw. 27 Kinder
Trost 1998	nicht randomisiert	32 Erwachsene
Borch 2005	nicht randomisiert	46 Kinder
Cedzich 2003	nicht randomisiert	32 Kinder

Der unterschiedliche Rekrutierungserfolg der teilnehmenden Kliniken ließ einen direkten Vergleich der Zentren aufgrund der stark divergierenden Kollektivgrößen nicht zu. Für eine zukünftige Untersuchung könnte jenseits der Definition einer Mindestquote, die die Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleistet, die Fallzahl insofern von Bedeutung sein, als sie, wie auch in anderen chirurgischen Disziplinen, die Diskussion erfahrungskorrelierter Qualitätsunterschiede ermöglicht (Wenning et al 2000, Schulze Raestrup et al 2006).

4.2. Methoden

4.2.1. Aufnahmeoperation

Diese Studie ist auf eine Datenerfassung unter den real gegebenen klinischen Bedingungen angelegt. Auf Vorgaben zur OP-Technik wurde deshalb verzichtet, obwohl der Einfluss des operativen Vorgehens einschließlich der Logistik im Operationssaal auf das Komplikationsrisiko nachgewiesen ist. Es wurden auch keine Empfehlungen ausgesprochen. Damit bleibt der Einfluss unmittelbar operationsbezogener Kriterien auf das Studienergebnis nicht beurteilbar.

4.2.2. Nachuntersuchungsintervalle und Endpunkte

Nachuntersuchungen dienen der Erfassung klinischer Veränderungen. Im Idealfall werden auch klinisch nicht erfassbare morphologische Veränderungen wie z. B. die Ventrikelweite dokumentiert. Die Terminvorgaben unterstützen die Bindung der Patienten für die Zeitdauer der Studie. Zudem können wertvolle Zwischenergebnisse im Falle eines Studienabbruchs gesichert werden. Die zeitlichen Vorgaben der Nachuntersuchungen orientieren sich an den üblichen postoperativen Kontrollintervallen. Sie beginnen mit einer zeitnahen ersten Kontrolle nach 4 bis 6 Monaten, gefolgt von jährlichen Nachuntersuchungen.

Die Nachuntersuchungen der vorliegenden Studie wurden mit erheblichen zeitlichen Schwankungen durchgeführt und lückenhaft dokumentiert. In einigen Fällen wurden die zeitlichen Vorgaben zugunsten klinikinterner Routineabläufe zurückgestellt, Nachuntersuchungstermine radiologischen Untersuchungsterminen angepasst oder von Patienten vereinbarte zusätzliche Vorstellungstermine als Nachuntersuchungen gewertet. In der Auswertung wurden die Zwischenuntersuchungsergebnisse in allen Fällen, die sich keiner Ventilexplantation unterziehen mussten und vor dem Erreichen des Mindestnachuntersuchungszeitraums von 20 Monaten aus anderen Gründen ausschieden, zur Auswertung der Ventilüberlebensrate herangezogen.

Im Rahmen einer Nachbeobachtungszeit von 1-2 Jahren erfasste Komplikationen werden in der Literatur in der Regel als Frühkomplikationen bezeichnet (Drake et al 2003, Hanlo et al 2003, Aschoff 2007). Die Ergebnisse aller Studien zeigen, dass bei Kindern

übereinstimmend und unabhängig vom Ventildesign Komplikationen besonders häufig im Verlauf des ersten postoperativen Jahres mit einem Schwerpunkt innerhalb der ersten 6 Monate auftreten (Drake et al 1998, Hanlo et al 2003). Deshalb kann angenommen werden, dass ein Großteil der Komplikationen mit einem Mindestnachbeobachtungszeitraum von etwa 2 Jahren erfasst ist. Dies schließt jedoch keineswegs aus, dass ventilbedingte Komplikationen wie z.B. Überdrainagen aufgrund der Latenz der klinischen Symptome in statistisch relevantem Maß erst Jahre später zum Tragen kommen. Darüber liegt bisher kein aussagekräftiges prospektives Zahlenmaterial vor (Aschoff 2007, persönliche Kommunikation).

Die Häufung von Komplikationen bei Kindern, die jünger als ein halbes Jahr sind (Hanlo et al 2003) weist darauf hin, dass Frühkomplikationen nicht zwangsläufig einer Ventildysfunktion, sondern möglicherweise auch implantatunabhängigen Risiken der spezifischen Altersgruppe zuzuordnen sind.

Der Einfluss der Operationsbedingungen auf die postoperative Infektionsrate und damit auf die zeitliche Häufung von Komplikationen im ersten postoperativen Jahr (Choux 1992, Hanekom et al 1996) wurde gezeigt. Im Studienprotokoll der vorliegenden Arbeit wurde nur die Ventilexplantation als Endpunkt definiert. Damit kann die Ergebnisrelevanz von Shuntteilrevisionen unter Erhalt des ursprünglichen Ventils geprüft werden. Der unauffällige Verlauf nach ventilerhaltender Revision schließt eine ventilabhängige Störung mit hoher Wahrscheinlichkeit aus.

4.2.3. Sekundäre Parameter

Das Protokoll dieser Studie forderte ausführliche klinische und radiologische Eingangs- und Intervalluntersuchungen, der Fragebogen wurde jedoch von den Studienzentren aus z. Teil nachvollziehbaren Gründen schlecht angenommen:

Der Kiefer-Index zur Erfassung der hydrocephalustypischen neurologischen und psychomotorischen Symptomatik wurde ursprünglich zum Einsatz an Erwachsenen mit Normaldruckhydrozephalus entwickelt, die Untersuchungskriterien sind für Säuglinge und Kinder nicht adaptierbar.

Die Indikation zur radiologischen Nachuntersuchung bei klinisch unauffälligen Patienten wurde sehr zurückhaltend gehandhabt. Als Konsequenz fehlt die geforderte fundierte

Dokumentation anatomisch morphologischer Veränderungen wie der Kalottendicke und der Ventrikelweite (FOHR) im Verlauf. Zur Validität dieser Parameter kann deshalb nicht Stellung genommen werden. Die routinemäßige Anwendung eines Schichtbildverfahrens ist aber insofern zu diskutieren, als radiologisch nachweisbare Überdrainagen oft erst mit jahrelanger Latenz symptomatisch werden. Steinboks (Steinbok et al 1995) Untersuchung weist auf die Relevanz einer radiologischen Nachuntersuchung jenseits von 3 Monaten hin, um zuverlässige Ausgangswerte für die Ventrikelweite zu erhalten. Neuere Studien (Meling et al 2005, Drake et al 1998, Hanlo et al 2003, Harsh et al 2000) sprechen allerdings auch in anderen Ländern allenfalls Empfehlungen für mit einer Strahlenexposition verbundene Nachuntersuchungen aus.

Der unvollständige Rücklauf der Kopfumfangsmessung könnte ein Anzeichen dafür sein, dass die Bedeutung dieses unkompliziert zu erhebenden Parameters als früher Indikator für physiologische Druckverhältnisse unterschätzt wird. In der Literatur findet er selten als Verlaufsparemeter Verwendung.

Ebenfalls unvollständig und möglicherweise ein Opfer des logistischen Aufwands waren Angaben zum Liquorbefund, die als objektiver Infektionsnachweis wichtig sind. Der Einfluss hoher Proteinkonzentrationen auf die Fliesseigenschaften und damit möglicherweise die Ventilfunktion konnte bisher nicht nachgewiesen werden (Brydon et al 1995, Brydon et al 1998, Mangano et al 2005).

Die im Rahmen der Aufnahme- und Verlaufsuntersuchungen abgefragten klinischen Zeichen beschränken sich nicht auf die typischen Symptome einer intracraniellen Drucksteigerung. Neben Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Sonnenuntergangssphänomen, Vigilanzminderung, den kleinkindtypischen Zeichen übermäßiges Kopfwachstum und gespannte Fontanelle, wurden auch unspezifische Symptome wie Hemiparese, Hirnnervenausfall und Meningismus aufgenommen. Untypische oder seltene Symptome wie ophthalmologische Veränderungen, Seh-, Bewegungs- oder Sprachstörungen sowie die säuglingsspezifischen Symptome Trinkschwäche oder „grundloses“ Schreien, die in seltenen Fällen durchaus die einzigen Symptome einer Shuntinsuffizienz sein können, wurden nicht erfasst.

Auch eine für die Beurteilung des Therapieerfolgs wichtige Einschätzung der altersgemäßen Entwicklung fehlt.

Die angestrebte vollständige Untersuchung der mechanischen Shuntfunktion, des neurologischen Status und der kognitiven und psychosozialen Entwicklung des Kindes erfordert den im klinischen Alltag i. d. Regel nicht darstellbaren Einsatz unterschiedlicher Fachdisziplinen. Als Kompromiss wäre hier ein detaillierter Score mit Parametern aus allen Bereichen wünschenswert.

Bisher liegt nur das 2004 in Toronto entwickelte Hydrocephalus Outcome Questionnaire vor, das eine hohe Reliabilität und Validität für Kinder ab 5 Jahren aufweist (Kulkarni et al 2004). Eine Evaluation für den deutschsprachigen Raum ist noch nicht abgeschlossen.

4.2.4. Monitoring

Das Studienprotokoll sieht eine Dateneingangskontrolle vor, in der Praxis wurden unvollständige Fragebögen jedoch nicht zurückgewiesen. Für die Dokumentation von allen für das Untersuchungsergebnis relevanten Verlaufsparemtern ist ein konsequenteres Monitoring erforderlich. Die Studiendokumentation auf digitalen Bögen mit automatisierter Vollständigkeitskontrolle sollte für eine Nachfolgeuntersuchung angewendet werden.

4.3. Ergebnisse

4.3.1. Demografische Daten

Das Altersspektrum der Studienpatienten, mit einem Anteil von 48,1% (n=77) unter 1 Jahr entspricht den Kollektiven vergleichbarer Studien (Cedzich et al 2003, Borch 2005, Drake et al 1998, Hanlo et al 2003) und ergibt ein typisches Diagnosespektrum, in dem kongenitale oder perinatal erworbene Hydrocephalusformen überwiegen. Die leichte Dominanz des männlichen Geschlechts (56,8%) deckt sich mit der aktuellen Literatur (Drake et al 1998, Hanlo et al 2003, Pollack et al 1999, Jain 2000).

4.3.2. Ätiologie

Die Häufigkeitsverteilung der Hydrocephalusursachen hat sich in den zurückliegenden 20 Jahren verändert. Durch prophylaktische Maßnahmen wie die Folsäuresubstitution, verbesserte pränatale Diagnostik und die Zunahme der Schwangerschaftsabbrüche bei gravierenden Fehlbildungen haben geborene dysraphische Störungen abgenommen. Andererseits führen Fortschritte der Neonatologie zu einer verbesserten Überlebensrate Frühgeborener. Durch das hohe Risiko einer intrazerebralen Blutung, das bei einem Gestationsalter von 25 – 28 Wochen 20 - 50% beträgt, überwiegt heute in einer typischen pädiatrischen Klientel der posthämorrhagische HC (Persson 2007, Fernell 1994, Baumeister et al 2000). In Deutschland werden im Durchschnitt 6% aller Kinder zu früh geboren (Henrich 2003). Im vorliegenden selektiven Kollektiv hydrocephaluskranker Kinder erhöht sich diese Relation auf 34,3%. In der Gruppe der Kinder im Alter von weniger als einem Jahr bei Studienaufnahme betrug die Rate der vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche geborenen Patienten 51,9%. In der Literatur wird der Frühgeburtenanteil shuntpflichtiger Patienten meist nur indirekt über das mittlere Gestationsalter angegeben (, Pollack et al 1999, Hanlo et al 2003, Zemack et al 2000, Drake et al 1998). Einfluß nimmt möglicherweise auch der international unterschiedliche Behandlungsalgorithmus der Frühgeburtslichkeit. Die Grenzen der maximaltherapeutischen Versorgung sind nicht einheitlich. In der Schweiz wird ein Mindestgestationsalter von 24 Wochen vorausgesetzt, in Schweden wird bei einem Mindestgewicht ab 1000g in Einzelfällen therapiert, bei Therapieversagen erfolgt jedoch keine statistische Erfassung. In Deutschland werden grundsätzlich Einzelfallentscheidungen getroffen.

Mit steigendem Alter nimmt natürlicherweise der Anteil der erworbenen Hydrocephalusformen zu. Trotz einer gewissen diagnostischen Unschärfe durch den zurückhaltenden Einsatz von Schichtbildverfahren bei kleinen Kindern lässt sich ein grundsätzliches und in großen Studien übereinstimmendes Verteilungsmuster abgrenzen.

Tabelle 9: Ätiologie im Vergleich

Ätiologie		Untersucher
Posthämorrhagischer HC	24,0 %	Drake et al
	27,3 %	Hanlo et al
	29,0 %	Eigene
Dysraphien	21,0 %	Drake et al
	10,6 %	Hanlo
	20,0 %	Eigene
Andere Fehlbildungen	11,4 %	Drake et al
	9,7 %	Hanlo et al
	11,8 %	Eigene
Postinfektiöser HC	5,3 %	Drake et al
	6,3 %	Hanlo et al
	10,0 %	eigene
Postneoplastischer HC	9,0 %	Drake et al
	17,0 %	Hanlo et al
	8,7 %	Eigene
Idiopathischer HC	11,1 %	Drake et al
	10,0 %	Hanlo et al
	10,0 %	Eigene
Posttraumatischer HC	1,4 %	Drake et al
	5,7 %	Hanlo et al
	1,8 %	Eigene

Tabelle 9 zeigt für Untersuchungen mit erweitertem Altersspektrum (Hanlo et al 2003) eine Verschiebung zugunsten der erworbenen Hydrocephalusformen.

Tuli (Tuli et al 2000) stellte fest, dass die Ätiologie des Hydrocephalus statistisch signifikant das proportionale Risiko einer Shunt Dysfunktion beeinflusst. Vergleichsgröße war das Risiko bei idiopathischem Hydrocephalus in demselben Kollektiv. Im Vergleich war das Risiko nach Trauma 2,8fach, nach Tumor 2,3fach, nach Infektion 2,0fach und nach Myelomeningozele 1,95fach erhöht.

Im hier untersuchten Kollektiv traten Komplikationen zwar relativ häufig nach posthämorrhagischem Hydrocephalus und sehr selten nach idiopathischem HC auf, ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Ätiologie und Komplikationsrate konnte aber in keinem Fall nachgewiesen werden ($p = 0,1$).

Alternative (angeboren/erworben) oder ausführlichere Unterteilungen der Ätiologie wurden hier aufgrund der nicht primär ätiologiebezogenen Fragestellung nicht in Betracht gezogen.

4.3.3. Klinische Zeichen

Vor dem Verschluss der Fontanelle und der Schädelnähte sind die Makrocranie oder ein übermäßiges Kopfwachstum von mehr als 2 cm /Woche (Detwiler et al 1999), sowie die gespannte Fontanelle die wichtigsten Symptome eines Hydrocephalus. Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und seltener Bewusstseinsstrübung oder das Sonnenuntergangsphänomen sind altersunabhängige spezifische Zeichen einer akuten intracraniellen Drucksteigerung (Poremba 1994). Erwartungsgemäß zeigten 122 (76%) Patienten mit übermäßigem Kopfwachstum, Kopfschmerzen und Erbrechen (35%), gespannter Fontanelle (26%) und Sonnenuntergangsphänomen (14%) mindestens eines oder mehrere dieser Zeichen. Bei einer Minderheit von Patienten traten mit Meningismus, Hirnnervenausfällen (N. oculomotorius), Krampfanfällen oder Änderung des Anfallsmusters sowie Hemiparesen nicht pathognomonische Symptome auf. Ebenso selten wurden Zeichen einer chronischen Drucksteigerung wie Stauungspapille oder ataktische Störungen registriert. In einem sehr jungen Kollektiv (mittleres Alter 1,4 - 1,6 Jahre) gibt Drake (Drake et al 1998) als führendes Symptom den vergrößerten Kopfumfang bei mehr als 80% und die gespannte Fontanelle bei etwa 70% aller Patienten an, gefolgt von Übelkeit, Kopfschmerzen, Vigilanzminderung, Sonnenuntergangsphänomen und Papillenödem in 20 – 30 % der Fälle. Die Mehrzahl der Studien zur Ventilfunktion geht auf die klinische Symptomatik prä- und postoperativ nicht näher ein (Kestle et al 2005, Hanlo et al 2003, Zemack et al 2000, Pollack et al 1999).

4.3.4. Aufnahmeoperation

Das operative Vorgehen war nicht festgelegt, Angaben zum Procedere wurden nicht erfasst. In allen Studienzentren ist die ventrikuloperitoneale Shuntanlage üblich. Dieses Vorgehen entspricht den international üblichen Präferenzen. Im gesamten Patientenkollektiv wurde lediglich in einem Fall ein ventrikulo-atrialer Shunt angelegt. Der Shunttyp wurde deshalb für Auswertung und Vergleich der Shuntergebnisse nicht als relevantes Kriterium eingestuft.

4.3.4.1. Erstimplantat/Ventilaustausch

Ergebnisse von Patienten mit Erstimplantaten und Austauschimplantaten unterschieden sich nicht signifikant. Allerdings schränkt der im vorliegenden Kollektiv vorhandene Altersunterschied der beiden Gruppen die Vergleichbarkeit ein. Dennoch entsprechen die Ergebnisse den Angaben in vergleichbaren Arbeiten (Hanlo et al 2003, Pollack et al 1999). Auch Kulkarni belegt nur den zeitlichen Abstand einer vorangegangenen Operation, nicht den Eingriff als solchen, als Risikofaktor (Kulkarni et al 2001).

4.3.4.2. Druckstufenwahl

Die aus der Herstellerempfehlung (s.1.3.6.) abzuleitende größen- bzw. alterskorrelierte Staffelung wurde nicht stringent umgesetzt. Sie spiegelt sich allenfalls in der signifikant häufigeren Anwendung der Ventile mit niedrigem Eingangswiderstand bei Kindern unter 1 Jahr. Insgesamt wurden wenig niedrige Stufen (n=45) eingesetzt. Die einzelnen Studienzentren unterschieden sich deutlich in der Implantatwahl. Während einige Zentren die Bandbreite der angebotenen Varianten nutzten (Kiel, Leipzig, Nijmegen), beschränkten sich andere (Düsseldorf, Berlin) auf 2-3 Druckstufenkombinationen mit wiederum unterschiedlichen Präferenzen. Die Praxis der Ventilwahl im Vergleich der einzelnen Zentren ergibt insgesamt ein heterogenes Bild, das den Mangel an objektiven Wahlkriterien unterstreicht.

4.3.5. Studienablauf

4.3.5.1. Überblick

Von 173 ursprünglich in die Studie aufgenommenen Patienten mussten 13 (5%) als *drop outs* von der Auswertung ausgeschlossen werden. In den Vergleichsarbeiten liegen die *drop-out*-Raten bei 6,7% (Drake et al 1998) bzw. 1,8% (Pollack et al 1999). Shuntbedingte Todesfälle, auch in der Vergleichsliteratur nicht beschrieben, traten im untersuchten Kollektiv nicht auf. Die nicht shuntbedingte Todesrate von 6,3% entspricht den Angaben in der vergleichbaren Literatur, sie wird dort von 2,6 % innerhalb eines Jahres bis 9% nach zwei Jahren angegeben (Hanlo et al 2003, Drake et al 1998, Pollack et al 1999).

Von 160 Patienten erreichten 81,2% einen der Endpunkte, das entspricht der Rate von 80% in der Untersuchung von Pollack (Pollack et al 1999). 15% der Patienten erreichten die geforderte Mindestnachbeobachtungszeit von 20 Monaten nicht und schieden während der Nachbeobachtungsphase als „Studienabbrecher“ aus. In nicht multizentrischen Studien mit geringen Patientenzahlen liegt die Abbruchrate niedriger (Cedzich et al 2003, Meling et al 2005). Pollack gibt 10% Abbruchquote für geforderte 24 Monate, Drake 2,3% für geforderte 12 Monate an (Pollack et al 1999, Drake et al 1998). In anderen Arbeiten wird nur eine mittlere Nachbeobachtungszeit angegeben (Jain et al 2000). Da die Gruppe der Studienabbrecher im Mittel eine Nachbeobachtungszeit von 12,7 Monaten erreichte, konnte sie bei der Auswertung der Shuntüberlebensrate berücksichtigt werden. Studienabbrecher und *drop outs* unterschieden sich in der vorliegenden Untersuchung demografisch und ätiologisch nicht signifikant vom Gesamtkollektiv, ein durch unfreiwillige Selektion induzierter systematischer Fehler in der Auswertung wird deshalb nicht angenommen.

Die Anzahl der pro Zentrum aufgenommenen Patienten lag zwischen 2 und 51. Deshalb wurde auf eine zentrumsbezogene Statistik verzichtet.

4.3.6. Interventionen im Studienverlauf

Die Indikation zur Intervention beruht auf einer Shunt Dysfunktion oder einer Shuntinfektion.

4.3.6.1. Ursachen

Nach Jain und Sgouros (Jain et al 2000) können die Ursachen einer Shunt Dysfunktion in drei Kategorien eingeteilt werden:

1. Die „mechanische“ Dysfunktion, die die Obstruktion, Diskonnektion und Fehllage einschließt.
2. Die Infektion, durch Besiedelung des implantierten Fremdkörpers und Infektion des Liquors oder des umgebenden Gewebes.
3. Die „funktionelle“ Dysfunktion, die von den hydrodynamischen Eigenschaften des Shuntsystems abhängt.

Von vielen Studien wird diese Systematik sinngemäß angewandt. Dabei werden abflußbehindernden Dysfunktionen mit Ausnahme der Untergruppe der Dislokationen oder Rupturen in der Regel unter ‚Obstruktion‘ oder ‚Unterdrainage‘ zusammengefasst. Alle die Liquordrainagemenge erhöhenden Dysfunktionen werden unter den Begriff ‚Überdrainage‘ eingeordnet. Die so gruppierten Interventionsursachen weisen in vergleichbaren Studien eine überraschende Übereinstimmung auf. Abweichend stellen sich lediglich die Höhe der proximalen Obstruktionen, die bei Drake besonders die Delta Ventile und die Standard DD-Ventile betreffen, und die niedrige Überdrainagequote der von Hanlo untersuchten Orbis-Sigma-Ventile dar (Drake et al 1998, Hanlo et al 2003).

Tabelle 10: Interventionsursachen im Vergleich (in % vom Gesamtkollektiv)

	Eigene	Drake		Hanlo	Zemack	
Obstruktion proximal	6,8 %	13,9	15,7	6,9 %	4,5 %	6,3 %
Obstruktion Ventil	5,0 %	1,7	1,8	6,9 %	8,4 %	2,9 %
Infektion	6,8 (8,1) %	7,8	6,1	10,4 %	8,3 %	9,6 %
Obstruktion distal	1,8 %	6,0	2,6	6,0 %	1,7 %	4,1 %
Dislokation Abriss	6,8 %	2,6	6,1	6,0 %	5,6 %	3,9 %
Überdrainage	4,4 %	7,8	2,6	0,0 %	0,4 %	6,5 %
unklar	5,0 %	4,3	4,3	6,0 %	3,1 %	4,1 %

Die aktuelle Diskussion um die wichtigsten Auslöser der Shunt Dysfunktion konzentriert sich im Zusammenhang mit Unterdrainagen oder Obstruktionen auf die korrekte Ventrikelkatheterpositionierung, die nach Aschoff (Aschoff et al 2007) nur in 23% der Fälle ohne navigatorische Hilfe optimal gelingt. Gewebekontakt im Bereich der Katheterperforation erhöht das Risiko einer Obstruktion um 50%. Ohne Einfluß ist die frontale oder occipitale Katheterpositionierung, solange der Katheter allseits von Liquor umgeben ist (Dickermann et al 2005). Die navigierte Katheteranlage hat sich aufgrund des logistischen Aufwands bisher nicht durchgesetzt. Die endoskopische Assistenz vermindert wirkungsvoll die proximale Obstruktion (Villavicencio et al 2003), trägt aber dennoch nicht signifikant zu einer Verbesserung der Shuntüberlebensrate bei (Villavicencio et al 2003, Kestle et al 2003).

Die vorliegende Untersuchung weist nach, dass die Anzahl der proximalen Revisionen unter den derzeit gegebenen klinischen Umständen keinen Einfluss auf die Ventilüberlebensrate hat. Zusammenfassend muss davon ausgegangen werden, dass der einzige wirklich nachgewiesene Effekt einer verbesserten Katheterplatzierung in einer Reduktion der Interventionshäufigkeit besteht.

Bezüglich der Definition der Überdrainage werden in der Literatur unterschiedliche Grenzziehungen vorgenommen. Übereinstimmung besteht bei extremen Formen wie z. B. einer komprimierenden subduralen Flüssigkeitsansammlung oder maximal enger Ventrikel in Kombination mit positionsabhängigen Kopfschmerzen (Drake et al 1998). Unterschiedlich interpretiert werden klinisch stumme morphologische Hinweise auf eine

Überdrainage bzw. klinische Zeichen ohne eindeutiges morphologisches Korrelat (Di Rocco 1994). Durch diesen Interpretationsspielraum wird die Vergleichbarkeit der Literaturangaben beeinträchtigt. Bei ohnehin niedrigen Überdrainagequoten in Kurzzeitudersuchungen (s. Tabelle 10) verliert sich die statistische Relevanz geringfügiger Unterschiede, und die prophylaktische Wirksamkeit zeitgenössischer Ventilkonstruktionen kann nur sehr bedingt beurteilt werden. Die unklare Ätiologie (Überdrainage, häufige Dysfunktionen, erhöhter intracranieller Druck, verminderte Compliance), das heterogene klinische Erscheinungsbild und die unterschiedlichen intracraniellen Druckverhältnisse (Abbott et al 1991) erschweren die eindeutige Zuordnung der publizierten Kollektive (Detwiler 1999). Die statistische Bedeutung der von vielen erfahrenen Klinikern beschriebenen Häufung klinisch relevanter Spätfolgen chronischer Überdrainagen (Di Rocco 1994, Rekate 1993 und 2006) bleibt offen, weil der Nachweis nicht realisierbare Langzeitstudien über mehr als eine Dekade erfordern würde.

Festzuhalten ist, dass auch bei Ventilen mit wirksamen Antisiphon-Elementen speziell in kindlichen Patienten ein zwar gegenüber einfachen DD-Ventilen reduzierter, aber doch auffälliger Anteil an Überdrainagen persistiert (s.3.4.2.1.). Während im Erwachsenenbereich das Problem der Überdrainage mit Einführung gravitationsassistierter Ventile als gelöst gelten darf (Eyman et al 2007, Kiefer et al 2002, Kiefer et al 2005, Meier et al 2004), muss bei Kindern weiterhin die Frage nach alternativen Mechanismen der Überdrainage gestellt werden.

Die altersunabhängige Infektionsrate von 8,1 % im untersuchten Kollektiv entspricht den Angaben in Vergleichsstudien (s. Tabelle 10). In der Literatur findet sich kein eindeutiger Hinweis auf die Altersabhängigkeit des Infektionsrisikos. Alterskorrelationen werden lediglich in Subpopulationen innerhalb der ersten Lebensmonate nach MMC-Operationen beschrieben (Caldarelli et al 1997) oder für die Patienten mit einem Gestationsalter von weniger als 40 Wochen (Tuli et al 2000, Kulkarni et al 2001). Kestle (Kestle et al 2006) fand, dass einer Shuntinfektion, unabhängig vom chirurgischen und medikamentösen Therapieregime, in 26% der Fälle eine Reinfektion innerhalb eines Jahres folgte. Maurice Choux gelang es im Rahmen einer prospektiven kontrollierten Studie (Choux et al 1992), durch einen umfassenden Maßnahmenkatalog die perioperative Infektionsrate von 7,75% auf 0,17% zu senken. Choksey und Malik konnten durch die konsequente Einhaltung aseptischer und antiseptischer Maßnahmen eine Infektionsquote von 0,6%

erreichen (Choksey et al 2002). Kulkarni assoziiert postoperative Liquoristeln und den Kontakt mit beschädigten chirurgischen Handschuhen mit einem erhöhten Infektionsrisiko (Kulkarni et al 2001). Bedauerlicherweise haben die in diesen Studien erarbeiteten einfachen Maßnahmen, trotz eindeutiger Beweisführung und ihrer kostengünstigen Umsetzbarkeit, nur vereinzelt den Weg in die operative Routine gefunden. Obwohl die Wirkung nicht sicher nachgewiesen ist (Haynes and Taylor 1982), gilt die präoperative Antibiotikatherapie als Standard (Choksey MS 2004, Choux et al 1992).

Zu antimikrobiell beschichteten Kathetern liegen noch keine aussagekräftigen prospektiven kontrollierten Studien vor. Eine zusammenfassende Auswertung der bisher vorliegenden Literatur von Aschoff 2006 zeigt eine Abnahme der Infektionsquote von 7,8% auf 2,7%. Die Einzelergebnisse variieren zwischen 0 und 10% bei unterschiedlichen Risikountergruppen. Der große Anteil retrospektiver oder sequenzieller Arbeiten schränkt die Vergleichbarkeit ein (Aschoff et al 2006, Sciubba 2005).

4.3.6.2. Zeitlicher Ablauf der Interventionen

In Übereinstimmung mit der Vergleichsliteratur ereignete sich in dieser Untersuchung der größte Teil der Komplikationen in den ersten sechs Monaten postoperativ. 55% aller chirurgischen Interventionen, die in diesem Kollektiv durchgeführt wurden, lagen innerhalb dieses Intervalls, weitere 25% innerhalb eines Jahres (Drake et al 1998, Zemack et al 2000, Hanlo et al 2003). Detwiler postuliert, dass occlusive Dysfunktionen im ersten postoperativen Halbjahr auf die Operationstechnik, nach mehr als 6 Monaten auf das Shuntsystem zurückzuführen sind (Detwiler 1999). Gruppiert man Komplikationsursachen und Interventionsverlauf (Ventilerhaltung/Explantation), zeigt sich ein deutlich gestaffelter zeitlicher Ablauf: Infektionen ereignen sich sehr früh (Median 0,8 Monate postoperativ). Dies deckt sich mit den Angaben in der Literatur (Drake et al 1998: 0,75 Monate, Kulkarni et al 2001, Detwiler 1999, Choux et al 1992). Choux folgert daraus, dass Infektionen unmittelbar dem operativen Vorgehen geschuldet sind. Etwas später treten Unterdrainagen unterschiedlicher Genese auf (Median 2,8 Monate, bei Drake et al 1998 3,2 Monate), in die Katheterfehlplatzierungen mit einfließen. Deutlich zeitlich abgesetzt (Median 10,9 Monate) treten klinisch symptomatische Überdrainagen auf. Ventilexplantationen insgesamt haben einen Zeitmedian von 2,9 Monaten.

Auffällig ist die zeitliche Verzögerung der ventilerhaltenden Interventionen mit und ohne spätere Explantation (Median 6,6 Monate), von denen sich die beiden Untergruppen mit späterer Explantation (Median 1,8 Monate) und ohne spätere Explantation (Median 12,5 Monate) noch einmal deutlich unterscheiden. Sie deckt sich mit der klinischen Erfahrung, dass spät auftretende Dysfunktionen meist unkomplizierter verlaufen. Dies bestätigt auch Tuli (Tuli et al 2000), der als Vorhersagekriterium für weitere Komplikationen den Abstand zu einem vorangegangenen Eingriff mit einem erhöhten Risiko unter 6 Monaten definierte.

Sowohl in unseren Ergebnissen als auch in der zitierten Literatur bestätigten sich für das Auftreten von Komplikationen unterscheidbare Kategorien:

Von den frühen, innerhalb der ersten 6 Monate konzentrierten operationsabhängigen Komplikationen lassen sich später auftretende, ventilunabhängige und oft unkompliziert verlaufende Dysfunktionen abgrenzen. Unklar bleibt die Bedeutung der hier in geringer Anzahl über einen Zeitraum von 18 Monaten verteilten Überdrainagen, die in einem Zeitrahmen von 2 Jahren möglicherweise nicht ausreichend erfasst sind. In der durchweg retrospektiven Literatur variieren die Angaben zur Inzidenz von Schlitzventrikelsyndromen als Zeichen einer chronischen Überdrainage überraschend (Di Rocco 1994) zwischen 0,9 % innerhalb von 17 Jahren (Di Rocco) und 37% innerhalb von 19 Jahren (Serlo et al 1985).

4.3.7. Behandlungsergebnisse

4.3.7.1. Shunterhaltungsrate und Ventilerhaltungsrate

Als Hauptkriterium für die Qualität eines Ventils wird im größten Teil der vergleichbaren Studien (Drake et al 1999) die Zeitdauer einer vollkommen störungsfreien Funktion des gesamten Drainagesystems definiert.

Tabelle 11: Shunterhaltungsrate im Vergleich

Untersucher		Ventiltyp	Shunterhaltungsrate			
			1 Jahr	2 Jahre	4 Jahre	5 Jahre
Eigene	Shunt		71,7 %	63,9 %		
	Ventil		78,7 %	75,8 %		
Drake	Shunt	Delta/Standard/Sigma	60,0 %	47,0 %	41 %	
Hanlo		Orbis-Sigma II	71,0 %	67,0 %		
Pollack	Shunt	Codman Hakim/konventionell		52,0 %		
Zemack	Shunt	Codman/Hakim	74,6 %	67,9 %		53,1 %
Meling	Shunt	Paedi GAV	53,0 %	45,0 %		
Jain et al	Shunt	Delta/Differentialdruck		68,0 %		58,0 %

Damit ist ein Zusammenhang zwischen Ventilkonstruktion und Frühkomplikation unterstellt. Dies beruht auf der Annahme, dass zwischen unterschiedlich lokalisierten Störungen und spezifischen Ventileigenschaften ein kausaler Zusammenhang bestehen kann. Obwohl ein Teil der Anwenderstudien nach Lokalisation zwischen Ventildysfunktion und in anderen Komponenten des Systems auftretenden Störungen (Jain et al 2000, Drake et al 1998, Hanlo et al 2003, Pollack et al 1999) differenziert, findet diese Unterscheidung keinen Niederschlag in der Endpunktdefinition. In allen Studien endet die Nachbeobachtungszeit mit dem Auftreten jedweder Funktionsstörung.

Jenseits der qualitativen Diskussion von Komplikationen ergibt die Betrachtung der Shuntüberlebensrate innerhalb der ersten 2 Jahre bei allen vergleichbaren Studien unabhängig vom untersuchten Ventiltyp ähnliche Ergebnisse. Übereinstimmend zeigen alle Verlaufsuntersuchungen in größeren Gruppen eine Komplikationshäufung in den ersten 6 Monaten (Hanlo et al 2003, Drake et al 1998, Pollack et al 1999). Es erscheint wenig plausibel, dass unterschiedliche Ventilkonstruktionsprinzipien keine qualitativen Unterschiede aufweisen. Sehr viel wahrscheinlicher erfasst der relativ einheitliche Katalog der Prüfkriterien die Ventilfunktion nicht. Dies legt nahe, sowohl die tatsächlichen Ursachen der gewerteten Frühkomplikationen zu überprüfen als auch einen adäquaten Kriterienkatalog für die Prüfung der Ventilfunktion zu entwickeln.

Die vorliegende Studie versucht Frühkomplikationen differenziert zu werten: Ausgehend von der Hypothese, dass einfache Katheterrevisionen häufig unabhängig von Ventildysfunktionen auftreten (Dickermann et al 2005, Villavicencio et al 2003), wurden sie nicht als Endpunkt definiert. Damit war es möglich, innerhalb des Studienprotokolls den weiteren Verlauf nach Katheterrevisionen ohne Ventilausbau zu beobachten. Wie unter 3.5.4. gezeigt, erhöht sich die Häufigkeit einer Ventilexplantation nach einer unkomplizierten Katheterrevision im Vergleich zu einem ereignisfreien Verlauf nicht. Dies spricht für die Annahme, dass die Katheterrevision kein signifikanter Indikator für eine Ventildysfunktion ist.

Für die Diskussion der tatsächlichen Ursachen von Frühkomplikationen finden sich in der Literatur Beispiele. So konnten Choux und Choksey (Choux et al 1992, Choksey et al 2004) zeigen, dass hygienische und logistische Verbesserungen im Operationsumfeld unter Beibehaltung desselben Ventiltyps entscheidend zur Senkung der Infektionsquote beitrugen, die mit übereinstimmenden 8-15 % in allen vergleichbaren Studien einen erheblichen Anteil der Frühkomplikationen einnimmt.

Auch unerkannte Überdrainagen können nach Katheterobstruktionen als Unterdrainagen imponieren. Sainte-Rose (Sainte-Rose et al 1991) zeigte, dass bestimmte Antisiphon-Komponenten die Rate der proximalen Obstruktionen auf Kosten einer Zunahme der frühen Ventilobstruktion senken, sodass die Rolle von Überdrainagen für proximale Obstruktionen weiterhin ungeklärt bleibt und damit auch die Bewertbarkeit der veröffentlichten Zahlen.

Im hier untersuchten Gesamtkollektiv betrug die Shuntüberlebensdauer 71,7 % nach einem Jahr und 61,3% nach 2 Jahren Nachbeobachtungszeit. Diese Zahlen entsprechen den Ergebnissen von Hanlo et al mit 71% nach 1 Jahr und 67% nach 2 Jahren. Drake (Drake et al 1998) gibt in seiner mehrere Ventiltypen vergleichenden Studie mit 61% nach einem Jahr und 47% nach 2 Jahren kürzere Überlebenszeiten an. Allerdings ist das Altersspektrum dieser beiden Studien unterschiedlich. Das mittlere Alter bei Hanlo ist 27,4 Jahre, bei Drake 1,4-1,6 Jahre. Pollack (Pollack et al 1999), der ein programmierbares Hakim-Medos Ventil untersuchte, beobachtete eine nach Erstimplantat bzw. Austauschventil differenzierte Überlebensrate nach 2 Jahren von 52% bzw. 43% bei einem mittleren Patientenalter von 9-11 Jahren.

Primärimplantate und Austauschimplantate zeigten in der vorliegenden Untersuchung, in Übereinstimmung mit der Literatur, keinen signifikanten Unterschied in der Shunterhaltungsrate. Häufiger werden für Erstimplantate jedoch bessere Ergebnisse beschrieben (Hanlo et al 2003). Die vorliegenden Zahlen scheinen dem zu widersprechen. Das Ergebnis kann durch die große Differenz der Altersmediane bedingt sein, die in den beiden Gruppen 0,2 Jahre (Erstimplantate) bzw. 10,8 (Austauschimplantate) betragen.

4.3.7.2. Alter bei Erstimplantation

In der vorliegenden Untersuchung hat das Alter zum Operationszeitpunkt einen signifikanten Einfluss auf die Shuntüberlebensdauer. Von den Patienten im Alter von mehr als einem Jahr haben nach einem Jahr 86,2%, von den Patienten, die jünger als ein Jahr sind, nur 70,5% eine störungsfreie Ableitung. Dies liegt nur geringfügig über der bei Drake genannten Rate von 61%. Nach 2 Jahren liegt die Erhaltungsrate bei den älteren Patienten bei 67%, bei den jüngeren bei 57%. Hanlo (Hanlo et al 2003) stellt eine signifikant geringere Shunterhaltungsquote bei Kindern < 6 Monate fest.

Tuli legte als Vorhersagekriterien für eine Shuntkomplikation ausschließlich das Alter bei Erstimplantation und die Zeitspanne seit dem letzten chirurgischen Eingriff (Implantation bzw. Revision) fest (Tuli et al 2000). Konkret erhöhte die Revision innerhalb von 6 Monaten das Risiko für eine weitere Komplikation um das 1,5fache im Vergleich zu einem Abstand von mehr als 6 Monaten. Frühgeburtlichkeit wird mit einer 2,5fachen, das Lebensalter unter 12 Monaten mit einer 1,8fachen Risikoerhöhung gegenüber dem mehr

als 1 Jahr alten Patienten angegeben. Als Konsequenz der Literaturergebnisse und unserer Studienauswertung definieren Frühgeburtlichkeit, das Lebensalter unter 12 Monaten und die Shuntrevision innerhalb von 6 Monaten nach einer Voroperation eine Risikogruppe von Patienten mit erhöhtem Komplikationsrisiko. Die Suche nach weiteren signifikanten Einflussfaktoren ist offen und veranlasst zu einer möglichst differenzierten Betrachtung der im Untersuchungszeitraum auftretenden Komplikationen.

4.3.7.3. Eingeschränkt auswertbare Parameter

FOHR und Kopfumfang sind vor allem altersunabhängig einfach zu erhebende, reproduzierbare und vergleichbare Verlaufparameter. Kulkarni konnte eine hohe untersucherunabhängige Zuverlässigkeit nachweisen (Kulkarni et al 1999). Der Kopfumfang korreliert signifikant mit der FOHR, dies gilt auch für die Variante FOHWR (Geyer 2007, Jamous et al 2003). Die Ventrikelweite wurde in Vergleichsstudien bisher nicht nach objektivierbaren Kriterien gemessen.

Die dokumentierten Daten für Kopfumfang und FOHR zeigen in der vorliegenden Untersuchung jeweils eine signifikante Abnahme nach 20 Monaten. Dies entspricht den Beobachtungen von Eymann (Eymann et al 2007), die eine signifikante Abnahme des Kopfumfanges von Werten zwischen 80. und 100. Perzentile auf Werte zwischen 20. und 50. Perzentile und eine signifikante Abnahme der FOHR von 0,67 auf 0,50 beschreibt.