

Aus der Klinik für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie  
Arbeitsbereich Pädiatrische Neurochirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Klinische Untersuchungen zur multimodalen Therapie des  
Hydrozephalus im Kleinkindesalter**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sara Al-Hakim

aus Münster

Datum der Promotion: 04.06.2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	3
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	4
Abstrakt Deutsch .....	5
Abstract English .....	6
1. Einführung .....	7
2. Fragestellung .....	8
3. Methodik .....	9
<b>3.1 Temporäre Interventionen</b> .....	9
3.1.1 Ventrikuläres "Access Device" (VAD), Ventrikulärer Subgalealer Shunt (VSGS), Extraventrikuläre Drainage (EVD) .....	10
3.1.2 Neuroendoskopische Lavage (NEL) .....	10
<b>3.2 Langzeitinterventionen</b> .....	11
3.2.1 Endoskopische Ventrikulozisternostomie (ETV) .....	11
3.2.2 Ventrikuloperitonealer Shunt (VPS) .....	11
4. Studiendesigns und Statistik .....	12
4.1 Publikation I: „Shunt-Studie“ .....	12
4.2 Publikation II: „ETV-Studie“ .....	12
4.3 Publikation III: „TROPHY-Register“ .....	12
4.4 Statistische Auswertung .....	13
5. Ergebnisse .....	13
5.1 Publikation I: „Shunt-Studie“ .....	13
5.2 Publikation II: „ETV-Studie“ .....	15
5.3 Publikation III: „TROPHY-Register“ .....	18
6. Diskussion .....	19
7. Literaturverzeichnis .....	24
<b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....	27
<b>Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen</b> .....	28
<b>Publikation I: „Shunt-Studie“</b> .....	30
<b>Publikation II: „ETV-Studie“</b> .....	38
<b>Publikation III: „TROPHY-Register“</b> .....	46
<b>Lebenslauf</b> .....	53
<b>Komplette Publikationsliste</b> .....	55
<b>Danksagung</b> .....	56

## Abkürzungsverzeichnis

- BSID	-	Bayley Scale of Infant Development
- CI	-	Konfidenzintervall
- DPU	-	Differential Pressure Unit = Differentialdruckeinheit
- ETV	-	Endoscopic Third Ventriculostomy = Endoskopische Ventrikulozisternostomie
- EVD	-	Extraventrikuläre Drainage
- FOHR	-	Frontal and Occipital Horn Ratio
- GMFCS	-	Gross Motor Function Classification System
- GU	-	Gravitational Unit = Gravitationseinheit
- HC	-	Hydrocephalus = Hydrozephalus
- HOQ	-	Hydrocephalus Outcome Questionnaire
- HUI	-	Health Utility Index
- ICP	-	Intracranial Pressure = Intrakranieller Druck
- IVH	-	Intraventrikuläre Hämorrhagie
- LM	-	Lilquist'sche Membran
- LP	-	Lumbalpunktion
- MMC	-	Myelomeningocele
- NEL	-	Neuroendoskopische Lavage
- PH	-	Posthämorrhagischer Hydrozephalus
- PI	-	Postinfektiöser Hydrozephalus
- SOP	-	Standard Operating Procedure
- SSR	-	Shunt Survival Rate = Shuntüberlebensrate
- VAD	-	Ventricular Access Device
- VAS	-	Ventrikuloarterialer Shunt
- VPS	-	Ventrikuloperitonealer Shunt
- VSGS	-	Ventrikulärer Subgalealer Shunt
- VSR	-	Valve Survival Rate = Ventilüberlebensrate

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Darstellung der verschiedenen temporären Interventionen und der neuroendoskopischen Lavage (NEL). EVD Extraventrikuläre Drainage, VAD ventrikuläres "Access Device", VSGS ventrikulärer subgalealer Shunt. [Abbildung von U.-W. Thomale, Pädiatrische Neurochirurgie, Charité-Universitätsmedizin Berlin]. ..... 10
- Abbildung 2:** Kaplan- Meier Kurve der „Valve-Survival Rate“. Es zeigt sich eine signifikant höhere Rate in der MMC Gruppe (obere Kurve) im Vergleich zur Kontrollgruppe (untere Kurve) während der gesamten Beobachtungszeit ( $p < 0,05$ ) (1). [Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature]. ..... 14
- Abbildung 3:** Kaplan–Meier Kurve des shuntfreien Überlebens der Gesamtkohorte (mittlere Kurve). Unter 12 Monate alte Patienten (untere Kurve) benötigten im Laufe des Follow-Up einen Shunt. Patienten, die über 12 Monate alt waren (obere Kurve) benötigten keinen Shunt im Verlauf ( $p < 0,0001$ ) (2). [Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature]. ..... 16
- Abbildung 4:** Langzeitverlauf der FOHR Werte, gemessen an shuntfreien Patienten mit vorhandener Bildgebung ( $n=13$ ). Der FOHR betrug präoperativ vor ETV  $0,52 \pm 0,07$  (Spannweite:  $0,44-0,66$ ), nach der ETV  $0,49 \pm 0,05$  (Spannweite:  $0,42-0,55$ ;  $10,4 \pm 8,7$  Monate) und war signifikant verringert nach einer Follow-Up Zeit von  $43,15 \pm 31,67$  Monaten und betrug  $0,47 \pm 0,05$  (Spannweite:  $0,41-0,55$ ).  $**p < 0,01$ ;  $***p < 0,001$  vs. präoperativem FOHR (2). [Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature]. ..... 18

## Abstrakt Deutsch

### **Objekt**

Die neurochirurgische Therapie des Hydrozephalus im Kindesalter richtet sich stark nach der Pathophysiologie der zu Grunde liegenden Erkrankung. In zwei retrospektiven Studien wurde jeweils der ventrikuloperitoneale Shunt (VPS) und die endoskopische Ventrikulozisternostomie (ETV) an unterschiedlichen Entitäten hinsichtlich verschiedener Outcomeparameter untersucht. Anhand eines multizentrischen-prospektiven Registers sollen die verschiedenen, aktuellen temporären Therapieformen mit der neuroendoskopischen Lavage (NEL) bei Kindern mit einem posthämorrhagischen Hydrozephalus (PH) verglichen werden.

### **Methoden**

Die Shunttherapie mit einem gravitationsassistierten, verstellbaren Differentialdruckventil (proGAV) und die Anwendung der ETV sind anhand von zwei Patientenkohorten der Pädiatrischen Neurochirurgie der Charité-Berlin klinisch untersucht worden. Dabei sind in der „Shunt-Studie“ (1) 160 Patienten eingeschlossen worden, wobei die Patienten mit einer Myelomeningocele (MMC) (n=44) mit der restlichen Kohorte (Kontrollgruppe) verglichen worden sind. In der „ETV-Studie“ (2) ist eine neuroradiologische Analyse von 21 Patienten mit einem sichtbaren Druckgradienten im 3. Ventrikel bei gleichzeitig offenen ventrikulären Abflüssen erfolgt. Der optimale Therapieansatz bei einem PH soll mit Hilfe eines prospektiven, online Registers ermittelt werden („TROPHY-Register“ (3)).

### **Ergebnisse**

Unter den 160 mit Shunt versorgten Patienten befanden sich 44 MMC Patienten, die während einer durchschnittlichen Follow-Up Zeit von  $48,7 \pm 19,2$  Monaten eine Shuntüberlebensrate (SSR) von 49% nach 60 Monaten zeigten (Kontrollgruppe: 39% nach 60 Monaten). Eine signifikant höhere Ventilüberlebensrate (VSR) von 69% nach 60 Monaten konnte in der Gruppe der MMC im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden (51% nach 60 Monaten;  $p < 0,05$ ) („Shunt-Studie“) (1). Die „ETV-Studie“ zeigte eine Shuntunabhängigkeit nach der ETV von 100% bei über 12 Monate alten Kindern. Alle jüngeren Kinder (n=6) mussten im Laufe des Follow-Up mit einem VPS versorgt werden. Die Ventrikelweite, gemessen mittels „frontal and occipital horn ratio“ (FOHR), zeigte einen signifikanten Rückgang direkt nach der ETV ( $0,5 \pm 0,08$ , n=19) und einen hochsignifikanten Rückgang ( $0,47 \pm 0,05$ , n=13;  $p < 0,001$ ) bei den Patienten, die bis zum Ende des Follow-Up keinen VPS benötigten. Um die unterschiedlichen operativen Therapiemöglichkeiten des PH zu evaluieren, ist im Rahmen des „TROPHY-Register“ eine online Datenbank erstellt worden (3).

### **Schlussfolgerung**

Bei VPS versorgten Kindern, konnten wir geringere Revisionsraten in der Gruppe der MMC nachweisen bei nach wie vor hohen Revisionsraten, insbesondere in der Gruppe der PH. Dies unterstreicht die Bedeutung der ETV-Therapie bei einem nicht kommunizierenden Hydrozephalus und rückt die neuroradiologische Diagnostik dessen in den Vordergrund, um die richtige Indikation für die jeweilige operative Therapie stellen zu können. Zukünftige Studien sollten versuchen, die Entwicklung von Sekundärschäden zu minimieren, indem das Outcome der Therapie verbessert wird. Dies soll anhand des „TROPHY-Registers“ ermittelt werden.

## Abstract English

### **Objective**

The neurosurgical therapy of pediatric hydrocephalus depends on its pathophysiology and requires an accurate consideration of the different interventions. In two retrospective studies, the ventriculoperitoneal shunt (VPS) and the endoscopic third ventriculocisternostomy (ETV) are evaluated on different etiologies regarding various outcome parameters. On the basis of a prospective multicenter registry, the current temporary therapy options are compared with the neuroendoscopic lavage (NEL) in infants with posthemorrhagic hydrocephalus (PH).

### **Methods**

Shunt therapy with an adjustable differential pressure valve assisted by a gravitational unit (proGAV) and the ETV were evaluated on two different patient cohorts at Pediatric Neurosurgery of Charité-Berlin. The “Shunt Study” includes 160 patients, in which the patients with a myelomeningocele (MMC) (n=44) are compared with the remaining cohort (control group). A neuroradiological analysis of 21 patients with a visible pressure gradient of the 3<sup>rd</sup> ventricle but open ventricular outlets treated with an ETV was undertaken in the “ETV Study”. The beneficial therapy regimen in infants with PH shall be identified with a prospective, online registry (“TROPHY Registry”).

### **Results**

Among the 160 infants treated with a shunt, 44 MMC patients were identified, who showed a shunt survival rate (SSR) of 49% after 60 months during a mean follow-up of  $48.7 \pm 19.2$  months (control group: 39% after 60 months). A significant higher valve survival rate (VSR) of 69% after 60 months was observed in the MMC group in comparison to the control group (51% after 60 months;  $p < 0.05$ ) (1). The “ETV Study” showed a shunt-free survival of 100% after ETV in patients older than 12 months of age. All infants younger than one year of age (n=6) received a VPS during follow-up. The ventricular width showed a significant decrease after ETV of  $0.5 \pm 0.08$  (n=19) and was significantly reduced at last follow-up in shunt independent patients ( $0.47 \pm 0.05$ ; n=13,  $p < 0.001$ ) (2). A prospective online registry is established, to enable a prospective data collection. The “TROPHY Registry” aims to evaluate the different surgical therapy options in infants with PH (3).

### **Conclusion**

Improved revision free survival rates in infants with MMC-related hydrocephalus were presented in comparison to other etiologies as the PH. This underlines the ETV as an important intervention in non-communicating hydrocephalus. For this reason, the radiological diagnosis of hydrocephalus plays an important role for determining the exact etiology and ensuring the optimal therapy. Future clinical studies shall target the outcome of the therapy to minimize secondary damage. The registry of the “TROPHY Study” shall enable this.

## 1. Einführung

Mit einer Prävalenz von 1,1 zu 1000 gehört der Hydrozephalus zu einen der häufigsten Erkrankungen, die zu neurologischen Symptomen bei Kindern und Jugendlichen führt (4). Definiert als einen Anstieg des intrakraniellen Druckes (ICP) aufgrund eines pathologischen Liquorflusses, kann der Hydrozephalus bei Kindern im Vergleich zum Erwachsenen zu einer unphysiologischen Zunahme des Kopfumfanges, einer Dehiszenz der Schädelnähte und zu neurologischen Ausfällen führen, wenn dieser unbehandelt bleibt. Wenn einer Steigerung des ICP nicht entgegengewirkt wird, so führt dies, entsprechend der Monroe-Kellie Doktrin, zu einer Abnahme der zerebralen Perfusion, neurovaskulärem Schaden, sekundärer Inflammation des Hirnparenchyms, Hirnödem und schließlich zu irreversiblen Schaden der Nervenzellen (5, 6). Daher ist eine Wiederherstellung der normalen zerebralen Druckverhältnisse, durch Entlastung des Liquors und Rekonstitution der Liquorzirkulation, von hoher Wichtigkeit, um langfristige neurologische Folgen zu verhindern.

Die Behandlung des Hydrozephalus bei Kindern und Heranwachsenden ist abhängig von der zu Grunde liegenden Ursache und stellt sich aufgrund des Wachstums mit den einhergehenden anatomischen und physiologischen Veränderungen des Schädels komplexer als beim Erwachsenen dar. Die Einteilung in kommunizierend und nicht-kommunizierend hat relevante Konsequenzen für die Therapie. Die kongenitalen Ursachen, wie beispielsweise eine Chiari-Malformation oder eine Myelomeningocele (MMC) sind ebenso zu berücksichtigen, wie die erworbenen Ursachen, darunter vor allem die Meningitis und die intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH), welche in sich eine eigene Pathophysiologie repräsentieren (4, 5). Die Autoren um Oi beschreiben eine Hydrozephalus Einteilung mit 10 Kategorien und 54 Subtypen, was die Komplexität der ursächlichen Erkrankungen und dem damit einhergehenden Symptom des Hydrozephalus verdeutlicht (7). Somit macht die Heterogenität des Hydrozephalus bei diesem jungen Patientenkollektiv unterschiedliche Therapieansätze nötig, vor allem, weil das weitere neurokognitive Entwicklungspotential relevant vom Behandlungserfolg abhängt.

Eine Erhöhung des ICP kann vorübergehend durch eine extraventrikuläre Drainage (EVD), einem ventrikulären „Access Device“ (VAD) oder einem ventrikulären subgalealen Shunt (VSGS) behoben werden (3). Ist eine ventrikuläre Blutung ursächlich für den Hydrozephalus, so kann das Ventrikelsystem auch mit einer neuroendoskopischen Lavage (NEL) gespült werden, um einen drohenden Hydrozephalus zu verhindern. Dies kann von großer Relevanz sein, da vor allem Neugeborene mit einem posthämorrhagischen Hydrozephalus die höchsten Infektions- und Komplikationsraten aufweisen (8-11). Die permanente Behandlung des Hydrozephalus besteht hingegen aus der endoskopischen Ventrikulozisternostomie (ETV) oder dem ventrikuloperitonealem Shunt (VPS). Beide Interventionen sind gut erprobte

Standardverfahren in der Neurochirurgie, die jeweils mit unterschiedlichen Vor- und Nachteilen einhergehen (12-18). Bei der ETV wird der Boden des dritten Ventrikels perforiert. Hierbei wird eine Stenose umgangen, wenn das Aquädukt beispielweise verschlossen ist oder die Foramina Monroi und/oder Luschkae und Magendii durch einen Tumor verlegt sind. Ein Hydrozephalus okklusiver Genese ist hier somit die Indikation. Der Vorteil bei einer ETV besteht darin, dass eine Shunttherapie verhindert wird, die ein lebenslanges Implantat darstellt, das eine unphysiologische, extrakranielle Verlagerung des Liquors beinhaltet und dadurch wahrscheinlicher mit Komplikationen verbunden ist, die nicht selten mit Revisionen, vor allem bei Neonaten und Säuglingen, einhergehen (18-22). Da aber ein kommunizierender Hydrozephalus in der Regel nicht mit einer ETV therapiert werden kann und oft eine langfristige Liquordrainage notwendig ist, erfolgt auch bei Kindern die permanente Therapie des Hydrozephalus mithilfe eines VPS oder seltener einem ventrikuloatrialem Shunt (VAS). Hierbei wird der Liquor in das Peritoneum oder das rechte Atrium des Herzens drainiert, wo er dann resorbiert werden kann. Zahlreiche Ventile mit unterschiedlichen Funktionsweisen existieren auf dem Markt, in dieser Arbeit wird der Übersicht halber nur auf das in unserem Hause verwendete programmierbare, verstellbare Differentialdruckventil, assistiert mit einer Gravitationseinheit (proGAV, Miethke, Potsdam/ Aesculap, Tuttlingen, Deutschland), eingegangen. Um den äußeren Umständen einer Über- oder Unterdrainage entgegenzuwirken wird zwischen Ventrikel und Peritoneum das proGAV implantiert, um die unterschiedlichen Druckverhältnisse zu steuern und gegebenenfalls auch postoperativ regulieren zu können. Dieses Ventil wird mit einer Gravitationseinheit (GU) kombiniert, welche zusätzlichen Widerstand hinzuaddiert, wenn der Patient eine aufrechte Körperlage einnimmt. Die Verwendung von verstellbaren, gravitationsassistierten Ventilen ist sowohl für den Patienten als auch für den behandelnden Arzt von Vorteil, als dass eine Verstellbarkeit des Druckes ohne weitere chirurgische Intervention erfolgen kann (23, 24).

## 2. Fragestellung

Die Heterogenität des pädiatrischen Hydrozephalus macht verschiedene Ansatzpunkte und Analysen notwendig und stellt noch zahlreiche diagnostische und therapeutische Herausforderungen dar. In der folgenden Dissertation soll die Effektivität und Erfolgsrate der unterschiedlichen chirurgischen Interventionen beim kindlichen Hydrozephalus anhand von verschiedenen Entitäten untersucht werden.

Dabei wurde die VPS Therapie (Publikation I – „Shunt-Studie“ (1)) und die ETV Therapie (Publikation II – „ETV-Studie“ (2)) anhand von zwei verschiedenen Patientenkollektiven mit unterschiedlichen Entitäten retrospektiv betrachtet. Ziel der „Shunt-Studie“ war es, das revisionsfreie Intervall von MMC Patienten gegenüber anderen Ätiologien des Hydrozephalus im Kindesalter in Abhängigkeit verschiedener Variablen (Alter des Patienten,

Frühgeburtlichkeit, Ursache des Hydrozephalus) zu ermitteln. In der „ETV-Studie“ sind Patienten mit einer seltenen anatomischen Voraussetzung erfasst worden, die neuroradiologisch einen Druckgradienten im dritten Ventrikel bei gleichzeitig offenen ventrikulären Ausgängen zeigten und mit einer ETV behandelt worden sind, um das Outcome dieser Intervention bei dieser Hydrozephalus-Variante zu evaluieren.

Die temporären Interventionen und die NEL werden in Form einer multizentrischen, prospektiven Registerstudie bis dato an Neugeborenen mit einer IVH untersucht. Im Rahmen dieser Dissertation, soll das Studiendesign inklusive der Methodik dieser Registerstudie vorgestellt werden (Publikation III – „TROPHY-Register“ (3)).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden vorab in folgenden drei Publikationen veröffentlicht:

**Publikation I** – im Folgenden „**Shunt-Studie**“ genannt: Al-Hakim S, Schaumann A, Schneider J, Schulz M, Thomale UW. Experience in shunt management on revision free survival in infants with myelomeningocele. Childs Nerv Syst. 2018. 1375–1382 (2018).10.1007/s00381-018-3781-2. (1).

**Publikation II** – im Folgenden „**ETV-Studie**“ genannt: Al-Hakim S, Schaumann A, Tietze A, Schulz M, Thomale UW. Endoscopic third ventriculostomy in children with third ventricular pressure gradient and open ventricular outlets on MRI. Childs Nerv Syst. 2019. 2319–2326 (2019).10.1007/s00381-019-04383-x. (2).

**Publikation III** – im Folgenden „**Trophy-Register**“ genannt: Thomale UW, Cinalli G, Kulkarni AV, Al-Hakim S, Roth J, Schaumann A, Buhner C, Cavalheiro S, Sgouros S, Constantini S, Bock HC. TROPHY registry study design: a prospective, international multicenter study for the surgical treatment of posthemorrhagic hydrocephalus in neonates. Childs Nerv Syst. 2019;35(4):613-9. (3).

### 3. Methodik

Im Folgenden wird kurz auf die chirurgischen Interventionen eingegangen, die in dieser Arbeit untersucht worden sind. Dann werden die Studiendesigns samt statistischer Auswertung vorgestellt.

#### 3.1 Temporäre Interventionen

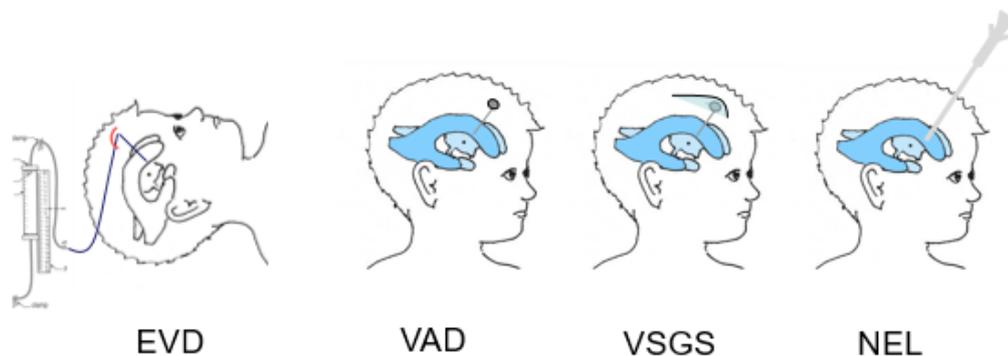
Bei einer Erhöhung des intrakraniellen Druckes kann versucht werden durch temporär wirkende Interventionen den unphysiologischen Anstieg des ICP zu therapieren. Dies erfolgt häufig bei neugeborenen Patienten mit Hydrozephalus. Ist der Hydrozephalus kontrolliert, so können diese Implantate entweder nach Normalisierung des ICP entfernt werden oder sie müssen durch ein dauerhaftes Implantat ersetzt werden.

### 3.1.1 Ventrikuläres "Access Device" (VAD), Ventrikulärer Subgalealer Shunt (VSGS), Extraventrikuläre Drainage (EVD)

Beim VAD wird ein Ventrikelkatheter in das Vorderhorn eines Seitenventrikels implantiert. Dieser wird mit einem Bohrlochreservoir verbunden, welches subkutan auf dem Knochen fixiert liegt. Dieses Reservoir kann dann bei Bedarf zur Liquordrainage durch die Haut punktiert werden. Beim VSGS wird ebenso ein Ventrikelkatheter in das Vorderhorn eines Seitenventrikels implantiert, welches mit einem Reservoir verbunden wird, das auf der Kalotte fixiert wird. Dieses wird allerdings mit einem Katheter verbunden, der in einer subkutanen Tasche mündet, welche als Erweiterung des Liquorresorptionsraumes dienen soll. Der Liquor wird dann über die Galea in das Blut aufgenommen und kann subkutan ebenfalls punktiert werden, bei nicht ausreichender Liquordiversion. Bei der EVD wird ein Ventrikelkatheter in das Vorderhorn eines Seitenventrikels implantiert, welcher dann subkutan nach parietal getunnelt wird und mit einem extern lokalisierten Abtropfgefäß verbunden wird, um eine kontinuierliche Ausleitung des Liquors zu ermöglichen. Somit wird eine temporäre Liquordrainage ermöglicht, um den intrazerebralen Druck zu kontrollieren (25-27).

### 3.1.2 Neuroendoskopische Lavage (NEL)

Die NEL kann bei erhöhtem intraventrikulärem Proteingehalt, insbesondere bei einer IVH, angewendet werden, um einem posthämorrhagischen Hydrozephalus entgegenzuwirken oder komplikationsärmer behandeln zu können (11, 28). Bei der NEL werden die Ventrikel mithilfe des Endoskops gespült und das Hämatom aspiriert. Dabei werden die Ventrikel mit warmer (37°C), laktatfreier Ringer-Lösung gespült. Dies erfolgt so lange bis sich der Liquor klar darstellt. Nach Entfernung der endoskopischen Einheit wird ein Ventrikelkatheter eingeführt und mit einem Bohrloch Reservoir verbunden. Dieses liegt dann subkutan und kann ggf. postoperativ punktiert werden, wenn weiterhin eine Erhöhung des ICP beobachtet wird.



**Abbildung 1:** Darstellung der verschiedenen temporären Interventionen und der neuroendoskopischen Lavage (NEL). EVD Extraventrikuläre Drainage, VAD ventrikuläres "Access Device", VSGS ventrikulärer subgalealer Shunt. [Abbildung von U.-W. Thomale, Pädiatrische Neurochirurgie, Charité-Universitätsmedizin Berlin].

## 3.2 Langzeitinterventionen

Ist bei einem Hydrozephalus eine Erhöhung des ICP trotz Anwendung von temporären Implantaten nicht zu kontrollieren oder ist von Beginn an eine chronische Problematik absehbar, so muss eine dauerhafte Lösung angestrebt werden. Hierbei kommt die Anwendung einer ETV in Frage oder die Implantation eines VPS.

### 3.2.1 Endoskopische Ventrikulozisternostomie (ETV)

Die primäre Indikation einer ETV bildet der nicht-kommunizierende Hydrozephalus. Hierbei wird sich nach Bohrlochtrepanation mittels eines Endoskops Zugang zu einem Seitenventrikel verschafft. Dieses wird über das Foramen Monroi bis zum dritten Ventrikel geschoben, wo dann der Boden des dritten Ventrikels perforiert wird, um eine Kommunikation zwischen den inneren Liquorräumen und den äußeren Zisternen herzustellen. Häufige Indikationen sind eine Aquäduktstenose oder Obstruktionen des Sylvischen Aquädukts oder der Ausgänge des vierten Ventrikels durch Zysten oder Tumore. Aber auch seltene, relativ unbekannt Formen des nicht-kommunizierenden Hydrozephalus, die durch Liquorpassagestörungen außerhalb des ventrikulären Systems auffällig werden, können mit einer ETV erfolgreich behandelt werden (2, 13).

### 3.2.2 Ventrikuloperitonealer Shunt (VPS)

Der VPS ist bis dato die Methode der Wahl bei Hydrozephalusformen, deren Ursache nicht durch die oben genannten Interventionen behoben werden kann. Nach Bohrlochtrepanation wird ein Ventrikelkatheter in einen Seitenventrikel eingeführt. Dieser wird mit einem Reservoir verbunden, welches subkutan auf dem Bohrloch fixiert wird. Diese Einheit wird dann durch einen subkutan gelegenen Katheter mit einem Ventil verbunden, welches retroaurikulär implantiert und mit einem distalen Katheter verbunden wird, um den Liquor in das Peritoneum abzuleiten. In den vorliegenden Studien wurde das Ventil proGAV verwendet, das aus einer verstellbaren Differentialdruckeinheit (DPU) und einer Gravitationseinheit (GU) besteht. Der Eröffnungsdruck der DPU kann zwischen 0-20 cmH<sub>2</sub>O eingestellt werden und ist dauerhaft, in jeder Körperposition, aktiv. In aufrechter Position addiert sich der fixe Widerstand der GU hinzu, der in Abhängigkeit der gewählten Einheit meist 20-30 cmH<sub>2</sub>O beträgt und somit einen höheren Widerstand gewährleistet, um einer möglichen Überdrainage entgegenzuwirken (8, 16, 17).

## 4. Studiendesigns und Statistik

### 4.1 Publikation I: „Shunt-Studie“

In dieser Studie sind retrospektiv Daten von 160 Patienten ausgewertet worden, die im Zeitraum von April 2007 bis Juli 2015 in der Pädiatrischen Neurochirurgie der Charité mit einem proGAV primär oder sekundär versorgt worden sind (und zum Zeitpunkt der Intervention unter einem Jahr alt waren). Dabei wurde das Shunt- und Ventilüberleben bis Juli 2017 anhand der Revisionen und Komplikationen ausgewertet. Aufgrund der in der Literatur unterschiedlich hoch erwähnten Komplikationsraten unter den Kindern mit einer MMC, sind diese Kinder in der Studie separat (n=44) ausgewertet und mit der restlichen Kohorte anderer Hydrozephalus-Ätiologien (n=116) verglichen worden. Das revisionsfreie Überleben des Shunts und des Ventils und entsprechende Ursachen der Revisionen wurden analysiert (1).

### 4.2 Publikation II: „ETV-Studie“

Es wurden retrospektiv 137 MRT Aufnahmen von Patienten analysiert, die in der Pädiatrischen Neurochirurgie der Charité im Zeitraum von Juni 2010 bis März 2018 mit einer ETV versorgt worden sind. Daraus wurden alle Kinder selektiert, die folgende Befunde in der Bildgebung zeigten: 1) Offener Sylvischer Aquädukt, 2) Offene Ausgänge des vierten Ventrikels, 3) Offener Spinalkanal, 4) intra-/ extraventrikulärer Druckgradient im dritten Ventrikel. Es erfüllten 21 Kinder die Einschlusskriterien. Diese Kinder zeigten die typischen Befunde eines „extraventrikulären, nicht-kommunizierenden Hydrozephalus“. Die Evaluation der Therapie ist durch die Analyse der Ventrikelweite zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf mit Hilfe der „frontal and occipital horn ratio“ (FOHR) erfolgt (2). Die FOHR Werte wurden im zeitlichen Verlauf miteinander verglichen. Zusätzlich sind das revisionsfreie ETV-Überleben und weitere Komplikationen und Revisionen analysiert worden (2).

### 4.3 Publikation III: „TROPHY-Register“

Die Abkürzung „TROPHY“ steht für „Treatment of posthemorrhagic Hydrocephalus in neonates“ und beschreibt eine internationale, prospektiv-multizentrische Registerstudie. Mehrere chirurgische Ansätze für die Behandlung der intraventrikulären Hämorrhagie (IVH) bei Neugeborenen werden in der Praxis angewandt. Dazu zählen die EVD, das VAD, der VSGS und NEL. Eine einheitliche Leitlinie zur Behandlung ist jedoch nicht existent, die jeweiligen Kliniken behandeln unterschiedlich. Das Ziel der internationalen, prospektiv-multizentrischen „TROPHY“-Registerstudie ist es alle Patienten einzuschließen, die an einer symptomatischen IVH leiden und bei denen eine chirurgische Intervention notwendig ist. Dabei sollen die oben genannten 4 chirurgischen Interventionen hinsichtlich Komplikationen, Mortalität, Shuntabhängigkeit, Ventrikelgröße und neurologischem Outcome ausgewertet

werden. Geplant ist der Vergleich der NEL gegenüber den anderen temporären Interventionen. Eine erste Auswertung der Daten soll erfolgen, sobald 100 Patienten nach einer NEL in die Datenbank eingetragen worden sind. Genauere Angaben bezüglich der statistischen Methodik und Überlegungen sind im Ergebnisteil dieser Arbeit nachzulesen (3).

#### 4.4 Statistische Auswertung

Die Datenerhebung, die deskriptive Statistik samt statistischer Analysen und die graphischen Abbildungen sind sowohl in Studie I, als auch in Studie II mit Excel (Microsoft 2016), SPSS 25 (IBM) und Prism 7 (Graphpad Software) erfolgt. In Studie I ist das revisionsfreie Überleben des Shunts und des Ventils mittels Kaplan-Meier Kurven analysiert worden. In Studie II sind die FOHR Werte über den Beobachtungseitraum mittels Boxplot Graphen miteinander verglichen worden. Das Überleben der ETV ist mittels Kaplan-Meier Kurven analysiert worden, dabei wurde der Zeitpunkt der VPS Insertion als Ereignis gewählt. Kaplan-Meier Kurven wurden mit dem Log-Rank-Test verglichen. Der p-Wert war signifikant, wenn er unter 5% lag. Verteilungen sind in Studie I mit dem Chi-Quadrat Test analysiert worden. In Studie II ist der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben angewandt worden, während der Mann-Whitney Test bei unabhängigen Stichproben angewandt wurde. Eine Varianzanalyse (ANOVA) samt Post-Hoc Testung ist für den Vergleich der FOHR Werte untereinander angewandt worden.

### 5. Ergebnisse

#### 5.1 Publikation I: „Shunt-Studie“

Die folgenden Ergebnisse wurden vorab veröffentlicht in Al-Hakim S, Schaumann A, Schneider J, Schulz M, Thomale UW. Experience in shunt management on revision free survival in infants with myelomeningocele. Childs Nerv Syst. 2018. 1375–1382 (2018).10.1007/s00381-018-3781-2. (1).

Unter den 160 Patienten, die in dieser Studie eingeschlossen worden sind, befanden sich 44 Kinder mit einer MMC, darunter fünf Frühgeborene (Gestationsalter unter der 37. Schwangerschaftswoche). Diese MMC Patienten sind mit der verbleibenden Kohorte von 116 Patienten verglichen worden, welche an anderen Ätiologien litten. Zum Zeitpunkt der ersten Operation waren die Patienten in der MMC Gruppe im Durchschnitt  $50,6 \pm 80,6$  Tage alt (Altersspanne von 1–351 Tagen). Die durchschnittliche Follow-Up Zeit in dieser Gruppe betrug  $46,2 \pm 23,5$  Monate (Zeitspanne von 14–114 Monaten). In der MMC Gruppe wurde das proGAV bei 39 Patienten primär implantiert und bei 5 sekundär (Revision nach bereits erfolgter Shuntversorgung mit einem anderen Ventil). Drei Patienten erhielten noch während der Einschusszeit eine Revision. Dies führte insgesamt zu 47 proGAV Fällen in dieser Gruppe.

Die Kontrollgruppe (n=116, darunter 86 Frühgeborene) war zum Zeitpunkt der ersten Intervention im Durchschnitt 135,7±89,3 Tage alt. Hier betrug die Follow-Up Zeit durchschnittlich 49,5±17,4 Monate (Zeitspanne von 7-85 Monaten). Aufgrund von 18 Revisionen innerhalb der Einschlusszeit, sind 134 proGAV Fälle verzeichnet worden (85 Primärimplantate, 49 Sekundärimplantate). Die häufigste Ätiologie war der posthämorrhagische Hydrozephalus (PH) auf dem Boden einer IVH (vgl. S.32, Tabelle 1 der Originalpublikation (1)).

Die „Shunt-Survival Rate“ (SSR) in der MMC Gruppe betrug 87% nach 12 Monaten und 49% nach 60 Monaten (Kontrollgruppe: 68% nach 12 Monaten und 39% nach 60 Monaten; p=0,113) (vgl. S.35, Abbildung 2 der Originalpublikation (1)). In der MMC Gruppe zeigte sich eine signifikant höhere „Valve-Survival Rate“ (VSR) von 92% nach 12 Monaten und 69% nach 60 Monaten (Kontrollgruppe: 75% nach 12 Monaten und 51% nach 60 Monaten; p<0,05). Die durchschnittliche Follow-Up Zeit betrug 48,7±19,2 Monate (Zeitspanne von 7-114) (siehe Abbildung 2 dieser Arbeit bzw. S.35, Abbildung 1 der Originalpublikation (1)).

**Abbildung 2:** Kaplan- Meier Kurve der „Valve-Survival Rate“. Es zeigt sich eine signifikant höhere Rate in der MMC Gruppe (obere Kurve) im Vergleich zur Kontrollgruppe (untere Kurve) während der gesamten Beobachtungszeit (p<0,05) (1). [Fig.1 aus <https://doi.org/10.1007/s00381-018-3781-2>]

Betrachtet man in der Gesamtkohorte der Studie nur die Patienten, die zum Zeitpunkt der Intervention jünger als 100 Tage alt waren, so zeigt sich eine signifikant bessere VSR (p=0,032) in der MMC Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe bei nicht signifikantem Unterschied der SSR (p=0,089). Bei den Frühgeborenen der Gesamtkohorte zeigte sich sowohl in der MMC Gruppe als auch in der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied im Verlauf der VSR (p=0,066), als auch der SSR (p=0,103). Eine Gegenüberstellung der MMC Gruppe und den zwei häufigsten Ätiologien der Kontrollgruppe (posthämorrhagischer (PH) und postinfektiöser (PI) Hydrozephalus) zeigte einen signifikant besseren Verlauf der VSR in der

MMC Gruppe. Alle Angaben zu den revisionsfreien Überlebensraten sind der Tabelle 4 der Originalpublikation zu entnehmen (S.34 dieser Arbeit) (1).

Die Revisionsraten in der MMC Gruppe lagen während der Nachverfolgungszeit bei 37% (in Bezug auf den Eingriff) bzw. 43% (in Bezug auf die Patienten) bei insgesamt 75 chirurgischen Interventionen, worunter 28 Revisionen auf 19 Patienten kamen. In der Kontrollgruppe ergab sich in Bezug auf die Anzahl der revidierten Patienten eine Revisionsrate von 63% und in Bezug auf die Anzahl der erfolgten Eingriffe eine Rate von 40% bei insgesamt 224 chirurgischen Interventionen, darunter 90 Revisionen auf 73 Patienten (davon waren 54 frühgeboren). Jede chirurgische Intervention, bei der mindestens eine Komponente des Shunts revidiert werden musste (Ventil, proximaler Katheter und distaler Katheter), ist als Revision gewertet worden. Die Patienten der MMC Gruppe wiesen eine Infektionsrate von 4% vor. Die Kontrollgruppe zeigte eine Infektionsrate von 9,4% ( $p=0,11$ ) (vgl. S.33, Tabelle 2 und 3 der Originalpublikation (1)).

## 5.2 Publikation II: „ETV-Studie“

Die folgenden Ergebnisse wurden vorab veröffentlicht in Al-Hakim S, Schaumann A, Tietze A, Schulz M, Thomale UW. Endoscopic third ventriculostomy in children with third ventricular pressure gradient and open ventricular outlets on MRI. Childs Nerv Syst. 2019. 2319–2326 (2019).10.1007/s00381-019-04383-x. (2).

Die in dieser Studie eingeschlossenen 21 Patienten, bestehend aus 11 Jungen und 10 Mädchen, waren im Durchschnitt  $3,2\pm 3,1$  Jahre alt zum Zeitpunkt der ersten ETV. Die durchschnittliche Follow-Up Zeit betrug  $40,7\pm 30$  Monate (Zeitspanne von 5 bis 102 Monaten). Unter den Patienten befanden sich 7 Frühgeborene und 13 Reifgeborene, wobei bei einem Patienten diese Information nicht erfasst werden konnte. Neben dem isolierten Auftreten dieser Hydrozephalus Variante bei einigen Patienten der Kohorte, fanden sich auch Patienten, die sehr multimorbide waren (vgl. S.41, Tabelle 1 der Originalpublikation (2)). Eine intrakranielle Hämorrhagie, Tumore oder Traumata waren bei keinem Patienten zuvor nachweisbar. Primär waren die klinischen Symptome einer intrakraniellen Druckerhöhung bei allen Patienten vordergründig (Kopfschmerzen, Übelkeit und ein vergrößerter Kopfumfang). Eine Makrozephalie zeigte sich bei elf Kindern, acht Kinder zeigten Entwicklungsverzögerungen (motorisch oder neurokognitiv) und drei Kinder eine vorgewölbte Fontanelle. Eine spastische Diparese der Beine war bei zwei Kindern nachzuweisen. Die ETV führte bei allen Patienten zu einer Regredienz der intrakraniellen Druckerhöhung und den damit einhergehenden Symptomen. Die Entscheidung um eine weitere ETV oder eine Shunt Insertion war abhängig vom Wiederauftreten der Symptomatik im weiteren Verlauf. Im Laufe der Follow-Up verstarb eine Patientin aufgrund ihrer zahlreichen Komorbiditäten, darunter u.a.

die bronchopulmonale Dysplasie und das myelodysplastische Syndrom. Diese Erkrankungen sind jedoch nicht mit dem Hydrozephalus assoziiert.

Auf paramedianen, sagittalen T2-gewichteten Sequenzen zeigten alle Patienten die radiologischen Einschlusskriterien: 1) Offener Sylvischer Aquädukt, 2) Offene Ausgänge des vierten Ventrikels, 3) Offener Spinalkanal, 4) intra-/ extraventrikulärer Druckgradient im dritten Ventrikel (siehe S.40, Abbildung 1 und S.42, Tabelle 2 der Originalpublikation (2)). Zusätzlich dazu zeigten 95,2% der Patienten einen vergrößerten 4. Ventrikel, 76,2% der Patienten zeigten eine vergrößerte Cisterna magna. Die Zeichen des Druckgradienten zwischen den intra- und extraventrikulären Räumen zeigten sich bei 90,5% der Patienten als Vorwölbung des drittventrikulären Bodens. Jeweils 95,2% der Kohorte zeigten eine Vorwölbung des Lamina terminalis und des Recessus pinealis. Eine sichere Identifikation der präpontinen Membran gelang bei 38,1% der Patienten. Bei 14,3% konnte die Membran nicht gesehen werden und bei 47,6% der Kohorte gelang keine sichere Identifikation (vgl. S.42, Tabelle 2, der Originalpublikation (2)).

Unter den 32 neurochirurgischen Interventionen, die an den Patienten erfolgt sind, befanden sich 21 ETVs, 3 re-ETVs, 6 VPS, 1 Untethering und 1 SDV Shunt. Dies ergibt eine Shuntrate von 28,6% in der Gesamtkohorte. Das shuntfreie Überleben der ETV betrug nach 12 Monaten 73,8% und zum Ende des Follow-Up (8 Jahre und 6 Monate) 49,2%. Ist die ETV nach dem ersten Lebensjahr des Patienten erfolgt, so betrug das shuntfreie Überleben 100% während der ganzen Beobachtungszeit. Erfolgte die ETV vor dem ersten Lebensjahr, so musste im Laufe des Follow-Up bei allen Kindern (n=6) ein Shunt implantiert werden. Dabei erfolgte die Shunt Insertion bei fünf der sechs Kinder innerhalb der ersten 12 Monate der Beobachtungszeit, während beim sechsten Patienten die Shunt Insertion nach 7 Jahren und 5 Monaten erfolgte (siehe Abbildung 3 dieser Arbeit bzw. S.42, Abbildung 2 der Originalpublikation (2)).

**Abbildung 3:** Kaplan–Meier Kurve des shuntfreien Überlebens der Gesamtkohorte (mittlere Kurve). Unter 12 Monate alte Patienten (untere Kurve) benötigten im Laufe des Follow-Up einen Shunt. Patienten, die über 12 Monate alt waren (obere Kurve) benötigten keinen Shunt im Verlauf ( $p < 0,0001$ ) (2). [Fig. 2 aus <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04383-x>]

Es wurden 3 re-ETVs an 2 Patienten während der Follow-Up Zeit durchgeführt. Hierbei erfolgte bei einem Patienten die re-ETV 11 Monate nach der ersten. Beim anderen Patienten erfolgte die erste re-ETV nach 6 Jahren und 4 Monaten und die zweite re-ETV nach weiteren 3 Monaten. Dieser Patient ist letztlich mit einem VPS versorgt worden.

Die Evaluation des postoperativen Verlaufs ist mittels bildmorphologischer Erfassung des FOHR Wertes erfolgt. Dieser betrug für alle verfügbaren MRT Sequenzen im Durchschnitt  $0,55 \pm 0,09$  (Spannweite: 0,40-0,69; n=21), und nach ETV  $0,5 \pm 0,08$  (Spannweite 0,42-0,69; n=19) nach einer durchschnittlichen Follow-Up Zeit von  $7,87 \pm 5,8$  Monaten. Zum Ende des Follow-Up hin ( $43,22 \pm 30,43$  Monate) betrug der durchschnittliche FOHR-Wert  $0,48 \pm 0,05$  (Spannweite: 0,41-0,58; n=18). Bei 19 Patienten konnte mittels der Evaluation des FOHR Wertes die Auswirkung ausschließlich der ETV auf die Ventrikelweite ermittelt werden. Schon nach einer durchschnittlichen Follow-Up Zeit von  $7,87 \pm 5,8$  Monaten zeigte sich ein signifikanter Rückgang des FOHR Wertes bei einem durchschnittlichen Wert von  $0,54 \pm 0,08$  (Spannweite: 0,4-0,68) vor ETV und einem durchschnittlichen Wert von  $0,5 \pm 0,08$  (Spannweite: 0,42-0,69) nach der ETV ( $p < 0,01$ ; Abbildung 3a, S.43 (2)). Die FOHR Werte der shuntfreien Patienten zeigten präoperativ einen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den FOHR Werten der Patienten, die im Laufe des Follow-Up einen Shunt bekamen (kein VPS  $0,51 \pm 0,07$  vs. Patienten mit VPS im Follow-Up  $0,62 \pm 0,05$ ;  $p < 0,05$ ). Auch zeigten die shuntfreien Patienten einen signifikanten Rückgang des FOHR Wertes nach der ersten ETV (präOP  $0,51 \pm 0,07$  versus postOP  $0,48 \pm 0,05$ ;  $p < 0,01$ ), was nicht der Fall war bei den Patienten, die im Laufe des Follow-Up einen VPS bekamen (präOP  $0,62 \pm 0,05$  versus postOP  $0,55 \pm 0,11$ ;  $p = 0,31$ ; Abbildung 3b, S.43 (2)). Der Vergleich der FOHR Werte erfolgte bei allen genannten Patienten nach einer durchschnittlichen Follow-Up Zeit von  $7,87 \pm 5,8$  Monaten, als noch bei keinem der Patienten eine Shunt Insertion vorgenommen worden war. Der Langzeiteffekt der ETV auf die Ventrikelweite ist ausschließlich bei 13 Kindern evaluiert worden, die keinen Shunt benötigten (siehe Abbildung 4 dieser Arbeit bzw. S.43, Abbildung 4 der Originalpublikation (2)). Der FOHR Wert vor der ETV betrug hier  $0,52 \pm 0,07$  (Spannweite: 0,44-0,66), zeigte einen Rückgang von  $0,49 \pm 0,05$  (Spannweite: 0,42-0,55,  $10,4 \pm 8,7$  Monate;  $p < 0,01$ ) und war signifikant rückgängig nach einem Follow-Up von  $43,15 \pm 31,67$  Monaten und betrug hierbei  $0,47 \pm 0,05$  (Spannweite: 0,41-0,55;  $p < 0,001$ ).

**Abbildung 4:** Langzeitverlauf der FOHR Werte, gemessen an shuntfreien Patienten mit vorhandener Bildgebung (n=13). Der FOHR betrug präoperativ vor ETV  $0,52 \pm 0,07$  (Spannweite: 0,44–0,66), nach der ETV  $0,49 \pm 0,05$  (Spannweite: 0,42–0,55; 10,4 $\pm$ 8,7 Monate) und war signifikant verringert nach einer Follow-Up Zeit von 43,15 $\pm$ 31,67 Monaten und betrug  $0,47 \pm 0,05$  (Spannweite: 0,41–0,55). \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 vs. präoperativem FOHR (2). [Fig. 4 aus <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04383-x>].

### 5.3 Publikation III: „TROPHY-Register“

Die folgenden Teilergebnisse wurden vorab veröffentlicht in Thomale UW, Cinalli G, Kulkarni AV, Al-Hakim S, Roth J, Schaumann A, Buhrer C, Cavalheiro S, Sgouros S, Constantini S, Bock HC. TROPHY registry study design: a prospective, international multicenter study for the surgical treatment of posthemorrhagic hydrocephalus in neonates. Childs Nerv Syst. 2019;35(4):613-9. (3).

Es wurde eine passwortgeschützte online Datenbank erstellt, die einen Zugang für alle international potentiell teilnehmenden Kliniken ermöglicht. Der Zugang zum Register ist über folgenden Link zu erreichen: <http://trophy-registry.org>.

Die Datenbank erlaubt die Erfassung der initial durchgeführten Interventionen (NEL, EVD, VAD oder VSGS) in den jeweiligen Kliniken und ermöglicht die Eingabe des präoperativen Status, der Patientencharakteristika, der radiologischen Befunde, der Komplikationen und Revisionen. Zusätzlich dazu erlaubt das Register die Eingabe der Follow-Up Zeit von 6, 12, 24, 36 und 60 Monaten, welche zur Erfassung der Shuntabhängigkeit, der Shuntrevisionsrate und des neurologischen Outcomes dient (siehe S.48, Abbildung 1 der Originalpublikation (3)). Der neurokognitive Entwicklungsstand des Patienten zu seinem 5. Lebensjahr bildet den primären Outcome Parameter. Die sekundären Outcome Parameter ergeben sich aus der Dauer der intensivmedizinischen Behandlungszeit, der Morbidität und Mortalität, der Revisionen während des Follow-Up, der radiologischen Befunde, und den Komplikationen (sekundäre Hämorrhagien, Infektionen, epileptische Anfälle und dafür nötige Medikation). Die neurokognitive Entwicklung des Kindes wird im Laufe der Studie anhand von standardisierten und objektiven Testbatterien analysiert. Sobald 100 Patienten in die Studie eingeschlossen

sind, sollen folgende Testungen erfolgen: Bayley Scale of Infant Development (BSID) und Gross Motor Function Classification System (GMFCS) jeweils nach 24 und 36 Monaten. Nach 60 Monaten soll neben dem GMFCS zusätzlich der Health Utility Index (HUI) und der Hydrocephalus Outcome Questionnaire (HOQ) erhoben werden. Aufgrund des prospektiven Designs der Datenbank, wurde kein spezifischer Endpunkt definiert. Geplant sind folgende Analysen: Eine Wahrscheinlichkeitsrechnung für die Inzidenz (mit einem Konfidenzintervall (CI) von 95%) folgender Komplikationsereignisse nachdem 139 Patienten nach NEL ein Follow-Up von 6 Monaten erreicht haben (mit der Annahme, dass jede dieser Komplikationen keinen größeren Wahrscheinlichkeitswert als 0,1 vorweist und mit dem Ziel einen Schätzer von  $\pm 0,05$  (95% Konfidenzintervall) zu erreichen): Infektion, Wundheilungsstörung, subkutane CSF Ansammlung/Hygrome, CSF Fistel, Hämorrhagie, Re-Operationsrate oder Tod. Eine Schätzung der Inzidenz (95% CI) von Patienten, die einen Shunt benötigen wird ebenso durchgeführt. Diese erfolgt nachdem 100 Patienten ein Follow-Up von 12 Monaten nach NEL nachweisen können (mit der Annahme, dass die Inzidenz der Shunt Abhängigkeit ungefähr bei 0,6 liegt und einen Schätzer von  $\pm 0,1$  hat (95% CI)) (3).

## 6. Diskussion

Der Hydrozephalus im Kindes- und Jugendalter ist eine heterogene Erkrankung, die mit unterschiedlichen chirurgischen Interventionen angegangen werden kann. Anhand der zwei vorgestellten retrospektiven Arbeiten sehen wir zum einen, dass wir reduzierte Revisionsraten bei der Shunttherapie des MMC assoziierten Hydrozephalus unter den gegebenen Behandlungsstrategien nachweisen konnten (im Vergleich zu anderen Entitäten) und zum anderen, dass die ETV eine erfolgreiche Intervention bei einem „extraventrikulären, nicht-kommunizierenden Hydrozephalus“ sein kann, eine Entität, die sich auf dem ersten Blick wie ein kommunizierender Hydrozephalus darstellt und daher einer exakten neuroradiologischen Diagnose bedarf.

Das Ergebnis der „Shunt-Studie“ ist bemerkenswert, da Kinder mit einer MMC oft als Hochrisikogruppe unter den mit Shunt versorgten hydrozephalen Patienten gelten (29). Die zu erwartenden höheren Revisionsraten sind am ehesten mit dem jungen Alter der Patienten, der Frühgeburtlichkeit und der damit zusammenhängenden Fragilität der Patienten zurückzuführen (22, 30). Unseres Wissens nach, gehört die „Shunt-Studie“ zu den wenigen Arbeiten, die signifikant verbesserte Überlebensraten des Shunts bei MMC Kindern im Vergleich zu Kindern mit anderen Entitäten derselben Kohorte nachweist. Wir ermittelten eine signifikant höhere VSR (92% zu 75% nach 12 Monaten) und ein Trend in Richtung höherer SSR (87% zu 68% nach 12 Monaten) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die oben genannten Hochrisikofaktoren schienen die VSR und SSR nicht negativ zu beeinflussen. Dies liegt zum einen daran, dass das verwendete proGAV (im Vergleich zu anderen Ventilen) mit höheren

Widerständen einstellbar ist und somit die Entstehung von Überdrainage vorbeugt und zum anderen, dass ein striktes Hygieneprotokoll an der Charité befolgt wird, welches unter anderem auch die Implantation von antibiotisch beschichteten Kathetern vorgibt (31). Dies ist auch an den niedrigen Infektionsraten zu erkennen (4% bei MMC und 9,4% bei der Kontrollgruppe), die im Vergleich zu anderen Kohorten erheblich niedriger sind (30, 32). Unser Therapiekonzept bei hydrozephalen MMC Patienten fokussiert sich primär auf eine konsequente CSF Ableitung, um den sekundären Hirnparenchymschaden, der durch einen dauerhaft erhöhten ICP zu Stande kommen kann, zu vermeiden. Daher weist unsere Studie eine Shuntrate von 88% in der MMC Gruppe vor und liegt damit im höheren Bereich, verglichen mit den Raten der Literatur, die sich bei Werten zwischen 52-91% erstrecken (33-36). Andere Therapiekonzepte fokussieren sich auf „watch-and-wait“ Strategien oder auf die Anwendung einer ETV, um die Implantation eines VPS zu vermeiden und die Shuntrate bei MMC Patienten so gering wie möglich zu halten (34, 37). Dieses Vorgehen führt konsequenterweise zu niedrigeren Revisionen in dieser Subgruppe, muss aber nicht zwangsläufig zu einer optimalen neurokognitiven Entwicklung führen. Limitiert ist diese Studie durch das retrospektive, monozentrische Design, wodurch der unmittelbare Vergleich zu anderen Kohorten und anderen Ventilen erschwert ist. Wir konnten allerdings anhand der „Shunt-Studie“ niedrigere Revisionsraten bei Kindern mit einer MMC nachweisen im Gegensatz zu unserer Vergleichsgruppe, die zum größten Teil aus Kindern mit einem posthämorrhagischen Hydrozephalus (PH) bestand (72 von 116) (1). Anzumerken ist hier allerdings, dass sich die Rate der revisionsfreien Patienten der beiden Gruppen zum Ende der Beobachtungszeit hin annähern und letztendlich nahezu identisch werden, sodass davon auszugehen ist, dass sich die Ursachen für Revisionen im Verlauf unabhängig von der zu Grunde liegenden Diagnose angleichen (siehe S.35, Abb.1 und Abb.2 der Originalpublikation) (1).

Aufgrund dieser Tatsache, dass Komplikationen in der Shunt Therapie nach wie vor häufig sind, erscheint die Anwendung einer implantatfreien Therapie im pädiatrischen Patientenkollektiv attraktiv. Hier ist die ETV von großer Bedeutung, die allerdings nur bei nicht-kommunizierenden Formen des Hydrozephalus erfolgreich ist. Die definitive Entscheidung für die richtige Therapie ist von der individuellen Ursache des Hydrozephalus abhängig und bedarf somit einer genauen Diagnostik, wobei der Neuroradiologie einen hohen Stellenwert bemessen wird. Die „ETV-Studie“ macht deutlich, dass nicht-kommunizierende Hydrozephalusformen leicht übersehen werden können, wenn die Ursache der Obstruktion außerhalb des ventrikulären Systems liegt. Richtungsweisend ist hier vor allem der Druckgradient zwischen den intra- und extraventrikulären Liquorräumen (2). Wenn bei den Patienten in der Bildgebung die genannten typischen Befunde eines „extraventrikulären, nicht-kommunizierenden Hydrozephalus“ erfasst werden, so sollte die Indikation für eine ETV gestellt werden. Die Ergebnisse unserer Studie unterstützen dies und zeigen nicht nur einen

signifikanten Rückgang der Ventrikelweite, gemessen anhand des FOHR Wertes direkt nach Intervention und im Verlauf, sondern auch eine erhöhte revisionsfreie Rate nach der ETV (revisionsfreie Rate von 100% bei Kindern über einem Jahr). Die ETV zeigt keinen langfristigen Erfolg, wenn der Patient zum Zeitpunkt der Intervention jünger als 12 Monate alt war. Kehler et al. beschrieben ansatzweise diese seltene Form des Hydrozephalus an 5 Kindern gemischt mit angeborener und erworbener Variante und unterscheiden eine distale und eine proximale Variante in Abhängigkeit der Lokalisation der Liquor-Kommunikationsblockade (38). Auch Kageyama et al. beschreiben eine Kohorte von 28 Patienten (darunter 5 Kinder) mit denselben Befunden und nannten diese Entität „Panventrikulomegaly“ (39). Die Autoren intervenierten hier in Abhängigkeit des vorhandenen Druckgradienten entweder mit einem Shunt oder einer ETV.

Es ist anzunehmen, dass bei dieser HC Variante der Liquorfluss zwischen den inneren Ventrikeln, der Cisterna Magna und dem Spinalkanal vorhanden ist, allerdings nur bis zur präpontinen Zisterne, wobei der weitere Fluss zum supratentoriellen Subarachnoidalraum blockiert ist und dies somit zu dem sichtbaren Druckgradienten führt. Diese Variante muss von postinfektiösen und posthämorrhagischen HC Formen unterschieden werden, die durch eine Malresorption des Liquors zu Stande kommen und in der Bildgebung keine Zeichen eines Druckgradienten zeigen. Der Subarachnoidalraum ist physiologischerweise durch arachnoidale Membranen durchzogen, die ihn in mehrere Kompartimente einteilen. Eine in zahlreichen Kadaverstudien anatomisch gut beschriebene Struktur innerhalb des subarachnoidalen Netzwerkes ist die Liliquist'sche Membran (LM). Unmittelbar unter dem Boden des 3. Ventrikels gelegen, macht sie für den Neurochirurgen einen wichtigen Orientierungspunkt bei endoskopischen Eingriffen aus. Die frühzeitige Insuffizienz der ETV wird auf die eventuell nicht ausreichend eröffnete LM zurückgeführt (40-42). Auch wird die Entstehung von Arachnoidalzysten in den basalen Zisternen vor allem auf den heterogenen Aufbau der LM zurückgeführt (43, 44). Analog zur Pathophysiologie der Arachnoidalzysten, nehmen wir bei dieser HC Variante an, dass eine Malformation bzw. anatomische Variante dieser arachnoidalen Membranen zu einer Obstruktion auf Höhe der präpontinen Zisterne führt. Somit sprechen wir vom „präpontin, okklusivem Hydrozephalus“, wenn sich ein bildmorphologisches Korrelat (arachnoidale Membranen in der präpontinen Zisterne) sicher identifizieren lässt. Folglich lässt sich diese Diagnose anhand der neuroradiologischen Befunde definitiv bei 38,1% der untersuchten Patienten stellen. Wir nehmen allerdings an, dass bei verbesserter Bildqualität die gleiche Diagnose bei 85,7% der Kohorte vorliegt (vgl. S.42, Tabelle 2 der Originalpublikation) (2). Wir konnten anhand unserer Studie bei einer erweiterten pädiatrischen Kohorte eine systematische Charakterisierung dieser Entität durchführen und die damit verbundenen chirurgischen und radiologischen Ergebnisse wiedergeben. Unseres Wissens nach ist dies die erste Studie, die diese seltene Entität an einer

größeren Kohorte von Kindern beschreibt und hierbei die Erfolgsrate der ETV unterstreicht, welche als Intervention der Wahl bei Kindern über einem Jahr zu sein scheint. Sicherlich sind weitere Studien notwendig, um zum einen die Pathophysiologie dieser Entität zu verstehen und zum anderen Chirurgen als auch Radiologen auf diese seltene Variante aufmerksam zu machen, um sie sicher diagnostizieren zu können und dem Patienten die optimale Therapie anbieten zu können.

Wie wir anhand der beiden retrospektiven Arbeiten sehen können, gestaltet sich die Behandlung des kindlichen Hydrozephalus als anspruchsvoll. Von der Diagnostik bis zur Therapie und der weiteren Nachbehandlung, muss ein individueller Therapieplan erstellt werden, um die beste patientenorientierte Entscheidung treffen zu können. Das Ziel zukünftiger Studien sollte daher die Ursachenbehandlung und die Erprobung von präventiven Ansätzen sein, um die Entstehung des Hydrozephalus zu verhindern oder zumindest zu minimieren.

Als Risikogruppe verbleiben nach wie vor die Kinder mit einem PH, deren Behandlung bis dato als schwierig gilt und sich anhand unserer „Shunt-Studie“ bestätigt (1). Dies beruht auf zahlreichen Risikofaktoren, die diese Patienten mit sich bringen, darunter Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht, Komorbiditäten und eine erhöhte Proteinkonzentration des Liquors (45). Daher werden oft die bereits erwähnten temporären Behandlungen durchgeführt, bevor ein Shunt implantiert werden kann bzw. auch um die Implantation eines Shunts zu verzögern. Dennoch ist zu beachten, dass auch die temporären Interventionen mit weiteren perioperativen Komplikationen einhergehen können (46). Bis dato existiert weder eine Leitlinie zu dieser Entität, noch herrscht ein Konsens über die optimale Therapie des PH. Mazzola et al. konnten bei ihrer Metaanalyse limitierte Empfehlungen aussprechen, die sich primär nach der Klinik des Patienten richten. Anhand derer solle eine der gängigen temporären Interventionen erfolgen, um den Hydrozephalus zu kontrollieren bevor eine dauerhafte Lösung angewandt werden kann. Hierbei zählen die Autoren auch die Lumbalpunktion (LP) dazu. Die LP gehört allerdings nicht zwangsläufig zu den chirurgischen Interventionen und ist nicht empfohlen als Standardtherapie zur Senkung des ICP, da eine Kommunikation des spinalen Liquorraumes mit dem intrakraniellen Liquorraum nicht sicher erscheint. Weiterhin senke der VSGS die Anzahl an den täglichen Punktionen im Vergleich zum VAD, wohingegen dieser die Morbidität und die Mortalität im Vergleich zur EVD senke. All diese Empfehlungen sind jedoch stark limitiert, da sie nur mit einer geringen klinischen Sicherheit verbunden sind und wenig wegweisend erscheinen (45). Eine weitere Metaanalyse zur Behandlung des PH mit einer EVD zeigte erhöhte Mortalitätsraten und Revisionsraten bei zeitgleich erniedrigter Shuntrate (68%) (46). Vielversprechend erscheint dahingegen die Anwendung einer NEL, wenn diese als primäre Intervention bei PH angewandt wird. Schulz et al. behandelten 19 Kinder mit einer

NEL und konnten eine erniedrigte Shuntrate von 58% nachweisen im Vergleich zu der nicht lavagierten Kontrollgruppe, die zu 100% einen Shunt benötigte. Auch die Infektionsrate in der Gruppe der lavagierten Kinder war signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (11). Eine weitere Studie vergleicht die Erfahrungen bei einer NEL von zwei verschiedenen Zentren und bestätigt auch hier eine ähnlich niedrige Shuntrate von 57% (28). Allerdings sind auch hier weitere Analysen an größeren Kohorten notwendig, um die Lavage besser evaluieren und vergleichen zu können. Hier setzt das „TROPHY-Register“ an. Das primäre Ziel des Registers ist die Etablierung einer Leitlinie, die im optimalen Falle, die beste Therapieform bei einem PH vorgeben und die Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines HC bei IVH vermindern soll. Die verschiedenen chirurgischen Ansätze zur Behandlung der IVH sind in Bezug auf Komplikationsraten und Effektivität nie miteinander verglichen worden. Dies soll nun durch das Register erfolgen. Es wurde bewusst auf eine Randomisierung verzichtet, um die Compliance der Eltern zu erhöhen und um die bestmögliche Behandlung vor Ort gemäß der aktuell durchgeführten Standardtherapie und die größtmögliche Teilnahme an unterschiedlichen Zentren zu gewährleisten. Mit der Einführung dieses multizentrischen, prospektiven Registers, erhoffen wir uns die Etablierung eines standardisierten Vorgehens (SOP) bei dieser herausfordernden Risikogruppe unter hydrozephalen Neugeborenen.

Die Studien der vorliegenden Dissertation unterstreichen die Komplexität des Hydrozephalus im pädiatrischen Patientenkollektiv und die damit verbundenen therapeutischen Konsequenzen. Trotz des monozentrischen Studiendesigns bei Studie I und II, konnten wir neue Erkenntnisse zur VPS Therapie mit dem proGAV bezüglich der SSR und der VSR in Abhängigkeit der Entität, als auch zur ETV Therapie bezüglich des Anwendungsspektrums und der Indikation erzielen. Dies verdeutlicht die Wichtigkeit der Diagnostik und der damit verbundenen richtigen Einordnung des Hydrozephalus. Zukünftige Studien sollten versuchen, präventive Ansätze zur Therapie der Erkrankung zu adressieren. Dies soll anhand des Registers der „TROPHY-Studie“ erreicht werden.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Al-Hakim S, Schaumann A, Schneider J, Schulz M, Thomale UW. Experience in shunt management on revision free survival in infants with myelomeningocele. *Childs Nerv Syst.* 2018. 1375–1382 (2018).10.1007/s00381-018-3781-2
2. Al-Hakim S, Schaumann A, Tietze A, Schulz M, Thomale UW. Endoscopic third ventriculostomy in children with third ventricular pressure gradient and open ventricular outlets on MRI. *Childs Nerv Syst.* 2019. 2319–2326 (2019).10.1007/s00381-019-04383-x
3. Thomale UW, Cinalli G, Kulkarni AV, Al-Hakim S, Roth J, Schaumann A, Buhner C, Cavalheiro S, Sgouros S, Constantini S, Bock HC. TROPHY registry study design: a prospective, international multicenter study for the surgical treatment of posthemorrhagic hydrocephalus in neonates. *Childs Nerv Syst.* 2019;35(4):613-9.
4. Tully HM, Dobyens WB. Infantile hydrocephalus: a review of epidemiology, classification and causes. *Eur J Med Genet.* 2014;57(8):359-68.
5. Kahle KT, Kulkarni AV, Limbrick DD, Jr., Warf BC. Hydrocephalus in children. *Lancet.* 2016;387(10020):788-99.
6. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology.* 2001;56(12):1746-8.
7. Oi S. Classification of hydrocephalus: critical analysis of classification categories and advantages of "Multi-categorical Hydrocephalus Classification" (Mc HC). *Childs Nerv Syst.* 2011;27(10):1523-33.
8. Gebert AF, Schulz M, Schwarz K, Thomale UW. Long-term survival rates of gravity-assisted, adjustable differential pressure valves in infants with hydrocephalus. *J Neurosurg Pediatr.* 2016;17(5):544-51.
9. Limbrick DD, Jr., Mathur A, Johnston JM, Munro R, Sagar J, Inder T, Park TS, Leonard JL, Smyth MD. Neurosurgical treatment of progressive posthemorrhagic ventricular dilation in preterm infants: a 10-year single-institution study. *Journal of neurosurgery Pediatrics.* 2010;6(3):224-30.
10. Horinek D, Cihar M, Tichy M. Current methods in the treatment of posthemorrhagic hydrocephalus in infants. *Bratisl Lek Listy.* 2003;104(11):347-51.
11. Schulz M, Buhner C, Pohl-Schickinger A, Haberl H, Thomale UW. Neuroendoscopic lavage for the treatment of intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in neonates. *J Neurosurg Pediatr.* 2014;13(6):626-35.
12. Limbrick DD, Jr., Baird LC, Klimo P, Jr., Riva-Cambria J, Flannery AM. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 4: Cerebrospinal fluid shunt or endoscopic third ventriculostomy for the treatment of hydrocephalus in children. *J Neurosurg Pediatr.* 2014;14 Suppl 1:30-4.
13. Di Rocco C, Massimi L, Tamburrini G. Shunts vs endoscopic third ventriculostomy in infants: are there different types and/or rates of complications? A review. *Childs Nerv Syst.* 2006;22(12):1573-89.
14. Iantosca MR, Hader WJ, Drake JM. Results of endoscopic third ventriculostomy. *Neurosurg Clin N Am.* 2004;15(1):67-75.
15. Kulkarni AV, Sgouros S, Constantini S. International Infant Hydrocephalus Study: initial results of a prospective, multicenter comparison of endoscopic third ventriculostomy (ETV) and shunt for infant hydrocephalus. *Childs Nerv Syst.* 2016;32(6):1039-48.
16. Thomale UW, Gebert AF, Haberl H, Schulz M. Shunt survival rates by using the adjustable differential pressure valve combined with a gravitational unit (proGAV) in pediatric neurosurgery. *Childs Nerv Syst.* 2013;29(3):425-31.
17. Drake JM, Kestle JR, Milner R, Cinalli G, Boop F, Piatt J, Jr., Haines S, Schiff SJ, Cochrane DD, Steinbok P, MacNeil N. Randomized trial of cerebrospinal fluid shunt valve design in pediatric hydrocephalus. *Neurosurgery.* 1998;43(2):294-303; discussion -5.
18. Riva-Cambria J, Kestle JR, Holubkov R, Butler J, Kulkarni AV, Drake J, Whitehead WE, Wellons JC, 3rd, Shannon CN, Tamber MS, Limbrick DD, Jr., Rozzelle C, Browd SR,

- Simon TD. Risk factors for shunt malfunction in pediatric hydrocephalus: a multicenter prospective cohort study. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2016;17(4):382-90.
19. Haberl EJ, Messing-Juenger M, Schuhmann M, Eymann R, Cedzich C, Fritsch MJ, Kiefer M, Van Lindert EJ, Geyer C, Lehner M, Rohde V, Stroux A, von Berenberg P. Experiences with a gravity-assisted valve in hydrocephalic children. Clinical article. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2009;4(3):289-94.
  20. McGirt MJ, Leveque JC, Wellons JC, 3rd, Villavicencio AT, Hopkins JS, Fuchs HE, George TM. Cerebrospinal fluid shunt survival and etiology of failures: a seven-year institutional experience. *Pediatric neurosurgery*. 2002;36(5):248-55.
  21. Shah SS, Hall M, Slonim AD, Hornig GW, Berry JG, Sharma V. A multicenter study of factors influencing cerebrospinal fluid shunt survival in infants and children. *Neurosurgery*. 2008;62(5):1095-102; discussion 102-3.
  22. Dupepe EB, Hopson B, Johnston JM, Rozzelle CJ, Jerry Oakes W, Blount JP, Rocque BG. Rate of shunt revision as a function of age in patients with shunted hydrocephalus due to myelomeningocele. *Neurosurgical focus*. 2016;41(5):E6.
  23. Gebert AF, Schulz M, Haberl H, Thomale UW. Adjustments in gravitational valves for the treatment of childhood hydrocephalus-a retrospective survey. *Childs Nerv Syst*. 2013;29(11):2019-25.
  24. Sprung C, Schlosser HG, Lemcke J, Meier U, Messing-Junger M, Trost HA, Weber F, Schul C, Rohde V, Ludwig HC, Hopfner J, Sepehrnia A, Mirzayan MJ, Krauss JK. The adjustable proGAV shunt: a prospective safety and reliability multicenter study. *Neurosurgery*. 2010;66(3):465-74.
  25. Lam HP, Heilman CB. Ventricular access device versus ventriculosubgaleal shunt in post hemorrhagic hydrocephalus associated with prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(11):1097-101.
  26. Spader HS, Hertzler DA, Kestle JR, Riva-Cambrin J. Risk factors for infection and the effect of an institutional shunt protocol on the incidence of ventricular access device infections in preterm infants. *J Neurosurg Pediatr*. 2015;15(2):156-60.
  27. Wellons JC, Shannon CN, Kulkarni AV, Simon TD, Riva-Cambrin J, Whitehead WE, Oakes WJ, Drake JM, Luerssen TG, Walker ML, Kestle JR. A multicenter retrospective comparison of conversion from temporary to permanent cerebrospinal fluid diversion in very low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2009;4(1):50-5.
  28. d'Arcangues C, Schulz M, Buhner C, Thome U, Krause M, Thomale UW. Extended Experience with Neuroendoscopic Lavage for Posthemorrhagic Hydrocephalus in Neonates. *World Neurosurg*. 2018;116:e217-e24.
  29. Tuli S, Drake J, Lamberti-Pasculli M. Long-term outcome of hydrocephalus management in myelomeningoceles. *Childs Nerv Syst*. 2003;19(5-6):286-91.
  30. Vinchon M, Dhellemmes P. Cerebrospinal fluid shunt infection: risk factors and long-term follow-up. *Childs Nerv Syst*. 2006;22(7):692-7.
  31. Kestle JR, Holubkov R, Douglas Cochrane D, Kulkarni AV, Limbrick DD, Jr., Luerssen TG, Jerry Oakes W, Riva-Cambrin J, Rozzelle C, Simon TD, Walker ML, Wellons JC, 3rd, Browd SR, Drake JM, Shannon CN, Tamber MS, Whitehead WE. A new Hydrocephalus Clinical Research Network protocol to reduce cerebrospinal fluid shunt infection. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2016;17(4):391-6.
  32. Caldarelli M, Di Rocco C, La Marca F. Shunt complications in the first postoperative year in children with meningomyelocele. *Childs Nerv Syst*. 1996;12(12):748-54.
  33. Phillips BC, Gelsomino M, Pownall AL, Ocal E, Spencer HJ, O'Brien MS, Albert GW. Predictors of the need for cerebrospinal fluid diversion in patients with myelomeningocele. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2014;14(2):167-72.
  34. Chakraborty A, Crimmins D, Hayward R, Thompson D. Toward reducing shunt placement rates in patients with myelomeningocele. *J Neurosurg Pediatr*. 2008;1(5):361-5.
  35. Bowman RM, McLone DG, Grant JA, Tomita T, Ito JA. Spina bifida outcome: a 25-year prospective. *Pediatr Neurosurg*. 2001;34(3):114-20.

36. Steinbok P, Irvine B, Cochrane DD, Irwin BJ. Long-term outcome and complications of children born with meningomyelocele. *Childs Nerv Syst.* 1992;8(2):92-6.
37. Tamburrini G, Frassanito P, Iakovaki K, Pignotti F, Rendeli C, Murolo D, Di Rocco C. Myelomeningocele: the management of the associated hydrocephalus. *Childs Nerv Syst.* 2013;29(9):1569-79.
38. Kehler U, Gliemroth J. Extraventricular intracisternal obstructive hydrocephalus--a hypothesis to explain successful 3rd ventriculostomy in communicating hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg.* 2003;38(2):98-101.
39. Kageyama H, Miyajima M, Ogino I, Nakajima M, Shimoji K, Fukai R, Miyake N, Nishiyama K, Matsumoto N, Arai H. Panventriculomegaly with a wide foramen of Magendie and large cisterna magna. *Journal of neurosurgery.* 2016;124(6):1858-66.
40. Schulte-Altedorneburg G, Linn J, Kunz M, Bruckmann H, Zausinger S, Morhard D. Visualization of Lilliequist's membrane prior to endoscopic third ventriculostomy. *Radiol Med.* 2016;121(3):200-5.
41. Fushimi Y, Miki Y, Takahashi JA, Kikuta K, Hashimoto N, Hanakawa T, Fukuyama H, Togashi K. MR imaging of Lilliequist's membrane. *Radiation medicine.* 2006;24(2):85-90.
42. Anik I, Ceylan S, Koc K, Tugasaygi M, Sirin G, Gazioglu N, Sam B. Microsurgical and endoscopic anatomy of Lilliequist's membrane and the prepontine membranes: cadaveric study and clinical implications. *Acta neurochirurgica.* 2011;153(8):1701-11.
43. Andre A, Zerah M, Roujeau T, Brunelle F, Blauwblomme T, Puget S, Bourgeois M, Sainte-Rose C, Ville Y, Di Rocco F. Suprasellar Arachnoid Cysts: Toward a New Simple Classification Based on Prognosis and Treatment Modality. *Neurosurgery.* 2016;78(3):370-9; discussion 9-80.
44. Paraskevopoulos D, Roth J, Beni-Adani L, Constantini S. Interpeduncular arachnoid cysts in infants and children: insight into the entity based on a case series with long-term follow-up. *Childs Nerv Syst.* 2011;27(3):429-38.
45. Mazzola CA, Choudhri AF, Auguste KI, Limbrick DD, Jr., Rogido M, Mitchell L, Flannery AM. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 2: Management of posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants. *Journal of neurosurgery Pediatrics.* 2014;14 Suppl 1:8-23.
46. Badhiwala JH, Hong CJ, Nassiri F, Hong BY, Riva-Cambria J, Kulkarni AV. Treatment of posthemorrhagic ventricular dilation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis of outcomes and complications. *J Neurosurg Pediatr.* 2015:1-11.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sara Al-Hakim, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Klinische Untersuchungen zur multimodalen Therapie des Hydrozephalus im Kleinkindesalter“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

## **Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen**

**Sara Al-Hakim** hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

**Publikation 1: Sara Al-Hakim, Andreas Schaumann\*, Joanna Schneider, Matthias Schulz, Ulrich-Wilhelm Thomale;** Experience in shunt management on revision free survival in infants with myelomeningocele, Child's Nervous System, 2018

### **Beitrag im Einzelnen:**

- Studienplanung in Kooperation mit Dr. A. Schaumann und Prof. U.-W. Thomale
- Selbstständige Durchführung der Datenerhebung (Korrekturen durch Dr. A. Schaumann)
- Selbstständig durchgeführte statistische Analysen und Erstellung der grafischen Darstellungen. Daraus sind entstanden: „Table“ 1, 2, 3 und 4 und „Figures“ 1 und 2 (Korrekturen durch Prof. U.-W. Thomale)
- selbstständige Erstellung des Manuskriptes und Literaturrecherche (Korrekturen durch Dr. A. Schaumann und Prof. U.-W. Thomale)
- Teilhabe beim Einreichen des Papers und bei Korrekturen im Review – Verfahren (Federführung des Reviewverfahren Prof. U.-W. Thomale)

**Publikation 2: Sara Al-Hakim, Andreas Schaumann\*, Anna Tietze, Matthias Schulz, Ulrich-Wilhelm Thomale;** Endoscopic third ventriculostomy in children with third ventricular pressure gradient and open ventricular outlets on MRI, Child's Nervous System, 2019

### **Beitrag im Einzelnen:**

- Planung der Studie in Zusammenarbeit mit Dr. A. Schaumann und Prof. U.-W. Thomale
- Selbstständig durchgeführte Datenerhebung (Korrekturen durch Prof. U.-W. Thomale und Dr. A. Schaumann)
- Selbstständige Befundung der Bildgebung (Supervision durch Dr. A. Tietze, Dr. A. Schaumann und Prof. U.-W. Thomale)
- Selbstständige Durchführung der statistischen Analyse. Daraus sind folgende Tabellen und Graphen entstanden: „Figure 2, 3 und 4“ und „Table 1 und 2“. (Korrekturen durch Prof. U.-W. Thomale und Dr. A. Schaumann)
- Eigenständige Erstellung des Manuskriptes und Literaturrecherche (Korrekturen durch Prof. U.-W. Thomale und Dr. A. Tietze)
- Teilhabe an der Einreichung des Papers und Korrekturen im Review- Verfahren (Federführung des Reviewverfahren Prof. U.-W. Thomale)

**Publikation 3:** Ulrich-Wilhelm Thomale, Giuseppe Cinalli, Abhaya V. Kulkarni, **Sara Al-Hakim**, Jonathan Roth, Andreas Schaumann, Christoph Bühner, Sergio Cavalheiro, Spyros Sgouros, Shlomi Constantini, Hans Christoph Bock: TROPHY registry study design: a prospective, international multicenter study for the surgical treatment of posthemorrhagic hydrocephalus in neonates, Child's Nervous System, 2019

**Beitrag im Einzelnen:**

- Vorbereitung der Studie in Zusammenarbeit mit Prof. U.-W. Thomale
- Verfassung des Manuskripts des Studienprotokolls in Zusammenarbeit mit Prof. U.-W. Thomale und Dr. A. Schaumann
- Verfassung des Manuskripts des Ethikantrags  
(Korrektur durch Dr. A. Schaumann und Prof. U.-W. Thomale)
- Erstellung des Manuskriptes der Publikation und selbstständige Literaturrecherche  
(Korrektur durch Prof. U.-W. Thomale)
- geringe Teilhabe beim Einreichen und Korrekturen im Review- Verfahren  
(Federführung des Reviewverfahren Prof. U.-W. Thomale)

---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers  
Prof. Dr. med. Ulrich-Wilhelm Thomale

---

Unterschrift der Doktorandin  
Sara Al-Hakim

\*geteilte Erstautorenschaft zwischen Sara Al-Hakim und Andreas Schaumann

## Publikation I: „Shunt-Studie“

Al-Hakim, S., Schaumann, A., Schneider, J., Schulz, M., Thomale, UW. Experience in shunt management on revision free survival in infants with myelomeningocele. *Childs Nerv Syst* **34**, 1375–1382 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00381-018-3781-2>















## Publikation II: „ETV-Studie“

Al-Hakim, S., Schaumann, A., Tietze, A., Schulz, M., Thomale, UW. Endoscopic third ventriculostomy in children with third ventricular pressure gradient and open ventricular outlets on MRI. *Childs Nerv Syst* **35**, 2319–2326 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04383-x>















### **Publikation III: „TROPHY-Register“**

Thomale, UW., Cinalli, G., Kulkarni, A.V., Al-Hakim, S., Roth, J., Schaumann, A., Buhner, C., Cavalheiro, S., Sgouros, S., Constantini, S., Bock, HC. TROPHY registry study design: a prospective, international multicenter study for the surgical treatment of posthemorrhagic hydrocephalus in neonates. *Childs Nerv Syst* **35**, 613–619 (2019).  
<https://doi.org/10.1007/s00381-019-04077-4>













## **Lebenslauf**

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



## Komplette Publikationsliste

### Publikation I:

**Sara Al-Hakim**, Andreas Schaumann\*, Joanna Schneider, Matthias Schulz, Ulrich-Wilhelm Thomale. Experience in shunt management on revision free survival in infants with myelomeningocele. Childs Nerv Syst 34, 1375–1382 (2018) doi:10.1007/s00381-018-3781-2  
**Impact Factor: 1.33**

### Publikation II:

**Sara Al-Hakim**, Andreas Schaumann\*, Anna Tietze, Matthias Schulz, Ulrich-Wilhelm Thomale. Endoscopic third ventriculostomy in children with third ventricular pressure gradient and open ventricular outlets on MRI. Childs Nerv Syst 35, 2319–2326 (2019) doi:10.1007/s00381-019-04383-x  
**Impact Factor: 1.33**

### Publikation III:

Ulrich – Wilhelm Thomale, Giuseppe Cinalli, Abhaya V. Kulkarni, **Sara Al-Hakim**, Jonathan Roth, Andreas Schaumann, Christoph Bührer, Sergio Cavalheiro, Spyros Sgouros, Shlomi Constantini, Hans Christoph Bock. TROPHY registry study design: a prospective, international multicenter study for the surgical treatment of posthemorrhagic hydrocephalus in neonates. Childs Nerv Syst 35, 613–619 (2019) doi:10.1007/s00381-019-04077-4  
**Impact Factor: 1.33**

\*geteilte Erstautorenschaft zwischen Sara Al-Hakim und Andreas Schaumann

## **Danksagung**

Der herzlichste Dank gebührt meinem Doktorvater Prof. Dr. Thomale für die Möglichkeit der Bearbeitung meines Promotionsthemas, die freundliche Aufnahme in sein Team und das mir damit entgegengebrachte Vertrauen. Stets war er mir trotz des hektischen Klinikalltags ein geduldiger und sehr kompetenter Ansprechpartner, der mir in den Jahren, die ich in seinem Arbeitsbereich verbringen durfte, Vieles vermittelt und beigebracht hat, mich gefordert und gefördert hat.

Ein sehr großer Dank geht an meinen Zweitbetreuer Dr. Andreas Schaumann, der mir durch die Bearbeitung und Betreuung der Hausarbeit im 6. Semester den Eintritt in den Arbeitsbereich verschafft hat, mir die Grundlagen der wissenschaftlichen Arbeit vermittelt hat, mir mit viel Zeit und Nerven zur Seite stand und maßgeblich bis zum Schluss zum Erfolg und Ergebnis dieser Arbeit beigetragen hat. Für seinen stetigen Einsatz und seine Hilfestellung bin ich ihm sehr dankbar.

Danke an die lieben „alten“ und „neuen“ Kollegen des Arbeitsbereiches: Matthias Schulz, Karin Schwarz, Tobias Finger, Birgit Herrmann, Valentina Pennacchietti, Annett Gierke und natürlich Gabriele Heinz. Die vielen wissenschaftlichen und vor allem nicht wissenschaftlichen Gespräche bleiben mir gerne in Erinnerung.

Danke an meine Freunde und all meine Wegbegleiter, die mir während dieser Zeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Diese Arbeit wäre ohne die liebevolle Unterstützung und dem Beistand meiner Familie wohl nie zu Stande gekommen oder gar zu Ende geführt worden. In unendlicher Dankbarkeit ist sie ihr gewidmet.