

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

DISSERTATION

**Die Behandlung des Hydrozephalus in der Kindheit - Eine klinische  
Untersuchung eines gravitationsassistierten verstellbaren Ventils**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna-Felicitas Gebert

aus Berlin

Datum der Promotion: 10.03.2017

## Inhaltsverzeichnis

---

<b>Abstract Deutsch</b> .....	<b>3</b>
<b>Abstract English</b> .....	<b>4</b>
<b>1. Einführung</b> .....	<b>5</b>
<b>2. Fragestellung</b> .....	<b>6</b>
<b>3. Methodik</b> .....	<b>7</b>
3.1. Das Ventil - proGAV .....	7
3.2. Studie I: „Survey-Studie“ .....	8
3.3. Studie II: „Survival-Studie“ .....	8
3.4. Studie III: „Infant-Studie“ .....	8
3.5. Statistische Auswertung .....	9
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>9</b>
4.1. Studie I: „Survey-Studie“ .....	9
4.2. Studie II: „Survival-Studie“ .....	10
4.3. Studie III: „Infant-Studie“ .....	11
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>13</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>18</b>

### Anhang:

- Abkürzungsverzeichnis
- Eidesstattliche Versicherung
- Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen
- Druckexemplare der Publikationen
- Lebenslauf
- Komplette Publikationsliste
- Danksagung

### Verwendete Publikationen:

Studie I – im Folgenden **„Survey-Studie“** genannt:

**Anna-Felicitas Gebert**, Matthias Schulz, Hannes Haberl, Ulrich-Wilhelm Thomale  
Adjustments in gravitational valves for the treatment of childhood hydrocephalus - a retrospective survey.

*Childs Nerv Syst (2013) 29:2019–2025.*

Studie II – im Folgenden **„Survival-Studie“** genannt:

Ulrich-W. Thomale, **Anna-F. Gebert**, Hannes Haberl, Matthias Schulz  
Shunt survival rates by using the adjustable differential pressure valve combined with a gravitational unit (proGAV) in pediatric neurosurgery

*Childs Nerv Syst (2013) 29:425–431.*

Studie III – im Folgenden **„Infant-Studie“** genannt:

**Anna-Felicitas Gebert**, Matthias Schulz, Karin Schwarz, Ulrich-Wilhelm Thomale  
Long term survival rates of gravitational assisted, adjustable differential pressure valves in infant hydrocephalus.

*Journal of Neurosurg Pediatr. (2016) Jan 22:1-8.*

## Abstract Deutsch

---

### **Objekt**

Für die Shunttherapie des pädiatrischen Hydrozephalus finden seit einigen Jahren Ventilkonstruktionen Anwendung, die eine verstellbare Differentialdruckeinheit mit einer Gravitationseinheit verbinden. Sie sollen Komplikationen wie chronischer Über- oder Unterdrainage effektiver begegnen, die Therapie physiologischen Gegebenheiten anpassen können und damit Revisionsraten senken. Die drei präsentierten retrospektiven Studien widmen sich explorativ dem Nutzen der transkutanen Adjustierung, dem Shunt- und Ventilüberleben, den Revisions- und Infektionsraten, sowie der Zufriedenheit von Patienten während der Shunttherapie mit einem gravitationsassistierten verstellbaren Differentialdruckventil (proGAV, Miethke, Potsdam).

### **Methoden**

In drei Ansätzen betrachteten wir den klinischen Verlauf von Patienten der pädiatrischen Neurochirurgie der Charité-Berlin, die zwischen 2004 und 2012 ein proGAV im Rahmen einer Shuntimplantation oder -revision erhielten.

Dabei wurden Patienten und ihre Fürsorgenden anhand eines Fragebogens zu Anzahl und Empfinden der Verstellvorgänge, der Gesamtzufriedenheit und notwendigen Revisionen befragt (Studie I: „Survey“<sup>1</sup>). Zudem wurden Shunt- und Ventilüberlebensraten sowie Infektions- und Revisionsraten erst in einer breiten Altersspanne und dann mit besonderem Fokus auf Neu- und Frühgeborene ermittelt (Studie II: „Survival“<sup>2</sup>; Studie III: „Infants“<sup>3</sup>).

### **Ergebnisse**

Die Befragung von 132 Patienten zwischen 0-29 Jahren zeigte, dass in 88% die klinischen Symptome nach einer Shuntinsertion abnahmen und die insgesamt 103 durchgeführten Verstellvorgänge von 85% der Patienten als schmerzlos oder lediglich unkomfortabel beschrieben wurden. 91% der Kinder erfuhren Symptominderung nach einer Adjustierung und 61% der Patienten blieben revisionsfrei. Am Endpunkt der „Survival-Studie“ verzeichneten wir nach  $21,9 \pm 10,3$  ( $\pm$ Standardabw.) Monaten bei 203 Patienten (237 Implantate, 111 Revisionseingriffe) eine Shuntüberlebensrate (SSR) von 64% und eine Ventilüberlebensrate (VSR) von 84%. Die Raten sind geringer bei Kindern unter 12 Monaten (SSR von 61% und VSR von 77%). In der isolierten Betrachtung von 93 Säuglingen und Frühgeborenen über  $54,2 \pm 15,9$  Monate differieren beide Werte deutlich (SSR: 34%; VSR: 56%) wohingegen sich die Einjahresraten stark den anderen Ergebnissen annähern (1-Jahr-SSR: 69%; 1-Jahr-VSR: 78%). Zudem gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebensraten, wenn es sich um bereits voroperierte Säuglinge handelt.

### **Schlussfolgerung**

Das proGAV kann zur Behandlung des Hydrozephalus bei Kindern jeder Altersstufe sowie bei Frühgeborenen mit hinreichender Verlässlichkeit eingesetzt werden. Die transkutane Verstellbarkeit und MRT-Stabilität sowie moderate Revisionsraten machen es zu einem vertretbaren und gut tolerierten abteilungsinternen Standard in der Behandlung pädiatrischer und neonatologischer Patienten. Weitere Studien werden zeigen müssen, ob es einen langfristigen Vorteil hinsichtlich der neurokognitiven Entwicklung geben wird. Diesbezüglich sind unsere Studienergebnisse limitiert.

## Abstract English

---

### **Object**

Valve designs with gravitational units in combination with adjustable differential pressure units have been part of the therapy of pediatric hydrocephalus for years.

In order to reduce complications, to lower revision rates and to better react on physiological changes they are implanted in patients of all age groups. Within three studies we examine the benefits of transcutaneous adjustment, shunt and valve survival rates (SSR and VSR), revision and infection rates and patient satisfaction during shunt therapy with a gravity assisted adjustable differential pressure valve (proGAV, Miethke, Potsdam).

### **Methods**

We examine the clinical course of patients of the Pediatric-Neurosurgery Department at the Charité-Berlin, who received a proGAV during first implantation or revision between 2004 and 2012. Patients and caretakers were interviewed regarding the number of and their experience with adjustment procedures, satisfaction and necessary revisions (I: "Survey"). SSR, VSR, infection and revision rates have been documented first within a broad age range (II: "Survival") and second with a special focus on newborns (III: "Infants").

### **Results**

The survey of 132 patients (0-29 years) showed that 88% reported improved clinical symptoms after shunt insertion and that of 103 performed adjustment processes 85% were described as painless or merely uncomfortable. 91% of the children experienced a reduction of their symptoms after an adjustment and 61% remained free of revision.

After  $21.9 \pm 10.3$  months, with a total of 203 patients, 237 implants and 111 revisions reaching the endpoint of "Study II: Survival", we documented a SSR of 64% and a VSR of 84%. While survival rates of children aged 12 and less were lower (SSR: 61%, VSR: 77%).

An isolated analysis of 93 infants and premature infants (follow up  $54.2 \pm 15.9$  months) showed significantly different values (SSR: 34%, VSR: 56%), whereas 1-year survival rates approached the values documented in study II. Furthermore, a significant difference between the SSR of primary implants and those patients that have been previously operated has been documented.

### **Conclusion**

The proGAV can be used with sufficient reliability for the treatment of hydrocephalus in children of all age groups as well as in premature infants. The transcutaneous adjustability, MRI stability and the moderate revision rates make it a reasonable and well-tolerated standard in the treatment of pediatric and neonatal patients. Because of the limitations of our studies, possible long-term benefits on neurocognitive development have to be examined in further studies.

## 1. Einführung

---

Der Begriff Hydrozephalus beschreibt eine pathologische Hirnwasserzunahme, die zur Erweiterung der Liquorräume und zu einem Anstieg des intrakraniellen Druckes (ICP) bzw. bei Säuglingen zu abnormem Schädelwachstum führen kann.<sup>4,5</sup> Kleinste Schwankungen des Sollvolumens äußern sich in Über- und Unterdruck, wodurch erheblich die Funktionen des Gehirns beeinträchtigt und schwerwiegende Symptome sowie bleibende neurokognitive Schäden verursacht werden können.<sup>4-14</sup> Zugrunde liegen kann sowohl eine Resorptionsstörung (Hydrocephalus malresorptivus/ kommunizierend) als auch eine Abflussbehinderung, durch welche die Zirkulation des Liquors gestört wird (Hydrocephalus occlusus/ nicht-kommunizierend).<sup>4,5</sup> Kann die Ursache nicht behoben (z.B. durch eine Tumorexstirpation) oder beständig durch eine Ventrikulostomie umgangen werden, ist die Implantation eines ventrikuloperitonealen (VP) oder ventrikuloatrialen (VA) Shunts die Methode der Wahl.<sup>15</sup> Nach Bohrlochtrepanation wird ein Katheter in einen der Seitenventrikel eingeführt und mit einem Ventil verbunden, das subkutan implantiert wird. Mit einem weiteren Katheter wird der Liquor in eine resorbierende Körperhöhle abgeleitet.

Die Anforderungen an ein derartiges Shuntsystem bzw. das integrierte Ventil sind vielseitig. Der übermäßige Hirndruck soll reduziert werden ohne die natürliche Liquorzirkulation zu stören, rückläufige Flüsse müssen verhindert werden und es sollen nahezu physiologische Drücke erreicht werden. Zudem ist ein ideales Shuntsystem unabhängig von der Lage im Raum, Körpergröße, Gewicht, wechselnden intraabdominellen Drücken und anderen vegetativen Einflüssen und widmet sich suffizient und flexibel dem Über- oder Unterdrainagerisiko.<sup>16-21</sup>

Bei der Therapie von Kindern sollte es sich zudem einer weiten Spanne intrakranieller und intraabdomineller Drücke anpassen und den sich ändernden Druckverhältnissen im Wachstum ohne die Notwendigkeit operativer Revisionen standhalten.<sup>9,15,20,22-26</sup> Auch sollte das Strahlenrisiko durch häufige Röntgen- oder CT-gestützte Kontrolluntersuchungen bei Shuntfehlfunktionen minimiert werden.<sup>27-30</sup>

Die Technologie der Shuntsysteme unterliegt einer ständigen Weiterentwicklung. Bisherige Ventilkonstruktionen adressieren entweder den Siphon-Effekt mit einer Gravitationseinheit (z.B. pediGAV) oder das Problem der Über- bzw. Unterdrainage durch eine Differentialdruckeinheit ohne Gravitationseinheit (z.B. Codman Hakim Ventil) oder sind flussgesteuert (z.B. Medtronic Strata Ventil). Das in den präsentierten Studien untersuchte proGAV ist ein Ventil, das sowohl eine Gravitationseinheit (GU) als auch eine verstellbare Differentialdruckeinheit (DPU) besitzt.

So sind Korrekturen bei Lageänderung im Raum, als auch eine Anpassung an sich anderweitig ändernde interventrikuläre Druckbedingungen möglich. Die Druckeinstellung kann nach der Implantation ohne erneuten invasiven Eingriff beliebig oft transkutan geändert werden. Vor allem bei Säuglingen und Frühgeborenen möchte man operative Revisionen vermeiden und maximale therapeutische Flexibilität erhalten, da sie aufgrund ihres geringer entwickelten Immunstatus, ihrer fragileren Hautkonstitution und sich schnell verändernden intrakraniellen Größenverhältnissen eine besondere Risikogruppe darstellen.<sup>9,15,20,22–26,31,32</sup> Mit dem proGAV entstand zudem eine Magnet- und damit MRT-stabile Ventilkonstruktion, die es erlaubt CT- und Röntgenuntersuchungen durch MRTs zu ersetzen und die Strahlenbelastung für Kinder zu minimieren.<sup>28–30</sup>

## **2. Fragestellung**

---

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde retrospektiv betrachtet, ob diese neuartige Ventilkonstruktion durch Kombination von Gravitationseinheit und verstellbarer Differentialdruckeinheit einen nennenswerten Therapievorteil im klinischen Ergebnis der Hydrozephalus-Behandlung im Kindesalter liefert. Anhand von drei Patientenkollektiven aus Säuglingen, Kindern und Jugendlichen der pädiatrischen Neurochirurgie der Charité-Berlin wird drei wesentlichen Fragestellungen nachgegangen: 1. Der Notwendigkeit bzw. den individuellen und subjektiven Vorteilen verstellbarer Ventile in der pädiatrischen Neurochirurgie und der Toleranz der Verstellvorgänge. 2. Objektivierbaren Revisions-, Infektions- sowie Shunt- und Ventilüberlebensraten in einem breiten pädiatrischen Alterskollektiv. 3. Dem Nutzen verstellbarer gravitationsgesteuerter Ventile in der anspruchsvollen Therapie Neu- und Frühgeborener.

### 3. Methodik

---

In diesem Methodikteil wird zunächst auf die Anwendungsgeschichte an der Charité und die Ventilkonstruktion des proGAV eingegangen. Danach werden die drei Studiendesigns betrachtet und die statistischen Analysen vorgestellt.

#### 3.1. *Das Ventil - proGAV*

Das proGAV (Miethke, Aesculap, Potsdam, Tuttlingen, Deutschland) wurde in der pädiatrischen Neurochirurgie der Charité seit der Markteinführung vereinzelt implantiert. Der behandelnde Neurochirurg stellte die Indikation zur Implantation zunächst nur selten, wenn der Patient von der Verstellbarkeit profitieren könnte. Nach positiven initialen Erfahrungen wird es jedoch seit 2007 standardmäßig zur Shunttherapie bei allen pädiatrischen Patienten der Charité verwendet. Es besteht aus einer Kombination aus GU und DPU, die durch einen Silikonkatheter verbunden werden. Es kann sowohl ein Öffnungsdruck für die vertikale, als auch für die horizontale Position ausgewählt werden. Dabei kann der Druck in der Horizontalen nur über die DPU, der in der Vertikalen zusätzlich durch Wahl der geeigneten GU reguliert werden.

Das Funktionsprinzip der DPU entspricht einem Kugel-Konus-Ventil. Überschreitet der ICP den eingestellten Federdruck, so wird die Kugel aus dem Konus gepresst und gibt die Liquordrainage frei. Für die DPU können Öffnungsdrücke zwischen 0 und 20 cm H<sub>2</sub>O gewählt werden. In der Horizontalen bietet sie den einzigen Regulationsmechanismus, da die GU ständig geöffnet ist. Zum Einstellen einer neuen Druckstufe wird mittels eines Magnetstiftes transkutan Druck im Zentrum der DPU ausgeübt, um den Feststellmechanismus zu lösen und die neu gewählten Einstellungen zu übertragen. Der Magnet wirkt auf einen Rotor, der wiederum die Spannung einer Feder in Richtung der Kugel verändert. Zur Überprüfung stehen transkutane Messgeräte zur Verfügung, so dass keine Röntgenuntersuchung zur Kontrolle einer neuen Einstellung notwendig ist.

Richtet sich der Patient auf, wird die GU aktiviert. Sie besteht aus einer Tantal- und einer Saphirkugel. Der Öffnungsdruck wird durch die Schwere der Tantalkugel bestimmt. Sie ist jedoch nicht verstellbar und kann in Größen zwischen 10-35 cm H<sub>2</sub>O gewählt werden. Bei den implantierten Ventilen wurde sie abhängig von Alter und Größe des Kindes und der individuellen Entscheidung des behandelnden Chirurgen, geleitet durch den abteilungsinternen Standard zur Einstellung, Verstellung und Nachsorge gewählt (Standard siehe Tab.3 „Survival-Studie“, S.427). Erst wenn der ICP die Summe aller eingestellten Öffnungsdrücke überschreitet

und das Gewicht der Tantal-Kugel überwindet, wird in der Vertikalen die Liquorpassage freigegeben.

### **3.2. Studie I: „Survey-Studie“**

Anhand eines einheitlichen Fragebogens wurden 132 Kinder und Jugendliche (mittleres Alter  $9,3 \pm 6,5$  Jahre) bzw. deren Eltern/Erziehungsberechtigte (bei Patienten unter 5 Jahren) zwischen Mai und Oktober 2010 retrospektiv mittels eines Telefoninterviews oder in den Sprechstunden befragt. Es sollte erhoben werden, ob nach Implantation eines proGAV eine subjektive Verbesserung der Symptome eintrat, ob und wie häufig eine Umstellung durchgeführt wurde, ob die Umstellung eine Besserung der beschriebenen Symptome erbracht hat und ob sie für den Patienten eine negative bzw. belastende Erfahrung gewesen ist. Zudem wurde nach erneuten Operationen und der Gesamtzufriedenheit der Patienten/Eltern mit dem Ventil gefragt. Die Ergebnisse wurden mit Daten zu weiteren operativen Shuntrevisionen aus den Akten der Patienten und dem chirurgischen Online-Reportssystem korreliert. Die mittlere Beobachtungszeit lag bei  $25,6 \pm 9,1$  Monaten. Von 132 Patienten waren 73 weiblich und 59 männlich. Die häufigsten Ätiologien für eine Hydrozephalusentstehung in der Kohorte waren Malformationen und Hämorrhagien (genaue Übersicht in der Survey-Studie Tabelle 1, Seite 2020). Die Ergebnisse wurden in Anzahl der Patienten und Prozent der Kohorte angegeben.

### **3.3. Studie II: „Survival-Studie“**

Motiviert durch die Ergebnisse der ersten Arbeit wurden 203 Patienten (mittleres Alter  $6,5 \pm 6,5$  Jahre; 0–27 Jahre) in die zweite Studie eingeschlossen, die zwischen 07/2004 und 12/2009 mit einem von 237 proGAV behandelt wurden (110 Ersteingriffe, alles VP-Shunts; 127 Ventilwechsel, darunter 5 VA-Shunts) und sich bis mindestens 06/2010 in der regelmäßigen Nachuntersuchung befanden. In der Kohorte waren 62 Patienten im Alter unter einem Jahr (mittleres Alter  $4 \pm 3,2$  Monate). Über einen Beobachtungszeitraum zwischen 6-72 Monaten (mittlerer Zeitraum  $21,9 \pm 10,3$  Monate) wurden retrospektiv Ventil- und Shuntfehlfunktionen sowie damit verbundene Revisionen und Infektionsraten anhand der Akten der Patienten und dem chirurgischen Online-Reportssystem der Charité erfasst.

### **3.4. Studie III: „Infant-Studie“**

Um die Ergebnisse hinsichtlich der besonderen Risikogruppe Neu- und Frühgeborener mit einer größeren Patientenzahl über einen längeren Zeitraum zu evaluieren wurden 93 Kinder im Alter unter 1 Jahr (mittleres Alter  $4,1 \pm 3,1$  Monate, 37 weiblich, 56 männlich, insg. 46 Frühgeborene)



in die dritte Studie eingeschlossen, die zwischen Mai 2007 und April 2012 ihr erstes proGAV als Primärimplantation (n=79, nur VP-Shunts) oder im Rahmen einer Revision (n=38, darunter 2 VA-Shunts) erhielten. Bis Mai 2014 wurden über einen Beobachtungszeitraum von insgesamt 85 Monaten (mittlerer Beobachtungszeitraum  $54,2 \pm 15,9$  Monate) aus den Akten der Patienten und dem Online-Reportsystem Daten zu Shunt- und Ventilüberleben, Infektionen, Okklusionen und klinischem Verlauf gesammelt.

### **3.5. Statistische Auswertung**

Statistische Erhebungen, Analysen und graphische Darstellungen wurden in allen drei Studien mittels MS Excel, MS Word, SPSS und GraphPad Prism 6 (La Jolla, CA, USA) erstellt. Als statistischer Endpunkt galt jedes Ereignis, das zu einer chirurgischen Intervention führte, Infektionen eingeschlossen („Survival-Studie“; „Infant-Studie“). Kaplan-Meier Kurven wurden mittels Log-Rank-Test verglichen. Ein p-Wert unter 5% wurde als signifikant angenommen. Infektionsraten wurden als Zahl der Infektionen geteilt durch die Zahl aller Revisionen der Studienpopulation ermittelt.

Zur vereinfachten Darstellung wurden in der vorliegenden Zusammenfassung alle Prozentwerte entsprechend gerundet.

## **4. Ergebnisse**

---

### **4.1. Studie I: „Survey-Studie“**

Die Befragung der 132 Patienten/Fürsorger ergab eine subjektive Verbesserung der Lebensqualität bei 116 Patienten (88%) nach der Shuntimplantation. Lediglich bei 15 Patienten (11%) blieb der Allgemeinzustand subjektiv nach der Ventilinsertion unverändert. In nur einem Fall gaben die Eltern Unzufriedenheit an, da sich der Zustand des Kindes im Verlauf verschlechterte (Entfernung eines Oligoastrozytoms mit residualem Anfallsleiden). Eine Ventilfehlfunktion konnte als Ursache dieser Verschlechterung jedoch ausgeschlossen werden.

Es wurden 103 Verstellvorgänge bei 69 Patienten (52%) verzeichnet. Einundsechzig davon zeigten zuvor klinische oder radiologische Anzeichen für Über- oder Unterdrainage. Ein oder zwei Korrekturen der Druckstufe reichten bei 50 Patienten aus, um die Symptome bis zum Studienendpunkt suffizient zu beheben. Lediglich 19 Patienten (16%) benötigten mehr als 2 Korrekturen. Eine subjektive Verbesserung der Symptomatik nach einer Verstellung der DPU trat bei 91% der Patienten auf. Nur 6 Patienten gaben an, keine wesentliche Veränderung erlebt zu haben. Eine Verschlechterung gab es in keinem Fall (Tabellarische Übersicht Tab. 2, S.2022

der „Survey-Studie“). Der transkutane Verstellvorgang mittels des magnetischen Stiftes wurde von über 80% der Befragten als schmerzfrei oder lediglich unangenehm beschrieben. Drei Verstellungen fanden unter analgetischer Medikation statt, da sie unmittelbar im perioperativen Setting notwendig wurden.

39% aller Kinder der Studienpopulation (n=52) benötigten einen von 93 Revisionseingriffen am Shuntsystem (mittlere Anzahl OPs pro Patient:  $1,8 \pm 1,2$  OPs, Spanne 1-5 OPs, 20 Patienten mit mehr als einer Revision). Dabei wurden 64 proximale und 26 distale Katheter ausgetauscht und 26 Ventile gewechselt. Dreiunddreißig Patienten, die sich einer oder mehreren Ventildruckverstellungen unterzogen, blieben revisionsfrei. Sechsenddreißig Patienten (33%) mussten sich trotz Verstellungen erneut einer Operation unterziehen. Insgesamt blieben 80 Kinder im Verlauf frei von erneuten Eingriffen am Shuntsystem.

Letztlich wurden die Patienten bzw. ihre Eltern gefragt, ob sie sich gemäß ihrer bisherigen Erfahrung in einer gleichartigen Situation erneut für das proGAV entscheiden würden. Die Frage wurde von 127 Patienten (96%) bejaht. Die Begründung war bis auf wenige Fälle einheitlich:

Eine Ventilverstellung könne ggf. vor einer erneuten Operation bewahren und die Erfahrungen mit oder ohne Verstellung seien positiv, da es dem Kind besser gehen würde.

Nur 3% der Befragten (4 Patienten) waren mit dem Ventil bzw. der Gesamtsituation unzufrieden. In einem dieser Fälle wurde der Shunt aufgrund eines persistierenden Liquorkissens nach SHT implantiert. Neben dem ausbleibenden Heilungserfolg wurden 2 Shuntrevisionen nötig.

### **4.2. Studie II: „Survival-Studie“**

Bei den 203 im Folgenden evaluierten Patienten wurden insgesamt 237 Ventile im Beobachtungszeitraum implantiert. Es wurden 111 Revisionen bei 74 Patienten durchgeführt. 30 Patienten hatten mehr als eine weitere Operation im Beobachtungszeitraum ( $21,9 \pm 10,3$  Monate, zwischen 6–72 Monaten). Der proximale Katheter musste dabei 53 Mal ausgetauscht werden; 39 distale Katheter und 34 Ventile wurden revidiert (davon 30 im Rahmen einer vollständigen Revision des Shuntsystems). Sechzehn Patienten waren von einer Infektion des Shuntsystems betroffen (Infektionsrate 5%), 13 Okklusionen traten auf. Die Ventile wurden dem Hersteller eingeschickt und geöffnet; in allen Fällen konnten Verklebungen durch Proteinablagerungen festgestellt werden. Weitere Gründe für Revisionen (Tabelle 2, S.428 der „Survival-Studie“) waren u.a. Wundheilungsstörungen (n=2), Shuntentwöhnung (n=1) und ein notwendiger Austausch der Gravitationseinheit (n=2). Zweiundvierzig Operationen fanden binnen der ersten drei Monate nach der Implantation statt, davon auch 19 Ventilrevisionen.

Wir erreichten den Studienendpunkt nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von  $21,9 \pm 10,3$  Monaten (6-72 Monate) mit einer Gesamt-VSR von 84% (nach 12/24 Monaten: 87%/85%) und einer SSR von 64% (nach 12/ 24 Monaten: 75%/66%). Die Kaplan-Meier Kurven in der „Survival-Studie“ (Fig. 2, S.427) bilden die SSR und VSR ab.

Wir betrachteten auch in dieser Studie die Säuglinge unter einem Jahr noch einmal separiert. Das mittlere Alter dieser Subkohorte ist  $4 \pm 3,2$  Monate und die Nachbeobachtungszeit im Mittel  $20,6 \pm 9,2$  Monate. Die VSR zum Beobachtungsendpunkt ist mit 77% (82% nach 12 Monaten) etwas geringer als in der Gesamtpopulation wohingegen sich die SSR mit 61% (72% nach 12 Monaten) etwas starker annähert. Auffallend höher ist die Infektionsrate (8%). Die Okklusionsrate betrug 7%. Alle im Studienzeitraum aufgetretenen Wundheilungsstörungen (n=2) betrafen Patienten der Säuglings-Subkohorte.

#### **4.3. Studie III: „Infant-Studie“**

In die Studie konnten 93 Säuglinge im Alter unter einem Jahr eingeschlossen werden. Darunter befanden sich 46 Frühgeborene. Über einen mittleren Zeitraum von  $54,3 \pm 15,9$  Monaten wurde der klinische Verlauf der Kinder mit insgesamt 117 Ventilen verfolgt. Während des Implantations- bzw. Aufnahmezeitraumes bekamen 79 Säuglinge ihr erstes proGAV Shuntsystem (alle VP-Shunts), wohingegen 14 Kinder im Rahmen eines Revisionseingriffes einen Ventilaustausch mit ihrem ersten proGAV erhielten (darunter 2 VA-Shunts). Ebenfalls binnen des Aufnahmezeitraumes erhielten 19 Säuglinge eine oder mehrere Revisionen binnen denen 24 proGAV implantiert wurden (24 weitere Sekundärimplantationen).

In dieser Single-Center-Studie (SCS) dominiert die Hämorrhagie als Ursache des Hydrozephalus (n=43). Vor allem in der Subkohorte der Frühgeborenen ist in 32 der 46 Fälle der Hydrozephalus durch eine Ventrikelblutung verursacht worden.

Es wurden 83 Revisionen notwendig. Als Revision wurde jeder Eingriff am Shuntsystem betrachtet, bei dem der distale oder der proximale Katheter oder das Ventil ausgetauscht werden mussten oder Wundheilungsstörungen operativ saniert werden mussten. Insgesamt wurden 65 Ventrikelkatheter, 28 distale Katheter und 44 Ventile ausgetauscht, wobei durchaus mehrere Abschnitte binnen einer Operation revidiert werden konnten (Übersicht Tab. 2, S.546 der „Infant-Studie“). In zwei Fällen wurden isolierte Wundinfektionen operativ behandelt. Bei einem Kind führte eine Wundinfektion zu einer Infektion des Shuntsystems, in zwei weiteren Fällen wurden im Rahmen anderer Revisionen auch Wundheilungsstörungen operativ saniert. Zwei von fünf verzeichneten Wundinfektionen betrafen Frühgeborene. In jedem Fall einer Infektion an

Teilen des Systems wurde stets das gesamte Shuntsystem ersetzt (n=19, Infektionsrate 11%). Die 19 betroffenen Patienten erlebten die Infektion im Mittel  $3,5 \pm 6,7$  Monate nach Ventilinsertion. Darunter 13 Frühgeborene unter denen drei mit rezidivierenden Infektionen behandelt werden mussten. In diesen Fällen erfolgte vermutlich die Reimplantation des Shuntsystems zu früh, bevor die Infektion vollständig behandelt war. Unter den reifgeborenen Kindern gab es lediglich ein Infektionsrezidiv. Das proGAV selbst musste 44 Mal ausgetauscht werden. Darunter die erwähnten 19 Infektionsfälle, 14 Okklusionen (mittlerer Zeitraum nach Implantation  $28 \pm 21,6$  Monate, darunter 9 Kinder mit postinfektiösem bzw. posthämorrhagischem Hydrozephalus, keine rezidivierenden Ereignisse) und 10 Dysfunktionen. Bei Revisionen aufgrund einer Okklusion oder Dysfunktion wurden die Ventile dem Hersteller zugesandt. In zwei Fällen hatte sich die Titanmembran verformt, vermutlich aufgrund falschen Umganges mit dem Magnetstift zur Auswahl der initialen Druckstufe, in den anderen Fällen verhinderten Proteinablagerungen um den Rotor eine Druckstufenadjustierung. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten der Dysfunktion betrug  $33 \pm 18,6$  Monate.

Die statistischen Analysen ergaben eine SSR von 34% (69% nach 12 Monaten) und eine VSR von 56% (78% nach 12 Monaten) nach 85 Monaten für die gesamte Kohorte. Bei Frühgeborenen betrug der Wert 27% (61% nach 12 Monaten) für das Shuntüberleben. Im Vergleich zu reifgeborenen Säuglingen (SSR 12/85 Monate: 79%/46%) war diese nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,054$ ). Beim Ventilüberleben ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ( $p=0,26$ ): Frühgeborene Säuglinge erreichten das Studienende mit einer VSR nach 12 und 85 Monaten von 69% und 58%; reifgeborene Säuglinge mit 89% und 53%.

Zum besseren Vergleich mit der aktuellen Literatur ermittelten wir gesondert die SSR der Subgruppe, die als Primärimplantat ein proGAV erhielten und verglichen sie mit den Raten der Kinder, die bereits vor Erhalt des proGAV schon einmal operiert wurden (Sekundärimplantate). Primäre Shuntimplantationen erreichten am Studienendpunkt eine SSR nach 12 und 85 Monaten von 78% und 39% und eine VSR von 85% und 59%. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des Shuntüberlebens, nicht jedoch bezüglich des Ventilüberlebens (Sekundärimplantate nach 12/79 Monaten: SSR von 50%/28%,  $p=0,006$ ; VSR von 63%/53%,  $p=0,07$ ). Es gab keinen Unterschied zwischen den Subkohorten, die bei Implantation im Alter unter und über 100 Tagen waren.

## 5. Diskussion

---

Gravitationsassistierte Ventile könnten durch die Kombination aus Anti-Siphon-Einheit und einer transkutan simpel zu verstellenden DPU Über- sowie Unterdrainagekomplikationen minimieren und damit Revisionsraten senken.<sup>9,15,20,33–36</sup>

Die drei vorgestellten retrospektiven Studien präsentieren Ergebnisse in der Behandlung des kindlichen Hydrozephalus mittels Shunttherapie mit dem proGAV in einer pädiatrischen Kohorte mit großem Altersspektrum und gesondert aus der Therapie von Säuglingen und Frühgeborenen mit diesem ursprünglich für ältere Patienten (ab 5 Jahre) konzipierten Ventil. Wir berichteten von 203 Patienten der „Survival-Studie“ bei denen nach durchschnittlich  $21,9 \pm 10,3$  Monaten eine VSR von 84% (nach 12/24 Monaten: 87%/85%) und eine SSR von 64% (nach 12/24 Monaten: 75%/66%) ermittelt wurde. Die Säuglingskohorte (n=93) der „Infant-Studie“ erreichte den Beobachtungsendpunkt nach durchschnittlich  $54,3 \pm 15,9$  Monaten mit einer SSR von 34% (69% nach 12 Monaten) und einer VSR von 56% (78% nach 12 Monaten) nach 85 Monaten. Bei Frühgeborenen betrug die SSR jedoch nur 27% (61% nach 12 Monaten). Insgesamt wird eine hohe Patientenzufriedenheit deutlich. 96% der Patienten vertrauen auf die ausgewählte Therapie, in der Hoffnung die Verstellbarkeit könne operative Revisionen verhindern. Viele Verstellungen wurden aufgrund von Über- oder Unterdrainagekomplikationen notwendig. Im Falle der Verwendung eines nicht verstellbaren Ventils wären bei diesen Patienten operative Ventilwechsel notwendig geworden.

Auch zuvor publizierte Untersuchungen des proGAV mit Kohorten aus adulten und infantilen Patienten bewiesen eine hohe Toleranz der Verstellvorgänge und erbrachten, meistens in Betrachtungen über etwa 12 Monate, gute Shunt- und Ventilüberlebensraten.<sup>37–42</sup> So berichteten Sprung et al.<sup>41</sup> ihre Erfahrungen mit 144 Patienten (davon 12% Kinder) aus einer prospektiven Multi-Center-Studie (MCS) über 1 Jahr. Sie erreichten eine SSR von 83% und VSR von 91%. Binnen den 102 vorgenommenen Nachadjustierungen wurde lediglich ein blauer Fleck verzeichnet und 85% der Patienten bewerteten den Vorgang als akzeptabel. Auch Studien an Kindern erbrachten vielversprechende Ergebnisse. Rohde et al.<sup>39</sup> publizierten Ergebnisse der Hydrozephalusbehandlung über einen Studienzeitraum von 15,2 Monaten mit dem proGAV bei 53 Kindern. Das revisionsfreie Shuntüberleben betrug 75%. Neunzehn Kinder benötigten Verstellungen der DPU, davon 18 aufgrund von Über- oder Unterdrainageanzeichen. Eine subjektive Besserung der Symptome erlangten dadurch 95% der Kinder.

Aus der Survey-Studie wird eine hohe Gesamtzufriedenheit der Patienten/Fürsorger mit dem therapeutischen Vorgehen erkennbar. Ähnlich der von Sprung et al.<sup>41</sup> erhobenen Ergebnisse

gaben uns 84% der Patienten an, den Verstellvorgang als schmerzfrei oder lediglich unangenehm empfunden zu haben. Nachadjustierungen der Druckstufe ergaben bei 91% der Patienten subjektive Symptomverbesserungen, vergleichbar mit den Ergebnissen von Rohde et al.<sup>39</sup>

Bis 2007 wurde in der Charité routinemäßig das speziell für Kinder entwickelte, kleinere paediGAV verwendet. Dieses Ventil hat eine feste Druckstufe kombiniert mit einer Gravitationseinheit, welches in der Vertikalen einen zusätzlichen Widerstand addiert. Das Ventil ist jedoch nicht adjustierbar. Haberl et al.<sup>43</sup> präsentierten ihre Ergebnisse einer prospektiven MCS mit 169 Kindern, die diesen Ventiltyp erhielten. Die SSR und VSR nach 12 Monaten könne gut verglichen werden. Sie sind vor allem im Hinblick auf die Kohorte mit breitem Altersspektrum in unseren Studien niedriger (Tab. 1). Insgesamt mussten 75 Kinder einer Revisionsoperation unterzogen werden, davon 36 Kinder aufgrund von Über- oder Unterdrainage. Einige dieser Operationen hätten vermutlich durch eine Adjustierung der DPU hätten verhindert werden können, ungeachtet ventilunabhängiger Komplikationen. Allerdings vergleichen wir unsere retrospektive SCS hier mit einer prospektiven MCS, was kritisch zu betrachten ist.

Studie	„Survival“ <sup>2</sup>	„Infants“ <sup>3</sup>	Rohde et al. <sup>39</sup>	Sprung et al. <sup>41</sup>	Haberl et al. <sup>43</sup>	Zemack et al. <sup>44</sup>
Ventil	proGAV	proGAV	proGAV	proGAV	PaediGAV	Codman Hakim
Anz. Patienten	203	93	53	144	169	158
SSR 12 Monate	75%	69%	75%	83%	65%	61%
VSR 12 Monate	87%	78%	-	91%	72%	-

**Tabelle 1: Vergleich der Survival- sowie der Infants-Studie mit weiteren Studien zum proGAV, zu dem nicht-verstellbaren gravitationsassistierten Ventil PaediGAV und zu dem verstellbaren aber ohne GU arbeitenden Codman Hakim.**

Des Weiteren ist ein Vergleich mit verstellbaren Ventilen sinnvoll, die ohne GU arbeiten. Zahlreiche Erfahrungen bestehen mit dem verstellbaren Ventil Codman Hakim.<sup>22,23,36,45,46</sup> Tabelle 1 schließt daher auch die Studie von Zemack et al.<sup>44</sup> ein. Sie präsentierten 2003 ihre Erfahrungen aus einer 158 Kinder umfassenden retrospektiven SCS. Insgesamt wurden 199 Ventile implantiert und das Ventil 42 Mal chirurgisch ausgetauscht. Davon aber in 27 Fällen aufgrund einer Infektion (Infektionsrate 11%). Es wurden 202 Verstellungen vorgenommen, davon 119 aufgrund von Überdrainage und 74 aufgrund von Unterdrainage. Die Symptome besserten sich jedoch nur bei 69% der Patienten nach einer Ventildruckverstellung. Dabei waren die Ergebnisse besser für Verstellungen aufgrund von Über- als von Unterdrainage und wenn sie früh nach Symptombeginn vorgenommen wurden. Die statistischen Analysen ergaben eine SSR von 61% nach 1 Jahr, und 44% nach 3 Jahren.

Studien mit Kohorten aus Neugeborenen sind seltener. Fünfzehn Säuglinge wurden von Weinzierl et al.<sup>47</sup> nachbeobachtet. Sie erhielten ebenfalls ein programmierbares Codman Hakim Ventil ohne GU. Alle Patienten erfuhren eine Verstellung der Druckstufe innerhalb des ersten Jahres nach Implantation. Gerade frühe Überdrainagekomplikationen konnten dadurch jedoch nicht effektiv verhindert werden. Es traten trotzdem Schlitzventrikel auf. Die Autoren postulieren daher, dass ein Shuntsystem unabhängig von der Lage im Raum sein sollte. Insbesondere der hohe Anteil an Überdrainageproblemen in beiden Studien mit diesem nicht-gravitationsassistierten Ventil könnte durch die Kombination mit einer GU adressiert werden.

In einer weiteren Studie mit 583 Patienten (darunter allerdings nur 162 Kinder) und dem Ventil Codman Hakim erreichten Zemack et al.<sup>36</sup> mit unserer „Survival-Studie“ vergleichbare 1-Jahres-SSR von 75% (5-Jahres-SSR: 53% für primäre Implantate). Jedoch wurden von den 709 Verstellungen 27 notwendig aufgrund akzidenteller Druckstufenänderungen durch das magnetische Feld des MRT (27% aller Patienten, die eine MRT bekamen, insgesamt 35 Patienten). Daher wurde nach jedem MRT eine Röntgenuntersuchung gemacht. Dies scheint für eine pädiatrische Population ungeeignet. Ähnliche Erfahrungen machten auch Martinez-Lage et al.<sup>27</sup> in einer Säuglingskohorte mit den verstellbaren aber nicht-gravitationsassistierten Ventilen Sophy SM 3 und SM8 sowie Polaris (Sophysa, Frankreich). Sie untersuchten die Anwendung bei 60 reif- und 40 frühgeborenen Säuglingen. Es mussten 91 Verstellungen vorgenommen werden. Davon wurden allerdings 33 notwendig, weil durch ein MRT die Druckstufe verstellt wurde. Diese 33 zufälligen Druckveränderungen traten bei immerhin 62% aller Kinder mit MRT-Nachsorge auf. Da bei Kindern und Säuglingen Röntgen- sowie CT-Untersuchungen möglichst vermieden werden sollten, um die Strahlenbelastung so gering wie möglich zu halten, werden im von uns publizierten Nachsorgeprotokoll (Tab.3 „Survival-Studie“, S.427) MRT-Untersuchungen angesetzt. Dies ist mit dem proGAV möglich ohne eine erneute Kontrolle der Druckstufe vornehmen zu müssen. Das Ventil hat sich in mehreren Studien resistent gegenüber alltäglichen und radiologisch verwendeten Magnetfeldern erwiesen.<sup>48–53</sup> Allin et al.<sup>37</sup> untersuchten das proGAV in einem in-vitro Ansatz. Sie testeten die Einwirkung eines 3-Tesla-Feldes bei verschiedenen Temperaturen, verschiedenen Druckeinstellungen, sowohl in vertikaler als auch horizontaler Position. Es fand keine akzidentelle Verstellung statt. He et al.<sup>54</sup> untersuchten 6 Ventiltypen unter dem Einfluss des Smart-Covers des Apple iPad 3. Tatsächlich stellten sie sogar unter diesem geringen Magnetfeld bei einem Ventil (Strata II small Valve) Veränderungen der Druckeinstellung fest. Das proGAV hielt jedoch stand.

Die vorliegenden drei Studien dieser Dissertation erreichen in allen kinderneurochirurgischen Altersstufen - auch bei Säuglingen unter einem Jahr - gute Anwendbarkeit, hohe Akzeptanz unter den Patienten und die SSR und VSR sind mit denen aktueller Publikationen zu adulten Patientenkollektiven vergleichbar. Zudem können bedenkenlos MRTs durchgeführt und überflüssige Strahlenbelastungen vermieden werden. Es ist auffällig, dass die GU schon zu einem frühen Zeitpunkt der Therapie von Kleinkindern toleriert wird und damit die lagebedingte Überdrainage bereits von Anfang an adressiert werden kann.

Hohe, vor allem operationsnahe Revisionsraten sind häufig nicht direkt ventilabhängig sondern auf die Konstitution der jungen Patienten und andere Teile des Shuntsystems zurückzuführen, welche die Therapie zu einer größeren Herausforderung machen als bei gleichartigen Therapien im Erwachsenenalter.<sup>9,15,20,22-27,31,32</sup> Fehlplatzierungen, Okklusionen, Infektionen und chronische Überdrainage bleiben weiterhin problematisch und bedürfen zukünftig weiterer Neuerungen in der Vorbereitung und Überwachung shuntpflichtiger Patienten sowie der Platzierung des Kathetersystems, die in zukünftigen Studien mehr Berücksichtigung finden sollten.

Da hämorrhagische Ätiologien und Infektionen die intraventrikuläre Proteinkonzentration erhöhen und die Zahl von Katheterokklusionen steigern,<sup>55</sup> versuchen neue Ansätze den erhöhten Proteinkonzentrationen durch endoskopische Ventrikellavage zu begegnen. Schulz et al.<sup>56</sup> konnten bei 10 derartig behandelten Säuglingen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gute Ergebnisse erreichen. Es gab keine verfahrensabhängigen Komplikationen und nur 58% der lavagierten Patienten benötigten noch eine Shuntimplantation im Gegensatz zu 100% der Patienten der Kontrollgruppe. Die Gruppe lavagierter Kleinkinder hatte zudem eine signifikant niedrigere Infektionsrate im postoperativen Verlauf. Von diesem Verfahren profitierte noch keines der evaluierten Kinder der vorgestellten Studien.

Dahingehend entstanden auch Weiterentwicklungen des proGAV selbst (Miethke proGAV 2), die durch höhere Flussgeschwindigkeit aufgrund eines veränderten Rotors einer Okklusion vorbeugen sollen.<sup>57</sup> Zudem wurden die Instrumente für eine Neuadjustierung und Bestimmung der Druckstufe weiterentwickelt, um die Anwendung einfacher und sanfter zu gestalten. Bisher stellen Anwenderfehler weiterhin ein Problem dar. Auch in unseren Untersuchungen wurden durch unsachgemäße primäre Programmierung einige Ventilmechanismen beschädigt und Revisionen notwendig. Hinsichtlich dieses Problems ist eine SCS mit wenigen Anwendern jedoch in ihrer Aussagekraft beschränkt.

Schwierige Fälle mit chronischer Überdrainage könnten zukünftig auch von einer Überwachung des Flussprofils mittels telemetrischer ICP-Messungen profitieren, durch die z.B. eine messabhängige Flussteuerung möglich wird.<sup>58-60</sup>



Weiterentwicklungen müssen auch Hygieneprotokolle und die antibiotische Therapie betreffen. Seit 2007 werden in der Kinderneurochirurgie der Charité bei Säuglingen unter einem Jahr, Hochrisikopatienten, Patienten mit externer Ventrikeldrainage und Patienten, bei denen endoskopische Instrumente benutzt werden, antibiotisch beschichtete Katheter (Clindamycin und Rifampicin) eingesetzt, um Katheterbesiedlungen vorzubeugen. Die Korrelation dieses Einsatzes mit der Infektionsrate könnte bei zukünftigen Studienpopulationen evaluiert werden.

Fehllagen der Ventrikelkatheter kommen in 13-40% der Fälle vor.<sup>61</sup> In den präsentierten drei Studien ist der proximale Katheter ein häufiger Grund für Revisionsoperationen (I: 64 Revisionen des proximalen Katheters vs. 26 Revisionen des distalen Katheters; II: 53 proximale vs. 39 distale Revisionen; III: 65 proximale vs. 28 distale Revisionen). Diese könnten zukünftig durch Ventrikelkatheter-Guides seltener werden, durch die eine exakte Planung mittels MRT und letztlich Platzierung ermöglicht werden soll, wodurch auch gerade die schwierige Behandlung des multilokulären Hydrozephalus verbessert werden kann.<sup>62,63</sup>

In unseren Studien sind Ventilrevisionen der GU die Seltenheit. Das legt nahe, dass die Druckstufe des vorliegenden Protokolls für die jeweilige Altersstufe passend angesetzt wurde. Ob der jeweils gewählte Widerstand innerhalb der GU langfristig optimal ist, kann jedoch nicht nachgewiesen werden. Einzelfälle mit sehr komplexen Hydrozephalen oder nicht beherrschbarer Überdrainage könnten daher von der Kombination des der verstellbaren DPU des proGAV mit einer ebenfalls verstellbaren GU profitieren (Miethke proSA).<sup>64</sup> Die Ventile werden dadurch jedoch noch größer, was grade bei makrozephalen Säuglingen mit gespannter und fragiler Haut problematisch sein kann.<sup>2,15,24,35</sup>

Oben genannte Neuerungen und Weiterentwicklungen der Hydrozephalustherapie machen deutlich, dass hinsichtlich der Verhinderung von Langzeitfolgen, als auch dahingehend, ob die Therapie mit verstellbaren gravitationsassistierten Ventilen ausreicht um längerfristig Revisionsraten zu senken und das Vertrauen der Patienten, deren Therapiekomfort und die neurokognitive Entwicklung zu verbessern, unsere Studienergebnisse limitiert sind. Sie bestätigen jedoch vor allem den Erfolg des operativen Verfahrens und die Verlässlichkeit des untersuchten Ventilsystems. Die Qualität der Drainage für den Patienten kann nur in vergleichenden neurokognitiven Studien erfasst werden. Große MCS mit randomisierten kontrollierten Studienansätzen und langen Nachbeobachtungszeiten werden nötig sein, um dieser Fragestellung effizient zu begegnen.

## 6. Literaturverzeichnis

---

1. 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):2019-2025.
2. 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. *Child's Nerv Syst.* 2013;29(3):425-431.
3. Gebert A-F, Schulz M, Schwarz K, Thomale U-W. Long term survival rates of gravitational assisted, adjustable differential pressure valves in infant hydrocephalus. *J Neurosurg Pediatr.* 2016;Jan 22:1-8.
4. Pschyrembel W, Dornblüth O. Hydrozephalus. In: *Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch.* 2007:849-850.
5. Gleixner C, Müller M, Wirth S. Hydrozephalus. In: *Neurologie und Psychiatrie.* 2007:211-214.
6. Haberl EJ, Thomale UW, Michael T. Hydrocephalus. In: *Pädiatrie up2date.* 2007:25-44.
7. Nakagawa K, Smith WS. Evaluation and management of increased intracranial pressure. *Continuum (N Y).* 2011;17:1077-1093.
8. Levy ML, Masri LS. Outcome for preterm infants with germinal matrix hemorrhage and progressive hydrocephalus. *Neurosurgery.* 1997;41(5):1111-1118.
9. Oi S, Matsumoto S. Infantile hydrocephalus and the slit ventricle syndrome in early infancy. *Child's Nerv Syst.* 1987;3(3):145-150.
10. Abbott R, Epstein FJ, Wisoff JH. Chronic headache associated with a functioning shunt: Usefulness of pressure monitoring. *Neurosurgery.* 1991;28(1):72-77.
11. Drake JM, Kestle J. Rationale and methodology of the multicenter pediatric cerebrospinal fluid shunt design trial. Pediatric Hydrocephalus Treatment Evaluation Group. *Childs Nerv Syst.* 1996;12(8):434-447.
12. Gruber R. The Problem of Chronic Overdrainage of the Ventriculoperitoneal Shunt in Congenital Hydrocephalus. *ZKinderchirurg.* 1980;31(4):362-369.
13. Sprung C, Miethke C, Trost H a, Lanksch WR, Stolke D. The dual-switch valve. A new hydrostatic valve for the treatment of hydrocephalus. *Childs Nerv Syst.* 1996;12:573-581.
14. Stellman-Ward GR, Bannister CM, Lewis MA, Shaw J. The incidence of chronic headache in children with shunted hydrocephalus. *Eur J Pediatr Surg.* 1997;7(1):12-14.
15. 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. *Child's Nerv Syst.* 2006;22(12):1573-1589.
16. Browd SR, Gottfried ON, Ragel BT, Kestle JRW. Failure of cerebrospinal fluid shunts: Part II: Overdrainage, loculation, and abdominal complications. *Pediatr Neurol.* 2006;34(3):171-176.
17. Aschoff A., Kremer P, Benesch C, Fruh K, Klank A, Kunze S. Overdrainage and shunt technology. *Child's Nerv Syst.* 1995;11:193-202.
18. Czosnyka Z, Czosnyka M, Richards HK, Pickard JD. Posture-related overdrainage: Comparison of the performance of 10 hydrocephalus shunts in vitro. *Neurosurgery.* 1998;42(2):327-334.
19. Drake JM, Kestle JRW, Milner R, Cinalli G, Boop F, Piatt J, 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):294-305.
20. Oi S, Matsumoto S. Hydrocephalus in premature infants - Characteristics and therapeutic problems. *Child's Nerv Syst.* 1989;5(2):76-82.
21. Pudenz RH, Foltz EL. Hydrocephalus: Overdrainage by ventricular shunts. A review and

- recommendations. *Surg Neurol.* 1991;35(3):200-212.
22. Arnell K, Eriksson E, Olsen L. The programmable adult Codman Hakim valve is useful even in very small children with hydrocephalus: A 7-year retrospective study with special focus on cost/benefit analysis. *Eur J Pediatr Surg.* 2006;16(1):1-7.
  23. Reinprecht A, Dietrich W, Bertalanffy A, Czech T. The Medos Hakim programmable valve in the treatment of pediatric hydrocephalus. *Child's Nerv Syst.* 1997;13(11-12):588-594.
  24. Rohde V, Weinzierl M, Mayfrank L, Gilsbach JM. Postshunt insertion CSF leaks in infants treated by an adjustable valve opening pressure reduction. *Child's Nerv Syst.* 2002;18(12):702-704.
  25. Robinson S, Kaufman BA, Park TS. Outcome analysis of initial neonatal shunts: Does the valve make a difference? *Pediatr Neurosurg.* 2002;37(6):287-294.
  26. McGirt MJ, Buck DW, Sciubba D, Woodworth GF, Carson B, Weingart J, Jallo G. Adjustable vs set-pressure valves decrease the risk of proximal shunt obstruction in the treatment of pediatric hydrocephalus. *Child's Nerv Syst.* 2007;23(3):289-295.
  27. Martínez-Lage JF, Almagro MJ, Rincón IS, Pérez-Espejo MA, Piqueras C, Alfaro R, Ros de San Pedro J. Management of neonatal hydrocephalus: Feasibility of use and safety of two programmable (Sophy and Polaris) valves. *Child's Nerv Syst.* 2008;24(5):549-556.
  28. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, Howe NL, Ronckers CM, Rajaraman P, Craft AW, Parker L, Berrington de González A. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2012;380(9840):499-505.
  29. Miglioretti DL, Johnson E, Williams A, Greenlee RT, Weinmann S, Solberg LI, Spencer Feigelson H, Roblin D, Flynn MJ, Vanneman N, Smith-Bindman R. The use of computed tomography in pediatrics and the associated radiation exposure and estimated cancer risk. *JAMA Pediatr.* 2013;167(8):700-707.
  30. Berrington de Gonzalez A, Mahesh M, Kim KP, Bhargavan M, Lewis R, Mettler F, Land C. Projected Cancer Risks From Computed Tomographic Scans Performed in the United States in 2007. *Arch Intern Med.* 2009;169(22):2071-2077.
  31. Di Rocco C, Marchese E, Velardi F. A survey of the first complication of newly implanted CSF shunt devices for the treatment of nontumoral hydrocephalus. *Child's Nerv Syst.* 1994;10(5):321-327.
  32. Lumenta CB, Roosen N, Dietrich U. Clinical experience with a pressure-adjustable valve SOPHY in the management of hydrocephalus. *Child's Nerv Syst.* 1990;6(5):270-274.
  33. Lumenta CB, Skotarczak U. Long-term follow-up in 233 patients with congenital hydrocephalus. *Child's Nerv Syst.* 1995;11(3):173-175.
  34. Parker SL, Attenello FJ, Sciubba DM, Garces-Ambrossi GL, Ahn E, Weingart J, Carson B, Jallo GI. Comparison of shunt infection incidence in high-risk subgroups receiving antibiotic-impregnated versus standard shunts. *Child's Nerv Syst.* 2009;25(1):77-83.
  35. Korinth MC, Weinzierl MR, Gilsbach JM. Experience with a new concept to lower non-infectious complications in infants with programmable shunts. *Eur J Pediatr Surg.* 2003;13(2):81-86.
  36. Zemack G, Romner B. Seven years of clinical experience with the programmable Codman Hakim valve: a retrospective study of 583 patients. *J Neurosurg.* 2000;92:941-948.
  37. Allin DM, Czosnyka ZH, Czosnyka M, Richards HK, Pickard JD. In vitro hydrodynamic properties of the Miethke proGAV hydrocephalus shunt. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2006;3:1-9.
  38. Meier U, Lemcke J, Al-Zain F. Clinical experience in the treatment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus using the programmable gravity-assisted valve (ProGAV Aesculap). *Neurosurg Q.* 2007;17(1):52-55.

39. Rohde V, Haberl E-J, Ludwig H, Thomale U-W. First experiences with an adjustable gravitational valve in childhood hydrocephalus. *J Neurosurg Pediatr.* 2009;3(2):90-93.
40. Sprung, C; Schlosser, HG; Brock M. Shunting of hydrocephalus with the new adjustable gravitational proGAV—advantages compared to other devices. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2005;2(1):37.
41. Sprung C, Schlosser HG, Lemcke J, Meier U, Messing-Jünger M, Trost HA, Weber F, Schul C, Rohde V, Ludwig HC, Höpfner J, Sepehrnia A, Mirzayan MJ, Krauss JK. The adjustable proGAV shunt: A prospective safety and reliability multicenter study. *Neurosurgery.* 2010;66(3):465-474.
42. Toma AK, Tarnaris A, Kitchen ND, Watkins LD. Use of the proGAV shunt valve in normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery.* 2011;68(SUPPL. 2).
43. 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. *J Neurosurg Pediatr.* 2009;4(3):289-294.
44. Zemack G, Bellner J, Siesjö P, Strömlad L-G, Romner B. Clinical experience with the use of a shunt with an adjustable valve in children with hydrocephalus. *J Neurosurg.* 2003;98(3):471-476.
45. Rohde V, Mayfrank L, Ramakers VT, Gilsbach JM. Four-year experience with the routine use of the programmable Hakim valve in the management of children with hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien).* 1998;140(11):1127-1134.
46. Kiefer M, Eymann R, Strowitzki M, Steudel WI. Gravitational shunts in longstanding overt ventriculomegaly in adults. *Neurosurgery.* 2005;57(1):109-118.
47. Weinzierl MR, Rohde V, Gilsbach JM KM. Management of hydrocephalus in infants by using shunts with adjustable valves. *J Neurosurg Pediatr.* 2008;2:14-18.
48. Allin DM, Czosnyka M, Richards HK, Pickard JD, Czosnyka ZH. Investigation of the hydrodynamic properties of a new MRI-resistant programmable hydrocephalus shunt. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2008;5:8.
49. Lindner D, Preul C, Trantakis C, Moeller H, Meixensberger J. Effect of 3T MRI on the function of shunt valves - Evaluation of Paedi GAV, Dual Switch and proGAV. *Eur J Radiol.* 2005;56(1):56-59.
50. Akbar M, Aschoff A, Georgi JC, Nennig E, Heiland S, Abel R, Stippich C. Adjustable cerebrospinal fluid shunt valves in 3.0-Tesla MRI: A phantom study using explanted devices. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren.* 2010;182(7):594-602.
51. Akbar M, Stippich C, Aschoff A. Magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid shunt valves. *N Engl J Med.* 2005;353:1413-1414.
52. Lavinio A, Harding S, Van Der Boogaard F, Czosnyka M, Smielewski P, Richards HK, Pickard JD, Czosnyka ZH. Magnetic Field Interactions in Adjustable Hydrocephalus Shunt. *J Neurosurg Pediatr.* 2008;2(3):222-228.
53. Nakashima K, Nakajo T, Kawamo M, Kato A, Ishigaki S, Murakami H, Imaizumi Y, Izumiyama H. Programmable Shunt Valves: In Vitro Assessment of Safety of the Magnetic Field Generated by a Portable Game Machine. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2011;51(9):635-638.
54. He Y, Murphy RKJ, Roland JL, Limbrick DD. Interactions between programmable shunt valves and the iPad 3 with Smart Cover. *Child's Nerv Syst.* 2013;29(4):531-533.
55. Reinprecht A, Dietrich W, Berger A, Bavinzski G, Weninger M, Czech T. Posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: Long-term follow-up and shunt-related complications. *Child's Nerv Syst.* 2001;17(11):663-669.
56. Schulz M, Bühner C, Pohl-Schickinger A, Haberl H, Thomale U-W. Neuroendoscopic

- lavage for the treatment of intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in neonates. *J Neurosurg Pediatr.* 2014;13(6):626-635.
57. Funk-Neubarth M. "proGAV 2.0". Unter: <https://www.miethke.com/produkte/ventile/progav-20/> (abgerufen 16.04.2016)
  58. Maeske M, Mayer S, Blanc SM, Schulz C, Kunz U MU. Telemetric Intracranial Pressure Measurement: A Graphical Approach to Data Analysis. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2015:Epub ahead of print.
  59. Frim DM, Lathrop D. Telemetric assessment of intracranial pressure changes consequent to manipulations of the Codman-Medos programmable shunt valve. *Pediatr Neurosurg.* 2000;33(5):237-242.
  60. Yamaguchi Y, Yamaguchi T, Yanaki T, Masuzawa T. The changes of intracranial pressure after shunt surgery: Measurements of pre- and postshunt ventricular fluid pressure with an implanted telemetric ICP sensor. *Neurol Surg.* 1990;18(2):175-182.
  61. Schaumann A, Thomale U-W. Guided Application of Ventricular Catheters (GAVCA)--multicentre study to compare the ventricular catheter position after use of a catheter guide versus freehand application: study protocol for a randomised trial. *Trials.* 2013;14:428.
  62. Freimann FB, Schulz M, Haberl H, Thomale UW. Feasibility of telemetric ICP-guided valve adjustments for complex shunt therapy. *Child's Nerv Syst.* 2014;30(4):689-697.
  63. Thomale UW, Knitter T, Schaumann A, Ahmadi SA, Ziegler P, Schulz M, Miethke C. Smartphone-assisted guide for the placement of ventricular catheters. *Child's Nerv Syst.* 2013;29(1):131-139.
  64. Tschan CA, Antes S, Huthmann A, Vulcu S, Oertel J, Wagner W. Overcoming CSF overdrainage with the adjustable gravitational valve proSA. *Acta Neurochir (Wien).* 2014;156(4):767-776.

**Abkürzungsverzeichnis**

---

DPU	-	Differential Pressure Unit = Differentialdruckeinheit
GU	-	Gravitational Unit = Gravitationseinheit
SSR	-	Shunt Survival Rate = Shuntüberlebensrate
VSR	-	Valve Survival Rate = Ventilüberlebensrate
SCS	-	Single-Center-Studie
MCS	-	Multi-Center-Studie
ICP	-	Intracranial Pressure = Intrakranieller Druck
VP	-	Ventrikuloperitoneal
VA	-	Ventrikuloatrial

## Eidesstattliche Versicherung

---

„Ich, Anna-Felicitas Gebert, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Behandlung des Hydrozephalus in der Kindheit – Eine klinische Untersuchung eines gravitationsassistierten verstellbaren Ventils“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

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

Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

## **Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen**

---

Anna-Felicitas Gebert hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

**Publikation 1:** **Anna-Felicitas Gebert**, Matthias Schulz, Hannes Haberl, Ulrich-Wilhelm Thomale; Adjustments in gravitational valves for the treatment of childhood hydrocephalus - a retrospective survey; Childs Nerv Syst (2013) 29:2019–2025

**Beitrag im Einzelnen:** Planung der Studie, Durchführung/Datenerhebung, Mitwirkung an der statistischen Auswertung, Erstellen grafischer Darstellungen, Literaturrecherche, Erstellen des Manuskriptes, Mitwirkung beim Einreichen und bei Korrekturen im Review-Verfahren.

**Publikation 2:** Ulrich-W. Thomale, **Anna-Felicitas Gebert**, Hannes Haberl, Matthias Schulz; Shunt survival rates by using the adjustable differential pressure valve combined with a gravitational unit (proGAV) in pediatric neurosurgery; Childs Nerv Syst (2013) 29:425–431

**Beitrag im Einzelnen:** Teilhabe an der Planung der Studie, größtenteils Durchführung/Datenerhebung, Vorbereitungen für statistische Analysen und grafische Darstellungen, größtenteils Erstellen des Manuskriptes und Literaturrecherche, geringe Teilhabe beim Einreichen und bei Korrekturen im Review-Verfahren.

**Publikation 3:** **Anna-Felicitas Gebert**, Matthias Schulz\*, Karin Schwarz, Ulrich-Wilhelm Thomale; Long term survival rates of gravitational assisted, adjustable differential pressure valves in infant hydrocephalus; Journal of Neurosurg Pediatr. (2016) Jan 22:1-8

**Beitrag im Einzelnen:** Mitwirkung an der Planung der Studie, größtenteils Durchführung/Datenerhebung, Vorbereitungen für statistische Analysen und grafische Darstellungen, größtenteils Erstellen des Manuskriptes und Literaturrecherche, Mitwirkung beim Einreichen und bei Korrekturen im Review-Verfahren.

Unterschrift der Doktorandin

---

Anna-Felicitas Gebert

\* Geteilte Erstautorenschaft zwischen Anna-Felicitas Gebert und Matthias Schulz



**Anna-Felicitas Gebert**, Matthias Schulz, Hannes Haberl, Ulrich-Wilhelm Thomale

Adjustments in gravitational valves for the treatment of childhood hydrocephalus - a retrospective survey. *Childs Nerv Syst* (2013) 29:2019–2025

<https://dx.doi.org/10.1007/s00381-013-2160-2>

Ulrich-W. Thomale, **Anna-F. Gebert**, Hannes Haberl, Matthias Schulz

Shunt survival rates by using the adjustable differential pressure valve combined with a gravitational unit (proGAV) in pediatric neurosurgery. Childs Nerv Syst (2013) 29:425–431

<https://dx.doi.org/10.1007/s00381-012-1956-9>

**Anna-Felicitas Gebert**, Matthias Schulz\*, Karin Schwarz, Ulrich-Wilhelm Thomale

Long term survival rates of gravitational assisted, adjustable differential pressure valves in infant hydrocephalus. *Journal of Neurosurg Pediatr.* (2016) Jan 22:1-8

<https://dx.doi.org/10.3171/2015.10.PEDS15328>

## **Lebenslauf**

---

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

## **Lebenslauf**

---

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

## **Komplette Publikationsliste**

---

**Anna-Felicitas Gebert**, Matthias Schulz, Hannes Haberl, Ulrich-Wilhelm Thomale  
Adjustments in gravitational valves for the treatment of childhood hydrocephalus - a retrospective survey. Childs Nerv Syst (2013) 29:2019–2025  
Impact Factor: 1.11

Ulrich-W. Thomale, **Anna-F. Gebert**, Hannes Haberl, Matthias Schulz  
Shunt survival rates by using the adjustable differential pressure valve combined with a gravitational unit (proGAV) in pediatric neurosurgery. Childs Nerv Syst (2013) 29:425–431  
Impact Factor: 1.11

**Anna-Felicitas Gebert**, Matthias Schulz\*, Karin Schwarz, Ulrich-Wilhelm Thomale  
Long term survival rates of gravitational assisted, adjustable differential pressure valves in infant hydrocephalus. Journal of Neurosurg Pediatr. (2016) Jan 22:1-8  
Impact Factor: 1.48

\* Geteilte Erstautorenschaft zwischen Anna-Felicitas Gebert und Matthias Schulz

## Danksagung

---

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Hr. Priv. Doz. Dr. Ulrich-Wilhelm Thomale für die Möglichkeit der Promotion. Er hat mich seit meiner Hausarbeit im ersten klinischen Semester des Studiums begleitet, lehrte mich die Grundlagen wissenschaftlichen Arbeitens und stand mir immer mit viel Zeit, wertvollem Rat und einem Lächeln zur Seite. Danke auch an Hr. Prof. Haberl und die anderen Mitglieder des Teams der Kinderneurochirurgie für die wissenschaftlichen Gespräche, Erklärungen, ihre Mitarbeit und konstruktive Kritik.

Von Herzen danke ich meinen Eltern für die Ermöglichung meiner Ausbildung, vor allem jedoch für ihren bedingungslosen Glauben an mich, ihre liebevolle Unterstützung und Wertschätzung und ihre schier unendliche Zeit. In Liebe und Dank widme ich ihnen diese Doktorarbeit.

Danke auch meinen Freunden, Wegbegleitern und Ratgebern aus der Familie, dem Freundeskreis und meinem Arbeitsumfeld für ihren Zuspruch und ihre Unterstützung.