

Aus dem
CharitéCentrum 15 für Neurologie, Psychiatrie und Neurochirurgie
Klinik für Neurochirurgie mit Arbeitsbereich Pädiatrische Neurochirurgie

Direktor: Herr Professor Dr. med. Peter Vajkoczy

Habilitationsschrift

Studien zur operativen Therapie kindlicher Liquorzirkulationsstörung

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Neurochirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité Universitätsmedizin Berlin

von
Dr. med. Matthias Schulz

Eingereicht:	Dezember 2015
Dekan:	Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter/ in:	Prof. Dr. med. Ch. Nimsky
2. Gutachter/ in:	Prof. Dr. med. M. Buchfelder

Inhaltsverzeichnis

1. <u>EINLEITUNG</u>	4
1.1. HYDROCEPHALUS VS. KOMPARTIMENTIERTE LIQUORZIRKULATIONSSTÖRUNG	4
1.2. KLASSIFIKATION DES HYDROCEPHALUS	5
1.3. ANGEBORENE FOKALE STÖRUNGEN DER LIQUORZIRKULATION – ARACHNOIDALYZSTEN	5
1.4. NEONATALER POSTHÄMORRHAGISCHER HYDROCEPHALUS	6
1.5. KOMPLEXER KINDLICHER HYDROCEPHALUS	7
1.6. ALTERSVERTEILUNG DER LIQUORZIRKULATIONSSTÖRUNGEN	9
1.7. KLINISCHE SYMPTOME	11
1.8. THERAPEUTISCHE OPTIONEN	12
1.8.1. KOMMUNIZIERENDER HYDROCEPHALUS	12
1.8.2. NICHT-KOMMUNIZIERENDE LIQUORZIRKULATIONSSTÖRUNGEN	15
1.8.3. KOMPLEXE LIQUORZIRKULATIONSSTÖRUNGEN	17
1.8.4. POSTHÄMORRHAGISCHER HYDROCEPHALUS DES FRÜH- UND NEUGEBORENEN	18
1.8.5. WERTIGKEIT KONVENTIONELLER, MIKROCHIRURGISCHER UND ENDOSKOPISCHER ANSÄTZE	20
2. <u>EIGENE ARBEITEN</u>	23
2.1. ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG	23
2.2. NEUROENDOSKOPISCHE SPÜLUNG ZUR BEHANDLUNG INTRAVENTRIKULÄRER BLUTUNGEN UND HYDROCEPHALUS BEI NEUGEBORENEN	25
2.3. NAVIGIERTE ENDOSKOPISCHE BEHANDLUNG DES MULTILOKULÄREN HYDROCEPHALUS BEI KINDERN	37
2.4. ENDOSKOPISCHE BEHANDLUNG DES ISOLIERTEN 4. VENTRIKELS: KLINISCHE UND RADIOLOGISCHE ERGEBNISSE	48
2.5. ENDOSKOPISCHE VENTRIKULUZISTERNOSTOMIE MIT EINLAGE EINES STENTS – INDIKATION UND ERGEBNISSE	62
2.6. ENDOSKOPISCHE UND MIKROCHIRURGISCHE BEHANDLUNG VON ARACHNOIDALZYSTEN DER SYLVISCHEN FISSUR – KLINISCHE UND RADIOLOGISCHE ERGEBNISSE	73
3. <u>DISKUSSION</u>	85
3.1. POSTHÄMORRHAGISCHE LIQUORZIRKULATIONSSTÖRUNG DES NEUGEBORENEN	87
3.2. MULTILOKULÄRER HYDROCEPHALUS, ISOLIERTER 4. VENTRIKEL UND GESTENTETE ENDOSKOPISCHE III VENTRIKULUZISTERNOSTOMIE (SETV)	90
3.3. KOMPARTIMENTIERTE LIQUORZIRKULATIONSSTÖRUNGEN / ARACHNOIDALZYSTEN	95
4. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	97
5. <u>LITERATURANGABEN</u>	98
DANKSAGUNG	112
EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	113

Abkürzungen

AHW	anterior horn width, Vorderhornweite
AP	anterior-posterior
AU\$	australische Dollar
DRG	diagnosis related groups, Diagnosegruppen
DRIFT	drainage, irrigation and fibrinolytic therapy; Drainage, Spülung und fibrinolytische Therapie
ETV	endoscopic third ventriculostomy, endoskopische III. Ventrikulostomie
FOHR	fronto-occipital horn ratio, fronto-okzipitales Seitenventrikelhorn-Verhältnis
FOHWR	fronto-occipital horn width ratio, fronto-okzipitale Seitenventrikelhornweiten-Verhältnis
ICP	intracranial pressure, intrakranieller Druck
IIH	idiopathic intracranial hypertension, idiopathische intrakranielle Hypertension
IVH	intraventricular hemorrhage, intraventrikuläre Blutung
PVHI	periventricular hemorrhagic infarction, periventrikuläre hämorrhagische Infarzierung
sETV	stented endoscopic third ventriculostomy, gestentete endoskopische III. Ventrikulostomie
TOD	thalamo-occipital distance, thalamo-okzipitaler Abstand
VA Shunt	ventrikulo-atrialer Shunt
VP Shunt	ventrikulo-peritonealer Shunt
US\$	US-Dollar
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. Hydrocephalus vs. kompartimentierte Liquorzirkulationsstörung

Störungen der Liquorzirkulation gehören zu den häufigsten Erkrankungen in der Pädiatrischen Neurochirurgie. Sie betreffen alle kindlichen Altersgruppen und können sich bereits vor der Geburt manifestieren und erkannt werden. Die wichtigsten intrakraniellen Bestandteile sind zerebrales Parenchym, Liquor und intravasales Blut. Entsprechend dem Monro-Kellie-Grundsatz besteht eine begrenzte Kompensationsmöglichkeit bei Zunahme einer der Komponenten durch jeweils verminderte Volumen einer oder beider anderer Komponente (Kellie, 1824; Mokri, 2001; Monro, 1783). Im Falle von Liquorzirkulationsstörungen bedeutet das, dass eine Zunahme des intrakraniellen intra- oder extraventrikulären Liquorvolumens aufgrund der begrenzten Kompensationsmöglichkeit des intravasalen Blutvolumens in der Regel mit einer Verminderung des Volumens des zerebralen Parenchyms einhergeht. Dies geschieht über den Mechanismus einer latenten oder manifesten Erhöhung des intrakraniellen Drucks (ICP). Bei kleinen Kindern, bei denen das Kopfwachstum noch nicht vollständig abgeschlossen und die Schädelnähte nicht fusioniert sind, besteht eine etwas vermehrte Kompensationsmöglichkeit durch das Einsetzen eines überproportionalen Kopfumfangswachstums.

Einer Störung der Liquorzirkulation können prinzipiell drei Mechanismen zugrunde liegen. Eine vermehrte Produktion des Liquors mit konsekutiver Erhöhung des intrakraniellen Drucks wird sehr selten in Verbindung mit Tumoren oder villöser Hyperplasie des Plexus choroideus beobachtet (Fujimoto et al., 2004; Fujimura et al., 2004; Milhorat et al., 1976; Welch et al., 1983). Der zweite mögliche und weitaus häufigere Mechanismus ist eine mechanische Behinderung der Liquorpassage in den Ventrikeln oder in den zisternalen Kompartimenten des Subarachnoidalraumes. Der dritte mögliche Mechanismus für das klinische und radiologische Bild eines Hydrocephalus ist die gestörte Rückresorption des Liquors in die Blutzirkulation.

1.2. Klassifikation des Hydrocephalus

Die Klassifikation nach Dandy geht zurück auf seine pneumenzephalographischen Untersuchungen und unterteilt Hydrocephalus in kommunizierenden und nicht-kommunizierenden Hydrocephalus (Dandy, 1919). Dabei ist die Identifikation einer Behinderung der Liquorpassage vom Ventrikelsystem bis zum Subarachnoidalraum das entscheidende Kriterium für einen nicht-kommunizierenden Hydrocephalus. Beispiele sind einfache Obstruktionen z.B. im Bereich der Foramina Monroe durch Membranen oder Tumore (z.B. Kolloidzyste), im Aquädukt bei einfacher membranöser Aquäduktstenose oder tumorbedingtem Aquäduktverschluss, bei tumoröser Okklusion im vierten Ventrikel, Ausflussbehinderung aus dem vierten Ventrikel bei Chiari-Malformationen oder bei der s.g. präpontin nicht-kommunizierenden Form, bei der eine Behinderung der Liquorpassage in den Zisternen der hinteren Schädelgrube vorliegt, welche eine Passage des Liquors in den supratentoriellen Subarachnoidalraum verhindert (Kehler and Gliemroth, 2003). Im Gegensatz dazu liegt beim kommunizierenden Hydrocephalus keine Behinderung der Liquorpassage vor; der zugrunde liegende Mechanismus ist eine Störung der Rückresorption des Liquors in die Blutzirkulation. Dies kann durch einen Verlust der resorptiven Kapazität durch vorausgegangene schädigende Prozesse wie zum Beispiel intraventrikuläre oder subarachnoidale Blutung oder entzündliche Erkrankungen des Liquors bei Ventrikulitis oder Meningitis bedingt sein. Alternativ kann bei bestehender relativer venöser intrakranieller Hypertension zum Beispiel bei multiplen Kraniosynostosen mit Wachstumsrestriktion der Schädelbasis bzw. Stenosierung der Foramina jugulare der notwendige Druckgradient für die Rückresorption vermindert sein, was ebenfalls zur Ausbildung einer Liquorzirkulationsstörung führen kann (Hayward, 2005; Taylor et al., 2001).

1.3. Angeborene fokale Störungen der Liquorzirkulation – Arachnoidalzysten

Von den genannten Störungen der Liquorzirkulation sind die meist angeborenen Zysten im Subarachnoidalraum zu trennen. Hier kommt es zu einer lokalen

Akkumulation von liquorähnlicher Flüssigkeit im Membransystem des Subarachnoidalraumes ohne Anschluss an die übrige Liquorzirkulation (Sandberg et al., 2005). Die Größe der Zysten kann eine lokale raumfordernde Wirkung und eventuell klinische Symptome hervorrufen. Arachnoidalzysten zeigen eine Prädisposition für typische Stellen im arachnoidalen Trabekelwerk, die häufigste Manifestation ist im Bereich der mittleren Schädelgrube entlang der Sylvischen Fissur; Zysten der suprasellären und quadrigeminalen Zisternen, der Zisterna magna und Zysten über der Konvexität treten wesentlich seltener auf (Helland et al., 2010; Oertel et al., 2010b; Wester, 1999).

1.4. Neonataler posthämorrhagischer Hydrocephalus

Frühgeborene Kinder haben ein erhöhtes Risiko für peri- und intraventrikuläre Blutungen. Dieses ist u.a. vom Gestationsalter bei Geburt und vom Geburtsgewicht abhängig, und nimmt mit Zunahme der beiden genannten Größen ab (Batton et al., 1994; Sarkar et al., 2009). Die typische Stelle für die neonatalen Blutungen ist die subependymale Schicht der Seitenventrikel und hier insbesondere im Bereich der Caput Nucleus caudati (Hambleton and Wigglesworth, 1976). Diese Blutungen werden anhand ihrer Ausdehnung in modifizierter Art nach Papile klassifiziert (Papile et al., 1978; Volpe, 2008; Whitelaw, 2001a), wobei Grad I Blutungen eine ausschließlich subependymale Ausbreitung zeigen. Bei den höhergradigen Blutungen kommt es zum Einbruch der Blutung in das Ventrikelsystem; bei Grad II-Blutungen ist weniger als 50 % des Ventrikelvolumens mit koaguliertem Blut ausgefüllt, bei Grad III-Blutungen ist es mehr als 50% des Ventrikelvolumens, wobei beide Seitenventrikel einzeln betrachtet werden. Eine weitere mögliche Blutungsvariante ist die Kombination aus periventrikulärer Blutung auf dem Boden einer periventrikulären, vaskulären Ischämie in Verbindung mit einer intraventrikulären Blutung – periventrikuläre hämorrhagische Infarzierung (PVHI), ehemals Grad IV-Blutung. Als Ursache der Blutungen wird die Unreife der subependymalen Vaskulatur in der germinalen Matrix, welche unmittelbar nach Geburt einer Belastung durch Umstellung des Kreislaufs von fötaler auf adultes Zirkulationsmuster mit Eröffnung der Lungenperfusion, Hypotension, möglicher

hämodynamischer Instabilität und weiteren Stressoren ausgesetzt ist (du Plessis, 2008, 2009; Vela-Huerta et al., 2009). Die stattgehabte Blutung in das Ventrikelsystem kann über mehrere Mechanismen zu einer Störung der Liquorzirkulation führen. Ein möglicher Mechanismus ist die mechanische Behinderung der Liquorpassage durch okkludierende Blutkoagel an den anatomisch engen Stellen der Liquorpassage – Foramina Monroe und Aquädukt. Der häufigere Mechanismus ist die Behinderung der Resorption durch die Abbauprodukte des intraventrikulären Bluts. Typischerweise kommt es zur sonographisch darstellbaren Entwicklung eines Liquorsaumes um das intraventrikuläre Blutkoagel und damit zur Erweiterung der zerebralen Ventrikel. Dies geht einher mit dem Farbwechsel des eigentlich wasserklaren Liquors in eine dunkle, schwärzliche Flüssigkeit durch die sich akkumulierenden Blutabbauprodukte sowie mit einer Erhöhung der Proteinkonzentration. Dieser Prozess ist in erster Linie abhängig von der Menge des intraventrikulären Blutes; die Ventrikelerweiterung manifestiert sich in der Regel nach wenigen Tagen und wird bei 29-50% der Kinder mit Grad III oder PVHI/Grad IV-Blutung beobachtet (Behjati et al., 2011; Brouwer et al., 2012; Limbrick et al., 2010). Prinzipiell ist ein Sistieren dieses pathophysiologischen Mechanismus möglich, d.h. nicht alle betroffenen Neugeborenen entwickeln eine dauerhafte Störung der Liquorzirkulation, welche sich mit einer weiter progredienten Zunahme der Ventrikelweite, Entwicklung einer abnormalen Fontanellenspannung, klaffenden Schädelsuturen und weiteren Symptomen wie Trinkschwäche, Erbrechen, Unruhe, Bradykardien oder Apnoeepisoden manifestieren kann und einen behandlungsbedürftigen, posthämorrhagischen und kommunizierenden Hydrocephalus darstellt.

1.5. Komplexer kindlicher Hydrocephalus

Außer den besprochenen Formen des kindlichen Hydrocephalus, bei denen eine ungestörte Kommunikation der einzelnen Ventrikel mit dem gesamten spinalen und intrakraniellen Subarachnoidalraum besteht bzw. den Formen bei denen die Kommunikation an einer Stelle durch ein okklusives Element – z.B. bei

Aquäduktstenose oder intraventrikulärem Tumor – gestört ist, gibt es komplexe Varianten des kindlichen Hydrocephalus, bei denen es zu einer Kompartimentierung innerhalb des Ventrikelsystem gekommen ist. Die Ursache für eine solche Kompartimentierung besteht in der Regel in einer vorangegangenen, ausgeprägten intraventrikulären Blutung und/oder intraventrikulären Infektion (Albanese et al., 1981; Chatterjee and Chatterjee, 2011; El-Ghandour, 2008; Jamjoom et al., 1996). Pathophysiologisch führt die ausgeprägte Erhöhung der intraventrikulären Proteinkonzentration in Verbindung mit intraventrikulärem, zellulärem Debris zur Ausbildung von Membranen, die eine freie Passage des Liquors im Ventrikelsystem verhindern und in der Folge von einander isolierte Kompartimente des Ventrikelsystems entstehen lassen (Schultz and Leeds, 1973). Da die in die Kompartimente eingeschlossenen Anteile des Plexus choroideus weiterhin Liquor produzieren, können die einzelnen Kompartimente voneinander isoliert an Größe zunehmen und eine lokale Raumforderung bewirken. Diese Situation wird als multilokulärer oder multizystischer Hydrocephalus bezeichnet und stellt eine besondere therapeutische Herausforderung dar. Ein ähnlicher ätiologischer Mechanismus liegt der Entstehung eines sogenannten isolierten 4. Ventrikels zugrunde. Auch hier gibt es in der Regel eine vorangegangene intraventrikuläre Blutung oder Infektion, welche über die beschriebenen Mechanismen zu einer Abkapselung des gesamten 4. Ventrikels und zur nachfolgenden Größenzunahme desselben führt (Ang et al., 2006). Als weiterer Entstehungsmechanismus ist eine ausgeprägte und übermäßige Drainage des supratentoriellen Ventrikelsystems durch einen implantierten, liquorableitenden Shunt beschrieben worden (Oi and Matsumoto, 1986). Ein isolierter 4. Ventrikel stellt ebenfalls eine besondere Situation dar, da die Größenzunahme des Ventrikels eine zystische Raumforderung in der hinteren Schädelgrube entstehen lässt, welche eine Kompression des Zerebellums und des Hirnstamms bewirkt und relevante klinische Symptome hervorrufen kann. Gemessen an dem relativ kleinen Volumen der hinteren Schädelgrube im Verhältnis zum gesamten intrakraniellen Volumen bedarf es nur einer volumenmäßig kleineren Raumforderung, um eine relevante Kompression hervorzurufen, wobei aufgrund der verhältnismäßig geringeren Liquorproduktion im 4. Ventrikel die Größenzunahme desselben über einen

längeren Zeitraum erfolgen kann. Die Kompensationsmöglichkeiten in der hinteren Schädelgrube sind limitiert; ein Ausweichen von Parenchymanteilen ist nur durch das Foramen magnum – dies betrifft meist die Tonsillen des Kleinhirns in Sinne einer erworbenen Chiari-Situation – oder durch die Tentoriumapertur möglich.

1.6. Altersverteilung der Liquorzirkulationsstörungen

Die Verteilung der verschiedenen Formen des Hydrocephalus über das Alter zeigt ein Muster (Kulkarni et al., 2013). In der Neugeborenenperiode überwiegen naturgemäß die angeborenen Formen, wobei ein Anteil im Rahmen von syndromalen Erkrankungen auftritt (Ammirati and Raimondi, 1987; Mori et al., 1995). Auch alle Formen, die mit definierten dysmorphen Fehlbildungen des Gehirns einhergehen, werden typischerweise in diesem Lebensabschnitt manifest und diagnostiziert – Beispiele wären Hydrocephalus bei Formen der Holoprosencephalie, Hydrocephalus in Assoziation mit Agenesie des Corpus callosum und interhemispheriellen Zysten oder Hydrocephalus bei Dandy-Walker-Malformation (Barkovich et al., 2001; Dandy and Blackfan, 1914; Hahn and Plawner, 2004; Klein et al., 2003; McGahan et al., 1988; Mohanty et al., 2006; Osaka and Matsumoto, 1978; Spennato et al., 2011; Spennato et al., 2013). Ebenso können große Arachnoidalzysten entweder durch ihre raumfordernde Wirkung oder durch die Behinderung der Liquorpassage symptomatisch werden. Ein weiteres typisches Beispiel für einen kongenitalen – und damit bei Geburt manifesten Hydrocephalus – ist ein nicht-kommunizierender Hydrocephalus auf dem Boden einer Aquäduktstenose (Cinalli et al., 2011). Dieser kann bereits pränatal anhand der Disproportion mit erweiterten supratentoriellen Ventrikeln und normaler Dimension des 4. Ventrikels auch mittels Ultraschall diagnostiziert werden (Emery et al., 2015). Ebenso manifestieren sich intrauterine Infektionen des Fetus mit spezifischen pathogenen Erregern mit einer Liquorzirkulationsstörung – z.B. Toxoplasmose- und CMV-Infektion (Bale et al., 1985; Diebler et al., 1985). Die bereits beschriebene Form des posthämorrhagischen Hydrocephalus gehört genauso wie die postinfektiöse

Form nach schwerer Sepsis mit meningitischer Beteiligung zur den typischen Formen des Hydrocephalus der Neugeborenenperiode. Bei einem Teil der Kinder kann bei Vorliegen einer eindeutigen und behandlungsbedürftigen Liquorzirkulationsstörung keine auslösende Ursache gefunden werden.

Bei älteren Kindern und Jugendlichen lässt sich meist eine Ursache oder auslösendes Agens für die Ausbildung einer Liquorzirkulationsstörung nachweisen (Kulkarni et al., 2013). Typische Beispiele sind die Entwicklung eines Hydrocephalus nach stattgehabter intrakranieller Infektion, spontaner oder traumatischer Blutung. Ebenso spielen neoplastische Erkrankungen mit der Entwicklung einer nicht-kommunizierenden Liquorzirkulationsstörung eine verhältnismäßig große Rolle. Arachnoidalzysten können in dieser Altersgruppe mit allgemeinen Symptomen wie Kopfschmerzen, mit fokalen Symptomen entsprechend der anatomischen Beziehungen oder mit Ruptur und progredienter Raumforderung durch ein sich entwickelndes, subdurales Hygrom oder Hämatom symptomatisch werden (Cress et al., 2013; Mori et al., 2002). Eine weitere Form der Liquorzirkulationsstörung ist die idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH, ehemals Pseudotumor cerebri) bei der es ohne Erweiterung des Ventrikelsystems und ohne darstellbares Hindernis für die Liquorpassage zu einer signifikanten Erhöhung des ICP kommen kann (Cinciripini et al., 1999; Kesler and Fattal-Valevski, 2002; Masri et al., 2015; Soiberman et al., 2011).

Ähnliches trifft für die im Erwachsenenalter diagnostizierten Formen der Liquorzirkulationsstörung zu. Auch hier lässt sich in der Regel eine auslösende Ursache wie Trauma, Blutungen oder neoplastische Erkrankungen identifizieren (Korinek et al., 2011). Zumeist im fortgeschrittenen Erwachsenenalter kommt der sogenannte „Normal Pressure Hydrocephalus“ vor, bei dem eine Liquorzirkulationsstörung mit möglicher Erweiterung des Ventrikelsystems ohne ausgeprägte Erhöhung des ICP besteht (Adams et al., 1965; Golz et al., 2014; Hakim and Adams, 1965; Marmarou et al., 2005; Toma et al., 2013).

1.7. Klinische Symptome

Bei klinischen Symptomen, die bei Störungen der Liquorzirkulation auftreten, lassen sich sowohl akute und chronische Symptome unterscheiden, als auch unterschiedliche Symptome in den verschiedenen Altersgruppen – Säuglinge und Kleinkinder, ältere Kinder und Jugendliche – beobachten. Die generalisierte Erhöhung des ICP führt im Säugling- und Kleinkindesalter bei akutem Auftreten zu einer ausgeprägten Erhöhung der Fontanellenspannung, Erbrechen, Vigilanzminderung und bradykarden Herzrhythmusstörungen, im Unterschied dazu kann eine chronische Erhöhung des ICP zu einer überproportionalen Kopfumfangszunahme, Papillenödem und Entwicklung eines Parinaud-Syndromes (Sonnenuntergangphänomen durch vertikale Blickparese nach oben, Pupillomotorikstörung) führen. Bei älteren Kindern manifestiert sich eine akute Erhöhung des ICP mit Symptomen wie starken Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Vigilanzminderung. Eine chronische generalisierte Erhöhung des ICP führt zu intermittierenden Kopfschmerzen. Isolierte Kompartimente des Ventrikelsystems die in der Regel eine langsamerer Größenzunahme zeigen, können in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation durch unterschiedliche klinische Symptome wie z.B. Krampfanfälle, motorische Halbseitensymptomatik, Gesichtsfeldausfälle o.ä. symptomatisch werden. Eine länger bestehende chronische Erhöhung des ICP führt zu anatomisch-morphologischen Veränderungen mit Erweiterung der inneren und ggf. auch äußeren Liquorräume und Volumenreduktion des zerebralen Parenchyms (Del Bigio, 2010). Klinischer Ausdruck einer chronischen ICP-Erhöhung sind Entwicklungsstörungen mit Verminderung der kognitiven Fähigkeiten (Vinchon et al., 2012). Eine ausgeprägtes Papillenödem und erhöhter Druck auf die Sehbahn kann zur sukzessiven Schädigung des Nervus optikus mit Visusminderung, möglichem Verlust der Sehfähigkeit (Bonfield et al., 2014; Stavrou et al., 1997) oder Gesichtsfelddefekten, Strabismus und verminderter visueller Perzeption führen (Andersson et al., 2006). Chronische Erhöhung des ICP kann zudem eine hormonellen Dysregulation über eine Störung der hypothalamisch-hypophysären Achse bedingen (Pinto et al., 2011; Proos et al., 1996). Die rechtzeitige Behandlung der bestehenden Liquorzirkulationsstörung erlaubt ein Rückbildung der meisten

akuten Symptome und verhindert eine Progression der chronischen klinischen Bildes.

1.8. Therapeutische Optionen

Die gemeinsame Endstrecke aller Formen der Liquorzirkulationsstörungen ist die lokale oder ubiquitäre Erhöhung des intrakraniellen Drucks. Dementsprechend sind alle therapeutischen Maßnahmen darauf gerichtet, diesen anzugleichen bzw. zu normalisieren. Für die Auswahl der entsprechenden therapeutischen Option ist das Erkennen der zugrunde liegenden Pathologie wichtig, um den idealen Behandlungsansatz auszuwählen. Hierfür ist die vorgestellte Klassifikation zwischen kommunizierendem und nicht kommunizierendem Hydrocephalus – entweder Erhöhung des ICP durch Störung der Liquorrückresorption oder Behinderung der Liquorpassage bzw. Abkapselung von lokal raumfordernden Liquorkompartimenten – relevant, da sich die therapeutischen Optionen unterscheiden. Die beiden prinzipiell möglichen Optionen bestehen in der druckkontrollierten Ableitung des Liquors aus dem intrakraniellen in ein anderes anatomisches Kompartiment durch Implantation eines Shunts und in der Eröffnung oder Umgehung der nicht-kommunizierenden Liquorpassage bzw. des Anschlusses eines isolierten Liquorkompartiments an die übrige Liquorzirkulation, womit ggf. ein ableitender Shunt vermieden werden kann. Obwohl die Eröffnung der Liquorpassage auch mikrochirurgisch durchgeführt werden kann, hat sich mit der Wiedereinführung der intrakraniellen Endoskopie vor mehr als zwei Jahrzehnten diese rasch als operative Option der Wahl bei nicht-kommunizierenden Liquorzirkulationsstörungen durchgesetzt (Cinalli et al., 1999; Drake, 1993; Hopf et al., 1999; Jones et al., 1990).

1.8.1. Kommunizierender Hydrocephalus

Beim kommunizierendem Hydrocephalus besteht eine uneingeschränkte Kommunikation aller Liquor enthaltenden Kompartimente des Ventrikelsystems

mit dem intrakraniellen und intraspinalen Subarachnoidalraum. Der zugrunde liegende, pathologische Mechanismus ist die verminderte Rückresorption des Liquors in das Blutsystem, welche operativ nicht beeinflusst werden kann. Eine Ausnahme stellt in Einzelfällen eine Liquorzirkulationsstörung bei Kindern mit multiplen Kraniosynostosen dar, bei denen die Rückresorption aufgrund einer Erhöhung des intrakraniellen, intravenösen Druckes auf dem Boden von multiplen Kraniosynostosen der Schädelbasis vermindert ist, welche durch okzipitale/subokzipitale Expansionskranioplastiken verbessert werden kann. In der Regel aber erfordert ein diagnostizierter kommunizierender Hydrocephalus die Ableitung des Liquors durch einen Shunt aus dem intrakraniellen in ein anderes anatomisches Kompartiment. Ein Shuntsystem zur Liquordrainage besteht in der Regel aus drei Komponenten – ein mit der Spitze in ein intrakranielles Liquorkompartiment (in der Regel das Ventrikelsystem) platzierter Katheter, eine angeschlossene Ventileinheit, welche eine druckgesteuerte Passage des Liquors in Abhängigkeit von der Druckdifferenz zwischen intrakraniell und distalem Kompartiment erlaubt, und aus einem ableitenden Katheter. Es sind eine Vielzahl von Ventilsystemen kommerziell erhältlich, die sich in ihren Spezifikationen, Konstruktionen und möglichen Verstellmechanismen unterscheiden. Außerdem lassen sich s.g. differenzdruckgesteuerte von s.g. flußgesteuerten Ventilen unterscheiden (Drake et al., 1998; Jain et al., 2000; Sainte-Rose et al., 1987). Ein weiteres Kriterium ist ein integrierter Mechanismus zur Antagonisierung des Siphon-Effektes in aufrechter Position, der als zusätzliche Einheit in verschiedenen Shuntsystemen integriert sein kann (Gruber et al., 1984; Meier and Lemcke, 2006). Der ableitende Katheter kann in verschiedene anatomische Kompartimente platziert werden, die eine Resorption bzw. Aufnahme der zugeführten Liquormenge gewährleisten. Erste Wahl ist in der Regel die freie Bauchhöhle; ist diese z.B. aufgrund von Voroperationen und resultierenden Verwachsungen nicht wählbar, ist eine Einlage des distalen Katheters in die obere Hohlvene, den Pleuralraum, die Gallenblase oder den Ureter möglich (Girotti et al., 2009; Hoffman et al., 1983; Maggi et al., 1974; Megison and Benzel, 1988). Da das Ventrikelsystem beim kommunizierenden Hydrocephalus in freier Verbindung steht, ist die Platzierung des ableitenden Ventrikelkatheters prinzipiell an jeder Stelle möglich. Die

typischen Zugänge sind der präkoronare mit Platzierung des Katheters in das ipsilaterale Seitenventrikelvorderhorn, der lateral-parietale mit Platzierung in das ipsilaterale Atrium des Seitenventrikels und der parieto-okzipitale Zugang, über welchen der Katheter vom Hinterhorn über das Corpus bis ins Vorderhorn des Seitenventrikels platziert werden kann. Die Zugänge sind bezüglich der Rate der offenbleibenden Ventrikelkatheter unterschiedlich bewertet worden (Albright et al., 1988; Dickerman et al., 2005). Die tolerierte Abweichung von der idealen Trajektorie, welche noch eine korrekte intraventrikuläre Lage der Katheterspitze erlaubt, ist beim frontalen Zugang am größten (Lind et al., 2008). Insgesamt erlaubt die Ableitung einer Liquorzirkulationsstörung über ein implantiertes Shuntsystem die Behandlung der sonst resultierenden, schädigenden Erhöhung des ICP. Die Nachteile einer solchen Behandlung mit einem mechanischen Implantat bestehen in der Abhängigkeit von dessen Funktionstüchtigkeit und in der unphysiologischen Ableitung in ein nicht Liquorgewohntes, anatomisches Kompartiment. Bekannte mechanische Probleme, welche zur eingeschränkten Funktion eines Shuntsystems und damit bei entsprechender klinischer Symptomatik zur Notwendigkeit einer operativen Revision führen, sind die Okklusion des Ventrikelkatheters z.B. durch eingewachsenes gliales Gewebe oder Plexus, die Okklusion eines Ventils durch Proteinablagerungen, Blutkoagel oder Debris, die Diskonnektion der verbindenden Katheter, im Rahmen des kindlichen Wachstums zu kurz werdende Katheter oder mechanischen Probleme an der distalen Katheterspitze – z.B. Perforation von intraabdominalen Hohlorganen (Ghritlaharey et al., 2007; Mutlu et al., 2015; Thomale et al., 2010). Eine weitere Problematik ist die Abhängigkeit von einem Implantat, welche im Falle einer Infektion desselben, zu einer notwendigen operativen Explantation mit notwendiger folgender Re-Implantation führt (Arnell et al., 2007; Conen et al., 2008). Zudem erlaubt die Größe des Implantats keine Implantation bei sehr kleinen frühgeborenen Kindern mit manifester posthämorrhagischer Liquorzirkulationsstörung und einem Gewicht kleiner als 1500g, da selbst die Größe der kleinsten, für neonatologische Kinder hergestellten Shuntsysteme u.U. von der ausgeprägt dünnen Haut nicht toleriert wird und es zu Perforationen des Implantats oder Liquorfisteln kommen kann. Zudem besteht eine relativ eingeschränkte Indikation zur

Shuntimplantation bei klinischen Zuständen, welche mit einer Erhöhung der Proteinkonzentration des Liquors größer 2g/l einhergehen – z.B. nach Blutungen oder Infektionen –, da diese eher zur Okklusion des Ventils führen können.

Trotz dieser Einschränkungen bleibt festzustellen, dass ein korrekt funktionierender Shunt – unter Inkaufnahme einer entsprechenden notwendigen Revisionsrate über die Lebenszeit des Patienten – die zugrunde liegende Erkrankung suffizient behandelt und damit die kontinuierliche Schädigung der zerebralen Strukturen durch eine fortgesetzte pathologische Erhöhung des intrakraniellen Druckes verhindert.

1.8.2. Nicht-kommunizierende Liquorzirkulationsstörungen

Aufgrund der Tatsache, dass bei ausschließlich nicht-kommunizierenden Liquorzirkulationsstörungen bzw. abgekapselten raumfordernden Liquorkompartimenten die Rückresorption des Liquors in das Blutssystem erhalten ist, ergeben sich – zusätzlich zur therapeutischen Option einer Ableitung durch ein Shuntsystem – weitere therapeutische Möglichkeiten. So kann z.B. die Liquorpassage an der Stelle der Okklusion wiedereröffnet werden, es kann eine alternative Route der Liquorpassage angelegt werden, welche den Ort der Okklusion umgeht, oder es kann das abgekapselte Kompartiment durch Eröffnung seiner Wand an die (funktionierende) Liquorzirkulation angeschlossen werden. Beispiele für die Eröffnung der Liquorpassage sind die endoskopische oder mikrochirurgische Resektion einer okkludierenden Raumforderung z.B. einer Kolloidzyste im anterioren Dach des III. Ventrikels mit Blockade der Liquorübertritts aus den Seitenventrikeln in den III. Ventrikel oder die endoskopische Eröffnung einer okkludierenden Membran bei einfacher Blockade des Foramen Monro. Ein klassisches Beispiel für die Schaffung einer umgehenden Liquorpassage ist die Anlage einer Ventrikulozisternostomie, bei der eine mittig angelegte Öffnung des Bodens des III. Ventrikels zwischen den Corpora mammillaria und dem Recessus infundibularis den Übertritt des Liquors aus dem III. Ventrikel in die interpedikuläre und präpontine Zisterne erlaubt und damit

eine Umgehung einer okklusiven Liquorzirkulationsstörung im Bereich des Aquädukts, des 4. Ventrikels und des Ausstromes aus dem 4. Ventrikel gestattet (Drake, 1993; Jones et al., 1990). Um einen suffizienten Liquorübertritt aus dem Ventrikelsystem in den Subarachnoidalraum zu gewährleisten, ist bei der Anlage einer endoskopischen Ventrikulozisternostomie darauf zu achten, dass auch die Liliquist'sche Membran – eine horizontal von der Vorderfläche des Mittelhirns zum Clivus verlaufende arachnoidale Membran – eröffnet wird (Anik et al., 2011). Eine alternative Möglichkeit der Anlage einer Ventrikulozisternostomie besteht in der endoskopischen Eröffnung der Liquorpassage aus dem III. Ventrikel in die chiasmatische Zisterne durch Perforation der Lamina terminalis (Oertel et al., 2010a). Bei der Behandlung eines präpontin nicht-kommunizierendem Hydrocephalus ist in Analogie zur Ventrikulozisternostomie der Boden des III. Ventrikels als Zugang zur interpedunkulären Zisterne zu eröffnen – im Anschluss muss die präpontine, horizontal verlaufende, okkludierende Membran eröffnet werden, um eine Liquorpassage von infra- nach supratentoriell zu ermöglichen. Einfache intraventrikuläre Arachnoidalzysten und einfache interhemispherielle Zysten in Assoziation mit einer Agenesie des Corpus callosum (Barkovich et al., 2001), die zu einer Ablaufbehinderung des Liquors typischerweise aus den Okzipital- und/oder Temporalhörnern geführt haben, können ebenfalls endoskopisch zum regulär drainierendem Ventrikel eröffnet werden und damit eine kommunizierende Liquorpassage etablieren. Im Unterschied zu den intraventrikulären Arachnoidalzysten kann bei den Arachnoidalzysten des Subarachnoidalraumes – z.B. denen in der Sylvischen Fissur – die Zyste nur im Ausnahmefall und zusätzlich zum Ventrikelsystem hin eröffnet werden – in der Regel werden diese Zysten endoskopisch oder mikrochirurgisch zu den basalen Zisternen eröffnet, um einen Drainagemöglichkeit der Zyste zu etablieren (Levy et al., 2003; Schroeder et al., 1996). Möglich wäre auch eine Ableitung einer solchen Zyste über ein implantiertes Shuntsystem (Germano et al., 2003).

1.8.3. Komplexe Liquorzirkulationsstörungen

Bei komplexen Liquorzirkulationsstörungen bestehen ein oder mehrere abgekapselte Kompartimente des Ventrikelsystems, die v.a. im frühen Kindesalter eine Größenprogredienz zeigen und damit potentiell klinisch symptomatisch werden können. In der Regel besteht zusätzlich zu lokalen Okklusionen der Liquorpassage eine gestörte Rückresorption des Liquors, so dass eine Kombination aus kommunizierender und nicht-kommunizierender Liquorzirkulationsstörung vorliegt. Ein Beispiel für eine solche Situation ist ein isolierter 4. Ventrikel, für welchen theoretisch verschiedene therapeutische Optionen bestehen. Prinzipiell möglich ist die Ableitung über einen subokzipital eingelegten Katheter mit Anschluss an das, das supratentorielle Ventrikelsystem drainierende, Shuntsystem (Garber et al., 2013; Lee et al., 1995). Alternative Optionen sind die mikrochirurgische Eröffnung des isolierten 4. Ventrikels zur Zisterna magna und dem spinalen Subarachnoidalraum ggf. mit Einlage eines offenhaltenden Katheters (Torkildsen-Drainage) über eine subokzipitale Kraniotomie oder der Anschluss des isolierten 4. Ventrikels an das supratentorielle Ventrikelsystem durch Eröffnung der Liquorpassage durch den Aquädukt über einen endoskopischen, supratentoriell-transventrikulären Zugang (endoskopische Aquäduktoplastie mit Stenteinlage) (Armbruster et al., 2012; Cinalli et al., 2006; Harter, 2004).

Eine ähnliche Situation besteht beim multilokulären Hydrozephalus, bei dem eine Vielzahl von Kompartimenten des Ventrikelsystem voneinander isoliert sind und jeweils eine relevante Größenzunahme zeigen können. Aufgrund der Isolation der einzelnen Kompartimente erfasst ein einfaches Shuntsystem nur das Ventrikelkatheter-tragende Kompartiment und erlaubt keine Drainage der übrigen. Obwohl theoretisch die Implantation mehrerer Shuntsysteme oder Ventrikelkatheter möglich ist, ist dies bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten aufgrund der multiplen isolierten Kompartimente nicht praktikabel. Das therapeutische Prinzip ist dementsprechend auch hier die endoskopische oder mikrochirurgische Eröffnung aller Kompartimente – damit Umwandlung einer

nicht-kommunizierenden in eine kommunizierende Liquorzirkulationsstörung – und anschließend die Ableitung über ein einziges Shuntsystem.

1.8.4. Posthämorrhagischer Hydrocephalus des Früh- und Neugeborenen

Die Behandlung des posthämorrhagischen Hydrocephalus beim Früh- und Neugeborenen stellt eine besondere Situation dar. Die Ursache der Liquorzirkulationsstörung besteht in der stattgehabten Blutung in das Ventrikelsystem. Obwohl möglich kommt es in der Regel nicht zu einer akuten nicht-kommunizierenden Liquorzirkulationsstörung. Vielmehr entwickelt sich im Verlaufe von mehreren Tagen eine kommunizierende Liquorzirkulationsstörung. Eine notwendige Behandlung ist zu diesem Zeitpunkt durch das noch regelhaft vorhandene, residuale, intraventrikuläre Hämatom behindert, welches das Platzieren eines intraventrikulären Katheters erschwert bzw. diesen okkludieren kann. Zu diesem Zeitpunkt zeigt der intraventrikuläre Liquor ausgeprägte Veränderungen mit schwärzlicher Verfärbung durch Blutabbauprodukte und deutlicher Erhöhung der Proteinkonzentration im Liquor, welche die Gefahr einer Ventilokklusion bergen. Außerdem manifestiert sich bei einem Teil der betroffenen Kinder eine klinisch relevante Liquorzirkulationsstörung bereits mit einem deutlich geringeren Gewicht als 1500-2000g – ein Mindestgewicht unterhalb dessen es gegenwärtig keine verfügbaren und passenden Implantate gibt. Aus diesen Gründen ist in der Regel zum Zeitpunkt der Manifestation der Liquorzirkulationsstörung eine endgültige operative Versorgung nicht möglich. Die klassische Behandlung in diesem Stadium zielt darauf ab, wiederholte, temporäre Entlastungen des erhöhten intrakraniellen Drucks herbeizuführen, bis sich entweder eine suffiziente eigene Liquorzirkulation erneut etabliert hat oder die Liquorbeschaffenheit und erreichte Größe des Kindes eine endgültige Versorgung mit einem Liquor-ableitenden Shunt erlaubt (Brouwer et al., 2012; Robinson, 2012). Für die erwähnten temporäre Liqueentlastung bestehen mehrere Möglichkeiten – prinzipiell sind wiederholte Punktionen des Ventrikelsystems entweder durch die Fontanelle oder des lumbalen intraspinalen Subarachnoidalraumes möglich, wobei wiederholte Punktionen durch die

Fontanelle zur Schädigung des kortikalen Mantels entlang des Punktionskanals mit der Ausbildung porencephaler Defekte führen können und allenfalls eine Indikation in einer Notfallsituation haben (Whitelaw, 2001b). Eine weitere therapeutische Option stellt die Anlage einer externen ventrikulären Drainage (EVD) zur druck-kontrollierten Entnahme von Liquor dar, die mit einer höheren Revisionsrate verbunden sind (Badhiwala et al., 2015; Collins et al., 2014). Alternativ kommt die Implantation eines Ventrikelkatheters mit angeschlossenem, vollständig subkutan platziertem Reservoir in Frage, über welches – solange notwendig – wiederholt und zuverlässig Liquor entnommen werden kann (Hudgins et al., 1998; McComb et al., 1983). Eine weitere Option ist die Implantation eines s.g. subgalealen Shunts, welcher eine Verbindung vom Ventrikelsystem zu einer großen, subgalealen Tasche herstellt, in welcher vorübergehend eine Resorption des abgeleiteten Liquors stattfinden kann (Perret and Graf, 1977; Wang et al., 2014). Alle diese Maßnahmen stellen eine zeitliche Überbrückung bis zur definitiven Versorgung mit einem Shunt dar.

Während die vorbeschriebenen therapeutischen Maßnahmen die spontane Normalisierung der Liquorzusammensetzung abwarten, gibt es auch Ansätze, die auf eine aktive Säuberung des Ventrikelsystems von Blutbestandteilen abzielen. Durch die Gabe von intraventrikulärem, rekombinantem-tissue Plasminogen Aktivator (rt-PA) in Verbindung mit einer kontinuierlichen Spülung des Ventrikelsystems lässt sich dieses vom intraventrikulären Hämatomkoageln befreien. Ein eventueller Vorteil, dass sich dadurch die Rate an behandlungsbedürftigen posthämorrhagischen Liquorzirkulationsstörungen reduziert, hat sich in randomisierten, kontrollierten Studie nicht bestätigt (Whitelaw et al., 2007; Whitelaw et al., 2003). In der Gruppe der frühgeborenen Kinder, die dieser Behandlung unterzogen worden sind, war die Anzahl der intraventrikulären Nachblutungen deutlich erhöht. Trotz dieser Tatsache zeigte dieselbe Gruppe eine signifikant bessere neurologische Entwicklung zum Zeitpunkt der entwicklungsdiagnostischen Nachuntersuchung im Alter von 2 Jahren (Whitelaw et al., 2010). Diese Beobachtung argumentiert für einen förderlichen Effekt, welcher durch die Entfernung der Masse der intraventrikulären Blutbestandteile erreicht werden kann, wahrscheinlich weil

die potentiell ungünstigen, durch den Abbau des Blutes getriggerten, inflammatorischen Reaktionen vermindert werden (Gram et al., 2014; Gram et al., 2013; Vinukonda et al., 2010).

1.8.5. Wertigkeit konventioneller, mikrochirurgischer und endoskopischer Ansätze

Die am längsten praktizierte Behandlung der Liquorzirkulationsstörungen ist die Ableitung mit einem Shunt. Obwohl diese Methode eine suffiziente Behandlung ermöglicht, ist sie mit einigen inhärenten Nachteilen verbunden. Zusätzlich zu den bereits erwähnten mechanischen und infektions-assoziierten Nachteilen besteht die Problematik einer möglichen, s.g. Über- oder Unterdrainage bei einem implantierten Shuntsystem. Bei einer Unterdrainage persistieren weiterhin klinische oder radiologische Zeichen einer Erhöhung des ICP. Eine Überdrainage kann durch klinische Zeichen – wie orthostatische Kopfschmerzen, Schwindel, vorzeitiger Verschluss der Schädelnähte mit Mikrozephalie oder Hirnnervenstörungen – gekennzeichnet sein, kann aber zunächst klinisch asymptomatisch verlaufen (Albright and Tyler-Kabara, 2001; Antes et al., 2012; Mokri, 2000; Pudenz and Foltz, 1991; Serlo et al., 1989). Bekannte, durch chronische Überdrainage hervorgerufene, radiologische Zeichen sind die Erweiterung des kontralateralen Ventrikels und die Ausbildung von subduralen Hämatomen (Hubballah and Hoffman, 1987; Khan et al., 2013; Zachenhofer et al., 2012). Eine chronische Überdrainagesituation führt in der Regel zu einer Verengung des Ventrikelsystems mit der späteren Ausbildung eines Schlitzventrikelsyndromes (Oi and Matsumoto, 1987; Rekate, 1993, 2004; Serlo et al., 1985; Tschan et al., 2014). Durch das enge Ventrikelsystem, den daraus resultierenden Kontakt der Perforationen des Ventrikelkatheters mit der Ventrikelwand und/oder dem Plexus choroideus und durch die vor allem in aufrechter Position vorhandenen Sogwirkung durch den überdrainierenden Shunt besteht ein Risiko für eine Okklusion des Ventrikelkatheters mit resultierender Shundysfunktion. Weitere relevante klinische und radiologische Zeichen einer chronischen Überdrainage – zusätzlich zu einem schlitzförmig

konfiguriertem Ventrikelsystem und eventuellen klinischen Symptomen – sind ein Zurückbleiben der Kopfumfangsentwicklung mit Entwicklung einer Mikrozephalie, ggf. vorzeitige Fusion der Schädelnähte der Kalotte, im weiteren Verlauf deutliche Zunahme der Kalottendicke und extensive Vergrößerung der pneumatisierten Nasennebenhöhlen – insbesondere der frontalen und ethmoidalen Sinus und im Felsenbein und Mastoid sowie die Ausbildung einer sekundären Chiari Malformation (Faulhauer and Schmitz, 1978; Martinez-Lage et al., 2009; Stellman-Ward et al., 1997).

Im Gegensatz zur Ableitung einer Liquorzirkulationsstörung durch einen Shunt etablieren die beschriebenen endoskopischen oder mikrochirurgischen Verfahren eine alternative Passagemöglichkeit des Liquors, benötigen – bei erhaltener Rückresorptionskapazität – keine Ableitung aus dem intrakraniellen Kompartiment und verzichten damit auf die Implantation eines Ventils sowie des distalen Katheters. Aus diesem Grund können sämtliche mechanische, Implantat-assoziierte infektiöse und die Über-/Unterdrainage-Probleme bei Anwendung dieser Verfahren vermieden werden, welches einen bedeutenden Vorteil gegenüber der Behandlung mit einem Shuntsystem darstellt und diese Verfahren attraktiv macht. Die endoskopischen und mikrochirurgischen Techniken sind auf die Etablierung einer kommunizierenden intrakraniellen Liquorpassage ausgerichtet. In aller Regel werden im Rahmen dieser Eingriffe separierende Membranen eröffnet, welches die potentielle Gefahr eines Wiederverschlusses des angelegten Stomas birgt. Um dies zu verhindern, besteht die Möglichkeit der Einlage eines Stents mit Öffnungen beidseits des Stomas, welcher einem erneuten membranösen Verschluss entgegenwirkt.

Endoskopische und mikrochirurgische Techniken unterscheiden sich relevant im Ausmaß ihrer jeweiligen Invasivität. Während für einen endoskopischen Eingriff eine Bohrlochtrepanation ausreichend ist, bedarf ein intrakranieller mikrochirurgischer Eingriff zumindest einer kleinen Kraniotomie. Gleiches gilt für etwaige transkortikale Zugänge zum Ventrikelsystem, die bei endoskopischen Verfahren deutlich kleiner und damit weniger traumatisierend sind. Da bei intrakraniellen endoskopischen Eingriffen meist mit einem starren Endoskop gearbeitet wird, bedarf es einer exakten Planung der entsprechenden Trajektorie

(Knaus et al., 2009). Ein sich daraus ergebender Nachteil ist die Einschränkung, nur entlang der starren Achse des Endoskops arbeiten zu können. Zusätzlich ist die Auswahl der durch das Endoskop benutzbaren Instrumente ebenso wie die Möglichkeit für bi-manuelles Arbeiten eingeschränkter. Dieses gewährt der mikrochirurgischen Technik den Vorteil, dass die erzielten Stomata ausgedehnter ausfallen können als an gleicher Stelle mit endoskopischer Technik angelegte. Zentrale intrakranielle Strukturen wie etwa der Eingang des Aquädukts oder die basalen Zisternen lassen sich hingegen endoskopisch mit geringer traumatisierendem Aufwand erreichen. Im Vergleich mit der Entwicklung der Ventrikelweite nach Implantation eines liquorableitenden Shunts, wo es in der Regel zu einer deutlichen Abnahme oder Normalisierung der Ventrikelweite kommt, vermindert sich nach Anlage einer endoskopischen Ventriklulostomie die Ventrikelweite weniger deutlich (Larysz et al., 2014; St George et al., 2004). Ob diese Beobachtung mit einem ungünstigen Einfluss auf die neurokognitive Entwicklung der Patienten korreliert ist, ist gegenwärtig unklar und Gegenstand einer randomisierten Studie (Sgouros et al., 2006).

Die dargestellten operativen Verfahren stellen allerdings nicht unbedingt konkurrierende Verfahren, sondern sich ergänzende Optionen dar. In Abhängigkeit von der jeweiligen individuellen Situation und dem jeweiligen ätiologischen Mechanismus für eine Liquorzirkulationsstörung besteht die Indikation für eine ausschließliche Ableitung mit einem Shuntsystem, eine ausschließlich endoskopische (oder mikrochirurgische) Operation zur Wiederherstellung oder Verbesserung der intrakraniellen Liquorpassage oder zu einer Kombination aus beiden Techniken – endoskopische (oder mikrochirurgische) Etablierung eines intrakraniell kommunizierenden Liquorraumes und Ableitung desselben durch möglichst ein einzelnes Shuntsystem.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Zielsetzung und Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Arbeit sind die Untersuchung der Ergebnisse nach Anwendung spezieller, zum Teil neuartiger Operationstechniken bei verschiedenen kindlichen Liquorzirkulationsstörungen. Die strategischen Ziele bei Behandlung von Liquorzirkulationsstörungen bei Kindern sind jeweils die Beseitigung hervorgerufener klinischer Symptome, die Verminderung eines radiologisch darstellbaren, raumfordernden Effektes von lokalen oder generalisierten Liquorakkumulationen und damit die Schaffung von optimalen Bedingungen für das sich entwickelnde zentrale Nervensystem. Dabei muss die durchgeführte Behandlung so komplikationslos wie möglich sein und einen möglichst dauerhaften Erfolg versprechen.

1. Vor dem Hintergrund des verbesserten neurologischen Ergebnisses nach kontinuierlicher Spülung des Ventrikelsystems mit rt-PA bei intraventrikulärer Blutung des Frühgeborenen werden die Ergebnisse nach einmaliger und kurzzeitiger endoskopischer Spülung des Ventrikelsystems und Aspiration des intraventrikulären Hämatoms im Vergleich zu einer eigenen historischen Gruppe evaluiert.

2. Die radiologischen und klinischen Ergebnisse einer endoskopischen Behandlung zur Vereinfachung des ableitenden Shuntsystems werden bei den komplexen Liquorzirkulationsstörungen – isolierter 4. Ventrikel und multilokulärer Hydrocephalus – ausgewertet.

3. Die Implantation eines Stents durch das erzielte Stoma am Boden einer III. Ventrikulozisternostomie – als Maßnahme, um die Persistenz des eröffneten Stomas zu gewährleisten, – wird bei Patienten mit einem erhöhtem Risiko für eine Re-Okklusion des Stomas beobachtet.

4. Die klinischen und radiologischen Ergebnisse einer endoskopischen oder mikrochirurgischen Behandlung der am häufigsten vorkommenden, temporalen Arachnoidalzysten in der Sylvischen Fissur werden ausgewertet.

2.2. Neuroendoskopische Spülung zur Behandlung intraventrikulärer Blutungen und Hydrocephalus bei Neugeborenen

Schulz M, Bühner C, Pohl-Schickinger A, Haberl H, Thomale UW.
Neuroendoscopic lavage for the treatment of intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in neonates.
Journal of Neurosurgery Pediatrics, June 2014 Jun; 626-35, 13(6)
<http://dx.doi.org/10.3171/2014.2.PEDS13397>

Die vorliegende Publikation vergleicht die Ergebnisse zweier Gruppen früh- oder neugeborener Kinder mit posthämorrhagischer Liquorzirkulationsstörung. Die Gruppen sind bezüglich grundlegender demographischer Daten – medianes Alter bei Geburt, medianes Geburtsgewicht, medianes Alter und Gewicht zum Zeitpunkt, Kriterien für eine Indikation zur operativen Behandlung – gleich. Die endoskopische Gruppe (August 2010 bis Dezember 2012, n=19) wurde bei manifester posthämorrhagischer Liquorzirkulationsstörung mittels endoskopischer Spülung des Ventrikelsystems, Aspiration des intraventrikulären Hämatoms und Implantation eines Ventrikelkatheters mit subkutanem Rickham-Reservoir behandelt. Die konventionelle Vergleichsgruppe (März 2008 bis Juli 2010, n=10) erhielt als erste operative Maßnahme nur die Implantation eines Ventrikelkatheters mit Rickham-Reservoir. Die sich anschließende Behandlung war identisch bezüglich der Indikationen für notwendige Punktionen des Rickham-Reservoirs und für eine ggf. notwendige Shuntimplantation.

Evaluierte Ergebnisse betrafen die Komplikationen der primären Operation, die radiologischen Ventrikeldimensionen im Ultraschall eine Woche nach primärer Intervention, Anzahl der notwendigen Punktionen vor einer etwaigen Shuntimplantation, die Rate der shuntpflichtigen Kinder sowie die Komplikationen im Falle einer Shuntanlage.

Die retrospektive Auswertung ergab keine relevanten Komplikationen in beiden Behandlungsgruppen, insbesondere keine erneuten intraventrikulären Blutungen in der Gruppe der endoskopisch mit Spülung behandelten Kinder. Es zeigt sich sowohl eine niedrigere mediane Rate notwendiger Punktionen des Reservoirs (2 vs. 9, $p < 0.01$) als auch eine signifikant niedrigere Shuntrate in der endoskopischen

Gruppe (58% vs. 100%, $p < 0.05$). Bezüglich der postoperativen Ventrikelweite wurde eine signifikante Verminderung zweier Indizes festgestellt (AHW – anterior horn width, TOD – thalamo-occipital distance). Im weiteren Verlauf der Beobachtung war die mediane Anzahl der notwendigen operativen Revisionen pro Patient in der Gruppe der endoskopischen Kinder geringer (2,0 vs. 3,5; $p = 0.08$). Die Rate der im Beobachtungszeitraum aufgetretenen Infektionen (4.3% vs. 11.6%; $p < 0.05$) und die folgende Entwicklung eines multilokulären Hydrocephalus (0 vs. 4 Kinder; $p < 0.01$) war signifikant geringer in der mit endoskopischer Spülung behandelten Gruppe.

Als Schlussfolgerung aus den o.g. Beobachtungen konnte festgestellt werden, dass das Verfahren mit endoskopischer Spülung als primärer Eingriff eine gut-tolerierte operative Technik darstellt, welche in der Lage ist, Blutabbauprodukte und residuales intraventrikuläres Hämatom aus dem Ventrikelsystem neugeborener Kinder zu entfernen. Im Vergleich zu einer eigenen historischen Kontrollgruppe erreichte diese Technik eine signifikant niedrigere Rate notwendiger späterer Shuntimplantationen und eine niedrigere Komplikationsrate. Die vorgestellten Daten stellen die erste Publikation über eine größere, mit einer endoskopischen Spülung behandelte Patientenkohorte im Früh- oder Neugeborenenalter dar.

2.3. Navigierte endoskopische Behandlung des multilokulären Hydrocephalus bei Kindern

Schulz M, Bohner G, Knaus H, Haberl H, Thomale UW.
Navigated endoscopic surgery for multiloculated hydrocephalus in children.
Journal of Neurosurgery Pediatrics, May 2010, 434-42, 5(5)
<http://dx.doi.org/10.3171/2010.1.PEDS09359>

Diese Publikation widmet sich der Behandlung der komplexen Liquorzirkulationsstörung des multilokulären Hydrocephalus bei Kindern. Aufgrund der deutlich veränderten Anatomie und der Schwierigkeit, sich anhand von deutlich veränderten Landmarken zu orientieren, wurde intraoperative Navigation eingesetzt. Das Ziel der jeweiligen operativen Eingriffe war die Etablierung einer Kommunikation zwischen den vormals isolierten zystischen Kompartimenten und deren Ableitung ggf. durch mehrere Ventrikelkatheter über ein einziges Shuntsystem.

Es wurde eine Gruppe von 16 Kindern mit einem durchschnittlichen Alter von 16.1 ± 23.3 Monaten zum Zeitpunkt des ersten navigierten endoskopischen Eingriffs über 19.4 ± 13.3 Monate bezüglich der Anzahl der notwendigen vorangegangenen und späteren Operationen, Anzahl der drainierten Kompartimente, Anzahl der notwendigen Ventrikelkatheter, der postoperativen Komplikationen und der radiologischer Ergebnisse beobachtet.

In der Gruppe der beobachteten Kinder waren insgesamt 91 Operationen notwendig, davon 29 navigierte endoskopische Eingriffe. Für 56% der Kinder war der navigierte endoskopische Eingriffe der letzte Eingriff im Beobachtungszeitraum, bei 19 % der Kinder war ein weiterer operativer Eingriff notwendig, bei 25% der Kinder waren zwei weitere Eingriffe im Anschluss notwendig. Im Durchschnitt konnten 3.6 ± 1.7 isolierte Kompartimente drainiert werden, bei 21 navigierten endoskopischen Operationen musste nur ein Ventrikelkatheter implantiert werden, bei 8 Operationen war die Implantation von zwei Ventrikelkathetern zur Drainage der eröffneten Kompartimente

notwendig. Radiologisch wurde eine regelrechte Drainage aller eröffneten und mit Katheter erreichten Kompartimente im MRT nach 3 Monaten für alle Kinder dokumentiert.

Die erzielten Ergebnisse unterstreichen die Effektivität des gewählten Therapieverfahrens bei der Behandlung des multilokulären Hydrocephalus. Aufgrund der Komplexität und immanenten Dynamik der Erkrankung besteht die Notwendigkeit für eine engmaschige klinische und radiologische Beobachtung, da operative Revisionen auch im weiteren Verlauf notwendig werden können.

2.4. Endoskopische Behandlung des isolierten 4. Ventrikels: klinische und radiologische Ergebnisse

Schulz M, Goelz L, Spors B, Haberl H, Thomale UW.
Endoscopic treatment of isolated fourth ventricle: clinical and radiological outcome.
Neurosurgery, April 2012, 847-58, 70(4)
<http://dx.doi.org/10.1227/NEU.0b013e318236717f>

Ein isolierter 4. Ventrikel stellt eine komplexe Form der Liquorzirkulationsstörung dar, für welchen verschiedene therapeutische Optionen beschrieben worden sind. Im Rahmen dieser Publikation wurden die Ergebnisse nach endoskopischer – entweder transaquäduktales oder transzisternales – Platzierung eines Stents in den isolierten 4. Ventrikel und Anschluss an ein Shuntsystem ausgewertet.

Es wurde eine Gruppe von 19 Kindern mit einem medianen Alter von 17.5 Monaten, bei welchen insgesamt 22 endoskopische Interventionen durchgeführt wurden, bezüglich operativer Komplikationen, radiologischer und klinischer Parameter mit einem durchschnittlichen Follow-up von 26.9 ± 18.2 Monaten beobachtet.

In der beobachteten Gruppe zeigten 27.3% der Kinder eine komplette Rückbildung der zuvor bestehenden klinischen Symptome, bei den übrigen 68.3% der Kinder zeigte sich eine partielle Rückbildung; dabei bildeten sich akute Symptome mit weniger als 4 Wochen Dauer vollständig zurück, länger bestehende Symptome teilweise. Das Volumen des 4. Ventrikels war postoperativ signifikant kleiner (44.2 ± 24.8 ml vs. 23.1 ± 21.9 ml; $p < 0.01$), die Weite der präpontinen Zisterne (0.3 ± 0.2 cm vs. 0.5 ± 0.3 cm; $p < 0.01$) ebenso wie der anterior-posterior (AP) Durchmesser der Pons signifikant vergrößert (0.9 ± 0.3 cm vs. 1.2 ± 0.3 cm, $p < 0.01$). Bei zwei Kindern wurden kurzfristig aufgetretene Komplikationen (eine Katheterfehllage, ein subdurales Hygrom) beobachtet; bei drei Kindern traten

spätere Komplikationen auf (darunter zwei Retraktionen des Stents aus der angelegten Öffnung aufgrund des erwarteten Kopfwachstums).

Die o.g. Ergebnisse zeigten, dass die untersuchte operative Technik eine sichere und effiziente Behandlungsoption darstellt, welche in der Lage ist, akute Symptome eines isolierten 4. Ventrikels zu beseitigen und ebenso chronische, assoziierte Symptome zu verbessern. Die klinische Verbesserung geht einher mit einer signifikanten und anhaltenden Verminderung der Größe des 4. Ventrikels und seiner raumfordernden Wirkung auf umgebende zerebrale Strukturen.

2.5. Endoskopische Ventrikulostomie mit Einlage eines Stents – Indikation und Ergebnisse

Schulz M, Spors B, Thomale UW.
Stented endoscopic third ventriculostomy-indications and results.
Childs Nervous System, September 2015, 1499-507, 31(9)
<http://dx.doi.org/10.1007/s00381-015-2787-2>

Bei Kindern mit nicht-kommunizierender Liquorzirkulationsstörung, bei denen aufgrund der spezifischen Anatomie des Bodens des III. Ventrikels oder der klinischen Vorgeschichte ein erhöhtes Risiko für einen Verschluss des angelegten Stomas besteht, kann zur Sicherung des Stomas ein überbrückender Stent eingelegt werden, welcher das Stoma offenhält.

Es wurde eine Patientengruppe (n=9) mit einem medianen Alter von 12 Jahre und 9 Monaten mittels endoskopischer III. Ventrikulostomie mit Einlage eines Stents behandelt und bezüglich der klinischen und radiologischen Parameter im Verlauf – prä- und postoperative Symptome, operative Komplikationen und prä- und postoperative Ventrikelweite im MRT (FOHR – fronto-occipital horn ratio, FOHWR – fronto-occipital horn width ratio) – beobachtet. Alle untersuchten Kinder hatten eine Okklusion der Liquorpassage im Niveau des Aquädukts. Die Indikation zur mit Stent gesicherten Ventrikulostomie bestand in 7 von 9 Patienten in einer tumorösen Infiltration des Bodens des III. Ventrikels, bei einem Patienten in seinem jungen Alter von 1 Monat und bei einem weiteren Patienten aufgrund des Re-Verschlusses einer angelegten III. Ventrikulostomie.

Die postoperativen radiologischen Untersuchungen demonstrierten bei allen Patienten die korrekte Platzierung des eingebrachten Stents; die jeweiligen Indizes für die radiologischen Ventrikelweite waren postoperativ vermindert, wobei der FOHWR nach einer Beobachtung von 17 Monaten eine signifikante Abnahme von 0.31 auf 0.21 ($p < 0.05$) zeigte. Komplette Rückbildung oder Verbesserung der präoperativ bestehenden klinischen Symptome konnte bei 88,9% der Patienten erreicht werden; bei einem Patienten (11,1%) kam es zu

keiner klinischen Besserung. Dieser initial 1 Monat alte Patient wurde nach 3 Monaten endoskopisch re-operiert, wobei sich das Stoma im Boden des III. Ventrikels offen darstellte, sich aber neue arachnoidale Membranen um die vorherige Position des Katheters als neues okklusives Hindernis gebildet hatten. Trotz nochmaliger Eröffnung dieser Membranen mußte später bei klinischer Progredienz ein Shunt implantiert werden.

Die erzielten Ergebnisse bei den älteren Kindern der Patientengruppe demonstrierten die Effektivität einer mit einem Stent gesicherten endoskopischen III. Ventrikulozisternostomie bezüglich ihres Potentials, eine okklusive Liquorzirkulationsstörung, welche ohne Stent ein hohes Risiko für die Re-Oklusion eines angelegten Stomas hätte, zu behandeln und dabei klinische Symptome und radiologische Zeichen der Liquorzirkulationsstörung zu bessern. Die vorgestellten Daten sind damit die ersten veröffentlichten Daten bezüglich dieser vorgestellten Behandlungsmethode.

2.6. Endoskopische und mikrochirurgische Behandlung von Arachnoidalzysten der Sylvischen Fissur – klinische und radiologische Ergebnisse

Schulz M, Kimura T, Akiyama O, Shimoji K, Spors B, Miyajima M, Thomale UW. Endoscopic and Microsurgical Treatment of Sylvian Fissure Arachnoid Cysts- Clinical and Radiological Outcome. World Neurosurgery, August 2015, 327-36, 84(2) <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2015.03.026>

Obwohl intrakranielle Arachnoidalzysten im Bereich der Sylvischen Fissur im Kindesalter eine relativ häufig diagnostizierte Auffälligkeit ist, wird die Indikation zur Behandlung – außer bei rupturierten Zysten, die von einem raumfordernden Hygrom oder Hämatom begleitet sind – kontrovers diskutiert. Dies ist zum Teil der Unklarheit über das adäquate operative Vorgehen und ebenso den publizierten, relevanten Komplikations- bzw. Reoperationsraten geschuldet.

Aus diesem Grund wurde eine eigene kindliche Patientenkohorte mit einem medianen Alter von 7 Jahren und 10 Monate, bei denen 20 endoskopische und 4 mikrochirurgische Fensterungen der medialen Zystenwand durchgeführt wurden, bezüglich der Entwicklung der klinischen Symptome und der radiologischen Parameter nach operativer Behandlung beobachtet. Wenn möglich wurde als erste therapeutische Option eine endoskopische Fensterung der medialen Zystenwand vor einer mikrochirurgischen Fensterung gewählt.

Sämtliche akute klinische Symptome waren nach Zystenfensterung komplett rückläufig; chronische Symptome (bis auf Makrozephalie) bei einer medianen klinischen Beobachtung von 24 Monaten zum Teil gebessert. Kopfschmerzen waren in 75% der Kinder vollständig behandelt oder gebessert, persistierten bei 25%. Sowohl das Volumen der Arachnoidalzysten als auch das kombinierte Volumen von Arachnoidalzysten mit eventuell vorhandenem subduralem Hygrom waren nach operativer Behandlung signifikant vermindert – von 83.5ml (21-509ml) auf 45.5ml (8.4-261ml) nach 3 Monaten und auf 29.0ml (0-266ml) nach 15 Monaten bzw. von 108ml (21-509ml) auf 79.5ml (8.4-329ml) nach 3 Monaten und auf 32.0ml (0-266) nach 15 Monaten (für alle $p < 0.01$). Gleiches traf für die

Untergruppe der Kinder (n=8) zu, welche initial eine rupturierte Arachnoidalzyste mit begleitenden subduralem Hygrom oder Hämatom hatten – von 95.0ml (29-201ml) auf 70ml (35-210ml) nach 2 Monaten und auf 51ml (25-87ml) nach 11 Monaten ($p<0.05$). Bei zwei Kindern (8.3 %) waren erneute Operationen notwendig – eine mikrochirurgische Fensterung nach endoskopischer Fensterung und eine Implantation eines Shunts bei neuauftretender deutlicher Zunahme der Ventrikelweite im postoperativen Verlauf.

Die vorliegenden Daten unterstreichen die Effektivität des gewählten therapeutischen Ansatzes bei einer mit vorwiegend endoskopischer Technik behandelten Gruppe von Kindern mit Arachnoidalzysten der Sylvischen Fissur – auch der Untergruppe der rupturierten Zysten, welche von einem subduralen Hygrom oder Hämatom begleitet sind. Bei Anwendung dieser Technik ist sowohl eine radiologisch dokumentierbare Verkleinerung der Zyste als auch eine Verbesserung der assoziierten klinischen Symptome bei geringer Komplikations- und Re-Operationsrate zu erwarten.

3. Diskussion

Die Inzidenz einer behandlungsbedürftigen Liquorzirkulationsstörung aller Ursachen liegt etwa bei 5,5 pro 100 000 Menschen der Gesamtbevölkerung (Wu et al., 2007). Die Behandlung eines Kindes mit einer Störung der Liquorzirkulation erfordert nicht nur eine regelmäßige Betreuung in der Kindheit, sondern auch im späteren Leben. Obwohl gegenwärtige Behandlungsoptionen eine suffiziente Kontrolle der anderweitig auftretenden pathologischen Erhöhung des ICP mit dessen negativen, z.T. auch lebensbedrohlichen, Folgen erlauben, kommt dies zum Preis lebenslanger Überwachung der Funktionsfähigkeit der gewählten Form der Liquorableitung und der Notwendigkeit eventueller operativer Revisionen. Die Behandlung der Liquorzirkulationsstörung ermöglicht dabei nicht die Reversibilität derjenigen Symptome, die mit der jeweiligen Grunderkrankung in Verbindung stehen. Dies trifft für alle Formen der Liquorzirkulationsstörungen zu, die zusätzlich oder sekundär zu einer kongenitalen oder erworbenen Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) auftreten – z.B. Hydrocephalus in Assoziation mit Dandy-Walker-Malformation, in Assoziation mit Agenesie des Corpus callosum und in Assoziation mit offenen dysraphischen Fehlbildung oder sekundärer Hydrocephalus nach intraventrikulärer Blutung oder Infektion. Die Tatsache, dass es sich bei allen Formen der Liquorzirkulationsstörung um eine lebenslang bestehende Erkrankung handelt, die – von Einzelfall zu Einzelfall variierend kurz- oder längerfristig – kontrolliert werden kann, bedeutet für die betroffenen Patienten und Eltern eine erhebliche psychische, physische und organisatorische Belastung (Kulkarni and Shams, 2007; Smith et al., 2015a, b; Tilford et al., 2009). Obwohl der individuelle Verlauf variiert, müssen Betroffene, bei denen die Erkrankung sich im Kindesalter manifestiert, davon ausgehen, dass eine nicht unerhebliche Wahrscheinlichkeit besteht, dass die gewählte Form der Liquorableitung im Laufe des Lebens revidiert werden muss. Dabei ist die Wahrscheinlichkeit einer notwendigen Revision abhängig vom Alter bei Erstbehandlung und von der Komplexität der bestehenden Art der Liquorzirkulationsstörung – je komplexer, desto wahrscheinlicher werden operative Revisionen notwendig (Lam et al., 2014; Riva-Cambrin et al., 2015; Tuli

et al., 2000). Die Auswertung eigener Patienten, welche mit einem Shuntsystem behandelt worden sind, zeigte einen Anteil von nicht revidierten Shuntsystemen von 74,6% nach 12 Monaten und von 65,7% nach 24 Monaten in einer kindlichen Patientenkohorte mit einem durchschnittlichen Alter von 6,5 Jahren (Thomale et al., 2013). Für Kleinkinder mit einem Implantationsalter von weniger als 12 Monaten (Durchschnittsalter 4,1 Monate) waren die jeweiligen Raten 69% nach 12 Monaten und 61% nach 24 Monaten (Gebert et al.). Für Erwachsene sind die jeweiligen Anteile an revisionsfreien Shuntsystem besser – 79% nach 12 Monaten und 73% nach 60 Monaten (Korinek et al., 2011; Reddy et al., 2014; Wu et al., 2007). Dabei zeigte sich auch ein Unterschied im Überleben eines Shuntsystems in Abhängigkeit von der Ätiologie der Liquorzirkulationsstörung, wobei bei kommunizierendem Hydrocephalus ein signifikant besseres Shuntüberleben festgestellt wurde als bei nicht-kommunizierendem Hydrocephalus, Spina bifida und anderen kongenitalen Formen (Notarianni et al., 2009; Shah et al., 2008; Wu et al., 2007).

Die Tatsachen, dass betroffene Kinder häufig eine zugrunde liegende ursächliche oder assoziierte Erkrankung haben und dass mit gewisser Wahrscheinlichkeit im Laufe des Lebens operative Revisionen notwendig werden, bedingen die beträchtlichen Kosten, die mit den entsprechenden Behandlungen einhergehen. Nach australischen Daten kostet die Behandlung des kindlichen Hydrocephalus im Durchschnitt 13 900 Australische Dollar (AU\$) bei einer primären Shuntimplantation und 14 200 AU\$ bei primärer Behandlung mittels ETV, im Falle einer Shuntrevision werden im Schnitt 9 800 AU\$ benötigt. Von Bedeutung ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung, dass im selben Kollektiv 40% der Gesamtkosten der Behandlung des kindlichen Hydrocephalus für die Behandlung von Shuntinfektionen verwendet werden musste, was durchschnittlichen Kosten von 83 600 AU\$ pro stationärer Aufnahme bei diesen Fällen entsprach (Pham et al., 2013). In den USA sind die durchschnittlichen Kosten deutlich höher und werden mit 49 300 US Dollar (US\$) für eine primäre Shuntimplantation beim kindlichen Hydrocephalus angegeben (Lam et al., 2014). Auch in Berechnungen für Deutschland sind die erheblichen Behandlungskosten für eine Shuntinfektion im Kindesalter publiziert, diese werden mit 17 300 US\$ angegeben – dies sind

allerdings Daten vor der Einführung des DRG-Systems (Eymann et al., 2008). Eine optimale Behandlung einer Liquorzirkulationsstörung würde dementsprechend in einer Intervention bestehen, welche so langfristig wie möglich eine Liquorzirkulation unter normalen intrakraniellen Druckbedingungen ohne Gefährdung des Patienten etabliert, damit zuverlässig die assoziierten Symptome beseitigt und welche das mit operativen Eingriffen verbundene Infektionsrisiko vermindert und sowohl die persönliche Belastung für Betroffene und Angehörige als auch die Belastungen für das solidarisch finanzierte Gesundheitssystem minimiert. Die in dieser kumulativen Arbeit vorgestellten Ergebnisse spezifischer operativer Methoden beim kindlichen Hydrocephalus folgen allesamt diesen Zielen.

3.1. Posthämorrhagische Liquorzirkulationsstörung des Neugeborenen

Früh- und neugeborene Kinder bilden die jüngste Gruppe von mit Liquorzirkulationsstörungen betroffenen Patienten. Ausgangspunkt der posthämorrhagischen Liquorzirkulationsstörung stellt bei diesen Kindern in der Regel eine intraventrikuläre Blutung (intraventricular hemorrhage – IVH) dar, wobei das Ausmaß der Blutung die Wahrscheinlichkeit, eine behandlungsbedürftige Liquorzirkulationsstörung zu entwickeln, bestimmt. Obwohl die Mortalität bei Frühgeborenen über die Jahre abgenommen hat, sind gegenwärtig etwa 5.7-7% aller Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht (very low birth weight –VLBW) von weniger als 1500 g bzw. mit einem Gestationsalter von weniger als 30 Wochen von einer ausgeprägter IVH (Grad III oder Grad IV/PVHI) betroffen. Dabei nimmt das Risiko einer Grad IV/PVHI- gegenüber einer Grad III-Blutung mit abnehmenden Gestationsalter zu (Sarkar et al., 2009). Auf der Grundlage, dass die intraventrikuläre Blutung der auslösende Faktor für den angestoßenen pathophysiologischen Prozess ist, ist der in der DRIFT-Studienserie (drainage, irrigation and antifibrinolytic therapy) gewählte Ansatz, das intraventrikuläre Hämatom zu entfernen, folgerichtig (Whitelaw et al., 2007; Whitelaw et al., 2003). Trotz der, in der randomisierten, kontrollierten Studie, beobachteten erheblichen Nachblutungsrate von 34% in

der mit intraventrikulärem rt-PA behandeltem Gruppe zeigt die so behandelte Gruppe im Alter von 2 Jahren ein im Vergleich zur Kontrollgruppe verbessertes neurologisches Outcome mit reduzierten Raten an schweren kongitiven Beeinträchtigungen und schweren Behinderungen (Whitelaw et al., 2010). Im Kontrast zu der publizierten Methode, das Ventrikelsystem über mehrere Tage zu spülen und von Hämatomanteilen zu befreien, benötigt die publizierte endoskopische Spülung des Ventrikelsystems nur eine einmalige, im Vergleich kurze, Operation (Cavalheiro et al., 2007). Als weiterer Vorteil ist die direkte Inspektionsmöglichkeit des Ventrikelsystems zu werten, die eine unmittelbare Kontrolle des erzielten Ergebnisses erlaubt und ebenfalls die Möglichkeit zur aktiven Blutstillung im Falle von auftretenden Blutungen eröffnet. In Konsequenz dieser Tatsache sind keine erneuten intraventrikulären Blutungen in der mit endoskopischer Spülung und Aspiration des intraventrikulären Hämatomanteils behandelten eigenen Patientengruppe beobachtet worden. Ebenso erlaubt die Beobachtung, dass keine weiteren operationsbedingten Komplikationen aufgetreten sind, die grundlegende Feststellung, dass die endoskopische Spülung auch bei dem sehr jungen Patientenkollektiv eine durchführbare und gut tolerierte operative Technik darstellt.

Um die Wertigkeit dieser neuartigen Methode einzuschätzen, wurde im Rahmen der Studie ein Vergleich mit einer bezüglich der demographischen Charakteristika gleichen historischen Kontrollgruppe durchgeführt. Für beide Gruppen waren gleiche Kriterien für primäre Intervention zur Etablierung einer Punktionsmöglichkeit – entweder als solitäre Maßnahme oder zusätzlich im Rahmen einer endoskopischen Spülung, für notwendige Punktionen und für ggf. Implantation eines VP-Shunts – angewendet worden. Dabei zeigten sich einige relevante Unterschiede. So war im Vergleich dieser beiden Gruppen die Anzahl der notwendigen Punktionen zur entlastenden Entnahme von Liquor signifikant größer in der konventionellen Gruppe, die Anzahl der notwendigen Shuntimplantationen mit 58% gegenüber 100% signifikant geringer in der endoskopischen Gruppe. Es ist bekannt, dass nicht bei allen Kindern, bei denen eine vorübergehende entlastende Liquorentnahme durchgeführt werden muss, zwangsläufig ein Shuntimplantation notwendig wird. Die in der Literatur

publizierten Angaben zur Shuntrate nach Initiierung einer temporären Liquorentlastung variieren zwischen 38 bis 95% (Chittiboina et al., 2013; Limbrick et al., 2010; Nagy et al., 2013; Wellons et al., 2009; Whitelaw et al., 2007). Die jeweiligen Raten sind dabei wegen Inkohärenz der Gruppencharakteristika, unterschiedlichen angewandten Methoden zu temporären Liquorentlastung, unterschiedlichen Behandlungsalgorithmen und unterschiedlichen Kriterien zur Implantation eines Shunts nur schwer vergleichbar. Der signifikante Unterschied in der Shuntrate zwischen den beiden eigenen Gruppen – bei gleichen sonstigen Bedingungen – erlaubt die Schlussfolgerung, dass die endoskopische Spülung die Notwendigkeit für eine spätere Shuntimplantation in unserem Behandlungsszenario vermindert hat. Eine weitere Beobachtung der Studie war, dass die Anzahl der notwendigen Operationen innerhalb des Beobachtungszeitraumes mit 2 pro Patient in der endoskopischen Gruppe gegenüber 3,5 pro Patient in der konventionellen Gruppe im Trend geringer war. Dies ist insbesondere in Hinblick auf die Fragilität des Patientenkollektivs mit generell erhöhtem Behandlungsrisiko und der ungeklärten Frage der Unbedenklichkeit von Vollnarkosen innerhalb des ersten Lebensjahres (DiMaggio et al., 2011; Flick et al., 2011) als auch im Blick auf die bekannte erhöhte Rate notwendiger Shuntrevisionen bei Kindern mit posthämorrhagischen Hydrocephalus im Vergleich zu anderen Hydrocephalusformen von Bedeutung (Simon et al., 2012). Die Rate der aufgetretenen Infektionen war in der endoskopischen Gruppe signifikant vermindert. Eine mögliche Erklärung hierfür war die ebenfalls signifikant niedrigere, notwendige Anzahl von Punctionen des eingebauten Reservoirs, welche jeweils ein gewisses Infektionsrisiko birgt. Dies ist insbesondere im Blick auf den nachteiligen Effekt von intrakraniellen Infektionen bezüglich der neurologischen Entwicklung wie auch auf die erheblichen Kosten der Behandlung bedeutsam. In Konsequenz der niedrigeren Infektionsrate ergab sich ebenfalls eine signifikant niedrigere Rate des Auftretens von multilokulärem Hydrocephalus, eine komplexe Liquorzirkulationsstörung, für deren Behandlung in der Regel mehrfache Operationen notwendig sind, wie in der entsprechenden eigenen Publikation ausgeführt wird.

Die in den DRIFT-Studien nachgewiesene Verbesserung des neurologischen Outcomes konnten in der eigenen Serie noch nicht untersucht werden, da die notwendige Länge der Beobachtungszeit nicht erreicht wurde, nach der die verwendete entwicklungsneurologische Testung durchgeführt werden kann. Die eigenen Ergebnisse belegen jedoch die Effektivität des neuen Behandlungskonzeptes vor allem im Vergleich zum zuvor angewendeten Behandlungsalgorithmus. Gegenwärtig werden Anstrengungen unternommen, die Wertigkeit des hier erstmals an einer größeren Patientengruppe durchgeführten Behandlungskonzeptes der endoskopischen Lavage im Vergleich zur konventionellen Behandlung unter Beteiligung mehrerer neurochirurgischer Kliniken fortgeführt zu evaluieren.

3.2. Multilokulärer Hydrozephalus, isolierter 4. Ventrikel und gestentete endoskopische III Ventrikulozisternostomie (sETV)

Sowohl multilokulärer Hydrozephalus als auch ein isolierter 4. Ventrikel stellen komplexe Liquorzirkulationsstörungen dar, die voneinander getrennt aber auch in Kombination vorkommen können. Ein isolierter 4. Ventrikel ist ein isoliertes ventrikuläres Kompartiment, welches durch die Passagebehinderung des Liquors zu einem nicht-kommunizierenden Hydrozephalus führt. Beim multilokulären Hydrozephalus bestehen in der Regel Okklusionen an mehreren Stellen des Ventrikelsystem durch verschiedene isolierte Kompartimente im Bereich der Seitenventrikel, des III. Ventrikels oder des 4. Ventrikels. Die pathophysiologischen Hintergründe für die Entwicklung sowohl eines multilokulären Hydrozephalus als auch eines isolierten 4. Ventrikels sind größtenteils identisch und bestehen in vorangegangenen intraventrikulären Blutungen oder Infektionen. Für die Entwicklung eines isolierten 4. Ventrikels wurde zudem eine chronische Überdrainage des supratentoriellen Ventrikelsystem beschrieben (Oi and Matsumoto, 1986).

Die gewählte Methode der endoskopischen Behandlung des isolierten 4. Ventrikels über einen supratentoriellen Zugang erwies sich als effektive

Behandlungsoption. Die präoperativ bestehenden, akuten klinischen Symptome waren bei allen Patienten vollständig rückläufig – die länger bestehenden Symptome teilweise. Aufgrund der jeweiligen Ätiologie des isolierten 4. Ventrikels mit vorangegangener Infektion oder Blutung zeigt ein Teil der Kinder eine Reihe von chronischen Symptomen, wie z.B. Entwicklungsverzögerung, Augenbewegungsstörungen oder Krampfanfälle, welche durch die zusätzliche Entwicklung eines isolierten 4. Ventrikels verstärkt werden können, die aber bei erfolgreicher Behandlung nicht zwangsläufig rückläufig sind. Radiologisch zeigte die transaquäduktale oder transzisternale Behandlung eine signifikante Verminderung des Volumen des 4. Ventrikels, sowohl nach 3 Monaten als auch im Langzeitverlauf nach 2 Jahren, ebenso verminderte sich die raumfordernde Wirkung auf den Hirnstamm mit Vergrößerung des pontinen AP-Durchmessers und der Weite der präpontinen Zisterne. Die Wertigkeit der beschriebenen endoskopischen Behandlungsoption ergibt sich im Vergleich zu den Alternativen. Die Möglichkeit einer mikrochirurgischen Behandlung mit Öffnung des 4. Ventrikels zur Zisterna magna bzw. zum spinalen Subarachnoidalraum bedarf eines größeren operativen Zugangs, hier besteht zudem die Gefahr eines Wiederverschlusses der erzielten Öffnung. Die andere Option ist die Einlage eines Katheters durch die Kleinhirnhemisphäre mit der Spitze in den 4. Ventrikel, welche mit einer erheblichen Komplikationsrate von bis zu 40% assoziiert ist (Garber et al., 2013; Lee et al., 1995). In der eigenen Serie wurde ein fehlplatzierte Katheter (4.5%) beobachtet. Dies ist eine – vor allem in Vergleich zu den publizierten 8.5 bis 36% fehlplatzierten, regulären supratentoriellen Ventrikelkathetern – akzeptable Rate (Lind et al., 2009; Wan et al.). Ausgewertet wurde die relative Retraktion des Katheters aus dem 4. Ventrikel bedingt durch das Wachstum des Kopfes; hierfür ergab sich eine statistisch signifikante, inverse Korrelation zwischen Alter bei Insertion des Katheters und dem Ausmaß der relativen Retraktion. In Konsequenz dieser Beobachtung ergab sich die seither angewandte Strategie, die maximal mögliche Länge für eine komplett-intraventrikuläre Lage anhand der präoperativen MRT zu bestimmen und diese in den 4. Ventrikel einzulegen. Insgesamt stellt die eigene Studie die erste Studie dar, in der eine relativ große, pädiatrische Patientengruppe mit endoskopischer transaquäduktalem oder transzisternalem Anschluss eines isolierten 4. Ventrikels

unter Einlage eines Stents bezüglich radiologischer und klinischer Parameter ausgewertet wurde, wobei auch erstmalig konkrete Volumenveränderung des 4. Ventrikels durch die Behandlung beschrieben wurde.

In Analogie zur Behandlungsstrategie beim isolierten 4. Ventrikel wurde auch beim multilokulären Hydrocephalus ein endoskopischer Ansatz gewählt. Hier besteht – eventuell zusätzlich zu einem isolierten 4. Ventrikel – eine Kompartimentierung des supratentoriellen Ventrikelsystems. Aufgrund der veränderten Anatomie, welche die intraoperative Orientierung anhand anatomischer Landmarken erschwert, wurde bei allen Kindern intraoperative Neuronavigation verwendet. Diese Maßnahme verbesserte die Orientierung und erlaubte – zusätzlich zur direkten Visualisation durch das Endoskop – die bessere Kontrolle des erreichten Operationszieles anhand der navigierten Positionsbestimmung. Auch bei diesem Vorgehen wurden die angelegten Öffnungen durch einen eingelegten Katheter vor einer Re-Okklusion gesichert. Multiple Öffnungen entlang des Katheters ermöglichten dabei die Drainage aller erreichten Kompartimente, wobei ein einzelner Katheter mehrere Kompartimente drainieren konnte. Diese Tatsache bedingt die Notwendigkeit einer minutiösen präoperativen Planung der entsprechenden Trajektorien, die darauf ausgerichtet sind, möglichst viele Kompartimente mit möglichst wenigen Kathetern zu erreichen. In der überwiegenden Anzahl der navigierten operativen Interventionen (21 von 29) war dies durch die endoskopische Einlage von nur einem Katheter möglich, die Übrigen erforderten die Einlage von 2 Ventrikelkathetern. Dass bei 19 Kindern mit multilokulärem Hydrocephalus insgesamt 91 operative Eingriffe während des Beobachtungszeitraumes notwendig waren, unterstreicht die generelle Komplexität des Krankheitsbildes. Mit einem navigierten, endoskopischen Eingriff konnte für mehr als die Hälfte der Kinder eine stabile Situation geschaffen werden, so dass im Anschluss keine operativen Revisionen in der Beobachtungszeit notwendig waren; die übrigen Kinder benötigten zum Teil mehrere navigierte, endoskopische Eingriffe. Dies ist u.a. der Tatsache geschuldet, dass sich ein multilokulärer Hydrocephalus – insbesondere in den ersten Lebensjahren – als ein dynamischer Prozess darstellt, bei dem neue Kompartimente des Ventrikelsystems nach Etablierung einer

suffizienten Drainage anderer Kompartimente Größenzunahme zeigen können und ebenfalls einer Ableitung bedürfen. Trotz der größeren Komplexität der Erkrankung und angewandten Operationstechnik wurde eine zu den Beobachtungsstudien einfacher Shuntsysteme vergleichbare Komplikationsrate erreicht, welches ebenfalls die Effektivität und Sicherheit der Technik unterstreicht (Ahn et al., 2007; Hanlo et al., 2003; Kang and Lee, 1999; Wu et al., 2007). Die radiologischen postoperativen Kontrolluntersuchungen zeigten zudem eine suffiziente Drainage aller durch Katheter erreichten, vormals isolierten Kompartimente. Dies ist eine weitere wichtige Beobachtung, da die raumfordernden Kompartimente durch ihre jeweilige Größe zu einer relevanten Raumforderung auf das umgebende zerebrale Parenchym mit konsekutiver Parenchymschädigung und zusätzlicher dauerhafter neurologischer Beeinträchtigung führen können, welches durch die zeitgemäße Drainage verhindert werden soll (Del Bigio and Bruni, 1988; Guzzetta et al., 1995). Damit konnte in der eigenen Studie die Wertigkeit der navigierten endoskopischen Behandlung bei der Behandlung des multilokulären Hydrocephalus herausgestellt werden, wobei die angewandte Strategie ein gutes Beispiel für ein Behandlungskonzept darstellt, bei dem intrakranielle Endoskopie in Verbindung mit konventioneller Ableitung durch ein Shuntsystem einander ergänzend angewandt werden, um eine nicht-kommunizierende in eine mit einem einzigen Shuntsystem behandelbare, kommunizierende Liquorzirkulationsstörung umzuwandeln.

Eine weitere, in eigener Studie untersuchte Situation waren Kinder mit nicht-kommunizierender Liquorzirkulationsstörung, bei denen aufgrund der Anatomie des Bodens des III. Ventrikels oder aufgrund der Anamnese ein erhöhtes Risiko für einen Re-Verschluss des angelegten Stomas am Boden des III. Ventrikels bestand. Bei der überwiegenden Mehrheit der Kinder war der Boden des III. Ventrikels durch einen tumorösen Prozess infiltriert und dadurch verdickt. Ein weiteres Kind mit einer membranösen Aquäduktstenose war lediglich ein Monat alt. Da in dieser sehr jungen Altersgruppe die dauerhafte Erfolgswahrscheinlichkeit für eine ETV deutlich geringer als bei älteren Kindern ist (Azimi and Mohammadi, 2014; Cinalli et al., 1999; Jernigan et al., 2014;

Kulkarni et al., 2009; Kulkarni et al., 2011; Oertel et al., 2009), wurde auch bei diesem Kind ein Stent zur Sicherung des Stomas implantiert. Für das Versagen einer ETV sind mehrere Mechanismen beschrieben worden – neben dem möglichen Wiederverschließen des angelegten Stomas am Boden des III. Ventrikels sind auch die Ausbildung neuer arachnoidaler Membranen beobachtet worden (Wagner and Koch, 2005). In der eigenen Patientengruppe ist ein Katheter als Stent durch das angelegte Stoma eingebracht worden, dessen korrekte Lage bei allen Kindern in postoperativer Bildgebung nachgewiesen wurde. Korrespondierend zeigten die radiologischen Kontrollen nach dieser Maßnahme die Verkleinerung der Ventrikelweite mit einer signifikanten Abnahme des FOHWR nach einer Beobachtungszeit von 17 Monaten bei Betrachtung der gesamten Patientengruppe. Dies ging einher mit einer deutlichen Besserung der klinischen Symptome – insbesondere mit einer vollständigen Rückbildung der akuten Symptomatik. Die Ausnahme bildete der erwähnte Säugling, bei dem keine langfristige Kontrolle der Liquorzirkulationsstörung erreicht werden konnte. Der Krankheitsverlauf war aufschlussreich, da eine erneute Endoskopie bei progredienter Makrozephalie und konsekutiv disloziertem Stent zeigen konnte, dass das angelegte Stoma im Boden des III. Ventrikels offen war, sich allerdings neue arachnoidale Membranen gebildet hatten, welche die ehemalige Position der Stentspitze komplett umkleideten. In der Konsequenz ist dies ein erneuter Hinweis, dass die bekannte höhere Versagensrate einer ETV in der Altersgruppe der jünger als 6 Monate alten Kleinkinder nicht unbedingt durch einen Re-Verschluss des Stomas bedingt sein muss und damit nicht durch die Einlage eines Stents verhindert werden kann. Die Ergebnisse bei allen anderen Patienten – inklusive aller Patienten mit tumoröser Infiltration des Ventrikelbodens – lassen jedoch den Schluss zu, dass die Sicherung des angelegten Stomas durch die Einlage eines überbrückenden Stent sehr wohl in der Lage ist, eine dauerhafte Behandlung einer okklusiven Liquorzirkulationsstörung gewährleisten. Diese in dieser Form erstmalig publizierte Behandlung vermeidet damit die Implantation eines den Liquor aus dem intrakraniellen Kompartiment ableitenden Shuntsystems und damit die entsprechenden assoziierten Komplikationen des Ventils, des distalen Katheters und die der Über- oder Unterdrainage.

3.3. Kompartimentierte Liquorzirkulationsstörungen / Arachnoidalzysten

Auch bei den behandelten Arachnoidalzysten der Sylvischen Fissur handelt es sich um lokal abgekapselte Liquorkompartimente, welche in der Regel angeboren sind, aber aufgrund ihrer Größe eine lokale Raumforderung bewirken und damit auch zu einer klinischen Symptomatik führen können. Typische assoziierte Symptome sind Kopfschmerzen, verminderte neurokognitive Funktionen, epileptische Anfälle oder Entwicklungsverzögerung (Helland and Wester, 2007; Laporte et al., 2012; Park et al., 2009; Sajko et al., 2011; Zaatreh et al., 2002). Zudem besteht ein größenabhängiges Risiko für eine Ruptur der Zyste, welche in der Ausbildung eines subduralen Hygroms mit variablen hämorrhagischen Anteilen münden kann (Lee et al., 2014). Die Ansammlung von Liquor im Subduralraum mit begrenzter resorptiver Kapazität kann zu sukzessiver Vergrößerung dieser extraaxialen Flüssigkeitsansammlung führen und damit zur Steigerung des ICP mit Ausbildung von Stauungspapillen und zu weiteren fokalen neurologischen Symptomen wie z.B. Aphasie oder Hemiparese.

Aufgrund der historisch relevanten Komplikationsraten ist die Indikation für eine operative Intervention und die Art der Intervention (mikrochirurgisch vs. endoskopisch) nicht in allen mit Arachnoidalzysten verbundenen klinischen Szenarien umstritten (Di Rocco, 2010; Tamburrini et al., 2008). Obwohl die Implantation eines Shunt in der Lage ist, eine durch eine rupturierte oder nicht-rupturierte Arachnoidalzyste hervorgerufene intrakranielle Druckerhöhung zu behandeln; geschieht dies zum Nachteil eines Implantats mit möglichen notwendigen Revisionen von 26 to 39% (Alexiou et al., 2010; Zhang et al., 2012) oder Shuntabhängigkeit (Li et al., 2014; Shim et al., 2009). Auch für die mikrochirurgische (Holst et al., 2012; Turhan et al., 2012) oder endoskopische Fensterung (Gangemi et al., 2011)(Lee and Ra, 2012) der Zyste gibt es jeweilige befürwortende publizierte Serien. Unstrittig ist, dass eine endoskopische Technik zweifelsohne den Eingriff mit geringerer Invasivität darstellt (Beems and Grotenhuis, 2004). Aus diesem Grund wurde für die eigene Patientengruppe der minimal invasivere, endoskopische Eingriff als primäre Interventionsoption

gewählt. Nur wenn aufgrund der Anatomie eine Fensterung der Zyste lediglich zur Sylvischen Zisterne möglich oder eine vorangegangene endoskopische Fenestration nicht erfolgreich war, wurde ein mikrochirurgisches Vorgehen gewählt. Die Ergebnisse mit deutlicher Besserung der klinischen Symptome wie auch die radiologische Verkleinerung der Zyste bei 83.3% der Patienten demonstrierten die Effektivität des gewählten Vorgehens. Zudem konnten eine signifikante und dauerhafte Verminderung sowohl des Zystenvolumens als auch des kombinierten Zystenvolumens plus des Volumens eines eventuell vorhandenen subduralen Hygroms/Hämatoms nachgewiesen werden; eine Tatsache, die eine theoretische, mögliche Verschiebung des Zystenvolumens in den Subduralraum als Operationseffekt ausschließt. Auch bei ausschließlicher Betrachtung der Untergruppe der rupturierten Zyste mit subduralem Hygrom/Hämatom ließ sich eine signifikante Abnahme der Volumina demonstrieren, welches eine wichtige Aussage über die Wertigkeit der gewählten Strategie bei dieser schwierigen klinischen Konstellation darstellt. Ein weitere relevante Aussage war der demonstrierte signifikante Zusammenhang zwischen Verbesserung der Kopfschmerzsymptomatik und Verminderung der Zystengröße, ebenso wie der demonstrierte positive Vorhersagewert von 92%, dass eine Volumenverminderung eine Besserung der bestehender Kopfschmerzen bewirkt. Aufgrund des unklaren ätiologischen Zusammenhangs einer Kopfschmerzsymptomatik bei gleichzeitig diagnostizierter Arachnoidalzyste ist dies eine wichtige Aussage bei der Beratung betroffener Patienten und Angehöriger.

4. Zusammenfassung

Die vorgelegten Studien beschäftigen sich mit verschiedenen, speziellen Störungen der Liquorzirkulation im Kindesalter. Die grundlegenden Ziele der notwendigen operativen Behandlung sind die Behandlung der klinischen, durch die Liquorzirkulationsstörung hervorgerufenen Symptome, die Beseitigung eines radiologisch darstellbaren, raumfordernden Effektes abgekapselter Liquorkompartimente und damit die Schaffung optimaler Bedingungen für das sich entwickelnde kindliche zentrale Nervensystem. Dabei sollte eine optimale Behandlung möglichst komplikationsarm sein und einen möglichst andauernden Effekt zeigen.

Mit den durchgeführten Studien konnte die Effektivität der endoskopischen Spülung des Ventrikelsystems bei posthämorrhagischer Liquorzirkulationsstörung mit Verminderung der Notwendigkeit einer späteren Shuntimplantation an einer größeren Patientengruppe erstmalig gezeigt werden. Die Studie zur endoskopischen Behandlung des isolierten 4. Ventrikels und zur navigierten endoskopischen Behandlung bei multilokulärem Hydrocephalus demonstrierten die Effektivität dieses Behandlungsansatzes bei diesen komplexen Liquorzirkulationsstörungen bezüglich klinischer Symptome und radiologischer Parameter. Durch die Implantation eines Stents durch eine angelegtes Stoma im Rahmen einer endoskopischen III. Ventrikulostomie konnte eine dauerhafte Behandlung einer nicht-kommunizierenden Liquorzirkulationsstörung bei Patienten etabliert werden, die sonst ein erhöhtes Risiko für den Verschluss des Stomas hätten. In der Studie zur Behandlung von Arachnoidalzysten der Sylvischen Fissur konnte ebenfalls eine klinische Besserung der präoperativen Symptomatik und eine signifikante Besserung der raumfordernden Effekts der Zysten bei niedriger Komplikationsrate demonstriert werden.

Mit den vorgelegten Studien konnte damit der grundlegenden Zielsetzung bei der Behandlung der spezifischen Formen kindlicher Liquorzirkulationsstörungen entsprochen werden.

5. Literaturangaben

Adams, R.D., Fisher, C.M., Hakim, S., Ojemann, R.G., and Sweet, W.H. (1965). Symptomatic Occult Hydrocephalus with "Normal" Cerebrospinal-Fluid Pressure. A Treatable Syndrome. *The New England Journal of Medicine* 273, 117-126.

Ahn, E.S., Bookland, M., Carson, B.S., Weingart, J.D., and Jallo, G.I. (2007). The Strata programmable valve for shunt-dependent hydrocephalus: the pediatric experience at a single institution. *Childs Nerv Syst* 23, 297-303.

Albanese, V., Tomasello, F., and Sampaolo, S. (1981). Multiloculated hydrocephalus in infants. *Neurosurgery* 8, 641-646.

Albright, A.L., Haines, S.J., and Taylor, F.H. (1988). Function of parietal and frontal shunts in childhood hydrocephalus. *J Neurosurg* 69, 883-886.

Albright, A.L., and Tyler-Kabara, E. (2001). Slit-ventricle syndrome secondary to shunt-induced suture ossification. *Neurosurgery* 48, 764-769; discussion 769-770.

Alexiou, G.A., Varela, M., Sfakianos, G., and Prodromou, N. (2010). Shunting for the treatment of arachnoid cysts in children. *Neurosurgery* 67, 1632-1636; discussion 1636.

Ammirati, M., and Raimondi, A.J. (1987). Cerebrospinal fluid shunt infections in children. A study on the relationship between the etiology of hydrocephalus, age at the time of shunt placement, and infection rate. *Childs Nerv Syst* 3, 106-109.

Andersson, S., Persson, E.K., Aring, E., Lindquist, B., Dutton, G.N., and Hellstrom, A. (2006). Vision in children with hydrocephalus. *Developmental Medicine and Child Neurology* 48, 836-841.

Ang, B.T., Steinbok, P., and Cochrane, D.D. (2006). Etiological differences between the isolated lateral ventricle and the isolated fourth ventricle. *Childs Nerv Syst* 22, 1080-1085.

Anik, I., Ceylan, S., Koc, K., Anik, Y., Etus, V., and Genc, H. (2011). Membranous structures affecting the success of endoscopic third ventriculostomy in adult aqueductus sylvii stenosis. *Minim Invasive Neurosurg* 54, 68-74.

Antes, S., Eymann, R., Schmitt, M., and Kiefer, M. (2012). Pathophysiology of brainstem lesions due to overdrainage. *Acta Neurochirurgica Supplement* 113, 177-180.

Armbruster, L., Kunz, M., Ertl-Wagner, B., Tonn, J.C., and Peraud, A. (2012). Microsurgical outlet restoration in isolated fourth ventricular hydrocephalus: a single-institutional experience. *Childs Nerv Syst* 28, 2101-2107.

Arnell, K., Enblad, P., Wester, T., and Sjolín, J. (2007). Treatment of cerebrospinal fluid shunt infections in children using systemic and intraventricular antibiotic therapy in combination with externalization of the ventricular catheter: efficacy in 34 consecutively treated infections. *J Neurosurg* 107, 213-219.

Azimi, P., and Mohammadi, H.R. (2014). Predicting endoscopic third ventriculostomy success in childhood hydrocephalus: an artificial neural network analysis. *J Neurosurg Pediatr* 13, 426-432.

- Badhiwala, J.H., Hong, C.J., Nassiri, F., Hong, B.Y., Riva-Cambrin, J., and Kulkarni, A.V. (2015). Treatment of posthemorrhagic ventricular dilation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis of outcomes and complications. *J Neurosurg Pediatr*, 1-11.
- Bale, J.F., Jr., Bray, P.F., and Bell, W.E. (1985). Neuroradiographic abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *Pediatric Neurology* 1, 42-47.
- Barkovich, A.J., Simon, E.M., and Walsh, C.A. (2001). Callosal agenesis with cyst: a better understanding and new classification. *Neurology* 56, 220-227.
- Batton, D.G., Holtrop, P., DeWitte, D., Pryce, C., and Roberts, C. (1994). Current gestational age-related incidence of major intraventricular hemorrhage. *The Journal of Pediatrics* 125, 623-625.
- Beems, T., and Grotenhuis, J.A. (2004). Long-term complications and definition of failure of neuroendoscopic procedures. *Childs Nerv Syst* 20, 868-877.
- Behjati, S., Emami-Naeini, P., Nejat, F., and El Khashab, M. (2011). Incidence of hydrocephalus and the need to ventriculoperitoneal shunting in premature infants with intraventricular hemorrhage: risk factors and outcome. *Childs Nerv Syst* 27, 985-989.
- Bonfield, C.M., Tamber, M.S., and Losee, J.E. (2014). Blindness from late presenting undiagnosed pancraniosynostosis mimicking pseudotumor cerebri. *Journal of Child Neurology* 29, NP24-27
- Brouwer, A.J., Brouwer, M.J., Groenendaal, F., Benders, M.J., Whitelaw, A., and de Vries, L.S. (2012). European perspective on the diagnosis and treatment of posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 97, F50-55.
- Cavalheiro, S., Dastoli, P.A., Suriano, I.C., Sparapani, F., and Mello, F.B. (2007). Brain wash in premature neonate with intraventricular hemorrhage. In *Childs Nerv Syst*, pp. 1047-1090.
- Chatterjee, S., and Chatterjee, U. (2011). Overview of post-infective hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 27, 1693-1698.
- Chittiboina, P., Pasiaka, H., Sonig, A., Bollam, P., Notarianni, C., Willis, B.K., and Nanda, A. (2013). Posthemorrhagic hydrocephalus and shunts: what are the predictors of multiple revision surgeries? *J Neurosurg Pediatr* 11, 37-42.
- Cinalli, G., Sainte-Rose, C., Chumas, P., Zerah, M., Brunelle, F., Lot, G., Pierre-Kahn, A., and Renier, D. (1999). Failure of third ventriculostomy in the treatment of aqueductal stenosis in children. *J Neurosurg* 90, 448-454.
- Cinalli, G., Spennato, P., Nastro, A., Aliberti, F., Trischitta, V., Ruggiero, C., Mirone, G., and Cianciulli, E. (2011). Hydrocephalus in aqueductal stenosis. *Childs Nerv Syst* 27, 1621-1642.
- Cinalli, G., Spennato, P., Savarese, L., Ruggiero, C., Aliberti, F., Cuomo, L., Cianciulli, E., and Maggi, G. (2006). Endoscopic aqueductoplasty and placement of a stent in the cerebral aqueduct in the management of isolated fourth ventricle in children. *J Neurosurg* 104, 21-27.

Cinciripini, G.S., Donahue, S., and Borchert, M.S. (1999). Idiopathic intracranial hypertension in prepubertal pediatric patients: characteristics, treatment, and outcome. *American Journal of Ophthalmology* 127, 178-182.

Collins, C.D., Hartley, J.C., Chakraborty, A., and Thompson, D.N. (2014). Long subcutaneous tunnelling reduces infection rates in paediatric external ventricular drains. *Childs Nerv Syst* 30, 1671-1678.

Conen, A., Walti, L.N., Merlo, A., Fluckiger, U., Battegay, M., and Trampuz, A. (2008). Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. *Clin Infect Dis* 47, 73-82.

Cress, M., Kestle, J.R., Holubkov, R., and Riva-Cambrin, J. (2013). Risk factors for pediatric arachnoid cyst rupture/hemorrhage: a case-control study. *Neurosurgery* 72, 716-722; discussion 722.

Dandy, W. (1919). Fluoroscopy of the cerebral ventricles. *Bull Johns Hopkins Hosp* 30, 29-33.

Dandy, W., and Blackfan, K. (1914). Internal Hydrocephalus: An experimental, clinical and pathological Study. *Am J Dis Child* 8, 406-482.

Del Bigio, M.R. (2010). Neuropathology and structural changes in hydrocephalus. *Dev Dis Res Rev* 16, 16-22.

Del Bigio, M.R., and Bruni, J.E. (1988). Periventricular pathology in hydrocephalic rabbits before and after shunting. *Acta Neuropathologica* 77, 186-195.

Di Rocco, C. (2010). Sylvian fissure arachnoid cysts: we do operate on them but should it be done? *Childs Nerv Syst* 26, 173-175.

Dickerman, R.D., McConathy, W.J., Morgan, J., Stevens, Q.E., Jolley, J.T., Schneider, S., and Mittler, M.A. (2005). Failure rate of frontal versus parietal approaches for proximal catheter placement in ventriculoperitoneal shunts: revisited. *Journal of Clinical Neuroscience* 12, 781-783.

Diebler, C., Dusser, A., and Dulac, O. (1985). Congenital toxoplasmosis. Clinical and neuroradiological evaluation of the cerebral lesions. *Neuroradiology* 27, 125-130.

DiMaggio, C., Sun, L.S., and Li, G. (2011). Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesthesia and Analgesia* 113, 1143-1151.

Drake, J.M. (1993). Ventriculostomy for treatment of hydrocephalus. *Neurosurg Clin N Am* 4, 657-666.

Drake, J.M., Kestle, J.R., Milner, R., Cinalli, G., Boop, F., Piatt, J., Jr., Haines, S., Schiff, S.J., Cochrane, D.D., Steinbok, P., *et al.* (1998). Randomized trial of cerebrospinal fluid shunt valve design in pediatric hydrocephalus. *Neurosurgery* 43, 294-303; discussion 303-295.

du Plessis, A.J. (2008). Cerebrovascular injury in premature infants: current understanding and challenges for future prevention. *Clinics in Perinatology* 35, 609-641, v.

- du Plessis, A.J. (2009). The role of systemic hemodynamic disturbances in prematurity-related brain injury. *Journal of Child Neurology* 24, 1127-1140.
- El-Ghandour, N.M. (2008). Endoscopic cyst fenestration in the treatment of multiloculated hydrocephalus in children. *J Neurosurg Pediatrics* 1, 217-222.
- Emery, S.P., Hogge, W.A., and Hill, L.M. (2015). Accuracy of prenatal diagnosis of isolated aqueductal stenosis. *Prenatal Diagnosis* 35, 319-324.
- Eymann, R., Chehab, S., Strowitzki, M., Steudel, W.I., and Kiefer, M. (2008). Clinical and economic consequences of antibiotic-impregnated cerebrospinal fluid shunt catheters. *J Neurosurg Pediatr* 1, 444-450.
- Faulhauer, K., and Schmitz, P. (1978). Overdrainage phenomena in shunt treated hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 45, 89-101.
- Flick, R.P., Katusic, S.K., Colligan, R.C., Wilder, R.T., Voigt, R.G., Olson, M.D., Sprung, J., Weaver, A.L., Schroeder, D.R., and Warner, D.O. (2011). Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics* 128, e1053-1061.
- Fujimoto, Y., Matsushita, H., Plese, J.P., and Marino, R., Jr. (2004). Hydrocephalus due to diffuse villous hyperplasia of the choroid plexus. Case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg* 40, 32-36.
- Fujimura, M., Onuma, T., Kameyama, M., Motohashi, O., Kon, H., Yamamoto, K., Ishii, K., and Tominaga, T. (2004). Hydrocephalus due to cerebrospinal fluid overproduction by bilateral choroid plexus papillomas. *Childs Nerv Syst* 20, 485-488.
- Gangemi, M., Seneca, V., Colella, G., Cioffi, V., Imperato, A., and Maiuri, F. (2011). Endoscopy versus microsurgical cyst excision and shunting for treating intracranial arachnoid cysts. *J Neurosurg Pediatr* 8, 158-164.
- Garber, S.T., Riva-Cambrin, J., Bishop, F.S., and Brockmeyer, D.L. (2013). Comparing fourth ventricle shunt survival after placement via stereotactic transtentorial and suboccipital approaches. *J Neurosurg Pediatr* 11, 623-629.
- Gebert, A.F., Schulz, M., Schwarz, K., and Thomale, U.W. Long term survival rates of gravitational assisted, adjustable differential pressure valves in infant hydrocephalus. *J Neurosurg Pediatr* *accepted for publication*.
- Germano, A., Caruso, G., Caffo, M., Baldari, S., Calisto, A., Meli, F., and Tomasello, F. (2003). The treatment of large supratentorial arachnoid cysts in infants with cyst-peritoneal shunting and Hakim programmable valve. *Childs Nerv Syst* 19, 166-173.
- Ghritlaharey, R.K., Budhwani, K.S., Shrivastava, D.K., Gupta, G., Kushwaha, A.S., Chanchlani, R., and Nanda, M. (2007). Trans-anal protrusion of ventriculo-peritoneal shunt catheter with silent bowel perforation: report of ten cases in children. *Pediatric Surgery International* 23, 575-580.
- Girotti, M.E., Singh, R.R., and Rodgers, B.M. (2009). The ventriculo-gallbladder shunt in the treatment of refractory hydrocephalus: a review of the current literature. *The American Surgeon* 75, 734-737.

Golz, L., Ruppert, F.H., Meier, U., and Lemcke, J. (2014). Outcome of modern shunt therapy in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus 6 years postoperatively. *J Neurosurg* *121*, 771-775.

Gram, M., Sveinsdottir, S., Cinthio, M., Sveinsdottir, K., Hansson, S.R., Morgelin, M., Akerstrom, B., and Ley, D. (2014). Extracellular hemoglobin - mediator of inflammation and cell death in the choroid plexus following preterm intraventricular hemorrhage. *Journal of Neuroinflammation* *11*, 200.

Gram, M., Sveinsdottir, S., Ruscher, K., Hansson, S.R., Cinthio, M., Akerstrom, B., and Ley, D. (2013). Hemoglobin induces inflammation after preterm intraventricular hemorrhage by methemoglobin formation. *Journal of Neuroinflammation* *10*, 100.

Gruber, R., Jenny, P., and Herzog, B. (1984). Experiences with the anti-siphon device (ASD) in shunt therapy of pediatric hydrocephalus. *J Neurosurg* *61*, 156-162.

Guzzetta, F., Mercuri, E., and Spano, M. (1995). Mechanisms and evolution of the brain damage in neonatal post-hemorrhagic hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* *11*, 293-296.

Hahn, J.S., and Plawner, L.L. (2004). Evaluation and management of children with holoprosencephaly. *Pediatric Neurology* *31*, 79-88

Hakim, S., and Adams, R.D. (1965). The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *Journal of the Neurological Sciences* *2*, 307-327.

Hambleton, G., and Wigglesworth, J.S. (1976). Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant. *Archives of Disease in Childhood* *51*, 651-659.

Hanlo, P.W., Cinalli, G., Vandertop, W.P., Faber, J.A., Bogeskov, L., Borgesen, S.E., Boschert, J., Chumas, P., Eder, H., Pople, I.K., *et al.* (2003). Treatment of hydrocephalus determined by the European Orbis Sigma Valve II survey: a multicenter prospective 5-year shunt survival study in children and adults in whom a flow-regulating shunt was used. *J Neurosurg* *99*, 52-57.

Harter, D.H. (2004). Management strategies for treatment of the trapped fourth ventricle. *Childs Nerv Syst* *20*, 710-716.

Hayward, R. (2005). Venous hypertension and craniosynostosis. *Childs Nerv Syst* *21*, 880-888.

Helland, C.A., Lund-Johansen, M., and Wester, K. (2010). Location, sidedness, and sex distribution of intracranial arachnoid cysts in a population-based sample. *J Neurosurg* *113*, 934-939.

Helland, C.A., and Wester, K. (2007). Intracystic pressure in patients with temporal arachnoid cysts: a prospective study of preoperative complaints and postoperative outcome. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* *78*, 620-623.

Hoffman, H.J., Hendrick, E.B., and Humphreys, R.P. (1983). Experience with ventriculo-pleural shunts. *Child's Brain* *10*, 404-413.

- Holst, A.V., Danielsen, P.L., and Juhler, M. (2012). Treatment options for intracranial arachnoid cysts: a retrospective study of 69 patients. *Acta Neurochirurgica Supplement* 114, 267-270.
- Hopf, N.J., Grunert, P., Fries, G., Resch, K.D., and Perneczky, A. (1999). Endoscopic third ventriculostomy: outcome analysis of 100 consecutive procedures. *Neurosurgery* 44, 795-804; discussion 804-796.
- Hubballah, M.Y., and Hoffman, H.J. (1987). The isolated lateral ventricle. Experience at the Hospital for Sick Children. *Surgical Neurology* 27, 220-222.
- Hudgins, R.J., Boydston, W.R., and Gilreath, C.L. (1998). Treatment of posthemorrhagic hydrocephalus in the preterm infant with a ventricular access device. *Pediatr Neurosurg* 29, 309-313.
- Jain, H., Sgouros, S., Walsh, A.R., and Hockley, A.D. (2000). The treatment of infantile hydrocephalus: "differential-pressure" or "flow-control" valves. A pilot study. *Childs Nerv Syst* 16, 242-246.
- Jamjoom, A.B., Mohammed, A.A., al-Boukai, A., Jamjoom, Z.A., Rahman, N., and Jamjoom, H.T. (1996). Multiloculated hydrocephalus related to cerebrospinal fluid shunt infection. *Acta Neurochir (Wien)* 138, 714-719.
- Jernigan, S.C., Berry, J.G., Graham, D.A., and Goumnerova, L. (2014). The comparative effectiveness of ventricular shunt placement versus endoscopic third ventriculostomy for initial treatment of hydrocephalus in infants. *J Neurosurg Pediatr* 13, 295-300.
- Jones, R.F., Stening, W.A., and Brydon, M. (1990). Endoscopic third ventriculostomy. *Neurosurgery* 26, 86-91; discussion 91-82.
- Kang, J.K., and Lee, I.W. (1999). Long-term follow-up of shunting therapy. *Childs Nerv Syst* 15, 711-717.
- Kehler, U., and Gliemroth, J. (2003). Extraventricular intracisternal obstructive hydrocephalus--a hypothesis to explain successful 3rd ventriculostomy in communicating hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg* 38, 98-101.
- Kellie, G. (1824). Appearances observed in the dissection of two individuals: death from cold and congestion of the brain. *Trans Med Chir Sci Edinb* 1, 84-169.
- Kesler, A., and Fattal-Valevski, A. (2002). Idiopathic intracranial hypertension in the pediatric population. *Journal of Child Neurology* 17, 745-748.
- Khan, Q.U., Wharen, R.E., Grewal, S.S., Thomas, C.S., Deen, H.G., Jr., Reimer, R., Van Gerpen, J.A., Crook, J.E., and Graff-Radford, N.R. (2013). Overdrainage shunt complications in idiopathic normal-pressure hydrocephalus and lumbar puncture opening pressure. *J Neurosurg* 119, 1498-1502.
- Klein, O., Pierre-Kahn, A., Boddaert, N., Parisot, D., and Brunelle, F. (2003). Dandy-Walker malformation: prenatal diagnosis and prognosis. *Childs Nerv Syst* 19, 484-489.
- Knaus, H., Abbushi, A., Hoffmann, K.T., Schwarz, K., Haberl, H., and Thomale, U.W. (2009). Measurements of burr-hole localization for endoscopic procedures in the third ventricle in children. *Childs Nerv Syst* 25, 293-299.

Korinek, A.M., Fulla-Oller, L., Boch, A.L., Golmard, J.L., Hadiji, B., and Puybasset, L. (2011). Morbidity of ventricular cerebrospinal fluid shunt surgery in adults: an 8-year study. *Neurosurgery* 68, 985-994; discussion 994-985.

Kulkarni, A.V., Drake, J.M., Mallucci, C.L., Sgouros, S., Roth, J., Constantini, S., and Canadian Pediatric Neurosurgery Study, G. (2009). Endoscopic third ventriculostomy in the treatment of childhood hydrocephalus. *The Journal of Pediatrics* 155, 254-259

Kulkarni, A.V., Riva-Cambrin, J., and Browd, S.R. (2011). Use of the ETV Success Score to explain the variation in reported endoscopic third ventriculostomy success rates among published case series of childhood hydrocephalus. *J Neurosurg Pediatr* 7, 143-146.

Kulkarni, A.V., Riva-Cambrin, J., Butler, J., Browd, S.R., Drake, J.M., Holubkov, R., Kestle, J.R., Limbrick, D.D., Simon, T.D., Tamber, M.S., *et al.* (2013). Outcomes of CSF shunting in children: comparison of Hydrocephalus Clinical Research Network cohort with historical controls: clinical article. *J Neurosurg Pediatr* 12, 334-338.

Kulkarni, A.V., and Shams, I. (2007). Quality of life in children with hydrocephalus: results from the Hospital for Sick Children, Toronto. *J Neurosurg* 107, 358-364.

Lam, S.K., Srinivasan, V.M., Luerssen, T.G., and Pan, I.W. (2014). Cerebrospinal fluid shunt placement in the pediatric population: a model of hospitalization cost. *Neurosurg Focus* 37, E5.

Laporte, N., De Volder, A., Bonnier, C., Raftopoulos, C., and Sebire, G. (2012). Language impairment associated with arachnoid cysts: recovery after surgical treatment. *Pediatric Neurology* 46, 44-47.

Larysz, P., Larysz, D., and Mandera, M. (2014). Radiological findings in relation to the neurodevelopmental outcome in hydrocephalic children treated with shunt insertion or endoscopic third ventriculostomy. *Childs Nerv Syst* 30, 99-104.

Lee, C.H., Han, I.S., Lee, J.Y., Phi, J.H., Kim, S.K., Kim, Y.E., and Wang, K.C. (2014). Analysis of a bleeding mechanism in patients with the sylvian arachnoid cyst using a finite element model. *Childs Nerv Syst* 30, 1029-1036.

Lee, E.J., and Ra, Y.S. (2012). Clinical and neuroimaging outcomes of surgically treated intracranial cysts in 110 children. *Journal of Korean Neurosurgical Society* 52, 325-333.

Lee, M., Leahu, D., Weiner, H.L., Abbott, R., Wisoff, J.H., and Epstein, F.J. (1995). Complications of fourth-ventricular shunts. *Pediatr Neurosurg* 22, 309-313; discussion 314.

Levy, M.L., Wang, M., Aryan, H.E., Yoo, K., and Meltzer, H. (2003). Microsurgical keyhole approach for middle fossa arachnoid cyst fenestration. *Neurosurgery* 53, 1138-1144; discussion 1144-1135.

Li, C., Yin, L., Jiang, T., Ma, Z., and Jia, G. (2014). Shunt dependency syndrome after cystoperitoneal shunting of arachnoid cysts. *Childs Nerv Syst* 30, 471-476.

Limbrick, D.D., Jr., Mathur, A., Johnston, J.M., Munro, R., Sagar, J., Inder, T., Park, T.S., Leonard, J.L., and Smyth, M.D. (2010). Neurosurgical treatment of progressive

posthemorrhagic ventricular dilation in preterm infants: a 10-year single-institution study. *J Neurosurg Pediatr* 6, 224-230.

Lind, C.R., Tsai, A.M., Law, A.J., Lau, H., and Muthiah, K. (2008). Ventricular catheter trajectories from traditional shunt approaches: a morphometric study in adults with hydrocephalus. *J Neurosurg* 108, 930-933.

Lind, C.R., Tsai, A.M., Lind, C.J., and Law, A.J. (2009). Ventricular catheter placement accuracy in non-stereotactic shunt surgery for hydrocephalus. *Journal of Clinical Neuroscience* 16, 918-920.

Maggi, G., Ambrosio, A., and Profeta, G. (1974). Value of the ventriculo ureteral shunt after the failure of other shunts for hydrocephalus (case report). *Journal of Neurosurgical Sciences* 18, 12-15.

Marmarou, A., Young, H.F., Aygok, G.A., Sawauchi, S., Tsuji, O., Yamamoto, T., and Dunbar, J. (2005). Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a prospective study in 151 patients. *J Neurosurg* 102, 987-997.

Martinez-Lage, J.F., Ruiz-Espejo, A.M., Almagro, M.J., Alfaro, R., Felipe-Murcia, M., and Lopez-Guerrero, A.L. (2009). CSF overdrainage in shunted intracranial arachnoid cysts: a series and review. *Childs Nerv Syst* 25, 1061-1069.

Masri, A., Jaafar, A., Noman, R., Gharaibeh, A., and Ababneh, O.H. (2015). Intracranial Hypertension in Children: Etiologies, Clinical Features, and Outcome. *Journal of Child Neurology* 30, 1562-1568.

McComb, J.G., Ramos, A.D., Platzker, A.C., Henderson, D.J., and Segall, H.D. (1983). Management of hydrocephalus secondary to intraventricular hemorrhage in the preterm infant with a subcutaneous ventricular catheter reservoir. *Neurosurgery* 13, 295-300.

McGahan, J.P., Ellis, W., Lindfors, K.K., Lee, B.C., and Arnold, J.P. (1988). Congenital cerebrospinal fluid-containing intracranial abnormalities: a sonographic classification. *Journal of Clinical Ultrasound* 16, 531-544.

Megison, D.P., and Benzel, E.C. (1988). Ventriculo-pleural shunting for adult hydrocephalus. *Br J Neurosurg* 2, 503-505.

Meier, U., and Lemcke, J. (2006). First clinical experiences in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus with the adjustable gravity valve manufactured by Aesculap (proGAV(Aesculap)). *Acta neurochirurgica Supplement* 96, 368-372.

Milhorat, T.H., Hammock, M.K., Davis, D.A., and Fenstermacher, J.D. (1976). Choroid plexus papilloma. I. Proof of cerebrospinal fluid overproduction. *Child's Brain* 2, 273-289.

Mohanty, A., Biswas, A., Satish, S., Praharaj, S.S., and Sastry, K.V. (2006). Treatment options for Dandy-Walker malformation. *J Neurosurg* 105, 348-356.

Mokri, B. (2000). Cerebrospinal fluid volume depletion and its emerging clinical/imaging syndromes. *Neurosurg Focus* 9, e6.

Mokri, B. (2001). The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology* 56, 1746-1748.

- Monro, A. (1783). Observation on the structure and function of the nervous system (Edinburgh: Creech & Johnson).
- Mori, K., Shimada, J., Kurisaka, M., Sato, K., and Watanabe, K. (1995). Classification of hydrocephalus and outcome of treatment. *Brain & Development* 17, 338-348.
- Mori, K., Yamamoto, T., Horinaka, N., and Maeda, M. (2002). Arachnoid cyst is a risk factor for chronic subdural hematoma in juveniles: twelve cases of chronic subdural hematoma associated with arachnoid cyst. *Journal of Neurotrauma* 19, 1017-1027.
- Mutlu, M., Kader, S., Aslan, Y., Yazar, U., and Imamoglu, M. (2015). An Acute Complication of Ventriculoperitoneal Shunt with Bladder Perforation and Extrusion through the Urethra in a Newborn: Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Neurosurg* 50, 264-269.
- Nagy, A., Bogнар, L., Pataki, I., Barta, Z., and Novak, L. (2013). Ventriculosubgaleal shunt in the treatment of posthemorrhagic and postinfectious hydrocephalus of premature infants. *Childs Nerv Syst* 29, 413-418.
- Notarianni, C., Vannemreddy, P., Caldito, G., Bollam, P., Wylen, E., Willis, B., and Nanda, A. (2009). Congenital hydrocephalus and ventriculoperitoneal shunts: influence of etiology and programmable shunts on revisions. *J Neurosurg Pediatr* 4, 547-552.
- Oertel, J.M., Baldauf, J., Schroeder, H.W., and Gaab, M.R. (2009). Endoscopic options in children: experience with 134 procedures. *J Neurosurg Pediatr* 3, 81-89.
- Oertel, J.M., Vulcu, S., Schroeder, H.W., Konerding, M.A., Wagner, W., and Gaab, M.R. (2010a). Endoscopic transventricular third ventriculostomy through the lamina terminalis. *J Neurosurg* 113, 1261-1269.
- Oertel, J.M., Wagner, W., Mondorf, Y., Baldauf, J., Schroeder, H.W., and Gaab, M.R. (2010b). Endoscopic treatment of arachnoid cysts: a detailed account of surgical techniques and results. *Neurosurgery* 67, 824-836.
- Oi, S., and Matsumoto, S. (1986). Pathophysiology of aqueductal obstruction in isolated IV ventricle after shunting. *Childs Nerv Syst* 2, 282-286.
- Oi, S., and Matsumoto, S. (1987). Infantile hydrocephalus and the slit ventricle syndrome in early infancy. *Childs Nerv Syst* 3, 145-150.
- Osaka, K., and Matsumoto, S. (1978). Holoprosencephaly in neurosurgical practice. *J Neurosurg* 48, 787-803.
- Papile, L.A., Burstein, J., Burstein, R., and Koffler, H. (1978). Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of Pediatrics* 92, 529-534.
- Park, Y.S., Eom, S., Shim, K.W., and Kim, D.S. (2009). Neurocognitive and psychological profiles in pediatric arachnoid cyst. *Childs Nerv Syst* 25, 1071-1076.
- Perret, G.E., and Graf, C.J. (1977). Subgaleal shunt for temporary ventricle decompression and subdural drainage. *J Neurosurg* 47, 590-595.

Pham, A.C., Fan, C., and Owler, B.K. (2013). Treating pediatric hydrocephalus in Australia: a 3-year hospital-based cost analysis and comparison with other studies. *J Neurosurg Pediatr* 11, 398-401.

Pinto, F.C., da Cunha Neto, M.B., Rocha, M.G., do Lago, D.V., Bronstein, M.D., and Teixeira, M.J. (2011). Hypopituitarism due to hydrocephalus: case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg* 47, 303-306.

Proos, L.A., Dahl, M., Ahlsten, G., Tuvemo, T., and Gustafsson, J. (1996). Increased perinatal intracranial pressure and prediction of early puberty in girls with myelomeningocele. *Archives of Disease in Childhood* 75, 42-45.

Pudenz, R.H., and Foltz, E.L. (1991). Hydrocephalus: overdrainage by ventricular shunts. A review and recommendations. *Surgical Neurology* 35, 200-212.

Reddy, G.K., Bollam, P., and Caldito, G. (2014). Long-term outcomes of ventriculoperitoneal shunt surgery in patients with hydrocephalus. *World Neurosurgery* 81, 404-410.

Rekate, H.L. (1993). Classification of slit-ventricle syndromes using intracranial pressure monitoring. *Pediatr Neurosurg* 19, 15-20.

Rekate, H.L. (2004). The slit ventricle syndrome: advances based on technology and understanding. *Pediatr Neurosurg* 40, 259-263.

Riva-Cambrin, J., Kestle, J.R., Holubkov, R., Butler, J., Kulkarni, A.V., Drake, J., Whitehead, W.E., Wellons, J.C., 3rd, Shannon, C.N., Tamber, M.S., *et al.* (2015). Risk factors for shunt malfunction in pediatric hydrocephalus: a multicenter prospective cohort study. *J Neurosurg Pediatr*, 1-9.

Robinson, S. (2012). Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. *J Neurosurg Pediatr* 9, 242-258.

Sainte-Rose, C., Hooven, M.D., and Hirsch, J.F. (1987). A new approach in the treatment of hydrocephalus. *J Neurosurg* 66, 213-226.

Sajko, T., Hecimovic, H., Boric, M., Sesar, N., and Rotim, K. (2011). Complete resolution of medically refractory temporal lobe epilepsy after arachnoid cyst fenestration. *Acta Clinica Croatica* 50, 589-593.

Sandberg, D.I., McComb, J.G., and Krieger, M.D. (2005). Chemical analysis of fluid obtained from intracranial arachnoid cysts in pediatric patients. *J Neurosurg* 103, 427-432.

Sarkar, S., Bhagat, I., Dechert, R., Schumacher, R.E., and Donn, S.M. (2009). Severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: comparison of risk factors and short-term neonatal morbidities between grade 3 and grade 4 intraventricular hemorrhage. *Am J Perinatol* 26, 419-424.

Schroeder, H.W., Gaab, M.R., and Niendorf, W.R. (1996). Neuroendoscopic approach to arachnoid cysts. *J Neurosurg* 85, 293-298.

Schultz, P., and Leeds, N.E. (1973). Intraventricular septations complicating neonatal meningitis. *J Neurosurg* 38, 620-626.

- Serlo, W., Heikkinen, E., Saukkonen, A.L., and von Wendt, L. (1985). Classification and management of the slit ventricle syndrome. *Childs Nerv Syst* 1, 194-199.
- Serlo, W., Saukkonen, A.L., Heikkinen, E., and von Wendt, L. (1989). The incidence and management of the slit ventricle syndrome. *Acta Neurochir (Wien)* 99, 113-116.
- Sgouros, S., Kulkarni, A.V., and Constantini, S. (2006). The International Infant Hydrocephalus Study: concept and rationale. *Childs Nerv Syst* 22, 338-345.
- Shah, S.S., Hall, M., Slonim, A.D., Hornig, G.W., Berry, J.G., and Sharma, V. (2008). A multicenter study of factors influencing cerebrospinal fluid shunt survival in infants and children. *Neurosurgery* 62, 1095-1102; discussion 1102-1093.
- Shim, K.W., Lee, Y.H., Park, E.K., Park, Y.S., Choi, J.U., and Kim, D.S. (2009). Treatment option for arachnoid cysts. *Childs Nerv Syst* 25, 1459-1466.
- Simon, T.D., Whitlock, K.B., Riva-Cambria, J., Kestle, J.R., Rosenfeld, M., Dean, J.M., Holubkov, R., Langley, M., and Mayer-Hamblett, N. (2012). Association of intraventricular hemorrhage secondary to prematurity with cerebrospinal fluid shunt surgery in the first year following initial shunt placement. *J Neurosurg Pediatr* 9, 54-63.
- Smith, J., Cheater, F., and Bekker, H. (2015a). Parents' experiences of living with a child with a long-term condition: a rapid structured review of the literature. *Health Expectations* 18, 452-474.
- Smith, J., Cheater, F., and Bekker, H. (2015b). Parents' experiences of living with a child with hydrocephalus: a cross-sectional interview-based study. *Health Expectations* 18, 1709-1720.
- Soiberman, U., Stolovitch, C., Balcer, L.J., Regenbogen, M., Constantini, S., and Kesler, A. (2011). Idiopathic intracranial hypertension in children: visual outcome and risk of recurrence. *Childs Nerv Syst* 27, 1913-1918.
- Spennato, P., Mirone, G., Nastro, A., Buonocore, M.C., Ruggiero, C., Trischitta, V., Aliberti, F., and Cinalli, G. (2011). Hydrocephalus in Dandy-Walker malformation. *Childs Nerv Syst* 27, 1665-1681.
- Spennato, P., Ruggiero, C., Aliberti, F., Buonocore, M.C., Trischitta, V., and Cinalli, G. (2013). Interhemispheric and quadrigeminal cysts. *World Neurosurgery* 79, S20 e21-27.
- St George, E., Natarajan, K., and Sgouros, S. (2004). Changes in ventricular volume in hydrocephalic children following successful endoscopic third ventriculostomy. *Childs Nerv Syst* 20, 834-838.
- Stavrou, P., Sgouros, S., Willshaw, H.E., Goldin, J.H., Hockley, A.D., and Wake, M.J. (1997). Visual failure caused by raised intracranial pressure in craniosynostosis. *Childs Nerv Syst* 13, 64-67.
- Stellman-Ward, G.R., Bannister, C.M., Lewis, M.A., and Shaw, J. (1997). The incidence of chronic headache in children with shunted hydrocephalus. *European Journal of Pediatric Surgery* 7 Suppl 1, 12-14.

Tamburrini, G., Dal Fabbro, M., and Di Rocco, C. (2008). Sylvian fissure arachnoid cysts: a survey on their diagnostic workout and practical management. *Childs Nerv Syst* 24, 593-604.

Taylor, W.J., Hayward, R.D., Lasjaunias, P., Britto, J.A., Thompson, D.N., Jones, B.M., and Evans, R.D. (2001). Enigma of raised intracranial pressure in patients with complex craniosynostosis: the role of abnormal intracranial venous drainage. *J Neurosurg* 94, 377-385.

Thomale, U.W., Gebert, A.F., Haberl, H., and Schulz, M. (2013). Shunt survival rates by using the adjustable differential pressure valve combined with a gravitational unit (proGAV) in pediatric neurosurgery. *Childs Nerv Syst* 29, 425-431.

Thomale, U.W., Hosch, H., Koch, A., Schulz, M., Stoltenburg, G., Haberl, E.J., and Sprung, C. (2010). Perforation holes in ventricular catheters--is less more? *Childs Nerv Syst* 26, 781-789.

Tilford, J.M., Grosse, S.D., Goodman, A.C., and Li, K. (2009). Labor market productivity costs for caregivers of children with spina bifida: a population-based analysis. *Medical Decision Making* 29, 23-32.

Toma, A.K., Papadopoulos, M.C., Stapleton, S., Kitchen, N.D., and Watkins, L.D. (2013). Systematic review of the outcome of shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 155, 1977-1980.

Tschan, C.A., Antes, S., Huthmann, A., Vulcu, S., Oertel, J., and Wagner, W. (2014). Overcoming CSF overdrainage with the adjustable gravitational valve proSA. *Acta Neurochir (Wien)* 156, 767-776; discussion 776.

Tuli, S., Drake, J., Lawless, J., Wigg, M., and Lamberti-Pasculli, M. (2000). Risk factors for repeated cerebrospinal shunt failures in pediatric patients with hydrocephalus. *J Neurosurg* 92, 31-38.

Turhan, T., Ersahin, Y., Akinturk, N., and Mutluer, S. (2012). Fenestration methods for Sylvian arachnoid cysts--endoscopy or microsurgery. *Childs Nerv Syst* 28, 229-235.

Vela-Huerta, M.M., Amador-Licona, M., Medina-Ovando, N., and Aldana-Valenzuela, C. (2009). Factors associated with early severe intraventricular haemorrhage in very low birth weight infants. *Neuropediatrics* 40, 224-227.

Vinchon, M., Baroncini, M., and Delestret, I. (2012). Adult outcome of pediatric hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 28, 847-854.

Vinukonda, G., Csiszar, A., Hu, F., Dummula, K., Pandey, N.K., Zia, M.T., Ferreri, N.R., Ungvari, Z., LaGamma, E.F., and Ballabh, P. (2010). Neuroprotection in a rabbit model of intraventricular haemorrhage by cyclooxygenase-2, prostanoid receptor-1 or tumour necrosis factor-alpha inhibition. *Brain* 133, 2264-2280.

Volpe, J. (2008). *Neurology of the Newborn*, 5 edn (Philadelphia: Saunders Elsevier).

Wagner, W., and Koch, D. (2005). Mechanisms of failure after endoscopic third ventriculostomy in young infants. *J Neurosurg* 103, 43-49.

Wan, K.R., Toy, J.A., Wolfe, R., and Danks, A. (2011). Factors affecting the accuracy of ventricular catheter placement. *Journal of Clinical Neuroscience* 18, 485-488.

Wang, J.Y., Amin, A.G., Jallo, G.I., and Ahn, E.S. (2014). Ventricular reservoir versus ventriculosubgaleal shunt for posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: infection risks and ventriculoperitoneal shunt rate. *J Neurosurg Pediatr* 14, 447-454.

Welch, K., Strand, R., Bresnan, M., and Cavazzuti, V. (1983). Congenital hydrocephalus due to villous hypertrophy of the telencephalic choroid plexuses. Case report. *J Neurosurg* 59, 172-175.

Wellons, J.C., Shannon, C.N., Kulkarni, A.V., Simon, T.D., Riva-Cambrin, J., Whitehead, W.E., Oakes, W.J., Drake, J.M., Luerssen, T.G., Walker, M.L., *et al.* (2009). A multicenter retrospective comparison of conversion from temporary to permanent cerebrospinal fluid diversion in very low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus. *J Neurosurg Pediatr* 4, 50-55.

Wester, K. (1999). Peculiarities of intracranial arachnoid cysts: location, sidedness, and sex distribution in 126 consecutive patients. *Neurosurgery* 45, 775-779.

Whitelaw, A. (2001a). Intraventricular haemorrhage and posthaemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions. *Seminars in Neonatology* : SN 6, 135-146.

Whitelaw, A. (2001b). Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000216.

Whitelaw, A., Evans, D., Carter, M., Thoresen, M., Wroblewska, J., Mandera, M., Swietlinski, J., Simpson, J., Hajivassiliou, C., Hunt, L.P., *et al.* (2007). Randomized clinical trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in preterm infants: brain-washing versus tapping fluid. *Pediatrics* 119, e1071-1078.

Whitelaw, A., Jary, S., Kmita, G., Wroblewska, J., Musialik-Swietlinska, E., Mandera, M., Hunt, L., Carter, M., and Pople, I. (2010). Randomized trial of drainage, irrigation and fibrinolytic therapy for premature infants with posthemorrhagic ventricular dilatation: developmental outcome at 2 years. *Pediatrics* 125, e852-858.

Whitelaw, A., Pople, I., Cherian, S., Evans, D., and Thoresen, M. (2003). Phase 1 trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in newborn infants by drainage, irrigation, and fibrinolytic therapy. *Pediatrics* 111, 759-765.

Wu, Y., Green, N.L., Wrench, M.R., Zhao, S., and Gupta, N. (2007). Ventriculoperitoneal shunt complications in California: 1990 to 2000. *Neurosurgery* 61, 557-562; discussion 562-553.

Zaatreh, M.M., Bates, E.R., Hooper, S.R., Palmer, G., Elmenshawi, E.E., Courvoisie, H.E., and Greenwood, R.S. (2002). Morphometric and neuropsychologic studies in children with arachnoid cysts. *Pediatric Neurology* 26, 134-138.

Zachenhofer, I., Donat, M., and Roessler, K. (2012). The combination of a programmable valve and a subclavicular anti-gravity device in hydrocephalus patients at high risk for hygromas. *Neurological Research* 34, 219-222.

Zhang, B., Zhang, Y., and Ma, Z. (2012). Long-term results of cystoperitoneal shunt placement for the treatment of arachnoid cysts in children. *J Neurosurg Pediatr* 10, 302-305.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt den Menschen, die mich in der klinischen Ausbildung im Fach Neurochirurgie unterstützt haben, deren Persönlichkeiten, Fähigkeiten und persönliches Engagement mir immer Motivation waren und weiterhin sind. Beispielhaft seien Prof. J. Zierski, Dr. J. Horaczek (Klinikum Neukölln), PD Dr. H. Haberl, PD Dr. U.W. Thomale, Prof. P. Vajkoczy (Charite Universitätsmedizin Berlin) und Dr. V. Balakrishnan (Waikato Hospital, Neuseeland) genannt.

Für die Betreuung während der Habilitation bedanke ich mich besonders bei Prof. P. Vajkoczy und ganz besonders bei PD Dr. U.W. Thomale, mit dem alle Arbeiten, auf denen diese Habilitationsschrift basiert, gemeinsam erarbeitet und publiziert worden sind. Mein Dank gilt allen MitarbeiterInnen des Arbeitsbereich Pädiatrische Neurochirurgie und der Kinderklinik der Charite, mit denen die tägliche Zusammenarbeit die Grundlage für diese Arbeit gelegt hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie mit meinen Kindern, die mich während der gesamten Zeit unterstützt haben und mir die häufigen Abwesenheiten nachgesehen haben und meinen Eltern, die mir immer ein Vorbild sind.

Eidesstattliche Erklärung

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....
Datum

.....
Unterschrift