

Aus der Klinik für Neurochirurgie

(Prof. Dr. med. V. Rohde)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**In-vitro-Performance verschiedener
Kombinationen von verstellbaren
Differenzdruckventilen mit
fixen Anti-Siphon-Devices
unter Berücksichtigung der räumlichen
Position**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Mareike Vanderheyden

aus

Sömmerda

Göttingen 2020

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer: Prof. Dr. med. V. Rohde

Ko-Betreuer: Prof. Dr. rer. nat. B. Reuss

Prüfungskommission

Referent: Prof. Dr. med. V. Rohde

Ko-Referent: Prof. Dr. rer. nat. B. Reuss

Promotor-Vertreterin: Prof. Dr. med. M. Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 08.09.2021

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „In-vitro-Performance verschiedener Kombinationen von verstellbaren Differenzdruckventilen mit fixen Anti-Siphon-Devices unter Berücksichtigung der räumlichen Position“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

Die Daten, auf denen diese Arbeit basiert, wurden publiziert:

Fiss I, **Vanderheyden M**, von der Brele C, Bettag C, Hore N, Freimann F, Thomale UW, Rohde V, Brandner S (2020): In vitro performance of combinations of anti-siphon devices with differential pressure valves in relation to the spatial position. *Acta Neurochir (Wien)*, 162, 1033–1040

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Liquorräume	3
1.2 Liquorproduktion	4
1.3 Historische Aspekte	5
1.4 Das Krankheitsbild Hydrocephalus	6
1.4.1 Definition.....	6
1.4.2 Klassifizierung der Hydrocephalus-Formen.....	7
1.4.2.1 Der Hydrocephalus internus.....	7
1.4.2.2 Hydrocephalus externus.....	8
1.4.2.3 Der Normaldruckhydrocephalus.....	8
1.4.2.4 Der Pseudotumor cerebri	10
1.4.2.5 LOVA	10
1.5 Diagnostik	11
1.5.1 Besonderheiten bei der klinisch-neurologischen Untersuchung.....	11
1.5.2 Radiologische Diagnosestellung	11
1.5.3 Invasive Diagnostik	12
1.5.3.1 Spinal-Tap-Test und lumbale Dauerdrainage.....	12
1.5.4 Konservative medikamentöse Therapie	13
1.5.5 Operative Therapieformen.....	13
1.5.5.1 Permanent operative Verfahren.....	13
1.5.5.2 Temporär operative Verfahren	16
1.6 Ventiltypen.....	16
1.6.1 Einfache Differenzdruckventile.....	16
1.6.1.1 Kugel-Konus-Ventile	16
1.6.1.2 Membranventile.....	17
1.6.2 Probleme der einfachen Differenzdruckventile	17
1.6.3 Verstellbare Ventile.....	17
1.6.4 Flussgesteuerte Ventile.....	18
1.6.5 Anti-Siphon-Devices	19
1.7 Probleme der Shunt-Therapie	19
1.7.1 Funktionelle Ursachen	19
1.7.1.1 Überdrainage.....	19
1.7.1.2 Unterdrainage	20
1.7.2 Mechanische Ursachen.....	20
1.7.3 Infektiöse Ursachen.....	21
2 Material und Methoden.....	22
2.1 Materialien und Hersteller	22

2.2	Elektronische Datenverarbeitung	23
2.3	Versuchsaufbau und experimentelles Setup	24
2.4	Ventiltypen.....	26
2.4.1	Differenzdruckventile.....	26
2.4.1.1	Das proGAV 2.0®-Ventil.....	26
2.4.1.2	Das Codman Certas®Plus programmable valve.....	26
2.4.1.3	Das Codman® Hakim® programmable valve	27
2.4.2	Anti-Siphon-Devices	28
2.4.2.1	Der ShuntAssistant®.....	28
2.4.2.2	Der SiphonGuard®	29
2.5	Statistische Analyse	31
3	Ergebnisse	32
3.1	Baseline-Messung	32
3.2	Betrachtungen zur Lageabhängigkeit der ASDs.....	33
3.2.1	Vergleichs-Messung mit SiphonGuard bei 0° und 90°	33
3.2.2	Winkel-Fluss-Kurven proGAV-Ventil, CertasPlus-Ventil und HakimMedos-Ventil jeweils mit gravitationsabhängigem ASD.....	34
3.3	Deskriptive Darstellung: DDVs in Kombination mit dem gravitationsabhängigen ASD.....	37
3.3.1	proGAV-Ventil (ÖD 4 cmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD	38
3.3.2	proGAV-Ventil (ÖD 8 cmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD	39
3.3.3	proGAV-Ventil (ÖD 12 cmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD	40
3.3.4	proGAV-Ventil (ÖD 16 cmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD	41
3.3.5	CertasPlus-Ventil (DS 2) mit gravitationsabhängigem ASD.....	43
3.3.6	CertasPlus-Ventil (DS 3) mit gravitationsabhängigem ASD.....	44
3.3.7	CertasPlus-Ventil (DS 4) mit gravitationsabhängigem ASD.....	45
3.3.8	CertasPlus-Ventil (DS 5) mit gravitationsabhängigem ASD.....	46
3.3.9	HakimMedos-Ventil (ÖD 40 mmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD	48
3.3.10	HakimMedos-Ventil (ÖD 80 mmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD	49
3.3.11	HakimMedos-Ventil (ÖD 120 mmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD	50
3.3.12	HakimMedos-Ventil (ÖD 160 mmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD	51
3.4	Deskriptive Darstellung der Flusskurven der DDVs in Kombination mit flussreguliertem ASD.....	53
3.4.1	proGAV-Ventil mit flussreguliertem ASD	53
3.4.2	CertasPlus-Ventil mit flussreguliertem ASD	55
3.4.3	HakimMedos-Ventil mit flussreguliertem ASD.....	56
3.5	Vergleich: Differenzdruckventile mit gravitationsabhängigen und flussreguliertem ASD.....	58
3.5.1	Flussdaten für das DDV HakimMedos mit den ASDs	59
3.6	Vergleich zwischen den DDVs mit gravitationsabhängigem ASD.....	60
3.6.1	Druck-Fluss-Kurven CertasPlus-Ventil (DS 2), HakimMedos-Ventil (ÖD 40 mmH ₂ O) und proGAV-Ventil (ÖD 4 cmH ₂ O) in Kombination mit gravitationsabhängigem ASD	60
3.6.2	Druck-Fluss-Kurven CertasPlus-Ventil (DS 3), HakimMedos-Ventil (ÖD 80 mmH ₂ O) und proGAV-Ventil (ÖD 8 cmH ₂ O) in Kombination mit gravitationsabhängigem ASD	62

3.6.3	Druck-Fluss-Kurven CertasPlus-Ventil (DS 4), HakimMedos-Ventil (ÖD 120 mmH ₂ O) und proGAV-Ventil (ÖD 12 cmH ₂ O) in Kombination mit gravitationsabhängigem ASD63	
3.6.4	Druck-Fluss-Kurven CertasPlus-Ventil (DS 5), HakimMedos-Ventil (ÖD 160 mmH ₂ O) und proGAV-Ventil (ÖD 16 cmH ₂ O) in Kombination mit gravitationsabhängigem ASD64	
3.7	Vergleich zwischen den DDVs mit flussreguliertem ASD	65
3.7.1	CertasPlus-Ventil, HakimMedos-Ventil und proGAV-Ventil in Kombination mit flussreguliertem ASD.	65
4	Diskussion	67
4.1	Hauptergebnisse	67
4.1.1	Allgemein.....	67
4.1.2	Auffälligkeiten.....	67
4.1.3	Schlussfolgerung.....	68
4.2	Drainagekomplikationen.....	69
4.3	Verstellbare DDVs in Kombination mit fixen ASDs – Benefit für den Patienten... 71	71
4.4	Methodische Möglichkeiten und Limitationen	72
4.5	Betrachtungen zur Funktionalität der ASDs	72
4.6	Messfehler durch unerwartetes Verstellen der Differenzdruckventile	73
4.7	Ausblick	76
5	Zusammenfassung	78
6	Anhang.....	80
7	Literaturverzeichnis.....	91

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ventrikelsystem.....	3
Abbildung 2: Kranielle Computertomographie-Aufnahmen im Vergleich.....	7
Abbildung 3: Röntgenbild des Schädels mit implantiertem Shunt-System.....	14
Abbildung 4: Kranielle Computertomographie bei Normaldruckhydrozephalus.....	15
Abbildung 5: Funktionsgrafik des proGAV 2.0®-Ventils mit verstellbarer Differenzdruck-Einheit und nachgeschalteter Gravitations-Einheit.	18
Abbildung 6: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus mit DDV und ASD.....	25
Abbildung 7: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus mit Titanium-Konnektor.	26
Abbildung 8: Funktionsprinzip des ShuntAssistant®	28
Abbildung 9: Funktionsprinzip des SiphonGuard®.....	29
Abbildung 10: Die verwendeten DDVs und ASDs.....	30
Abbildung 11: Druck-Fluss-Diagramm der Baseline-Messung.....	32
Abbildung 12: Druck-Fluss-Diagramm für das proGAV2.0-Ventil mit flussreguliertem ASD).....	33
Abbildung 13: Winkel-Fluss-Kurven für das proGAV-Ventil (ÖD 4 cmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD.....	34
Abbildung 14: Winkel-Fluss-Kurven für das CertasPlus-Ventil (DS 2) mit gravitationsabhängigem ASD.....	35
Abbildung 15: Fluss-Winkel-Kurve des HakimMedos-Ventils (ÖD 40 mmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD.....	36
Abbildung 16: Druck-Fluss-Kurven für das proGAV-Ventil (ÖD 4 cmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD.....	38
Abbildung 17: Druck-Fluss-Kurven für das proGAV-Ventil (ÖD 8 cmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD.....	39
Abbildung 18: Druck-Fluss-Kurven für das proGAV-Ventil (ÖD 12 cmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD.....	40
Abbildung 19: Druck-Fluss-Kurven für das proGAV-Ventil (ÖD 16 cmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD.....	41
Abbildung 20: Charakterisierung der räumlichen Abhängigkeit für die Kombination aus proGAV- Ventil mit gravitationsabhängigem ASD.....	42
Abbildung 21: Druck-Fluss-Kurven für das CertasPlus-Ventil (DS 2) mit gravitationsabhängigem ASD.....	43
Abbildung 22: Druck-Fluss-Kurven für das CertasPlus-Ventil (DS 3) mit gravitationsabhängigem ASD.....	44
Abbildung 23: Druck-Fluss-Kurven für das CertasPlus-Ventil (DS 4) mit gravitationsabhängigem ASD.....	45
Abbildung 24: Druck-Fluss-Kurven für das CertasPlus-Ventil (DS 5) mit gravitationsabhängigem ASD.....	46
Abbildung 25: Charakterisierung der räumlichen Abhängigkeit für die Kombination aus CertasPlus-Ventil mit gravitationsabhängigem ASD.	47
Abbildung 26: Druck-Fluss-Kurven für das HakimMedos-Ventil (ÖD 40 mmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD.....	48
Abbildung 27: Druck-Fluss-Kurven für das HakimMedos-Ventil (ÖD 80 mmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD.....	49
Abbildung 28: Druck-Fluss-Kurven für das HakimMedos-Ventil (ÖD 120 mmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD.....	50
Abbildung 29: Druck-Fluss-Kurven für das HakimMedos-Ventil (ÖD 160 mmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD.....	51

Abbildung 30: Charakterisierung der räumlichen Abhängigkeit für die Kombination aus HakimMedos-Ventil mit gravitationsabhängigem ASD.....	52
Abbildung 31: Druck-Fluss-Kurven für das proGAV-Ventil mit flussreguliertem ASD.....	53
Abbildung 32: Druck-Fluss-Kurven für das CertasPlus-Ventil mit flussreguliertem ASD.....	55
Abbildung 33: Druck-Fluss-Kurven für das HakimMedos-Ventil mit flussreguliertem ASD.....	56
Abbildung 34: Vergleich der Druck-Fluss-Kurven zwischen den Ventilen A) proGAV mit beiden ASDs, B) CertasPlus mit beiden ASDs und C) HakimMedos mit beiden ASDs.....	58
Abbildung 35: Druck-Fluss-Kurven CP (DS 2), HM (ÖD 40 mmH ₂ O) und PG (ÖD 4 cmH ₂ O) in Kombination mit gravitationsabhängigem ASD.....	60
Abbildung 36: Druck-Fluss-Kurven CP (DS 3), HM (ÖD 80 mmH ₂ O) und PG (ÖD 8 cmH ₂ O) in Kombination mit gravitationsabhängigem ASD.....	62
Abbildung 37: Druck-Fluss-Kurven CP (DS 4), HM (ÖD 120 mmH ₂ O) und PG (ÖD 12 cmH ₂ O) in Kombination mit gravitationsabhängigem ASD.....	63
Abbildung 38: Druck-Fluss-Kurven CP (DS 5), HM (ÖD 160 mmH ₂ O) und PG (ÖD 16 cmH ₂ O) in Kombination mit gravitationsabhängigem ASD.....	64
Abbildung 39: Druck-Fluss-Kurven CP, HM und PG auf allen getesteten Öffnungsdrücken in Kombination mit flussreguliertem ASD.....	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kombinationen aus Differenzdruckventil und Anti-Siphon-Device	2
Tabelle 2: Verwendete Materialien mit Herstellerangaben	22
Tabelle 3: Verwendete Software mit Herstellerangaben	23
Tabelle 4: Certas®Plus-Ventil-Einstellung mit entsprechender Öffnungsdruck-Stufe.....	27
Tabelle 5: Signifikanzniveau und entsprechender Kennzeichnung.....	31
Tabelle 6: Flussdaten proGAV2.0-Ventil (ÖD 8 cmH ₂ O).....	33
Tabelle 7: Flussdaten für das proGAV-Ventil (ÖD 4 cmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD...35	
Tabelle 8: Flussdaten für CertasPlus das -Ventil (DS 2) mit gravitationsabhängigem ASD.	36
Tabelle 9: Flussdaten für das HakimMedos-Ventils (ÖD 40 mmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD.....	37
Tabelle 10: Flussdaten für das proGAV-Ventil (ÖD 4 cmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD.38	
Tabelle 11: Flussdaten für das proGAV-Ventil (ÖD 8 cmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD.39	
Tabelle 12: Flussdaten für das proGAV-Ventil (ÖD 12 cmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD.....	40
Tabelle 13: Flussdaten des proGAV-Ventils (ÖD 16 cmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD. ...41	
Tabelle 14: Flussdaten für das CertasPlus-Ventil (DS 2) mit gravitationsabhängigem ASD.	43
Tabelle 15: Flussdaten für das CertasPlus-Ventil (DS 3) mit gravitationsabhängigem ASD.	44
Tabelle 16: Flussdaten für das CertasPlus-Ventil (DS 4) mit gravitationsabhängigem ASD.	45
Tabelle 17: Flussdaten für das CertasPlus-Ventil (DS 5) mit gravitationsabhängigem ASD.	46
Tabelle 18: Flussdaten für das HakimMedos-Ventil (ÖD 40 mmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD.....	48
Tabelle 19: Flussdaten für das HakimMedos-Ventil (ÖD 80 mmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD.....	49
Tabelle 20: Flussdaten für das HakimMedos-Ventil (ÖD 120 mmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD.....	50
Tabelle 21: Flussdaten für das HakimMedos-Ventil (ÖD 160 mmH ₂ O) mit gravitationsabhängigem ASD.....	51
Tabelle 22: Flussdaten für das proGAV-Ventil mit flussreguliertem ASD. Die Werte werden als ermittelter Mittelwert ± SD in ml/min angegeben.	54
Tabelle 23: Flussdaten für das CertasPlus-Ventil mit flussreguliertem ASD.....	55
Tabelle 24: Flussdaten für das HakimMedos-Ventil mit flussreguliertem ASD.....	56
Tabelle 25: Flusswerte-Übersicht HakimMedos-Ventil mit beiden ASDs im Vergleich bei der Inklinations-Einstellung von 90°.....	59
Tabelle 26: Flusswerte-Übersicht für das proGAV-Ventil mit beiden ASDs im Vergleich auf der Inklinations-Einstellung 0°.....	80
Tabelle 27: Flusswerte-Übersicht für das proGAV-Ventil mit beiden ASDs im Vergleich auf der Inklinations-Einstellung 30°.....	81
Tabelle 28: Flusswerte-Übersicht proGAV-Ventil mit beiden ASDs im Vergleich bei einer Inklinations-Einstellung von 60°.....	82
Tabelle 29: Flusswerte-Übersicht für das proGAV-Ventil mit beiden ASDs im Vergleich bei einer Inklinations-Einstellung von 90°.....	83
Tabelle 30: Flusswerte-Übersicht für das CertasPlus-Ventil mit beiden ASDs im Vergleich bei einer Inklinations-Einstellung von 0°.....	84
Tabelle 31: Flusswerte-Übersicht für das CertasPlus-Ventil mit beiden ASDs im Vergleich bei einer Inklinations-Einstellung von 30°.....	85
Tabelle 32: Flusswerte-Übersicht für das CertasPlus-Ventil mit beiden ASDs im Vergleich bei einer Inklinations-Einstellung von 60°.....	86

Tabelle 33: Flusswerte-Übersicht für das CertasPlus-Ventil mit beiden ASDs im Vergleich bei einer Inklinationseinstellung von 90°	87
Tabelle 34: Flusswerte-Übersicht für das HakimMedos-Ventil mit beiden ASDs im Vergleich bei der Inklinationseinstellung von 0°	88
Tabelle 35: Flusswerte-Übersicht für das HakimMedos-Ventil mit beiden ASDs im Vergleich bei der Inklinationseinstellung von 30°	89
Tabelle 36: Flusswerte-Übersicht für das HakimMedos-Ventil mit beiden ASDs im Vergleich bei der Inklinationseinstellung von 60°	90

Abkürzungsverzeichnis

ASD	<i>Anti-Siphon-Device</i> , Anti-Siphon-Ventil
CP	CertasPlus-Ventil
CT	Computertomographie
DD	Differenzdruck
DDV	Differenzdruckventil
DS	Druckstufe
HM	HakimMedos-Ventil
ICP	<i>Intracranial pressure</i> , intrakranieller Druck
IP	intraperitoneal
IPP	<i>Intraperitoneal pressure</i> , intraperitonealer Druck
LOVA	<i>Long standing overt ventriculomegaly in adults</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NPH	<i>Normal pressure hydrocephalus</i> , Normaldruckhydrocephalus
ns	nicht signifikant
PG	proGAV2.0-Ventil
SA	ShuntAssistant
SD	Standardabweichung
SG	SiphonGuard
ÖD	Öffnungsdruck

1 Einleitung

Überdrainage ist eine signifikante Komplikation bei der Behandlung von Hydrocephalus-Patienten mit ventrikulo-peritonealen Shunt-Systemen (Lemcke et al. 2013). Obwohl es mittlerweile durch moderne verstellbare Differenzdruckventile (DDV) gelungen ist, die Inzidenz der Überdrainage zu senken, ist der hydrostatische Siphoneffekt als Hauptursache für Überdrainage mit Hilfe dieser Ventile bislang nicht vollends kontrollierbar (Portnoy et al. 1973; Lemcke et al. 2010). Dieser Siphoneffekt entsteht durch einen ansteigenden hydrostatischen Druckgradienten beim Wechsel von der horizontalen Körperposition in die aufrechte Körperposition mit einem verstärkten Liquorfluss durch ein implantiertes Shunt-System (Ros et al. 2018; Sainz et al. 2018). Daraus entstehende längerfristige Folgen sind Überdrainage-assoziiert und umfassen das Schlitz-Ventrikel-Syndrom (SVS) oder subdurale Hämatome (Kraemer et al. 2017). Um diesem Effekt entgegenzuwirken und damit das Outcome nach Shunt-Implantation zu revolutionieren, wurden verschiedene Anti-Siphon-Devices (ASD) entwickelt. Die Funktionsprinzipien der ASDs lassen sich in eine flussregulierte und gravitationsabhängige Funktionsweise einteilen. Flussregulierte ASDs begrenzen die Liquordrainage in Abhängigkeit vom anliegenden Differenzdruck (DD). Gravitationsabhängige ASDs erhöhen in aufrechter Körperposition den Öffnungsdruck (ÖD) des Ventils, um eine übermäßige Liquordrainage zu verhindern (Kiefer et al. 2002a; Freimann et al. 2014).

In Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die Kombination aus verstellbarem Differenzdruckventil mit einem Anti-Siphon-Device zu einer Reduktion der Inzidenzrate der Überdrainage führt (Kiefer et al. 2002a, S. 2; Rohde et al. 2009; Toma et al. 2011b; Lemcke et al. 2013; Bozhkov et al. 2017). Weiterhin ist bekannt, dass sich die Druck-Fluss-Charakteristik von gravitationsabhängigen und flussregulierten ASDs *in vitro* unterscheidet, sodass es zu nun zu klären gilt, welches ASD sich für ein spezielles Patientenspektrum am ehesten eignet (Czosnyka et al. 1999; Freimann et al. 2014; Kimura et al. 2016). In dieser experimentellen *In-vitro*-Studie erfolgte eine Analyse der Druck-Fluss-Beziehungen verschiedener Ventil-Kombinationen, um Einblicke in deren Flusscharakteristik zu erhalten.

Insgesamt wurden sechs Kombinationen aus Differenzdruckventil und Anti-Siphon-Device erstellt:

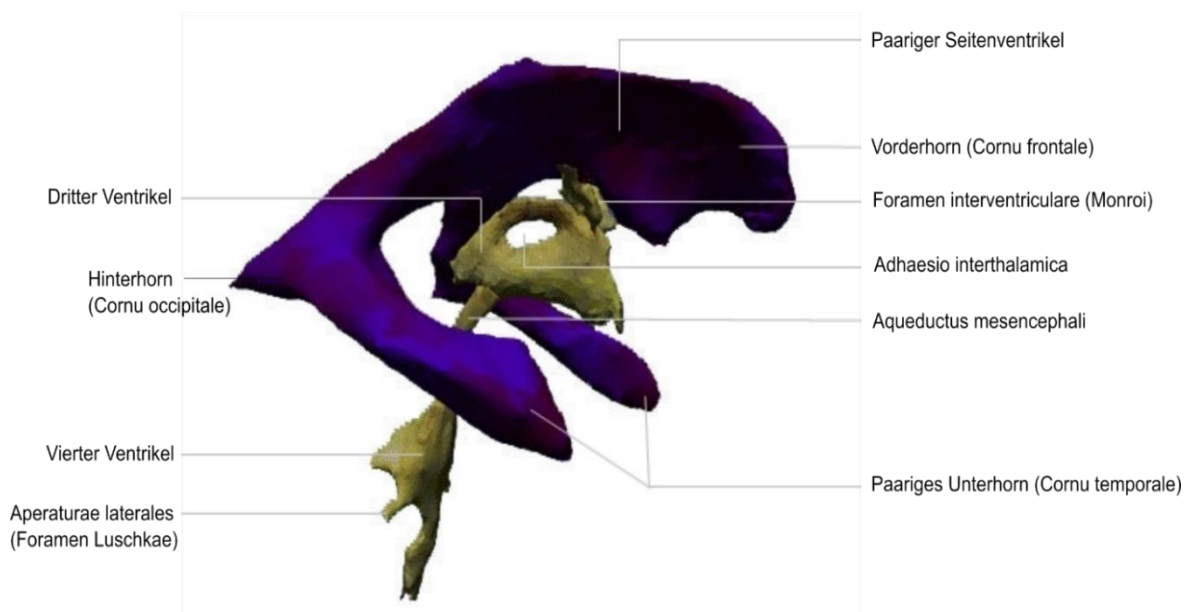
Tabelle 1: Kombinationen aus Differenzdruckventil und Anti-Siphon-Device

DDV	ASD
Miethke proGAV 2.0 [®] -Ventil (PG)	Miethke ShuntAssistant [®] (SA)
Miethke proGAV 2.0 [®] -Ventil	Codman SiphonGuard [®] (SG)
Codman Certas [®] Plus-Ventil (CP)	Miethke ShuntAssistant [®]
Codman Certas [®] Plus-Ventil (CP)	Codman SiphonGuard [®]
Codman Hakim [®] Medos-Ventil (HM)	Miethke ShuntAssistant [®]
Codman Hakim [®] Medos-Ventil	Codman SiphonGuard [®]

Im Detail wurde folgenden drei Fragestellungen nachgegangen: 1) Bestehen signifikante Unterschiede zwischen den Differenzdruckventilen in Kombination mit den Anti-Siphon-Devices im Vergleich zu einer Baselinemessung ohne Ventile? 2) Wie verhalten sich die beiden Anti-Siphon-Devices in Kombination mit dem gleichen Differenzdruckventil? 3) Wie verhalten sich die unterschiedlichen Differenzdruckventile in Kombination mit gleichem Anti-Siphon-Device?

1.1 Liquorräume

Das Ventrikelsystem, als innerer Liquorraum, besteht aus vier kommunizierenden mit Liquor gefüllten Hohlräumen. Es gibt zwei Seitenventrikel, einen dritten Ventrikel und einen vierten Ventrikel (Mortazavi et al. 2014; Korzh 2018). Weiterhin befindet sich Liquor im Subarachnoidalraum, dem äußeren Liquorraum. Der Subarachnoidalraum liegt zwischen Arachnoidea mater und Pia mater und umgibt das Gehirn und Rückenmark vollständig. Die beiden Seitenventrikel bestehen je aus einem Cornu frontale, einem Cornu temporale und einem Cornu occipitale und kommunizieren über das Foramen Monroi mit dem dritten Ventrikel (Mortazavi et al. 2014; Stratchko et al. 2016; Korzh 2018) (s. Abb. 1).



(Manson et al. 2015)

Abbildung 1: Ventrikelsystem. Genehmigung von BMC Med Imaging, veröffentlicht unter einer CC-BY-4.0-Lizenz (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4617484/>), hier in modifizierter Form abgebildet.

Der dritte Ventrikel wird über den Aqueductus mesencephali mit dem vierten Ventrikel verbunden. Die Begrenzung des vierten Ventrikels nach ventral bildet die Medulla oblongata und der Pons. Das Dach wird von den Kleinhirnsegeln gebildet. Hier liegen auch die paarigen Recessus lateralis, die an beiden Enden geöffnet sind. Über die Aperaturae laterales (Foramina Luschkae) und Aperatura mediana (Foramen Magendii) kommuniziert der innere Liquorraum mit dem äußeren Liquorraum (Mortazavi et al. 2014; Bradley 2015; Stratchko et al. 2016). Besonders aufgeweitete Stellen des äußeren Liquorraums bezeichnet man als Liquor-Zisternen. Die Cisterna cerebellomedullaris (Cisterna magna) liegt zwischen Kleinhirn und Medulla oblongata (Trepel 2012; Ramos et al. 2019). Kranial des Kleinhirns befindet sich die Cisterna

ambiens. Die Cisterna interpeduncularis und Cisterna chiasmatica werden als Cisterna basalis zusammengefasst (Trepel 2012).

1.2 Liquorproduktion

Die Produktionsrate des proteinarmen Liquor cerebrospinalis beträgt circa 500 ml pro Tag und unterliegt einer zirkadianen Rhythmik und einem mehrzeitigen Austausch (Haberl et al. 2007; Czosnyka et al. 2013; Bradley 2015). Insgesamt fassen der innere und äußere Liquorraum mit individueller Variation 150 ml, von denen sich 125 ml im Subarachnoidalraum befinden. Der restliche Anteil von 25 ml sammelt sich im Ventrikelsystem (Sakka et al. 2011; Filis et al. 2017). Der Liquor cerebrospinalis ist ein klares Ultrafiltrat des Blutes, dessen hauptsächliche Produktion in den Plexus choroidei stattfindet (Bradley 2015; Tumani et al. 2018). Diese Gefäßkonvolute sind sowohl in den beiden Seitenventrikeln als auch in dem dritten Ventrikel und vierten Ventrikel vorhanden (Jessen et al. 2015; Filis et al. 2017; Tumani et al. 2018). Es gibt weiterhin eine extrachoroidale Liquorproduktion, die durch Filtration von Flüssigkeit aus den Kapillaren initiiert wird. Auch durch das Ependym wird eine geringe Menge Liquor produziert (Brinker et al. 2014). Die Produktionsmenge ist altersabhängig, mit Abnahme der Liquor-Produktion mit zunehmendem Alter (Zetzl et al. 2005).

Der Liquor gelangt von den beiden Seitenventrikeln aus über das Foramen Monroi zum dritten Ventrikel und von dort über den Aqueductus mesencephali in den vierten Ventrikel. Er verlässt hier über die Aperature mediana und Aperature laterales den inneren Liquorraum, um in den Subarachnoidalraum zu strömen (Filis et al. 2017). Seine Absorption findet hauptsächlich über die Arachnoidalzotten im Sinus sagitalis superior statt. Daneben gibt es auch weitere Strukturen, die für die ergänzende Absorption zuständig sind. So wird weiterhin über die Adventitia der zerebralen Arterien, der spinalen Arachnoidalzotten in der Nähe der epiduralen spinalen Venen, über Lymphgefäße und über die meningealen Hüllen der Spinal- und Hirnnerven Liquor resorbiert (Sakka et al. 2011; Brinker et al. 2014; Filis et al. 2017).

Der Liquorfluss wird über die systolische Pulswelle der choroidalen Arterien induziert, die vom Herzen ausgehend, das Gehirn in 1-Hertz-Zyklen erreicht (Sakka et al. 2011; Kiviniemi et al. 2016). Weiterhin gibt es sowohl periodische respiratorische 0,3 Hertz-Pulsationen als auch niederfrequente Pulsationen (0,023-0,73 Hertz) und sehr niederfrequente Pulsationen (0,001-0,023 Hertz) (Kiviniemi et al. 2016). Mittels Echtzeit-Magnetresonanztomographie konnte gezeigt werden, dass jede forcierte Einatmung einen ausgeprägten Liquorfluss nach kranial innerhalb der Schädelkalotte induziert und hier gleichzeitig den venösen Abfluss verstärkt. Es bestehen entgegengesetzte Strömungsrichtungen von subduralem Liquor und epidural venösem Blut

(Dreha-Kulaczewski et al. 2017). Über konvektive Flussimpulse wird Liquor in den perivenösen Raum geleitet, wo Stoffwechselabfallprodukte aus dem Gehirn in das Lymphsystem transportiert werden (Kiviniemi et al. 2016). Neuere Studien berichten über funktionelle Lymphgefäße dem sogenannten *glymphatic system*, welche molekulare Kennzeichen von Lymphendothelzellen exprimieren und in der Lage sind, sowohl Flüssigkeit als auch Immunzellen aus dem Liquor zu transportieren (Jessen et al. 2015; Bradley 2016). Sie kleiden die Duralhöhlen aus und sind mit den tiefen zervikalen Lymphknoten verbunden (Louveau et al. 2015).

1.3 Historische Aspekte

Die in der Mitte des 20. Jahrhunderts entwickelten Shunt-Systeme mit verbesserten Materialkomponenten brachten einen enormen Erfolg in der operativen Behandlungsgeschichte des Hydrocephalus.

Nulsen entwickelte 1949 das erste Kugel-Konus-Ventil, welches noch im selben Jahr von Spitz implantiert wurde (Aschoff et al. 1999). Sechs Jahre später entwickelte Pudenz in Zusammenarbeit mit Heyer ein distales teflonbeschichtetes Ventil, das mit transversalen Schlitzfenstern versehen wurde und als ventrikulo-atrialer Shunt zwei Jahre lang funktionsfähig war (Pudenz et al. 1957). Im Jahr 1958 verbesserte Schulz das von Pudenz und Heyer entwickelte distale Schlitzventil, indem er es durch mehrere Längsschlitze ergänzte.

Der Durchbruch in der operativen Therapie des Hydrocephalus gelang jedoch erst 1960 mit der Einführung des Silikons als bioverträgliches Material (Aschoff et al. 1999). Bis heute werden Silikonschläuche verwendet, um die einzelnen Shunt-Bestandteile untereinander zu verbinden und eine adäquate Liquor-ableitende Verbindung zwischen Ventrikelsystem und hauptsächlich der Peritonealhöhle herzustellen.

Ein weiterer wichtiger Schritt in der Entwicklung der modernen Shunt-Ventile stellte die Entwicklung der verstellbaren Ventile im Jahre 1969 dar. Kuffer und Strub entwickelten in diesem Jahr das erste, durch einen Schraubendreher verstellbare Ventil (Aschoff et al. 1999). Im Jahr 1989 erschien das programmierbare Medos-Hakim-Ventil, welches zwischen 18 verschiedenen Druckstufen verstellt werden konnte. Diese bedeutsame Weiterentwicklung der Ventile ermöglichte es, die Liquordrainage auch postoperativ an die individuellen Bedürfnisse des Patienten anzupassen.

Zu den modernsten und heutzutage am häufigsten implantierten Shunt-Systemen zählen die verstellbaren Differenzdruckventile proGAV 2.0 (Aesculap-Miethke, Potsdam, Deutschland), CertasPlus (Codman Specialty Surgery, Integra LifeSciences, Plainsboro, NJ, USA) und

HakimMedos (Codman Specialty Surgery, Integra LifeSciences, Plainsboro, NJ, USA) (Nowak et al. 2018; Uchida et al. 2018).

1.4 Das Krankheitsbild Hydrocephalus

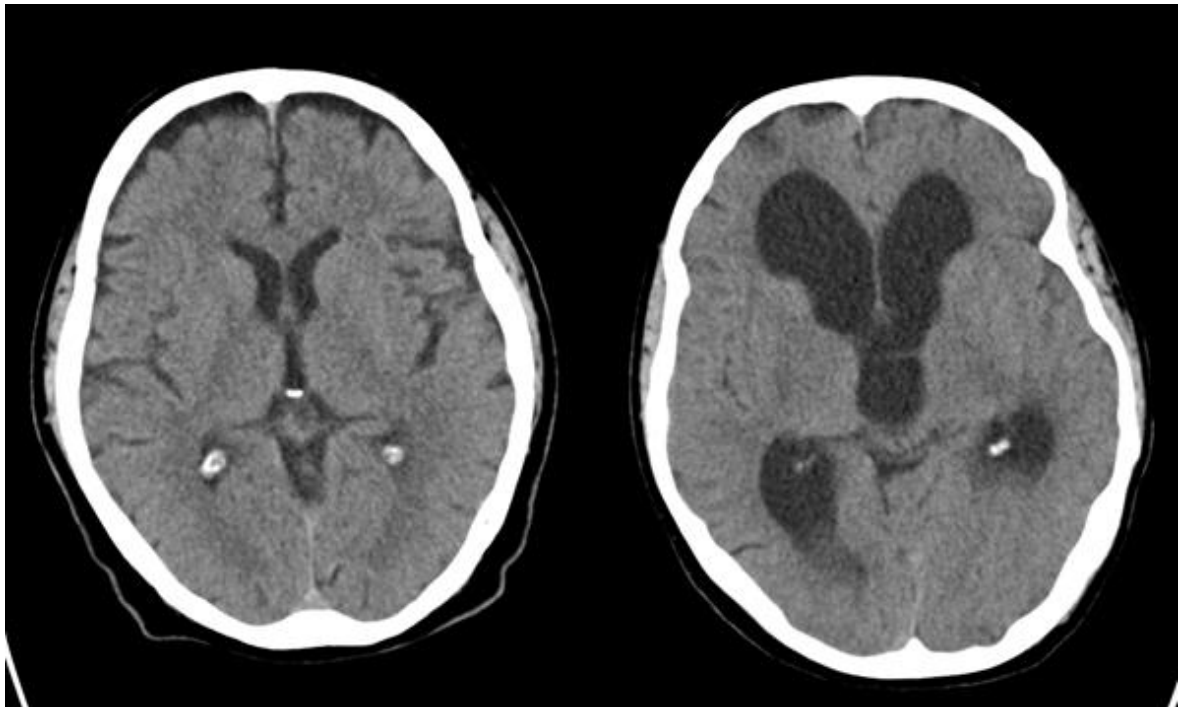
1.4.1 Definition

Als Hydrocephalus bezeichnet man eine aktive Ausdehnung des Ventrikelsystems, die auf einen unzureichenden Liquorfluss von seinem Produktionsort in den Hirnventrikeln bis zu seinem Absorptionsort im systemischen Kreislauf zurückzuführen ist (Rekate 2008) (s. Abb. 2). Grundsätzlich besteht also ein Ungleichgewicht zwischen den Aspekten Synthese, Zirkulation und Resorption des Liquors, welches auch seine verschiedenen Unterformen definiert.

Selbst nach langer Erforschung dieses Krankheitsbildes, bereitet sein gesamtheitliches Verständnis immer noch Schwierigkeiten (Oliveira et al. 2019). Mittlerweile konnten auch genetische Faktoren im Zusammenhang mit dem Hydrocephalus identifiziert werden (Zhang et al. 2006).

Epidemiologische Daten zeigen eine jährliche Inzidenz von 102 im Zeitraum von 2004 – 2015 bei Erwachsenen und eine Prävalenz des kindlichen Hydrocephalus von 1,1 pro 1000 Geburten (Tully und Dobyns 2014; Bir et al. 2016).

Neben bildgebenden Verfahren und klinischer Diagnostik kann dem intrakraniellen Druck (ICP) als weiteren wichtigen diagnostischen Parameter eine wichtige Rolle zugesprochen werden. Auch in der Therapie und Nachsorge von Hydrocephalus-Patienten ist der ICP ein richtungsweisender Parameter (Reith 2012). Physiologische ICP-Werte für einen Erwachsenen sind -5 ± 5 mmHg im Stehen und $10 \text{ mmHg} \pm 5 \text{ mmHg}$ im Liegen (Sakka et al. 2011; Aschoff 2017). Er variiert in Abhängigkeit von der systolischen Pulswelle, dem Atemzyklus, dem intraabdominellen Druck, dem Jugularvenendruck, der körperlichen Aktivität und der Körperhaltung. Maßgeblich für seine Konstanzhaltung ist ein Gleichgewicht zwischen den drei intrakraniellen Komponenten Liquor, Blut und Hirnparenchym. Hirndruckentgleisungen werden durch deren Volumenzunahme induziert (Knapp 2005; Kim et al. 2012).



(Eigene Abbildung in modifizierter Form von Herrn Dr. med. I. Fiss)

Abbildung 2: Kranielle Computertomographie-Aufnahmen im Vergleich. Links: kranielles CT-Bild eines Gesunden. Die Ventrikel sind schlank konfiguriert (schwarz). Rechts: kranielles CT-Bild eines Hydrozephalus-Patienten mit deutlich erweitertem Liquorsystem.

1.4.2 Klassifizierung der Hydrozephalus-Formen

Es gibt verschiedene Möglichkeiten die Einteilung des Hydrozephalus vorzunehmen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Hydrozephalus-Formen unterschiedlichen klassifiziert werden können. Allgemein unterscheidet man den Hydrozephalus externus vom Hydrozephalus internus. Dem Hydrozephalus internus unterteilt man in die Untergruppen *communicating* und *noncommunicating*. Weiterhin gibt es Hydrozephalus-Formen unterschiedlicher Pathogenese. Dazu zählt der Normaldruckhydrozephalus, der Pseudotumor cerebri und die *Long standing overt ventriculomegaly in adults* (LOVA).

1.4.2.1 Der Hydrozephalus internus

Dem Hydrozephalus internus ordnet man den Hydrozephalus occlusus (*noncommunicating* Hydrozephalus) und den Hydrozephalus malresorptivus (*communicating* Hydrozephalus) unter (Agarwal et al. 2016). Dementsprechend definiert sich auch seine Pathophysiologie, welche sich entweder auf eine Ventrikelerweiterung infolge eines gestörten Liquor-Abflusses oder auf eine gestörte Liquorresorption bezieht.

Beim Hydrocephalus occlusus bedingt eine Liquor-Abflussstörung einen Liquor-Aufstau (Cheng et al. 2015; Maller und Gray 2016). Die Ursachen der Obstruktion betreffen hauptsächlich spezifische Engstellen des Liquorsystems, wie im Bereich des Foramen Monroi, des Aquädukts oder des vierten Ventrikels. Sie können entweder angeboren oder durch virale Infektionen, Synechien durch Blutungen, Raumforderungen oder Zysten bedingt sein (Maller und Gray 2016).

Der Hydrocephalus malresorptivus entsteht durch eine relative Liquorzunahme infolge einer Liquor-Resorptionsstörung, die durch Meningitiden unterschiedlicher Genese (septisch oder aspetisch), Subarachnoidalblutungen oder eine Meningitis carcinomatosa verursacht werden können (Agarwal et al. 2016; Xu 2016). Weiterhin trägt auch eine Liquor-Überproduktion im Rahmen von Plexuspapillomen oder Plexuskarzinomen zu einer unzureichenden Liquorresorption bei (Reith 2012; Filis et al. 2017).

1.4.2.2 Hydrocephalus externus

Der Subtyp des externen Hydrozephalus definiert sich als rasche Vergrößerung des Kopfumfanges in Kombination mit vergrößerten Subarachnoidalräumen insbesondere über den Frontallappen und normalen oder nur mäßig vergrößerten Ventrikeln (Kumar 2006; Muenchberger et al. 2006; Zahl et al. 2011). Er tritt hauptsächlich im Säuglingsalter auf, wobei die Vergrößerung des Subarachnoidalraums in den folgenden Lebensjahren allmählich abnimmt und schließlich komplett verschwindet. Die bislang gängigste Theorie seiner Pathophysiologie besagt, dass unreife Arachnoidalzotten den kontinuierlich produzierten Liquor nicht absorbieren können. Durch den zurückbleibenden Liquor kommt es zur Ventrikel- und Subarachnoidalraum-Erweiterung und gleichzeitig zur Expansion des kindlichen Schädels ohne ansteigenden Hirndruck. Im Alter von 18 Monaten sind die Arachnoidalzotten vollständig ausgebildet und determinieren damit den fortschreitenden Krankheitsprozess (Zahl et al. 2011; Bradley 2016).

1.4.2.3 Der Normaldruckhydrocephalus

Der idiopathische Normaldruckhydrocephalus (iNPH) ist die häufigste Form des Hydrocephalus bei Erwachsenen, bei dem der mittlere intrakranielle Druck meist im Normalbereich (< 15 mmHg) liegt, jedoch durch intermittierende Druckspitzen in Form von B-Wellen erhöhte Werte erreicht werden (Williams und Malm 2016; DGN 2018).

Klinisch imponiert dieses Krankheitsbild in Form von vergrößerten cerebralen Ventrikeln, kognitiven Beeinträchtigungen, einer Gangapraxie und Harninkontinenz (Oliveira et al. 2019).

Jaraj et al. (2014) geben die Prävalenz (iNPH) in der Altersgruppe 70 – 79 mit 0,2 % an und konnten die Prävalenz der ≥ 80 -jährigen Patienten auf bis zu 5,9 % beziffern (Jaraj et al. 2014). Die Prävalenzrate des NPH nimmt mit steigendem Lebensalter exponentiell zu und zeigt weiterhin keinen Geschlechterunterschied (Kiefer und Unterberg 2012; Jaraj et al. 2014). Der NPH lässt sich in einen primären oder idiopathischen NPH und einen sekundären Normaldruckhydrocephalus (sNPH) unterteilen. Während sich der iNPH typischerweise ab dem 60. Lebensjahr manifestiert, kann der sNPH in jedem Lebensalter auftreten (Oliveira et al. 2019).

Klinisch äußert sich der NPH durch den sogenannten Hakim-Trias mit einem typischen Symptomkomplex aus Gangstörung, Demenz und Inkontinenz, die insgesamt bei 44 % der Patienten auftreten (Meier et al. 1998; Gözl et al. 2013; van Hoof und Persoons 2017; Grasso et al. 2019). Als erste klinische Manifestation präsentiert sich die Gangstörung, die auch gleichzeitig eines der bedeutsamsten Symptome in diesem Zusammenhang darstellt (Lee et al. 2005; Bradley 2015). Diese wird vor allem durch ein hypokinetisches, verlangsamtes Gangbild mit verringerter Schrittlänge und verringerter Schritthöhe charakterisiert (Lee et al. 2005; Lieb et al. 2015).

Erste Defizite der Hirnleistung resultieren aus einer subkortikalen Frontalhirnstörung mit psychomotorischer Verlangsamung, die mitunter Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen umfasst. Zusätzlich bestehen Kurzzeitgedächtnisstörungen, sodass neue Informationen registriert, aber nicht reproduziert werden können (Kiefer und Unterberg 2012).

Blasenfunktionsstörungen im Rahmen des NPH sind Folge einer Überaktivität und einer fehlenden Hemmung des *Musculus detrusor vesicae*. Eine sich zunächst präsentierende Pollakisurie geht in später in eine Dranginkontinenz über (Kiefer und Unterberg 2012; Lieb et al. 2015).

Die exakte Pathophysiologie konnte bislang auch nach jahrelanger Erforschung des NPHs noch nicht abschließend geklärt werden und ist auch gegenwärtig Kontext kontroverser Diskussionen (Lieb et al. 2015; Stieglitz et al. 2016; Eidsvaag et al. 2017; Oliveira et al. 2019). In den Rahmen der gesamtheitlichen Betrachtungen müssen verschiedene Aspekte Anklang finden und für Erklärungsprozess der Pathophysiologie herangezogen werden (Bräutigam et al. 2019). Die wohl wichtigsten Komponenten bezüglich umfassen unter anderem eine veränderte Liquor-Fluss-Dynamik, die Gefäßätiologie und den Stoffwechsel des Gehirns.

Eine eingeschränkte systolische Herzfunktion führt zu Veränderungen der cerebralen Perfusion und zu gestörten Liquor-Pulsationsmustern in Form von verringerter Gefäß-Compliance, welche wiederum eine schlecht angepasste Liquor-Produktion- und Resorption bedingen (Greitz 2004; Qvarlander et al. 2013; Stieglitz et al. 2016; Bräutigam et al. 2019). Diese gestörte Dynamik verursacht eine Liquordiapedese mit einer periventriculären Ödembildung, darüber hinaus zu einer gestörten Homöostase und folglich zu einer lokalen Minderperfusion der Fasern der

Corona radiata im periventriculären Marklager, im linken mesiotemporalen Kortex sowie im Thalamus und den Basalganglien (Momjian et al. 2004; Owler et al. 2004; Dumarey et al. 2005; Malm und Eklund 2006; Stieglitz et al. 2016). Ferner sind vaskuläre Erkrankungen, wie die arterielle Hypertonie, mit dem Krankheitsbild des NPH assoziiert (Krauss et al. 1996). Die verringerte intrakranielle Compliance bedingt einen ineffizienten glymphatischen Fluss mit Akkumulation von vaso- und neurotoxischen Metaboliten (Momjian et al. 2004; Eide und Sorteberg 2010; Yang et al. 2015; Ringstad et al. 2017). Auch Veränderungen des Hirnstoffwechsels tragen zur Vervollständigung der pathophysiologischen Prozesse bei. Diesbezüglich fand sich bei NPH-Patienten ein erhöhter *Insulin-like growth factor 1*, ein Polypeptid und Wachstumsfaktor, welchem eine hirnpotektive Rolle zugeschrieben werden kann und darüber hinaus die Zellteilung initiiert (Gluckman et al. 1992). Eine Erhöhung dessen könnte eine endogene Reaktion auf neuronale Schädigungen beim NPH sein (Yang et al. 2015). Bislang wurden keine spezifischen genetischen Risikofaktoren identifiziert (Bräutigam et al. 2019).

1.4.2.4 Der Pseudotumor cerebri

Der Pseudotumor cerebri wird auch als idiopathische intrakranielle Hypertension bezeichnet und betrifft besonders übergewichtige Frauen im gebärfähigen Alter mit einer Inzidenz von 20 pro 100,000 (Bäuerle et al. 2017). Zum Symptomkomplex des Pseudotumor cerebri zählen in absteigender Reihenfolge beispielsweise Kopfschmerzen, passageres Schleiersehen, Rückenschmerzen, pulsativer Tinnitus und Schwindel (Wall et al. 2014).

Generell bleibt festzuhalten, dass das hier vorliegende klinische Bild sehr variabel ist und einzelne Symptome unspezifisch sind (Bäuerle et al. 2017). Genaue Ursachen dafür sind bisher ungeklärt, aber die Einnahme von verschiedenen Medikamenten, besonders Wachstumshormone, Retinoide und Tetrazykline werden mit seiner Pathophysiologie in Verbindung gebracht (Bäuerle et al. 2017; Filis et al. 2017). Auch Hypothesen über den Zusammenhang mit überschießender Liquorproduktion, verminderter Liquorresorption und erhöhtem zerebralen venösen Druck sind noch nicht abschließend geklärt (Biousse et al. 2012; Markey et al. 2016).

1.4.2.5 LOVA

Als LOVA bezeichnet man eine Form des chronischen Hydrocephalus occlusus, die sich im Kindesalter entwickelt, aber erst im Erwachsenenalter symptomatisch wird (Oi et al. 2000; Kiefer et al. 2002b).

Man nimmt an, dass es zu einer teilweise oder vollständigen Obstruktion des Aquädukts im Kindesalter kommt. Im asymptomatischen Stadium dieser Erkrankung wird der Liquorfluss wahrscheinlich durch eine Kombination aus Rekanalisierung des Aquädukts, Nutzung

alternativer Liquorfluss-Wege und Modifikation der Liquorproduktion oder -absorption aufrechterhalten (Ved et al. 2017).

Im späteren Verlauf versagen jedoch diese Kompensationsprozesse, wodurch sich eine Symptomatik aus Gedächtnisverlust, Aufmerksamkeits- und Sprachstörungen sowie Depressionen und Angststörungen manifestieren kann (Ved et al. 2017).

1.5 Diagnostik

Als diagnostische Möglichkeiten für den NPH stehen neben der klinisch-neurologischen Untersuchung auch die Computertomographie und Magnetresonanztomographie (MRT) zur Verfügung (Damasceno 2015). Die Diagnosestellung des NPH basiert auf dem Vorhandensein des Hakim-Trias, der Diagnosestellung eines Hydrocephalus in bildgebenden Verfahren mit einem Evans Index $> 0,3$ und einem ICP von < 24 cmH₂O (Damasceno 2015).

1.5.1 Besonderheiten bei der klinisch-neurologischen Untersuchung

Der klinisch-neurologische Untersuchungsbefund bei NPH-Patienten ähnelt dem von Parkinsonpatienten, da die untere Extremität auffällig brady- bis hypokinetisch erscheint (Molde et al. 2017). Weiterhin kennzeichnend sind eine posturale Instabilität mit Starthemmung beim Laufen mit einem breitbasigen Gangbild mit außenrotierten Füßen die wie „magnetisch im Boden zu haften“ scheinen (Ghosh und Lippa 2014). Drehungen um die eigene Achse erscheinen erschwert und werden mit Hilfe von vielen kleinen Schritten bewältigt (Kiefer und Unterberg 2012). Start- und Schreithemmungen bis zur maximalen Ausprägung als *freezing* wurde bei bis zu 56 % der Patienten mit fortgeschrittenem NPH beschrieben (Giladi et al. 1997; Williams und Malm 2016). Weiterhin berichten die Patienten über Instabilität mit Fallneigung nach Hinten (Selge et al. 2016).

Psychometrische Tests wie der Stroop-Test, der Grooved-Pegboard- Test und der Rey Auditory Verbal Learning Test eignen sich zur Testung der kognitiven Funktionen (Hellström et al. 2012).

1.5.2 Radiologische Diagnosestellung

Zur radiologischen Diagnosestellung sind bildgebende Untersuchungsmethoden wie eine CT-Bildgebung oder eine MRT-Bildgebung erforderlich. Das Hauptkennzeichen in neuroradiologischen bildgebenden Verfahren ist die Erweiterung des Ventrikelsystems, die nicht vollständig auf eine zerebrale Atrophie oder angeborene Vergrößerung zurückzuführen ist (Ishii et al. 2013; Damasceno 2015; Stieglitz et al. 2016; Oliveira et al. 2019). Der Evans-Index beträgt

typischerweise $> 0,3$ und definiert sich dabei als das Verhältnis des Querdurchmessers der Vorderhörner der Seitenventrikel zum größten Innendurchmesser des Schädels (Toma et al. 2011a). Bildgebende Verfahren zeigen als weitere Kennzeichen eine ventrikuläre Vergrößerung, die überproportional zur zerebralen Atrophie ist mit einer damit verbundenen Ballonbildung der Frontalhörner, periventrikulären Hyperintensitäten und einer Erweiterung der temporalen Hörner ohne Anzeichen einer Hippocampus-Atrophie (Kiefer und Unterberg 2012; Damasceno 2015; Lieb et al. 2015; Oliveira et al. 2019).

Als weiteres Diagnosekriterium gilt ein Corpus-Callosum-Winkel von 50° bis 80° , welcher physiologischerweise 100° – 120° beträgt (Ishii et al. 2008). Weiterhin sollten zur Diagnosestellung keine Hinweise für eine makroskopische Behinderung des Liquor-Abflusses in seiner Strömungsbahn vorliegen. Auch die zusätzliche überproportionale Erweiterung der äußeren Subarachnoidalräume, vor allem der Sylvischen Fissur mit engen, hochkonvexen Subarachnoidalräumen, bekannt als *disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus*“ definiert sich ebenfalls als radiologisches Zeichen des iNPH (Kitagaki et al. 1998; Hashimoto et al. 2010).

1.5.3 Invasive Diagnostik

1.5.3.1 Spinal-Tap-Test und lumbale Dauerdrainage

Der Spinal-Tap-Test und die lumbale Dauerdrainage zählen zu den invasiven Diagnostikmöglichkeiten (Haan und Thomeer 1988; Chen et al. 1994; Marmarou Anthony et al. 2005; McGirt et al. 2005; Gallia et al. 2006; Santiago-Dieppa und Levy 2019). Der Spinal-Tap-Test ist der diagnostische Standardtest bei dem eine Lumbalpunktion mit der Entnahme von 30 – 50 ml Liquor erfolgt (Williams und Malm 2016; DGN 2018). Anschließend wird nach 1-72 wiederholt evaluiert, ob die typischen Gangsymptome der NPH-Patienten postinterventionell regredient sind und inwiefern andere Differentialdiagnosen gegenüber dem NPH abgegrenzt werden müssen (Marmarou A. et al. 2005; Gallia et al. 2006; Schniepp et al. 2017; Wolfsegger und Topakian 2017; Yamada et al. 2017). Nach 24 – 48 Stunden postpunktionell ist mit der gravierendsten Gangverbesserung zu rechnen (Schniepp et al. 2017).

Bei der lumbalen Dauerdrainage werden 150–200 ml Liquor pro Tag bei maximal sieben Tagen Behandlungsdauer entnommen. Anschließend wird untersucht, ob sich die Schrittzahl und Zeitdauer im 10-m-Gangtest um mindestens 20-30 % reduzieren oder sich bei psychometrischen Tests Verbesserungen um 10 % verzeichnen lassen (Kiefer und Unterberg 2012).

1.5.4 Konservative medikamentöse Therapie

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt existiert keine effiziente Pharmakotherapie zur Langzeitbehandlung des Hydrocephalus inklusive seiner Unterformen (Kiefer 2012; DGN 2018).

1.5.5 Operative Therapieformen

Operative Verfahren ermöglichen eine langfristige und effektive Behandlung des Hydrocephalus.

1.5.5.1 Permanent operative Verfahren

1.5.5.1.1 Liquor-Shunt

Die operative Shunt-Anlage gilt nach wie vor als Therapie der Wahl im Rahmen der Hydrocephalus-Behandlung (Gölz et al. 2013; Reddy et al. 2014; Suchorska et al. 2015; Williams und Malm 2016; Hung et al. 2017; Tervonen et al. 2017). Sie beruht auf der Liquorableitung in eine präformierte Körperhöhle im Sinne eines Niederdruckkompartiments.

Hauptsächlich werden ventrikulo-peritoneale Shunts implantiert, die eine Einheit aus einem proximalen Ventrikelkatheter, einem zwischengeschalteten Ventil und einem distalen Peritonealkatheter bilden (Rinker et al. 2015; Aschoff 2017) (s. Abb.3). Prinzipiell eignet sich jeder der vier Hirnventrikel für die Shunt-Implantation, allerdings werden die Shunts primär in den rechten Seitenventrikel implantiert (Turner 1995).

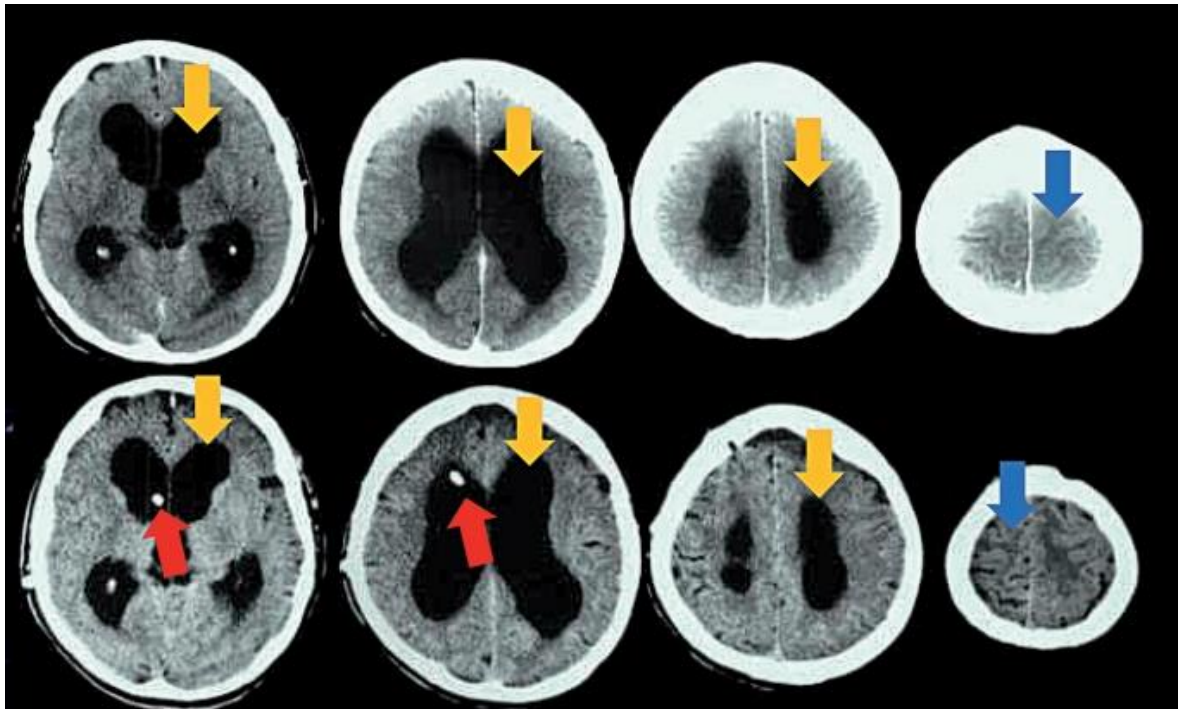


(Eigene Abbildung in modifizierter Form von Herrn Dr. med. I. Fiss)

Abbildung 3: Röntgenbild des Schädels mit implantiertem Shunt-System. 1: proximaler Ventrikelkatheter, 2: Sensor Reservoir, 3: Control Reservoir, 4: Ventil, 5: distaler Peritonealkatheter.

Bei der ventrikulo-peritonealen Ableitung wird überschüssiger Liquor cerebrospinalis in die Peritonealhöhle geleitet und dort durch das Peritoneum resorbiert (Wells und Allen 2013; Williams und Malm 2016).

Neben dieser Ableitungsmöglichkeiten gibt es weiterhin die ventrikulo-atriale, ventrikulo-pleurale und lumbo-peritoneale Ableitungsform. Wenn die ventrikulo-peritoneale Ableitung nicht als primäre Behandlungsform infrage kommt, stehen diese Alternativen zur Verfügung (Torres Lanzas et al. 2002; Poca und Sahuquillo 2005; Suchorska et al. 2015; Miyake 2016; Aschoff 2017). Abdominelle Operationen, leberzirrhoseassoziiierter Aszites, peritoneale Infektionen oder vorhandene Pseudozysten können hierfür als Indikationen aufgezählt werden (Haberl et al. 2007; Nowosławska et al. 2014; Alam und Manjunath 2015; Hung et al. 2017). Abb. 4 veranschaulicht sowohl präoperative als auch postoperative kraniale CT-Befunde bei einem NPH-Patienten.



(Kiefer und Unterberg 2012)

Abbildung 4: Kranielle Computertomographie bei Normaldruckhydrozephalus. Genehmigung/Lizenz vom Deutschen Ärzteblatt, Deutscher Ärzteverlag GmbH, erhalten (<https://www.aerzteblatt.de/archiv/118067/Differenzialdiagnose-und-Therapie-des-Normaldruckhydrozephalus>). „In der oberen Reihe ist der präoperative, in der unteren Reihe der postoperative Befund nach Shuntanlage dargestellt. Gelbe Pfeile: Eine Änderung der Ventrikelweite ist kaum erkennbar. Sie kann gering oder prima vista gar nicht erkennbar sein. Blaue Pfeile: Sie zeigen die nach Shuntanlage besser abgrenzbaren äußeren Zisternen an der vertex-nahen Konvexität als einziges verlässliches Zeichen einer suffizienten Shunt Drainage. Rote Pfeile: Sie deuten auf den Ventrikelkatheter im rechten Vorderhorn.“ (Kiefer und Unterberg 2012)

Obwohl die Shunt-Ableitung heutzutage das Mittel der Wahl darstellt, ist sind selbst die aktuellen Therapieprinzipien noch mit funktionellen Komplikationen verbunden, weshalb es einer stetig technischen Weiterentwicklung der einzelnen Shunt-Komponenten bedarf.

1.5.5.1.2 Endoskopische Verfahren

Endoskopische Verfahren, wie die endoskopische Drittventrikulostomie oder die endoskopische Aquäduktoplastie nehmen als Therapiemöglichkeiten alternativ zur Shunt-Chirurgie bei der Behandlung des Verschlusshydrozephalus eine nur untergeordnete Rolle ein (Schroeder et al. 2004; Faggin et al. 2009; Kulkarni et al. 2014; Demerdash et al. 2017).

Bei ersterer wird über ein Endoskop der Boden des dritten Ventrikels perforiert und anschließend dilatiert, um eine Verbindung in die Cisterna interpenducularis zu schaffen (Tudor et al. 2015). Allerdings beträgt die Reokklusionsrate bei diesem Verfahren mitunter bis zu 77 % und es konnten schlechtere klinische Resultate im Vergleich zur Shunt-Therapie nachgewiesen

werden, sodass die Drittventrikulostomie bei Patienten mit iNPH primär nicht indiziert ist (Pitskhelauri et al. 2012; Pinto et al. 2013; Tudor et al. 2015).

1.5.5.2 Temporär operative Verfahren

1.5.5.2.1 Externe Ventrikeldrainage

Die externe Ventrikeldrainage wird zur Notfallbehandlung des Verschlusshydrocephalus angewendet, bei der über eine Bohrlochtrepanation ein Katheter in das Vorderhorn des Seitenventrikels geschoben und dort positioniert wird (Li et al. 2013). Über diesen Katheter wird Liquor in einen externen Auffangbehälter geleitet. Diese Methode bietet unter anderem die Möglichkeit, Druckmessungen für diagnostische Zwecke durchzuführen (Dey et al. 2012).

1.5.5.2.2 Lumbale Dauerdrainage

Ein weiteres Verfahren zur temporären invasiven Therapie des Hydrocephalus ist die lumbale Dauerdrainage, deren Anwendung nur sinnvoll ist, wenn ein das Vorliegen eines Verschlusshydrocephalus ausgeschlossen wurde. Das Vorgehen gleicht dem einer Lumbalpunktion, wobei zusätzlich ein 10-15 cm langer Katheter intradural implantiert (Chee et al. 2015). Die lumbale Dauerdrainage ermöglicht außerdem Druckmessungen zur Diagnostik des Hydrocephalus.

1.6 Ventiltypen

Ventilsysteme können anhand ihrer Funktionsweise in vier Gruppen eingeteilt werden. Es gibt die einfachen Differenzdruckventile, verstellbare Ventile, flussgesteuerte Ventile und Anti-Siphon-Devices (Gallia et al. 2006; Kiefer 2012)

1.6.1 Einfache Differenzdruckventile

Zu den einfachen Differenzdruckventilen zählen Kugel-Konus-Ventile, Membranventile und Schlitzventile.

1.6.1.1 Kugel-Konus-Ventile

Kugel-Konus-Ventile sind lageunabhängige Ventile, die sich öffnen, sobald der Differenzdruck im System höher ist als die Federkraft der Feder im Ventil (Kiefer 2012). Um eine Liquordrainage zu ermöglichen, muss der Liquordruck so hoch sein, dass eine kleine Verschluss-Kugel gegen den zu ihr passenden Metallkonus gepresst wird und so den Liquorflussweg frei gibt. Diesem Funktionsprinzip wird das Miethke MiniNav oder auch das Integra Cordis Hakim Valve Standard zugeordnet (Aschoff 2017)

1.6.1.2 Membranventile

Membranventilen enthalten eine flexible Silikonmembran, welche durch Vorspannung den Öffnungsdruck des Ventils bestimmt. Bei hohen anliegenden Drücken wird die Membran gegen eine unflexible Ringöffnung gedrückt, sodass der Liquorfluss blockiert wird. Beispiele für Membranventile sind das Codman Flushing Device, das Integra NeuroCare Heyer-Schulte Pundenz CSF Flushing Valve oder auch das Medtronic CSF Flow Control Valve (Aschoff 2017)

1.6.1.2.1 Proximale und distale Schlitzventile

Schlitzventile lassen sich in proximale und distale Schlitzventile einteilen. Beim distalen Schlitzventil sind endständig längliche Schlitze am geschlossenen Silikonschlauch eingelassen. Bei niedrigen Druckwerten schließen die Enden der Silikonschlitze die Öffnung, sodass auch das Ventil geschlossen wird. Bei Druckerhöhung öffnen sich die Schlitze und die Liquorpassage wird freigegeben. Durch instabile hydraulische Eigenschaften, welche beispielsweise durch progrediente Lumen-Okklusion verursacht werden, sind diese Ventile im Rahmen der Langzeitbehandlung für NPH-Patienten ungeeignet (Aschoff 2014; Aschoff 2017). Distale Schlitzventile verursachen weiterhin Überdrainage, während bei proximalen Schlitzventilen sogar von Über- und Unterdrainage berichtet wird (Aschoff 2017).

Zu den proximalen Schlitzventilen werden beispielsweise das Integra Heyer-Schulte UltraVS Standard und das *BMI Medical CSF Flow Control Valve* zugeordnet. Als Vertreter der distalen Schlitzventile können der Codman Unishunt Raimondi und die Heyer-Schulte *one-piece shunts* gelistet werden (Aschoff 2017).

1.6.2 Probleme der einfachen Differenzdruckventile

Einfache Differenzdruckventile werden heutzutage nicht mehr implantiert. Diese Ventile passen sich nicht auf die variierenden hydrostatischen Drücken bei Lagewechseln an, weshalb Überdrainage-Situationen nicht effizient vermieden werden können (Kiefer und Eymann 2010; Suchorska et al. 2015). Modernste Ventilkonstruktionen versuchen diesem Problem mit divergierenden Funktionsmechanismen zu begegnen. Hierzu zählen moderne verstellbare Ventile oder Anti-Siphon-Devices.

1.6.3 Verstellbare Ventile

Als erstes verstellbares Ventil wurde das Kolben-Ventil im Jahr 1969 von Kuffer und Strub entwickelt, welches mit Hilfe eines Schraubendrehers verstellbar war. Obwohl die Ergebnisse der Ventilimplantation vielversprechend waren, konnte sich diese Ventilkonstruktion auf dem

Markt nicht durchsetzen (Aschoff et al. 1999). Erst vier Jahre später entwickelte Portnoy einen perkutanen Ein/Aus-Mechanismus für Ventile. Im selben Jahr veröffentlichte Hakim ein Ventildesign, welches perkutan magnetisch verstellbar war (Hakim 1973). Basierend auf Hakims Arbeit entwickelte Marion im Jahr 1983 das zwischen drei Druckstufen verstellbare Sophy SU3-Ventil (Aschoff et al. 1999). Das programmierbare Hakim[®]Medos-Ventil wurde im Jahr 1984 von Hakim entwickelt und konnte auf 18 Druckstufen von 30 – 200 mmH₂O eingestellt werden. Die ersten klinischen Tests fanden im Jahr 1984 statt, sodass das Ventil schließlich 1989 auf dem Markt erschien und sogar heute noch als modernes, verstellbares Differenzdruckventil Codman Hakim programmable valve implantiert wird (Aschoff et al. 1999; Aschoff 2017).

Zu den derzeit modernsten verstellbaren DDVs zählen beispielsweise das Miethke proGAV 2.0-Ventil, das Codman Certas[®]Plus programmable valve (Codman Specialty Surgery, Integra LifeSciences, Plainsboro, NJ, USA) und das Codman[®]-Hakim[®] programmable valve (Codman Specialty Surgery, Integra LifeSciences, Plainsboro, NJ, USA). Abb.5 veranschaulicht exemplarisch den Aufbau des proGAV 2.0[®]-Ventils, mit verstellbarer Differenzdruck-Einheit und nachgeschalteter Gravitations-Einheit.



(Christoph Miethke GmbH & Co. KG, www.miethke.com)

Abbildung 5: Funktionsgrafik des proGAV 2.0[®]-Ventils mit verstellbarer Differenzdruck-Einheit und nachgeschalteter Gravitations-Einheit. Genehmigung/Lizenz erhalten von der Christoph Miethke GmbH & Co. KG (https://www.miethke.com/fileadmin/user_upload/user_upload/01_Produnkte/01_Verstellbare_Ventile/03_proGav2.0___proGAV/Downloads_proGAV2.0/csm_Patientenhandbuch.pdf).

1.6.4 Flussgesteuerte Ventile

Auch mit flussgesteuerten Ventilen lassen sich keine langfristig befriedigenden Ergebnisse im Rahmen der Hydrocephalus-Therapie erzielen. Sie weisen ähnliche Probleme wie die einfachen Differenzdruckventile auf (Kiefer et al. 2000; Kiefer 2012). Das Orbis-Sigma Valve und das

Orbis Sigma Valve II Smart Valve System sind Produkte, die diesem Funktionsprinzip zugeordnet werden können (Serlo 1995; Hanlo et al. 2003).

1.6.5 Anti-Siphon-Devices

Anti-Siphon-Devices versuchen auf drei unterschiedlichen Wegen dem hydrostatischen Siphoneffekt im Shunt-System in aufrechter Körperposition entgegenzuwirken. Es gibt gravitationsabhängige, membran-kontrollierte und flussregulierte ASDs (Freimann et al. 2014; Scholz et al. 2018). Beispiele für gravitationsabhängige ASDs sind der Miethke ShuntAssistant[®], das Gravity Compensating Accessory (Integra) und das SiphonX (Sophysa). Zu den membran-kontrollierten ASD zählen die Delta Chamber (Medtronic) und das Anti-Siphon Device (Integra). Ein flussreguliertes ASD ist beispielsweise der Codman SiphonGuard[®] (Freimann et al. 2014). Die membran-kontrollierten ASD funktionieren mit Hilfe von flexiblen Membranen, die den Liquorfluss verhindern wenn hydrostatischer Sog entsteht (Portnoy et al. 1973). Erst wenn der hydrostatische Siphoneffekt in liegender Körperpositionen sistiert, wird der Liquor-Flussweg durch eine sich nach außen bewegende Membran freigegeben. Nach einem anderen Prinzip funktionieren die gravitationsabhängigen und flussregulierten ASDs, deren Mechanismen im Folgenden noch dargestellt werden.

1.7 Probleme der Shunt-Therapie

Implantierte Fremdkörper können zu funktionellen, mechanischen oder infektiösen Komplikationen führen (Gallia et al. 2006; Hung et al. 2017). Die langfristige Komplikationsrate beträgt 11-15 % (Eymann et al. 2008; Richards et al. 2009; Kiefer und Eymann 2010; Sprung et al. 2010; Kiefer und Unterberg 2012; Klinge et al. 2012)

1.7.1 Funktionelle Ursachen

1.7.1.1 Überdrainage

In liegender Körperposition erfolgt die Liquorableitung durch die Druckdifferenz zwischen dem höheren intrakraniellen Druck und dem niedrigeren intraperitonealen Druck (IPP). Beim Aufrichten in die stehende Position addiert sich zusätzlich der sich bildende hydrostatische Druck zwischen beiden Kompartimenten. Im Shunt-Katheter selbst entsteht ein Sog (hydrostatischer Siphoneffekt). Es bildet sich durch die übermäßige Liquordrainage ein Unterdrucks im Ventrikelsystem mit resultierendem Kollaps der Ventrikel (Czosnyka und Czosnyka 2017; Ros et al. 2018). Dieses Phänomen bezeichnet man als Schlitz-Ventrikel-Syndrom, welches sich in

Form von Übelkeit, Erbrechen und Sehverschlechterung meist bei Kindern etabliert (Kamikawa et al. 1998; Zheng et al. 2017). Beim SVS werden die Ventrikel in Folge des hydrostatischen Siphoneffekts teilweise stark komprimiert, dass die Ventrikelwände die proximale Shunt-Spitze verschließen und sogar in den Shunt eindringen und ihn so verschließen können (Drake 2005; Ryoo et al. 2014). In der horizontalen Lage nimmt der hydrostatische Siphoneffekt ab, sodass sich die Ventrikel ausdehnen und die Ventilöffnung wieder freigeben. Eine langfristige mögliche Komplikation ist die Verwachsung des Ventrikelgewebes mit dem Shunt. Der Shunt wird irreversibel verstopft und die Liquorableitung ist behindert mit Folge einer Hirndrucksteigerung. Die Symptome der chronischen Überdrainage sind vielfältig und können in Form von Blutungen, Herniationen, Kopfschmerzen, Übelkeit oder subduralen Hämatomen imponieren (Rekate 2004; Czosnyka und Czosnyka 2017; Smith et al. 2017; Sainz et al. 2018).

1.7.1.2 Unterdrainage

Mechanische Komplikationen im Rahmen der Shunt-Therapie können eine Unterdrainage verursachen. Durch Abknicken des Katheters, Fehlplatzierungen, Diskonnektion oder Ventilblockierungen wird eine suffiziente Liquordrainage vermieden, sodass Unterdrainage entsteht. Wird der ÖD des implantierten Ventils zu hoch eingestellt, sodass die Liquordrainage nicht stattfinden kann, spricht man von funktioneller Unterdrainage (Sprung et al. 2005; Krauss et al. 2018). Innerhalb eines ventrikuloperitonealen Shunts wirkt der IPP der Ableitung von Liquor aus dem Ventrikelsystem in die Bauchhöhle entgegen, weshalb auch intraperitoneale Druckerhöhungen im Rahmen von Adipositas oder Schwangerschaften als Ursache für Unterdrainage in Betracht gezogen werden sollten (Aschoff 2017; Böse et al. 2017). Im Rahmen der Eindämmung funktioneller Komplikationen kann den verstellbaren Differenzdruckventile in Kombination mit ASDs eine bedeutende Rolle zugesprochen werden. Der ÖD kann hier individuell an die jeweilige Differenzdruck-Situation angepasst werden und diese Ventile adaptieren sich gleichzeitig an Änderungen der Körperposition.

1.7.2 Mechanische Ursachen

Eine mögliche mechanische Komplikation ist die Obstruktion des ventrikulären Shunt-Katheters durch Einwachsen des Plexus choroideus, die Obstruktion des Shunt-Ventils an sich oder eine Obstruktion des distalen Shunt-Katheters (Hanak et al. 2017). Blut und andere Ablagerungen können das Ventillumen verstopfen und ursächlich für peritoneale Obstruktionen, peritoneale Vernarbungen und Adhäsionen sein (Collins et al. 1978; Browd et al. 2006a). Weiterhin können Shunts in das Hirnparenchym, den Plexus choroideus oder ins subkutane Fettgewebe fehlplatziert werden. Es ist möglich, dass die einzelnen Shuntkomponenten diskonnektieren

oder Materialbrüche entstehen (Rinker et al. 2015; Hanak et al. 2017). In 0,7-4,0 % der Fälle entwickeln sich Pseudozysten im Abdomen, die die Liquorresorption des Peritoneums behindern (Pernas und Catala 2004; Chick et al. 2013; Bober et al. 2016). Sehr selten bilden sich Kalkablagerungen im Shunt (Rinker et al. 2015; Salim et al. 2015).

1.7.3 Infektiöse Ursachen

Die Inzidenzrate für Infektionen durch Implantation eines Shunts beträgt 0,17-27 % und in der Hochrisikogruppe der Frühgeborenen werden teilweise Werte bis zu 71 % postuliert (Choux et al. 1992; Beez et al. 2014; Sorar et al. 2014; Raffa et al. 2015). Die bakteriellen Erreger wie *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* und seltener auch *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa* zählen zu denen am häufigsten den Shunt besiedelnden Bakterien (Rinker et al. 2015; Hussain et al. 2016; Hanak et al. 2017). Shunt-Infektionen äußern sich unter anderem durch Fieber, Anämien, Meningitiden und Ventrikulitiden. Im Rahmen einer Shunt-Infektion sollte das gesamte Shunt-System explantiert, und nach Infekt-Sanierung durch ein neues System ersetzt werden. Mittlerweile wurde nachgewiesen, dass *antibiotic-impregnated catheters* Shunt-Infektionen in Risikogruppen effektiv senken (Eymann et al. 2008; Richards et al. 2009; Kiefer und Eymann 2010; Sorar et al. 2014; Raffa et al. 2015; Jaeger et al. 2017).

2 Material und Methoden

2.1 Materialien und Hersteller

In Tab. 2 sind alle in dieser Arbeit verwendeten Materialien mit Herstellerinformationen und Eigenschaften aufgelistet.

Tabelle 2: Verwendete Materialien mit Herstellerangaben

Ventile und Verstellinstrumente	Hersteller, Stadt, Land	Eigenschaft
proGAV 2.0 [®] -Ventil	Aesculap-Miethke, Potsdam, Deutschland	DDV
Certas [®] Plus-Ventil	Codman Specialty Surgery, Integra LifeSciences, Plainsboro, NJ, USA	DDV
Hakim [®] Medos-Ventil	Codman Specialty Surgery, Integra LifeSciences, Plainsboro, NJ, USA	DDV
ShuntAssistant [®]	Aesculap-Miethke, Potsdam, Deutschland	ASD
SiphonGuard [®]	Codman Specialty Surgery, Integra LifeSciences, Plainsboro, NJ, USA	ASD
proGAV Instrumenten-Set	Aesculap-Miethke, Potsdam, Deutschland	Verstellinstrument
Codman Certas [®] - Verstelleinheit	Codman Specialty Surgery, Integra LifeSciences, Plainsboro, NJ, USA	Verstellinstrument
VPV-Gerät zum Shunt-Ventil Hakim [®]	Codman Specialty Surgery, Integra LifeSciences, Plainsboro, NJ, USA	Verstellinstrument
Utensilien	Hersteller, Stadt, Land	Eigenschaft
Peritonealkatheter A	Aesculap-Miethke, Potsdam, Deutschland	Länge: 12,5 cm, Innendurchmesser (ID) 1,2 mm, Außendurchmesser (AD) 2,5 mm
Peritonealkatheter B	Aesculap-Miethke, Potsdam, Deutschland	Länge: 9,5 cm, ID 1,2 mm, AD 2,5 mm
Absaugkatheter	B. Braun, Melsungen, Deutschland	Länge: 72,9 cm
Absaugkatheter	B. Braun, Melsungen, Deutschland	Länge: 4,1cm
Absaugkatheter	B. Braun, Melsungen, Deutschland	Länge: 72 cm
BD [™] R 87 P Infusionsgeräte für Druck- und Schwerkraftinfusionen	Becton Dickinson Infusion Therapy AB, Helingborg, Schweden	
BD Connecta [™] 3-Wege-Hahn	Becton Dickinson Infusion Therapy AB, Helingborg, Schweden	
Einmalspritze	BD Discardit II, Fraga, Spanien	Volumen: 5 ml
Digital-Thermometer	dealX Limited Company, Guangzhou, China	Model KTJ TA-268
Linien-Laser PLL 360	Robert Bosch GmbH, Gerlingen-Schillerhöhe, Deutschland	selbstnivellierend, 360°
Steckverbinder	A&D Company, Tokio, Japan	Typ DE9F auf DE9F
RS-232-Datenkabel	A&D Company, Tokio, Japan	Länge: 180 cm
Präzisions-Waage	A&D Company, Tokio, Japan	Typ A&D EJ-610
Infusionslösung	B. Braun, Melsungen, Deutschland	Sterofundin 1000 ml
Intrafix Primeline	B. Braun, Melsungen, Deutschland	Länge: 150 cm
Perfusorspritze	B. Braun, Melsungen, Deutschland	Volumen: 50 ml
Titanium Connectors	Aesculap-Miethke, Potsdam, Deutschland	gerader Verlauf, ID 0,9 mm, AD 1,9 mm

2.2 Elektronische Datenverarbeitung

In Tab. 3 sind alle in dieser Arbeit verwendeten Softwares mit Herstellerinformationen aufgelistet.

Tabelle 3: Verwendete Software mit Herstellerangaben

Software	Hersteller, Stadt, Land
Microsoft Office 2010	Microsoft Corporation, Redmond, USA
GraphPad Prism 6	GraphPad Software, la Jolla, USA
RsCom Ver. 5.11	A&D Company Limited, Tokio, Japan
Inkscape 0.92.2	Free Software Foundation, Inc., Boston, USA

2.3 Versuchsaufbau und experimentelles Setup

Der *In-vitro*-Versuchsaufbau simuliert die Druckverhältnisse und Flussbedingungen eines ventrikuloperitonealen Shunt-Systems. Im Versuchsaufbau wurden zwei Kompartimente nachgestellt, welche die intrakranielle und die intraperitoneale Komponente darstellten (s. Abb. 6).

Der ICP des intrakraniellen Teils wurde durch ein stufenlos verstellbares 50 ml Überlaufreservoir repräsentiert, welches mit Hilfe eines vertikalen Verschiebeteils zwischen 0-20 cmH₂O verstellt werden konnte. Flussdaten wurden auf 0 cmH₂O, 4 cmH₂O, 6 cmH₂O, 8 cmH₂O, 10 cmH₂O und 20 cmH₂O Höhe erfasst.

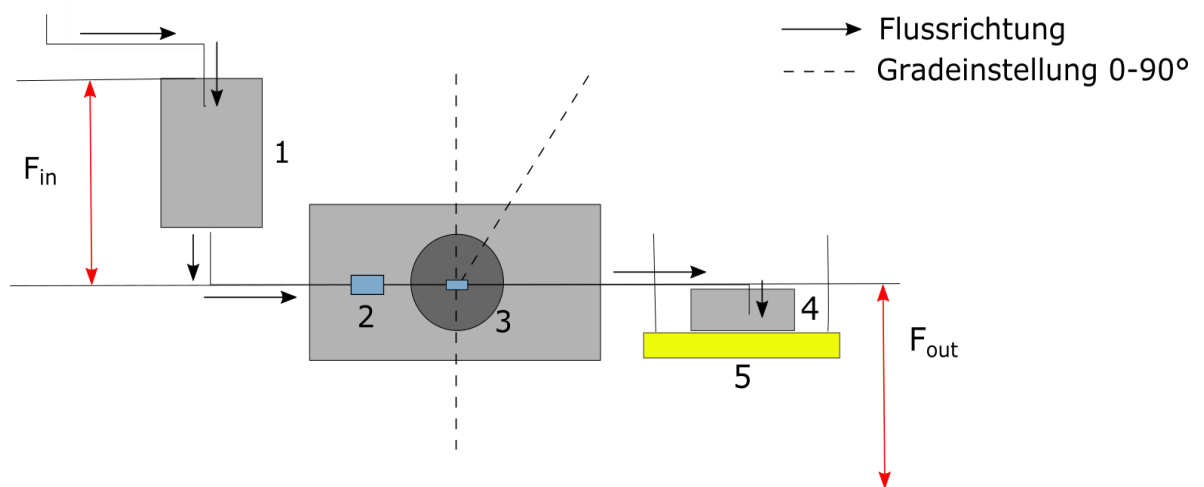
Isotonische Kochsalzlösung wurde kontinuierlich mit Hilfe einer 150 cm langen Intrafix Prime-line dem Überlaufreservoir zugeführt und anschließend durch einen Absaugkatheter zum Ventil geleitet. Das zu testende DDV wurde jeweils mit einem ASD kombiniert, der horizontal an einer drehbaren Verstell-Scheibe montiert war. Diese Konstruktion ermöglichte somit eine Einstellung der räumlichen Positionen des Anti-Siphon-Devices auf 0°, 30°, 60° und 90°.

Der ASD war über einen weiteren Absaugkatheter mit einem zweiten Überlaufreservoir verbunden, welches das intraperitoneale Kompartiment repräsentierte. Die Flüssigkeit wurde in einen Auffangbehälter auf einer darunter befindlichen Waage geleitet. Die Höhe des intraperitonealen Kompartiments wurde mit Hilfe von acht jeweils exakt 5 cm hohen Styropor-Blöcken zwischen 0 cmH₂O und -40 cmH₂O eingestellt, wodurch ein hydrostatischer Gesamtdifferenzdruck zwischen 0 und 60 cm H₂O erzeugt werden konnte. Die exakte räumliche Ausrichtung der Ventile sowie die Höhen-Einstellungen der Kompartimente wurde mit einem 360° -Nivelierlaser mit drei Ebenen (Bosch PLL 360, Robert Bosch GmbH, Stuttgart, Deutschland) kontrolliert.

Der Systemdurchfluss im *In-vitro*-Shunt-System wurde durch die Gewichtsänderung im zweiten Überlaufreservoir in g/ml pro Minute mit Hilfe der Präzisionswaage A&D EJ-610 (A&D Company, Tokyo, Japan) aufgezeichnet und über ein RS232C serial interface mit einem Computer verbunden, auf welchen die Gewichtsänderung pro Minute durch das Programm RsCom Ver. 5.11 (A&D Company Limited, Tokio, Japan) automatisch übertragen wurde. Die gemessenen Flussdaten sind in ml/min umgewandelt worden, in der Annahme, dass 1 g Infusionslösung (Sterofundin, B. Braun, Melsungen, Deutschland) 1 ml entspricht und das selbe spezifische Gewicht (1,006) wie Liquor cerebrospinalis (1,005-1,007) besitzt (Kimura et al. 2016).

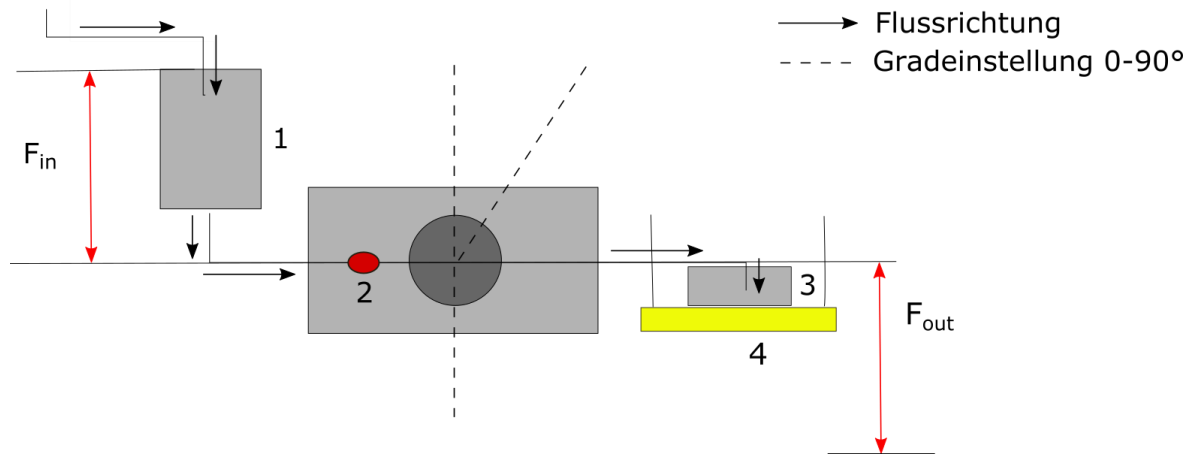
Da Luftblasen die Messwerte verfälschen können, wurde zur vollständigen Entlüftung des Shunt-Systems vor jeder Messung mit einer 5 ml Einmalspritze am Zugang zum Ausfluss-Reservoir aspiriert (Aschoff et al. 1993). Die Messungen wurden bei einer Raumtemperatur von

21 °C durchgeführt. Für jedes Set-Up aus DDV-ASD-Kombination wurden jeweils drei Modelle jedes Ventils auf deren Flusseigenschaften überprüft, weshalb insgesamt sechs verschiedene Kombinationen von DDV mit ASD konzipiert worden. (s. Tab. 1). Als Referenzmessung wurde anstelle eines Ventils ein Titanium-Konnektor eingesetzt, um den Durchfluss im System ohne den Widerstand der Ventile aufzuzeichnen (s. Abb. 7). Die DDV-Komponente des proGAV2.0-Ventils und das HakimMedos-Ventil sind auf den ÖDs 4, 8, 12, und 16 cmH₂O untersucht worden. Flusswerte wurden für das CertasPlus-Ventil auf den Druckstufen 2, 3, 4 und 5 ermittelt (s. Tab. 4). Zur Verbindung der DDVs und ASDs an die interponierten Schläuche wurden Titanium-Konnektoren (Aesculap-Miethke, Potsdam, Deutschland) verwendet.



(Eigene Abbildung)

Abbildung 6: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus mit DDV und ASD. 1: höhenverstellbares Überlaufreservoir (intrakranielles Kompartiment), 2: DDV 3: frei rotierbares ASD, 4: zweites höhenverstellbares Überlaufreservoir (intraperitoneales Kompartiment), 5: Waage, F_{in} : Höhe der ICP-Komponente, F_{out} : Höhe der IP-Komponente.



(Eigene Abbildung)

Abbildung 7: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus mit Titanium-Konnektor. 1: höhenverstellbares Überlaufreservoir (intrakranielles Kompartiment), 2: Titanium-Konnektor (Aesculap-Miethke, Potsdam, Deutschland), 3: zweites höhenverstellbares Überlaufreservoir (intrapertoneales Kompartiment), 4: Waage, F_{in} : Höhe der ICP-Komponente, F_{out} : Höhe der IP-Komponente.

2.4 Ventiltypen

2.4.1 Differenzdruckventile

2.4.1.1 Das proGAV 2.0[®]-Ventil

Die verstellbare Differenzdruck-Einheit des proGAV 2.0-Ventils (Aesculap-Miethke, Potsdam, Deutschland) besteht aus einem Kugel-Konus-DDV, welches zwischen einem ÖD von 0-20 cmH₂O verstellt werden kann (s. Abb. 10, Bild A). Die Differenzdruck-Komponente besteht aus einem festen Titankörper, in welchem proximal das Ventil integriert ist. Eine Bogenfeder definiert den ÖD des Kugel-Konus-DDVs. Die Vorspannung der Feder und damit der Ventil-Öffnungsdruck kann durch Drehen eines Rotors mit einem externen proGAV Instrumenten-Set (Aesculap-Miethke, Potsdam, Deutschland) eingestellt werden. Das Ventil enthält weiterhin einen Bremsmechanismus, der eine unbeabsichtigte Öffnungsdruck-Verstellung durch magnetische Felder verhindert (Allin et al. 2006). Für die durchgeführten Messungen wurde es vom standardmäßig integrierten Inline-ASD getrennt.

2.4.1.2 Das Codman Certas[®]Plus programmable valve

Das verstellbare CertasPlus-Ventil (Codman Specialty Surgery, Integra LifeSciences, Plainsboro, NJ, USA) funktioniert ebenfalls nach dem Kugel-Konus-Prinzip (s. Abb. 10, Bild B). Liquor fließt durch den Ventileinlass, der von einem Kugel-Konus-Mechanismus verschlossen wird

und von einer Feder getragen wird. Wenn der Einström-Druck ansteigt, wird die Kugel aus dem Kegel bewegt und die so die Liquordrainage ermöglicht. Die Spannung der Feder kann nichtinvasiv mithilfe des im *Certas Therapy Management System* enthaltenen externen Magneten eingestellt werden. Im Gegensatz zum getesteten PG- und HM-Ventil, deren Widerstand in „cmH₂O“ definiert ist, wird das Widerstandsniveau des CP anhand von sieben Druckstufen gemessen, die einen Widerstandsbereich von 2,5-21,5 cmH₂O entsprechen (s. Tab. 4) (Fiss et al. 2020b). Die achte Ventil-Einstellung verhindert mit einem Widerstand von $49,4 \pm 3,4$ cmH₂O den Liquordurchfluss (Eklund et al. 2012; Czosnyka et al. 2013). In dieser Studie wurden für die Messreihen die Druckstufen 2-5 verwendet, die einem Öffnungsdruck von 5-14,5 cmH₂O entsprechen und am ehesten vergleichbar mit den Öffnungsdrücken 4-16 cmH₂O der Ventile PG und HM sind.

Tabelle 4: Certas®Plus-Ventil-Einstellung mit entsprechender Öffnungsdruck-Stufe.

Certas®Plus-Ventil-Einstellung	Öffnungsdruck [mmH ₂ O]
1	25 ± 20
2	50 ± 20
3	80 ± 20
4	110 ± 25
5	145 ± 35
6	180 ± 35
7	215 ± 35
8	400

Modifizierte Darstellung basierend auf dem Inhalt der Produktinformation des Codman CERTASM Plus Programmable Valve. Die Druckstufen des CP-Ventils entsprechen Öffnungsdrücken, die sich als Durchschnittswerte in einem Toleranzbereich definieren.

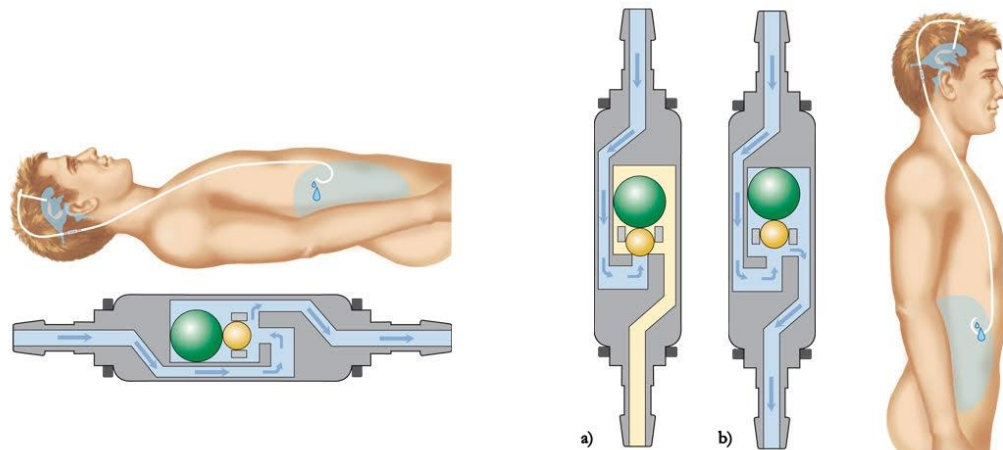
2.4.1.3 Das Codman® Hakim® programmable valve

Das HakimMedos-Ventil (Codman Specialty Surgery, Integra LifeSciences, Plainsboro, NJ, USA) funktioniert ebenfalls nach dem Kugel-Konus-Prinzip (s. Abb. 10, Bild C) (Aschoff 2017). Der Öffnungsdruck des Hakim-Ventils wird durch ein extern angelegtes, kodierte Magnetfeld geändert. Die Feder in dem implementierten Kugelfeder-Mechanismus des Ventils befindet sich auf einem rotierenden Spiralnocken, der einen Schrittmotor innerhalb des Silikongehäuses enthält. Durch Anlegen eines bestimmten Magnetfeldes an den Schrittmotor, wird die Nocke leicht gedreht, wodurch sich die Federspannung erhöht oder verringert und so der Öffnungsdruck (30-200 mmH₂O) des Ventils stufenweise geändert wird.

2.4.2 Anti-Siphon-Devices

2.4.2.1 Der ShuntAssistant®

Der Shuntassistant (Aesculap-Miethke, Potsdam, Deutschland) ist gravitationsabhängiges ASD, welches in ein zylindrisches Titangehäuse eingebettet ist (s. auch Abb. 10, Bild D).



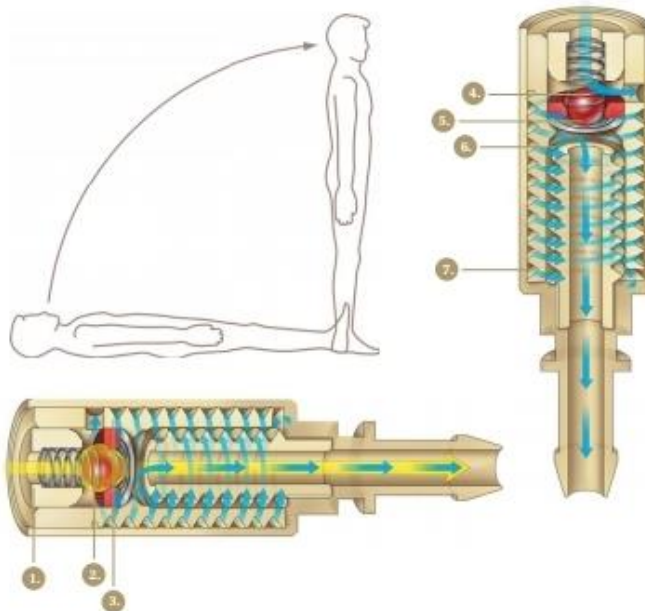
(Christoph Miethke GmbH & Co. KG, www.miethke.com)

Abbildung 8: Funktionsprinzip des ShuntAssistant®. Auf der linken Abbildung wird eine freigegebene Liquor-Passage durch den geöffneten Durchfluss im Shuntassistant dargestellt. Der Öffnungsdruck wird hier ausschließlich durch den Öffnungsdruck des Differenzdruckventils kontrolliert. Beim Wechsel in die vertikale Körperposition ist in Abb. a) der anliegende Differenzdruck noch nicht hoch genug, um den Öffnungsdruck des Ventils und des Shuntassistant zu übersteigen. Folglich wird keine Liquorpassage ermöglicht. In Abb. b) übersteigt der Differenzdruck den Öffnungsdruck des Ventils und Shuntassistant, was den Liquordurchfluss mit freigegebener Passage induziert. Genehmigung/Lizenz erhalten von der Christoph Miethke GmbH & Co. KG (https://www.miethke.com/fileadmin/user_upload/user_upload/01_Produnkte/02_Voreingestellte_Ventile/02_SA_2.0_SA/SA/Downloads/csm_Prospekt_SA.pdf)

Eine Tantal-Kugel im Inneren des Anti-Siphon-Devices verschiebt sich in Abhängigkeit von der Körperhaltung allmählich auf eine Saphir-Kugel gegen den Liquoreinlass, wodurch der ÖD des Ventils in der vertikalen Position erhöht wird (s. Abb. 8). Die gravitationsabhängigen ASDs wurden auf variablen ÖDs zwischen 0-25 cmH₂O getestet, was sich auf seine räumliche Position von horizontal nach vertikal bezieht. Um Mechanismus-bedingte Fehlfunktionen des SA zu vermeiden, sollte dieser entlang der Körperachse implantiert werden (Czosnyka und Czosnyka 2017).

2.4.2.2 Der SiphonGuard®

Der SiphonGuard (Codman Specialty Surgery, Integra LifeSciences, Plainsboro, NJ, USA) ist ein flussreguliertes ASD, basierend auf einem Kugel-Feder-Mechanismus in einem Polyethersulfon-Gehäuse (s. auch Abb. 10, E) (Aschoff 2017).

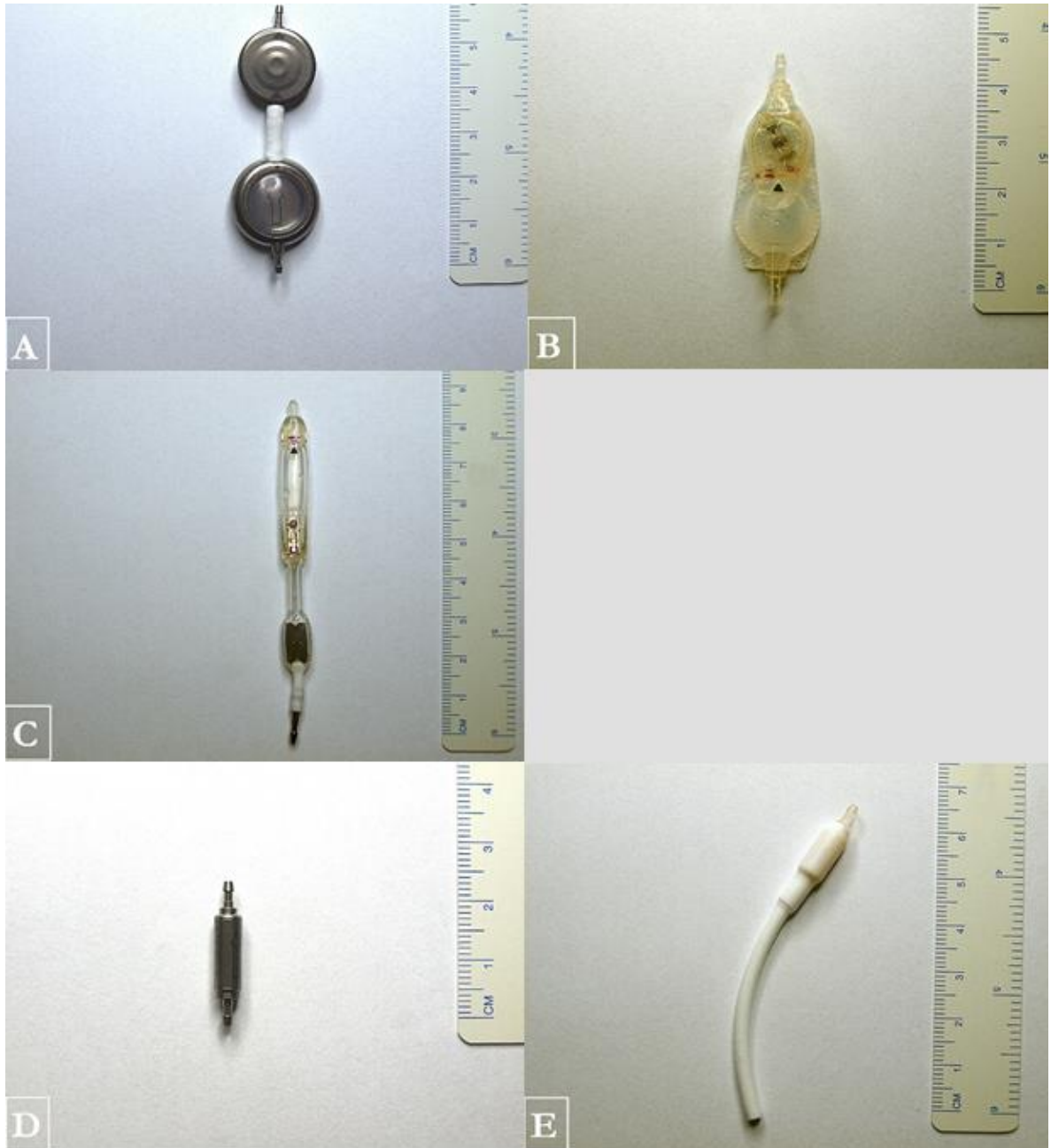


(Codman Specialty Surgery, Integra LifeSciences)

Abbildung 9: Funktionsprinzip des SiphonGuard®. In der linken Abbildung ist der Liquorfluss durch den SiphonGuard in horizontaler Körperposition bei niedrigen anliegenden Differenzdrücken dargestellt. Die Liquor-Passage erfolgt hauptsächlich über den geöffneten Hauptkanal (gelbe Pfeile), weil der Differenzdruck hier nicht ausreichend ist, um die Rubinkugel auf ihren dazugehörigen Kegel zu drücken. Bei Änderungen der Körperposition in die Vertikale mit hohem Differenzdruck nimmt der Liquorfluss zu. Um die exzessive Liquordrainage in Assoziation mit Überdrainage zu vermeiden, übt der Liquordruck seinerseits Druck auf die Rubinkugel aus. Diese wird auf den Kegel gepresst, wodurch der Flussweg durch den Hauptkanal geschlossen wird. Liquor fließt stattdessen durch den spiralförmigen Nebkanal. Ein erhöhter intrinsischer Widerstand begrenzt bei diesem Flussweg die Liquordrainage. Modifizierte Darstellung von Codman Specialty Surgery, Integra LifeSciences, Plainsboro, NJ, USA. Copyright ©2018 Integra LifeSciences.

Der SiphonGuard besteht aus einem zentralen Hauptkanal und einem ihn umgebenden spiralförmigen Nebkanal. Bei niedrigen anliegenden Differenzdrücken fließt der meiste Teil des Liquors durch den Hauptkanal mit geöffnetem Rubin-Kugelkegelventil (s. Abb. 9 linke Darstellung). In Situationen, mit hohen anliegenden Differenzdrücken, wird die Rubinkugel auf ihren Kegel gedrückt und verschließt somit den Hauptkanal, sodass der Liquor stattdessen durch den längeren spiralförmigen Nebkanal mit geringerem Durchmesser geleitet wird, was zu einer

intrinsischen Widerstandserhöhung um das 10-fache führt (Freimann et al. 2014; Gehlen et al. 2017).



(Eigene Abbildung)

Abbildung 10: Die verwendeten DDVs und ASDs. A: Differenzdruck-Komponente des proGAV2.0-Ventils, B: CertasPlus-Ventil, C: HakimMedos-Ventil, D: gravitationsabhängiges ASD (SA), E: flussreguliertes ASD (SG).

2.5 Statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden mit der Statistik-Software GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, La Jolla, USA) ausgewertet. Die Messergebnisse werden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Unterschiede im Flussverhalten zwischen den Ventil-Kombinationen bei unterschiedlichen Differenzdruck-Stufen wurden mittels einfacher Varianzanalyse (*one-way* ANOVA), gefolgt vom *Tukey's multiple comparison* Test erfasst. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wird als statistisch signifikant betrachtet. Tab. 5 stellt die Definition und Kennzeichnung des Signifikanzniveaus dar.

Tabelle 5: Signifikanzniveau und entsprechender Kennzeichnung

Signifikanz	Kennzeichnung
$p > 0,05$	nicht signifikant (ns)
$p \leq 0,05$	*
$p \leq 0,01$	**
$p \leq 0,001$	***
$p \leq 0,0001$	****

3 Ergebnisse

In den nachfolgenden Darstellungen werden die Ergebnisse der durchgeführten Messungen sowie die statistischen Auswertungen tabellarisch und in Form von Diagrammen aufgeführt.

3.1 Baseline-Messung

Der Fluss pro Zeit war abhängig vom gewählten Differenzdruck (DD) und betrug minimal $1,25 \pm 0,02$ ml/min bei einem DD [cmH₂O] von 4 und maximal $16,43 \pm 0,04$ ml/min bei einem DD [cmH₂O] von 60. Der Flussanstieg stand in linearer Abhängigkeit zu ansteigenden Differenzdruckwerten (s. Abb. 11).

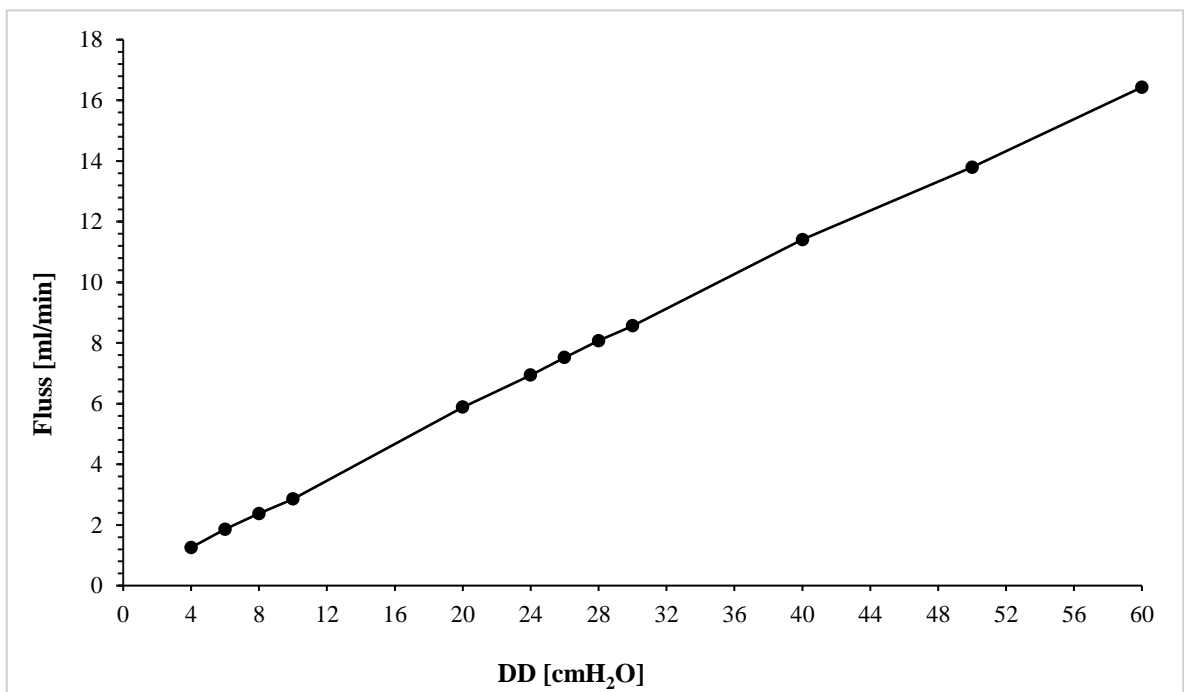


Abbildung 11: Druck-Fluss-Diagramm der Baseline-Messung.

3.2 Betrachtungen zur Lageabhängigkeit der ASDs

3.2.1 Vergleichs-Messung mit SiphonGuard bei 0° und 90°

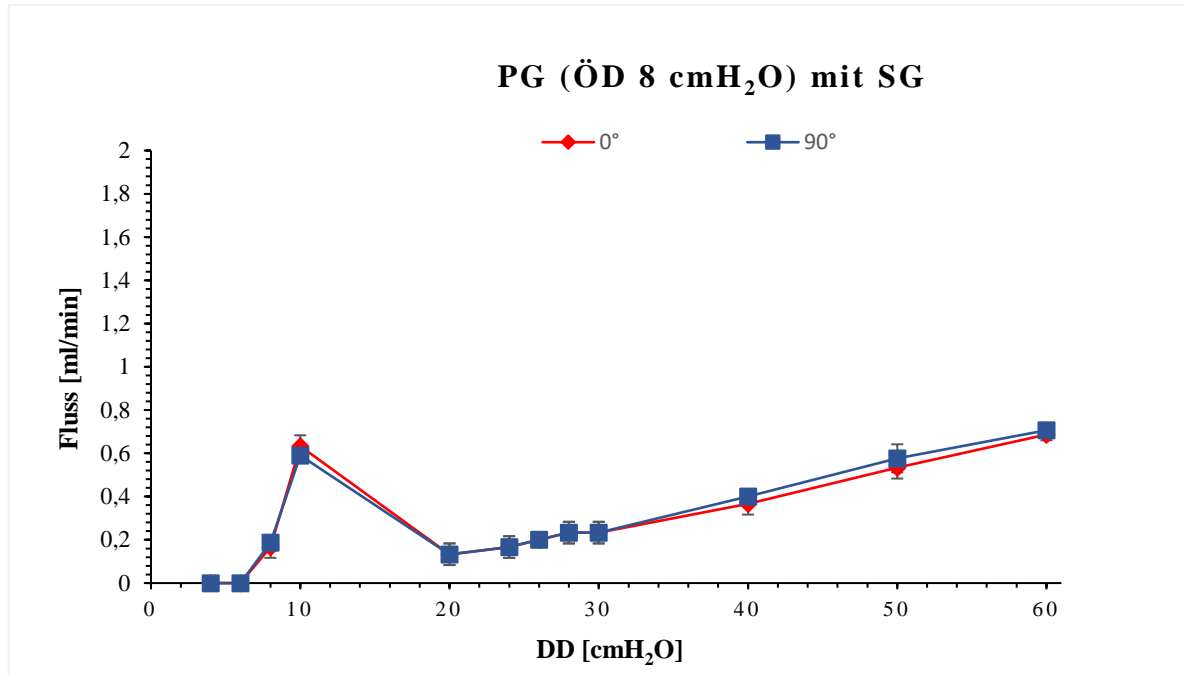


Abbildung 12: Druck-Fluss-Diagramm für das proGAV2.0-Ventil mit flussreguliertem ASD. Rote Kurvendarstellung auf der Inklinations-Einstellung von 0° und blaue Kurvendarstellung auf der Inklinations-Einstellung von 90°. Die Kurvenverläufe unterschieden sich nicht signifikant ($p > 0,05$).

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Flusskurven des flussregulierten Anti-Siphon-Devices bei räumlichen Positionswechseln zwischen 0° und 90° (s. Abb. 12; $p > 0,05$). Die Vergleichs-Messung wurde mit der DD-Komponente des proGAV2.0-Ventils durchgeführt. Die Flussraten bei Kombinationen mit dem flussregulierten ASD sind unabhängig von dessen Inklinations-Einstellung. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse wurden die weiterführenden Messungen ausschließlich in der vertikalen ASD-Position durchgeführt.

Tabelle 6: Flussdaten proGAV2.0-Ventil (ÖD 8 cmH₂O)

Winkel [°]	DD [cmH ₂ O]											
	4	6	8	10	20	24	26	28	30	40	50	60
0°	0 (± 0)	0 (± 0)	0,16 (± 0,05)	0,63 (± 0,05)	0,13 (± 0,05)	0,16 (± 0,05)	0,20 (± 0,0)	0,23 (± 0,05)	0,23 (± 0,05)	0,36 (± 0,05)	0,53 (± 0,05)	0,68 (± 0,02)
90°	0 (± 0)	0 (± 0)	0,18 (± 0,02)	0,59 (± 0,01)	0,13 (± 0,05)	0,16 (± 0,05)	0,20 (± 0,0)	0,23 (± 0,05)	0,23 (± 0,05)	0,40 (± 0,0)	0,57 (± 0,06)	0,70 (± 0,0)
p-Wert	> 0,99	> 0,99	> 0,95	0,15	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99	> 0,99	0,79	0,16	0,76

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert \pm SD [ml/min].

3.2.2 Winkel-Fluss-Kurven proGAV-Ventil, CertasPlus-Ventil und HakimMedos-Ventil jeweils mit gravitationsabhängigem ASD

In den folgenden Tab. 7-9 sind die Flussraten für die drei DDVs in Kombination mit dem gravitationsabhängigen ASD auf den Inklinationen 0° , 30° , 60° und 90° aufgeführt. Im statistischen Vergleich zeigten sich überwiegend signifikante Unterschiede zwischen den Flussraten auf unterschiedlichen räumlichen Positionen ($p \leq 0,0001$). Abweichende Flussraten konnten in den dargestellten Fluss-Winkelkurven bei den drei Ventil-Kombinationen mit gravitationsabhängigen ASD beim Vergleich 60° vs. 90° auf den DD [cmH₂O] 20 und 10 erfasst werden (rot hinterlegt). Ausschlaggebend für diese nicht signifikanten Messergebnisse waren sehr niedrige Flusswerte oder ein sistierender Systemdurchfluss auf den oben genannten Einstellungen infolge des zu niedrig anliegenden Differenzdrucks.

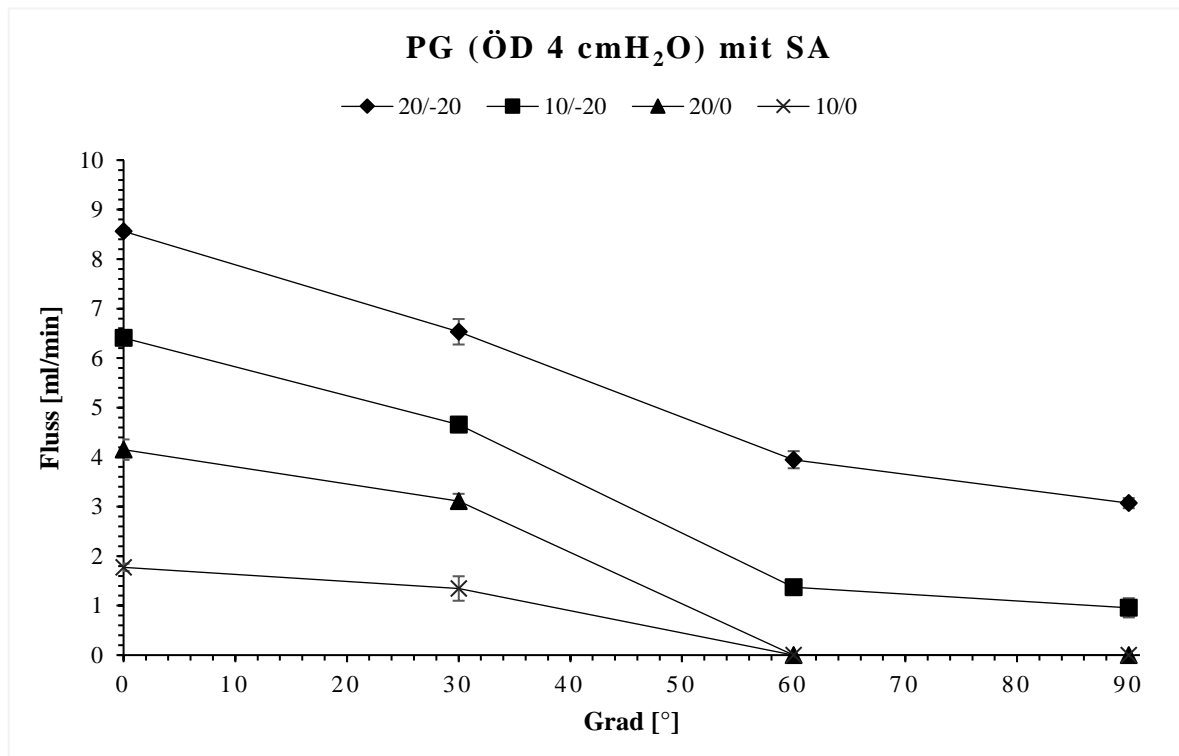


Abbildung 13: Winkel-Fluss-Kurven für das proGAV-Ventil (ÖD 4 cmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD. Die Inklinationen waren 0° , 30° , 60° bei DD [cmH₂O] von 40, 30, 20 und 10.

Tabelle 7: Flussdaten für das proGAV-Ventil (ÖD 4 cmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD.

PG (ÖD 4 cmH ₂ O) mit SA			
DD [cmH ₂ O]	Winkel [°]		
	0 vs. 30	30 vs. 60	60 vs. 90
40	8,56 vs. 6,53 (± 0,06 vs. ± 0,25) ****	6,53 vs. 3,94 (± 0,25 vs. ± 0,17) ****	3,94 vs. 3,07 (± 0,17 vs. ± 0,10) ****
30	6,40 vs. 4,65 (± 0,09 vs. ± 0,15) ****	4,65 vs. 1,36 (± 0,15 vs. ± 0,09) ****	1,36 vs. 0,95 (± 0,09 vs. ± 0,19) ****
20	4,15 vs. 3,11 (± 0,20 vs. ± 0,14) ****	3,11 vs. 0 (± 0,14 vs. ± 0) ****	0 vs. 0 (± 0 vs. ± 0) ns
10	1,77 vs. 1,34 (± 0,07 vs. ± 0,24) ****	1,34 vs. 0 (± 0,24 vs. ± 0) ****	0 vs. 0 (± 0 vs. ± 0) ns

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert ± SD [ml/min].

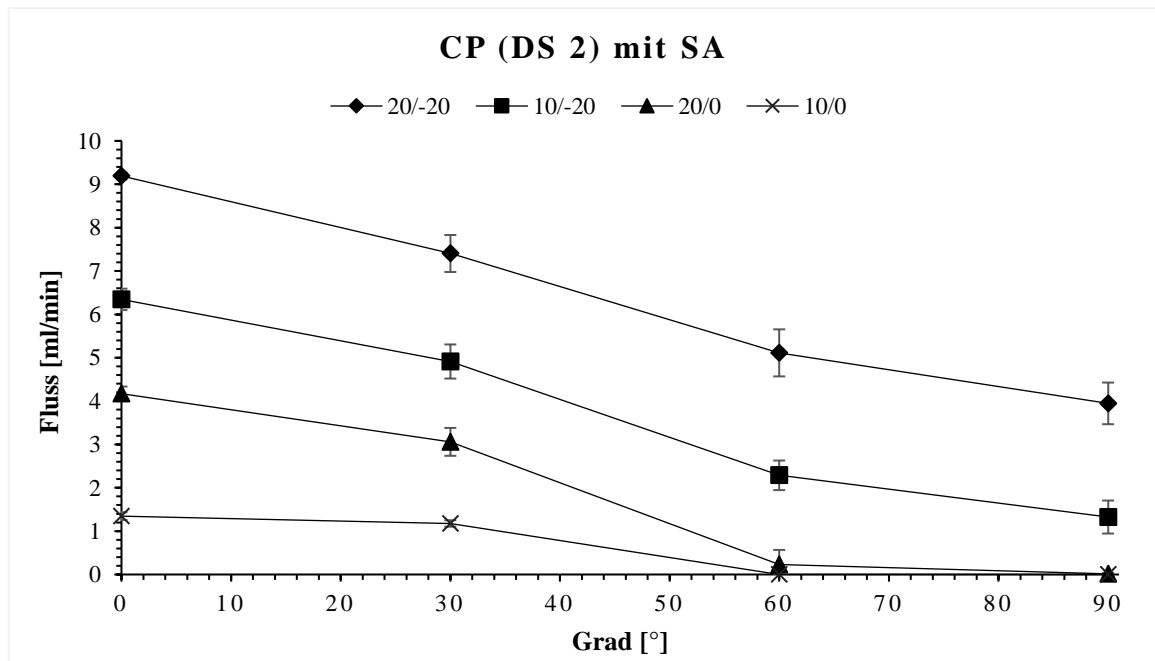


Abbildung 14: Winkel-Fluss-Kurven für das CertasPlus-Ventil (DS 2) mit gravitationsabhängigem ASD.

Die Inklinationen waren 0°, 30°, 60° und 90° bei DD [cmH₂O] von 40, 30, 20 und 10.

Tabelle 8: Flussdaten für CertasPlus das -Ventil (DS 2) mit gravitationsabhängigem ASD.

CP (DS 2) mit SA			
DD [cmH ₂ O]	Winkel [°]		
	0 vs. 30	30 vs. 60	60 vs. 90
40	9,19 vs. 7,40 (± 0,08 vs. ± 0,42) ****	7,40 vs. 5,11 (± 0,42 vs. ± 0,54) ****	5,11 vs. 3,94 (± 0,54 vs. ± 0,48) ****
30	6,34 vs. 4,91 (± 0,24 vs. ± 0,39) ****	4,91 vs. 2,28 (± 0,39 vs. ± 0,34) ****	2,28 vs. 1,32 (± 0,34 vs. ± 0,38) ****
20	4,17 vs. 3,05 (± 0,16 vs. ± 0,32) ****	3,05 vs. 0,22 (± 0,32 vs. ± 0,34) ****	0,22 vs. 0,01 (± 0,34 vs. ± 0,02) n.s.
10	1,34 vs. 1,17 (± 0,08 vs. ± 0,07) ****	1,17 vs. 0 (± 0,07 vs. ± 0) ****	0 vs. 0 (± 0 vs. ± 0) n.s.

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert ± SD [ml/min].

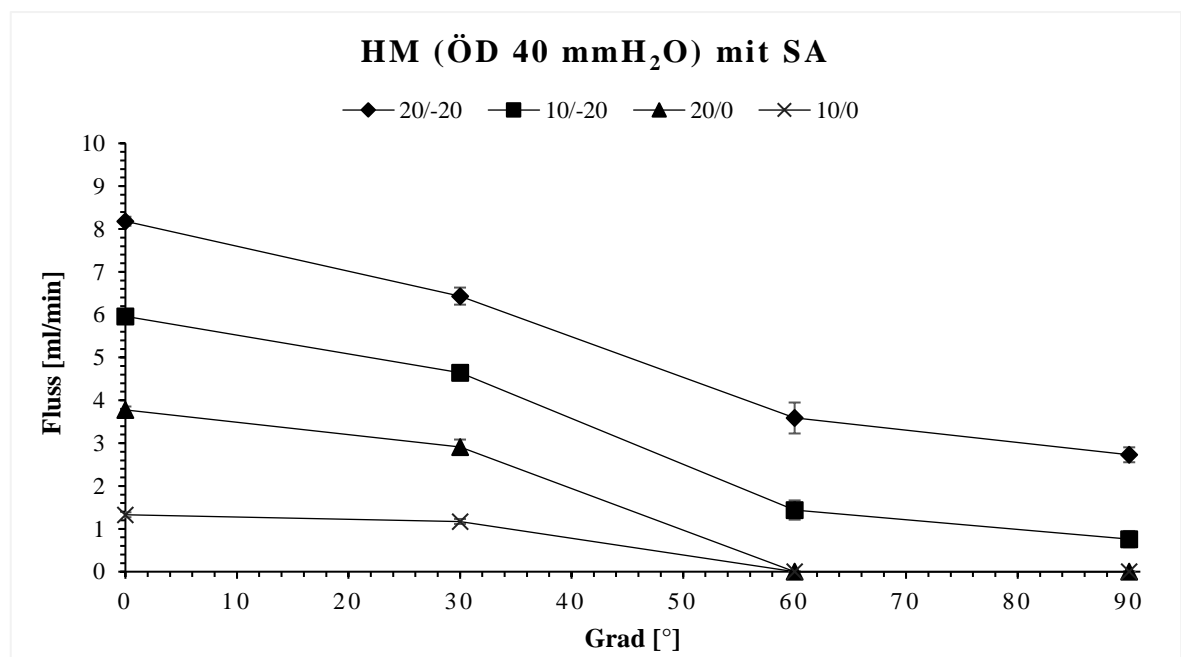


Abbildung 15: Fluss-Winkel-Kurve des HakimMedos-Ventils (ÖD 40 mmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD. Die Inklinationen waren 0°, 30°, 60° und 90° bei DD [cmH₂O] von 40, 30, 20 und 10.

Tabelle 9: Flussdaten für das HakimMedos-Ventils (ÖD 40 mmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD.

HM (ÖD 40 mmH ₂ O) mit SA			
DD [cmH ₂ O]	Winkel [°]		
	0 vs. 30	30 vs. 60	60 vs. 90
40	8,18 vs. 6,43 (± 0,10 vs. ± 0,19) ****	6,43 vs. 3,58 (± 0,19 vs. ± 0,36) ****	3,58 vs. 2,72 (± 0,36 vs. ± 0,17) ****
30	5,96 vs. 4,64 (± 0,07 vs. ± 0,03) ****	4,64 vs. 1,43 (± 0,03 vs. ± 0,22) ****	1,43 vs. 0,76 (± 0,22 vs. ± 0,19) ****
20	3,77 vs. 2,91 (± 0,07 vs. ± 0,17) ****	2,91 vs. 0 (± 0,17 vs. ± 0) ****	0 vs. 0 (± 0 vs. ± 0) n.s.
10	1,32 vs. 1,17 (± 0,05 vs. ± 0,05) ****	1,17 vs. 0 (± 0,05 vs. ± 0) ****	0 vs. 0 (± 0 vs. ± 0) n.s.

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert ± SD [ml/min].

3.3 Deskriptive Darstellung: DDVs in Kombination mit dem gravitationsabhängigen ASD

Es erfolgt eine deskriptive Darstellung der Flusswerte für jede Kombination aus DDV und gravitationsabhängigen ASD. In folgenden Tab. (Tab. 10-21) wurde der minimale Flusswert (grüne Markierung) und der maximale Flusswert (rote Markierung) farbig hervorgehoben. Die blaue Hinterlegung einzelner Flusswerte kennzeichnet, dass der System-Durchfluss durchschnittlich über 0 ml/min erreichte.

3.3.1 proGAV-Ventil (ÖD 4 cmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD

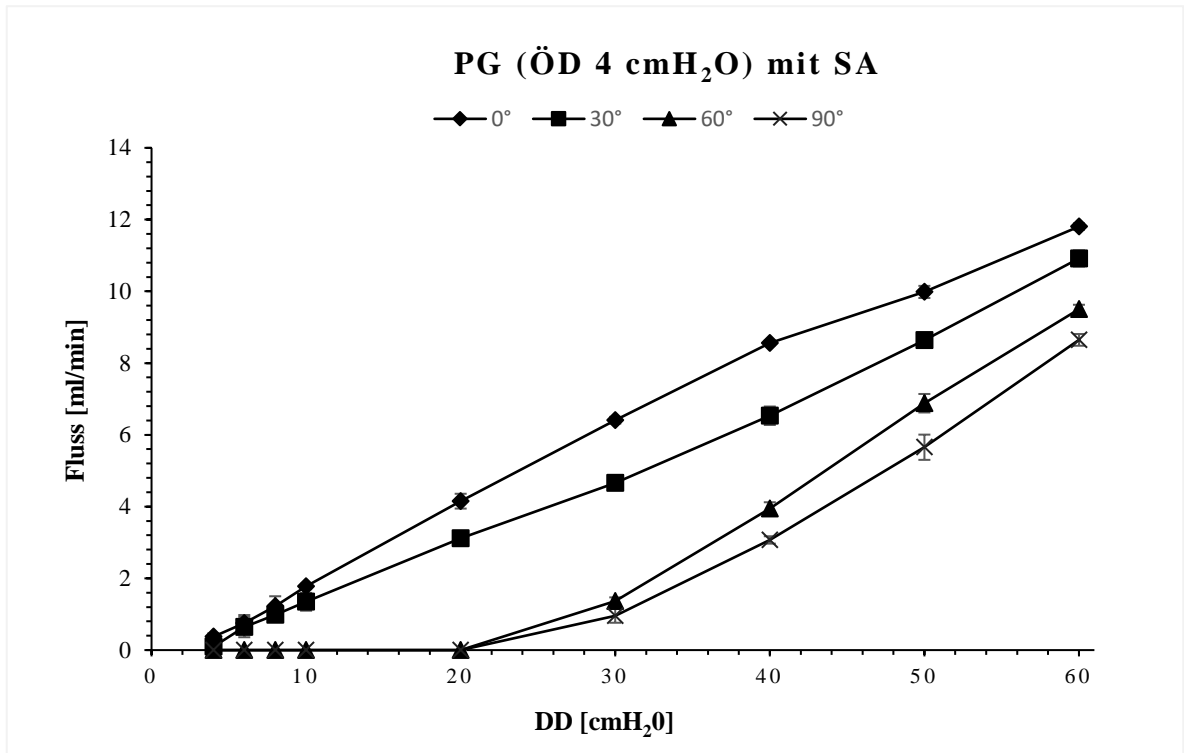


Abbildung 16: Druck-Fluss-Kurven für das proGAV-Ventil (ÖD 4 cmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD. Jeder Messwert unterschied sich signifikant zu den Messwerten der Baselinemessung ($p \leq 0,0001$).

Tabelle 10: Flussdaten für das proGAV-Ventil (ÖD 4 cmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD.

Winkel [°]	DD [cmH ₂ O]								
	4	6	8	10	20	30	40	50	60
0°	0,37 (± 0,09)	0,75 (± 0,22)	1,22 (± 0,27)	1,77 (± 0,07)	4,15 (± 0,20)	6,40 (± 0,09)	8,56 (± 0,06)	9,98 (± 0,16)	11,81 (± 0,09)
30°	0,09 (± 0,11)	0,64 (± 0,28)	0,98 (± 0,19)	1,34 (± 0,24)	3,11 (± 0,14)	4,65 (± 0,15)	6,53 (± 0,25)	8,64 (± 0,17)	10,92 (± 0,22)
60°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	1,36 (± 0,09)	3,94 (± 0,17)	6,88 (± 0,25)	9,50 (± 0,12)
90°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0,95 (± 0,19)	3,07 (± 0,10)	5,65 (± 0,35)	8,64 (± 0,16)

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert \pm SD [ml/min].

Der Fluss betrug für die Kombination aus proGAV-Ventil (ÖD 4 cmH₂O) und gravitationsabhängigen ASD minimal 0 ± 0 ml/min bei 60° und 90° bei den DDs [cmH₂O] 4-20 (s. Tab. 10).

Der maximal gemessene Flusswert betrug $11,81 \pm 0,09$ ml/min bei 0° bei einem DD [cmH₂O] von 60 (s. Tab. 10).

3.3.2 proGAV-Ventil (ÖD 8 cmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD

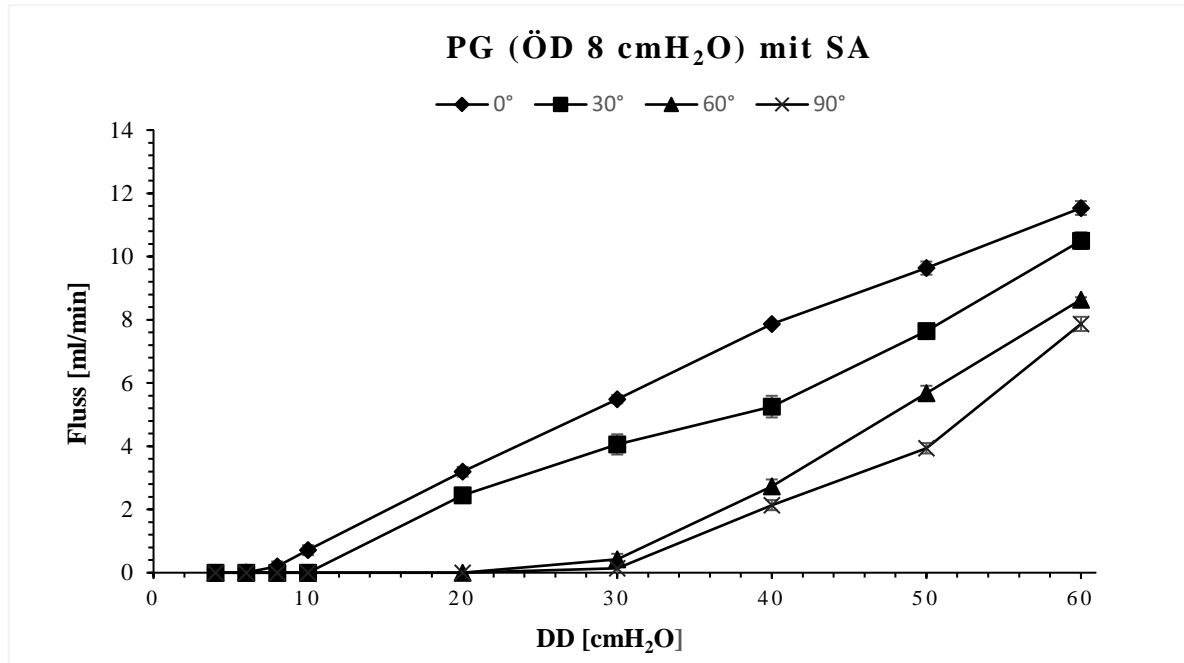


Abbildung 17: Druck-Fluss-Kurven für das proGAV-Ventil (ÖD 8 cmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD. Jeder Messwert unterschied sich signifikant zu den Messwerten der Baselinemessung ($p \leq 0,0001$).

Tabelle 11: Flussdaten für das proGAV-Ventil (ÖD 8 cmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD.

Winkel [°]	DD [cmH ₂ O]								
	4	6	8	10	20	30	40	50	60
0°	0 (± 0)	0 (± 0)	0,19 (± 0,15)	0,71 (± 0,15)	3,19 (± 0,15)	5,49 (± 0,12)	7,86 (± 0,06)	9,63 (± 0,20)	11,53 (± 0,21)
30°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	2,44 (± 0,20)	4,05 (± 0,31)	5,25 (± 0,34)	7,64 (± 0,18)	10,50 (± 0,26)
60°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0,42 (± 0,16)	2,72 (± 0,22)	5,68 (± 0,23)	8,63 (± 0,07)
90°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0,14 (± 0,20)	2,13 (± 0,16)	3,93 (± 0,16)	7,86 (± 0,22)

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert \pm SD [ml/min].

Der Fluss betrug für die Kombination aus proGAV-Ventil (ÖD 8 cmH₂O) und gravitationsabhängigen ASD minimal 0 ± 0 ml/min bei 0° bei den DDs [cmH₂O] 4 und 6, bei 30° bei den

DDs [cmH₂O] 4-10, und bei 30° und 60° mit DDs [cmH₂O] 4-20 (s. Tab. 11). Der maximal gemessene Flusswert betrug $11,53 \pm 0,21$ ml/min bei 0° bei einem DD [cmH₂O] von 60 (s. Tab 11).

3.3.3 proGAV-Ventil (ÖD 12 cmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD

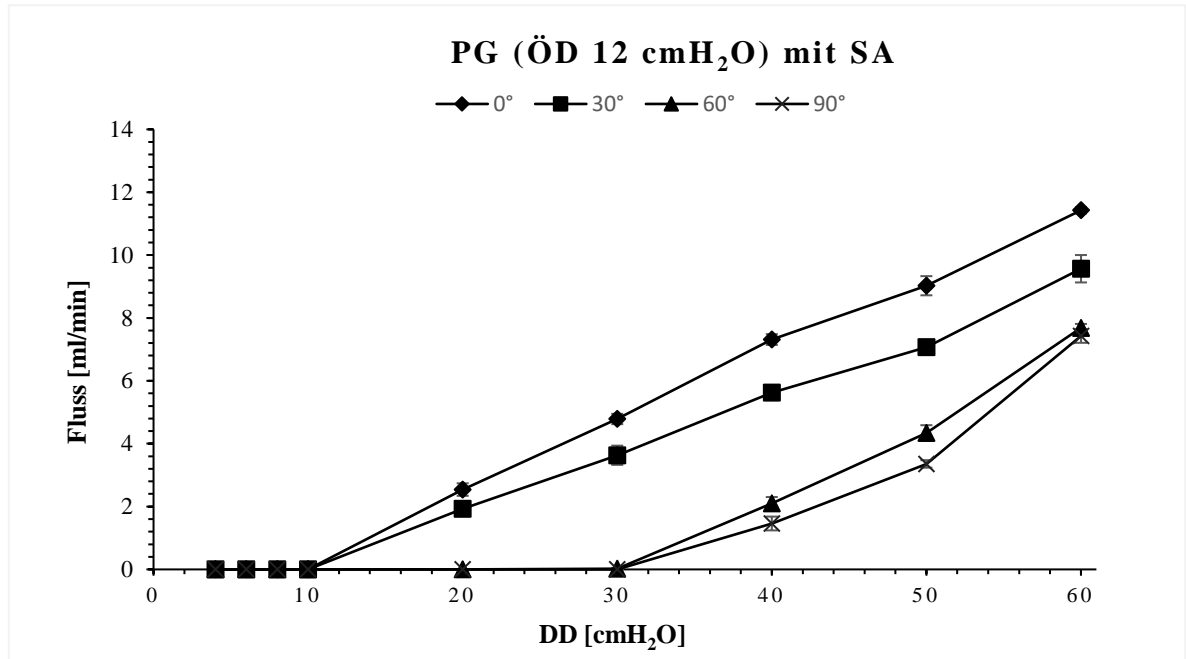


Abbildung 18: Druck-Fluss-Kurven für das proGAV-Ventil (ÖD 12 cmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD. Jeder Messwert unterschied sich signifikant zu den Messwerten der Baselinemessung ($p \leq 0,0001$).

Tabelle 12: Flussdaten für das proGAV-Ventil (ÖD 12 cmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD.

Winkel [°]	DD [cmH ₂ O]								
	4	6	8	10	20	30	40	50	60
0°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	2,54 (± 0,19)	4,78 (± 0,16)	7,31 (± 0,17)	9,02 (± 0,30)	11,42 (± 0,09)
30°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	1,92 (± 0,19)	3,63 (± 0,30)	5,62 (± 0,09)	7,06 (± 0,16)	9,56 (± 0,43)
60°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0,01 (± 0,02)	2,09 (± 0,20)	4,33 (± 0,25)	7,68 (± 0,12)
90°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	1,46 (± 0,21)	3,35 (± 0,11)	7,42 (± 0,21)

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert \pm SD [ml/min].

Der Fluss betrug für die Kombination aus proGAV-Ventil (ÖD 12 cmH₂O) und gravitationsabhängigen ASD minimal 0 ± 0 ml/min bei 0° und 30° mit DDs [cmH₂O] 4-10, bei 60° mit den DDs [cmH₂O] 4-20, und 90° mit DDs [cmH₂O] 4-30. Der maximal gemessene Flusswert betrug $11,42 \pm 0,09$ ml/min bei 0° bei einem DD [cmH₂O] von 60 (s. Tab. 12).

3.3.4 proGAV-Ventil (ÖD 16 cmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD

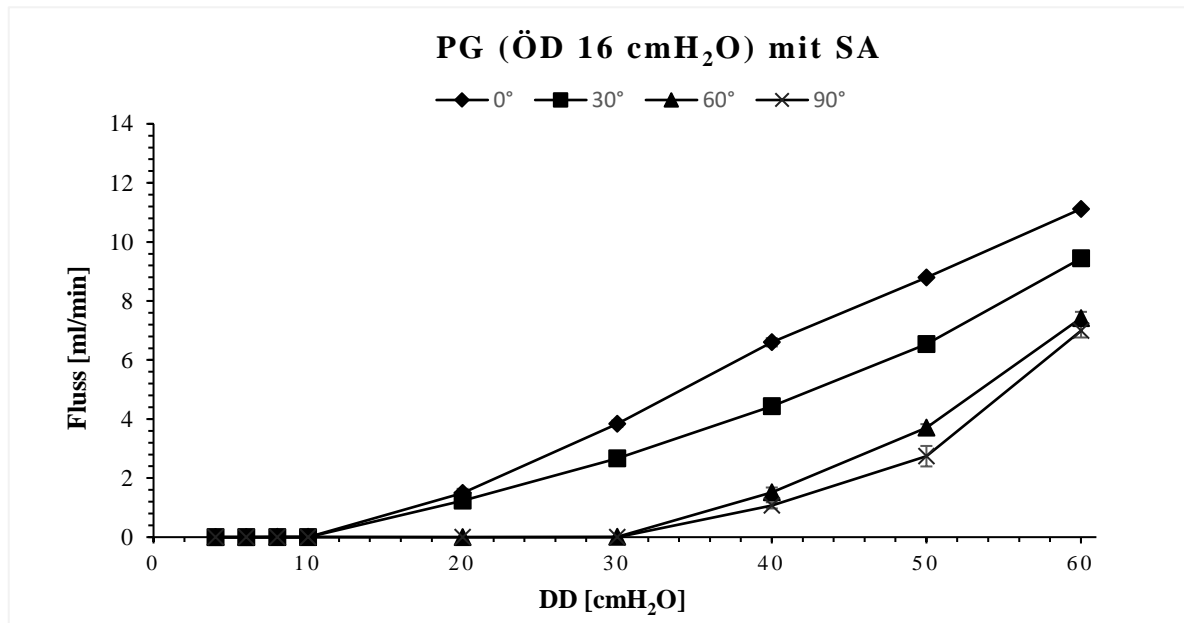


Abbildung 19: Druck-Fluss-Kurven für das proGAV-Ventil (ÖD 16 cmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD. Jeder Messwert unterschied sich signifikant zu den Messwerten der Baselinemessung ($p \leq 0,0001$).

Tabelle 13: Flussdaten des proGAV-Ventils (ÖD 16 cmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD.

Winkel [°]	DD [cmH ₂ O]								
	4	6	8	10	20	30	40	50	60
0°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	1,49 (± 0,14)	3,83 (± 0,10)	6,60 (± 0,13)	8,79 (± 0,05)	11,12 (± 0,03)
30°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	1,23 (± 0,07)	2,66 (± 0,19)	4,43 (± 0,24)	6,54 (± 0,15)	9,44 (± 0,16)
60°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0,01)	0 (± 0)	0 (± 0)	1,52 (± 0,16)	3,70 (± 0,12)	7,42 (± 0,21)
90°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	1,07 (± 0,10)	2,74 (± 0,34)	6,99 (± 0,22)

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert \pm SD [ml/min].

Der Fluss betrug für die Kombination aus proGAV-Ventil (ÖD 16 cmH₂O) und gravitationsabhängigen ASD minimal 0 ± 0 ml/min bei 0° und 30° bei den DDs [cmH₂O] 4-10, bei 60° und 90° bei den DDs [cmH₂O] 4-30 (s. Tab. 13). Der maximal gemessene Flusswert betrug $11,12 \pm 0,03$ ml/min bei 0° bei einem DD [cmH₂O] von 60 (s. Tab 13).

Die Ergebnisse der Flussmessungen für die Kombination aus proGAV-Ventil und gravitationsabhängigen ASD zeigten, dass eine signifikante Reduktion des Systemdurchflusses durch das *in-vitro*-Shunt-System erreicht werden konnte ($p \leq 0,0001$ vs. Baselinemessung). Abb. 20 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die Flusskurven.

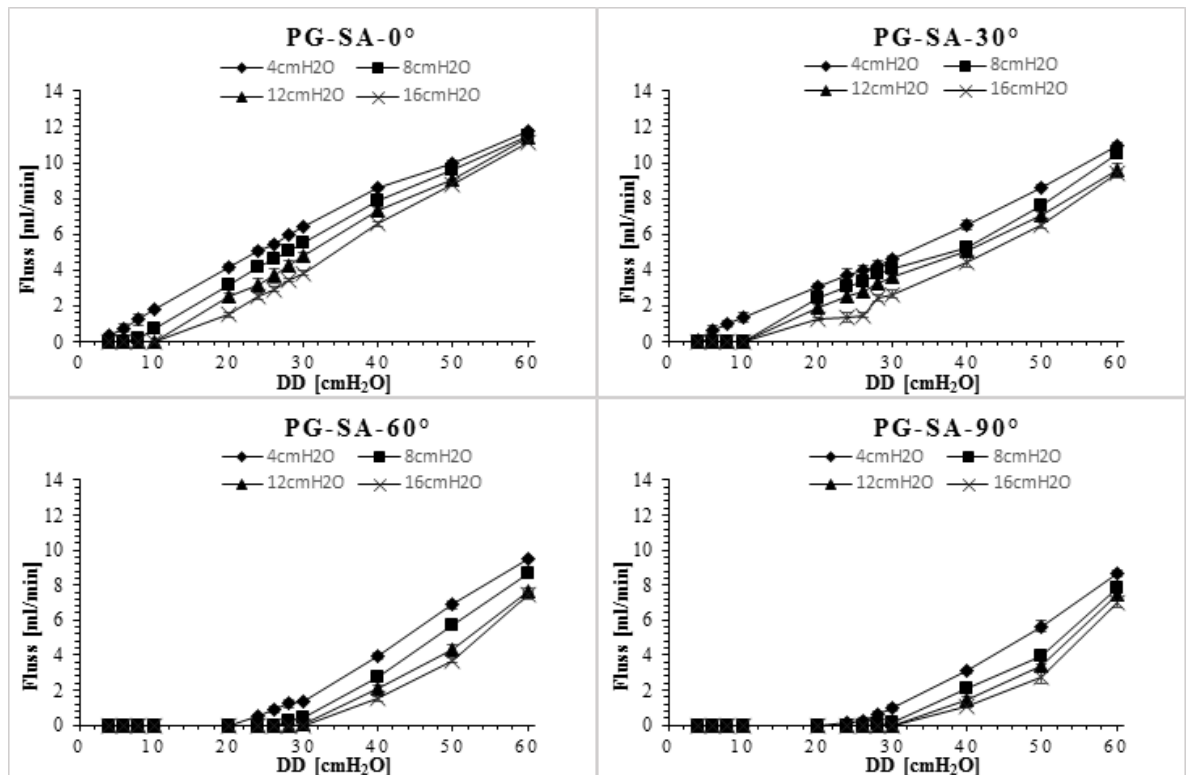


Abbildung 20: Charakterisierung der räumlichen Abhängigkeit für die Kombination aus proGAV-Ventil mit gravitationsabhängigen ASD.

3.3.5 CertasPlus-Ventil (DS 2) mit gravitationsabhängigem ASD

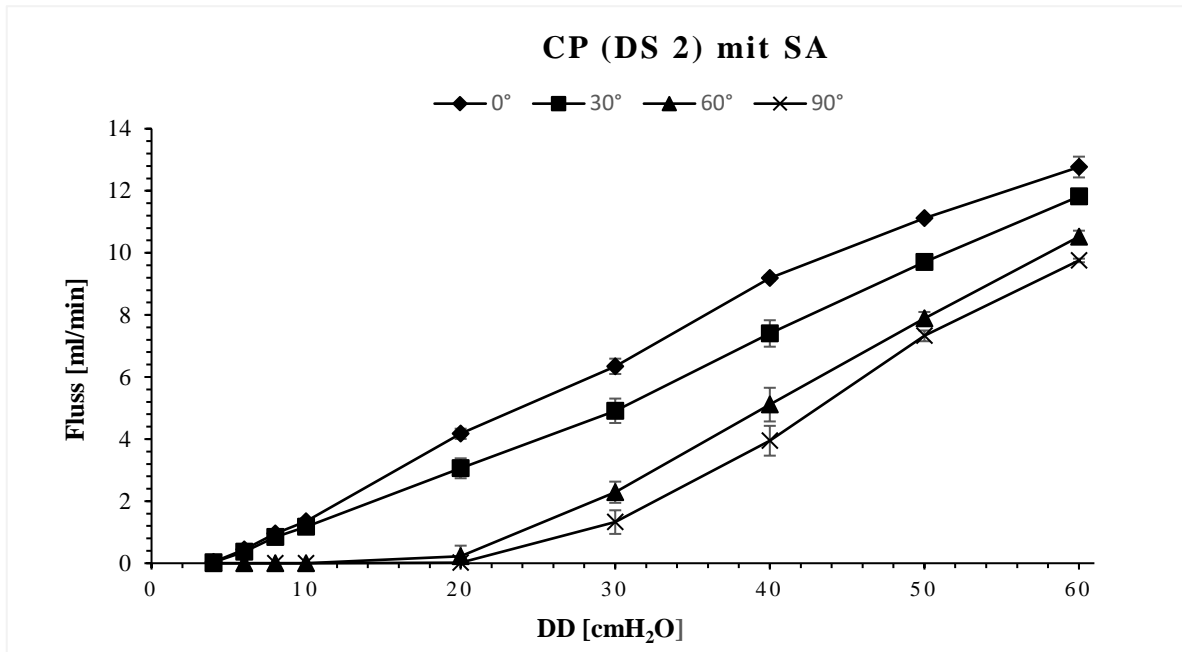


Abbildung 21: Druck-Fluss-Kurven für das CertasPlus-Ventil (DS 2) mit gravitationsabhängigem ASD. Jeder Messwert unterschied sich signifikant zu den Messwerten der Baselinemessung ($p \leq 0,0001$).

Tabelle 14: Flussdaten für das CertasPlus-Ventil (DS 2) mit gravitationsabhängigem ASD.

Winkel [°]	DD [cmH ₂ O]								
	4	6	8	10	20	30	40	50	60
0°	0,04 (± 0,06)	0,43 (± 0,10)	0,95 (± 0,10)	1,34 (± 0,08)	4,17 (± 0,16)	6,34 (± 0,24)	9,19 (± 0,08)	11,11 (± 0,07)	12,77 (± 0,33)
30°	0,03 (± 0,04)	0,36 (± 0,05)	0,83 (± 0,05)	1,17 (± 0,07)	3,05 (± 0,32)	4,91 (± 0,39)	7,40 (± 0,42)	9,70 (± 0,11)	11,82 (± 0,18)
60°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0,22 (± 0,34)	2,28 (± 0,34)	5,11 (± 0,54)	7,88 (± 0,20)	10,52 (± 0,19)
90°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0,01 (± 0,02)	1,32 (± 0,38)	3,94 (± 0,48)	7,32 (± 0,17)	9,75 (± 0,05)

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert \pm SD [ml/min].

Der Fluss betrug für die Kombination aus CertasPlus (DS 2) und gravitationsabhängigen ASD minimal 0 ± 0 ml/min bei 60° und 90° bei den DDs [cmH₂O] 4-10 (s. Tab. 14). Der maximal gemessene Flusswert betrug $12,77 \pm 0,33$ ml/min bei 0° bei einem DD [cmH₂O] von 60 (s. Tab. 14).

3.3.6 CertasPlus-Ventil (DS 3) mit gravitationsabhängigem ASD

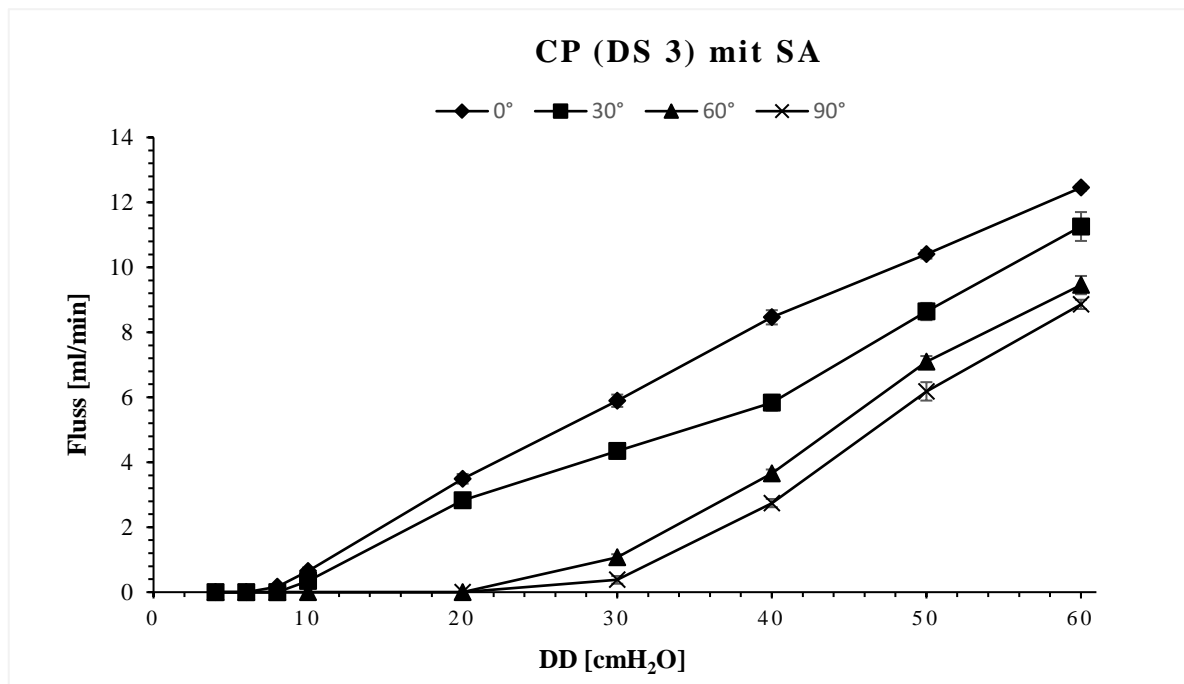


Abbildung 22: Druck-Fluss-Kurven für das CertasPlus-Ventil (DS 3) mit gravitationsabhängigem ASD.

Jeder Messwert unterschied sich signifikant zu den Messwerten der Baselinemessung ($p \leq 0,0001$).

Tabelle 15: Flussdaten für das CertasPlus-Ventil (DS 3) mit gravitationsabhängigem ASD.

Winkel [°]	DD [cmH ₂ O]								
	4	6	8	10	20	30	40	50	60
0°	0 (± 0)	0 (± 0)	0,16 (± 0,09)	0,64 (± 0,11)	3,49 (± 0,14)	5,89 (± 0,18)	8,46 (± 0,21)	10,40 (± 0,13)	12,45 (± 0,09)
30°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0,34 (± 0,18)	2,82 (± 0,18)	4,34 (± 0,22)	5,83 (± 0,24)	8,64 (± 0,26)	11,26 (± 0,44)
60°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	1,07 (± 0,09)	3,65 (± 0,12)	7,09 (± 0,17)	9,45 (± 0,28)
90°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0,37 (± 0,11)	2,74 (± 0,12)	6,18 (± 0,28)	8,86 (± 0,14)

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert \pm SD [ml/min].

Der Fluss betrug für die Kombination aus CertasPlus (DS 3) und gravitationsabhängigen ASD minimal 0 ± 0 ml/min bei 0° bei den DDs [cmH₂O] 4 und 6, bei 30° bei den DDs [cmH₂O] 4-8, bei 60° und 90° bei den DDs [cmH₂O] 4-20 (s. Tab. 15). Der maximal gemessene Flusswert betrug $12,45 \pm 0,09$ ml/min bei 0° bei einem DD [cmH₂O] von 60 (s. Tab. 15).

3.3.7 CertasPlus-Ventil (DS 4) mit gravitationsabhängigem ASD

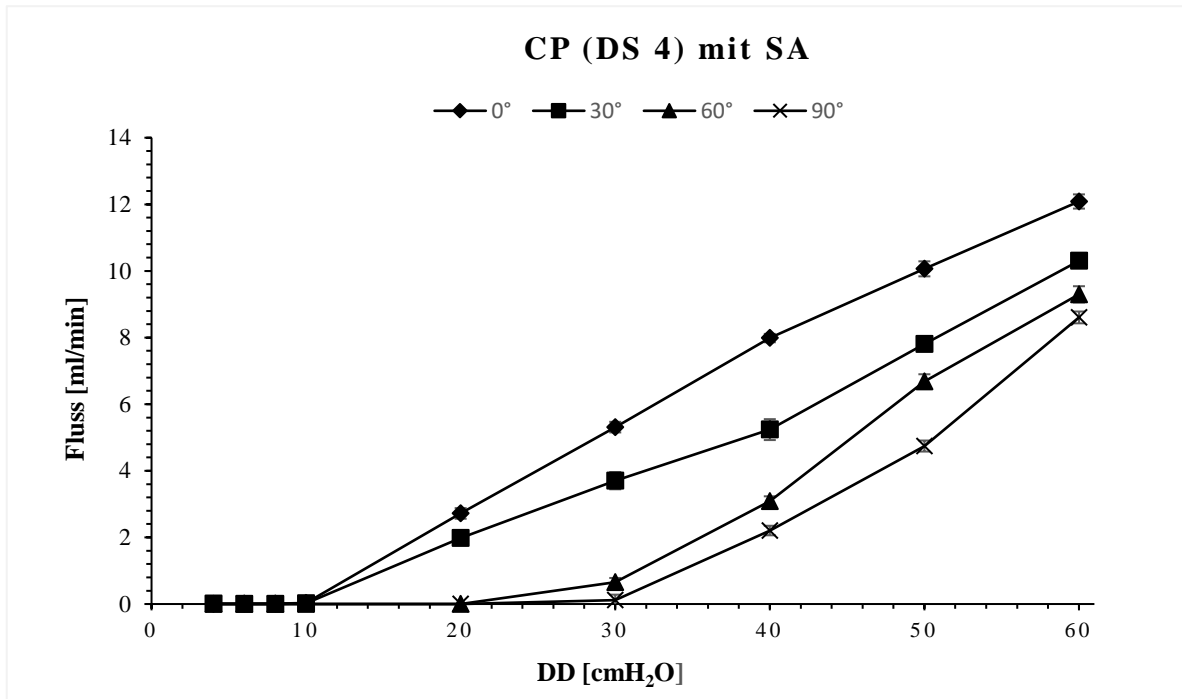


Abbildung 23: Druck-Fluss-Kurven für das CertasPlus-Ventil (DS 4) mit gravitationsabhängigem ASD. Jeder Messwert unterschied sich signifikant zu den Messwerten der Baselinemessung ($p \leq 0,0001$).

Tabelle 16: Flussdaten für das CertasPlus-Ventil (DS 4) mit gravitationsabhängigem ASD.

Winkel [°]	DD [cmH ₂ O]								
	4	6	8	10	20	30	40	50	60
0°	0 (± 0)	0 (± 0,01)	0 (± 0,01)	0,03 (± 0,04)	2,72 (± 0,15)	5,31 (± 0,15)	7,98 (± 0,12)	10,06 (± 0,22)	12,09 (± 0,21)
30°	0 (± 0,01)	0 (± 0)	0 (± 0)	0,01 (± 0,02)	1,98 (± 0,21)	3,70 (± 0,25)	5,23 (± 0,31)	7,80 (± 0,12)	10,30 (± 0,06)
60°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0,66 (± 0,12)	3,08 (± 0,14)	6,68 (± 0,21)	9,29 (± 0,24)
90°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0,11 (± 0,16)	2,20 (± 0,14)	4,74 (± 0,16)	8,60 (± 0,17)

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert \pm SD [ml/min].

Der Fluss betrug für die Kombination aus CertasPlus (DS 4) und gravitationsabhängigen ASD minimal 0 ± 0 ml/min bei 0° und 30° bei den DDs [cmH₂O] 4-8, bei 60° und 90° bei den DDs [cmH₂O] 4-20 (s. Tab. 16). Der maximal gemessene Flusswert betrug $12,09 \pm 0,21$ ml/min bei 0° bei einem DD [cmH₂O] von 60 (s. Tab. 16).

3.3.8 CertasPlus-Ventil (DS 5) mit gravitationsabhängigem ASD

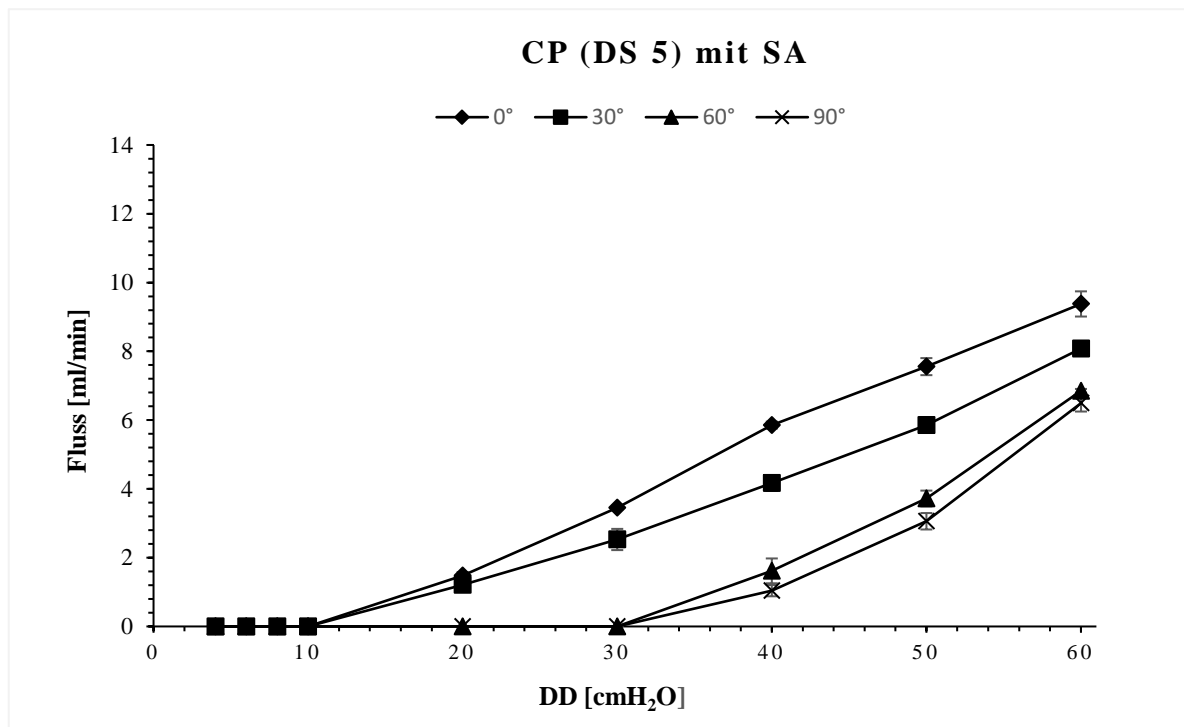


Abbildung 24: Druck-Fluss-Kurven für das CertasPlus-Ventil (DS 5) mit gravitationsabhängigem ASD. Jeder Messwert unterschied sich signifikant zu den Messwerten der Baselinemessung ($p \leq 0,0001$).

Tabelle 17: Flussdaten für das CertasPlus-Ventil (DS 5) mit gravitationsabhängigem ASD.

Winkel [°]	DD [cmH ₂ O]								
	4	6	8	10	20	30	40	50	60
0°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	1,48 (± 0,09)	3,45 (± 0,06)	5,85 (± 0,10)	7,55 (± 0,24)	9,37 (± 0,36)
30°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	1,20 (± 0,10)	2,52 (± 0,30)	4,17 (± 0,23)	5,85 (± 0,10)	8,08 (± 0,08)
60°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	1,61 (± 0,36)	3,72 (± 0,23)	6,85 (± 0,05)
90°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	1,04 (± 0,16)	3,05 (± 0,23)	6,49 (± 0,24)

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert \pm SD [ml/min].

Der Fluss betrug für die Kombination aus CertasPlus (DS 5) und gravitationsabhängigen ASD minimal 0 ± 0 ml/min bei 0° und 30° bei den DDs [cmH₂O] 4-8 und 10, bei 60° und 90° bei den DDs [cmH₂O] 4-30 (s. Tab. 17). Der maximal gemessene Flusswert betrug $9,37 \pm 0,36$ ml/min bei 0° bei einem DD [cmH₂O] von 60 (s. Tab.17).

Die Ergebnisse der Flussmessungen für die Kombination aus CertasPlus-Ventil und gravitationsabhängigen ASD zeigten, dass eine signifikante Reduktion der Flussraten im *in-vitro*-Shunt-System erreicht werden konnte ($p \leq 0,0001$ vs. Baselinemessung). Abb. 25 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die Flusskurven.

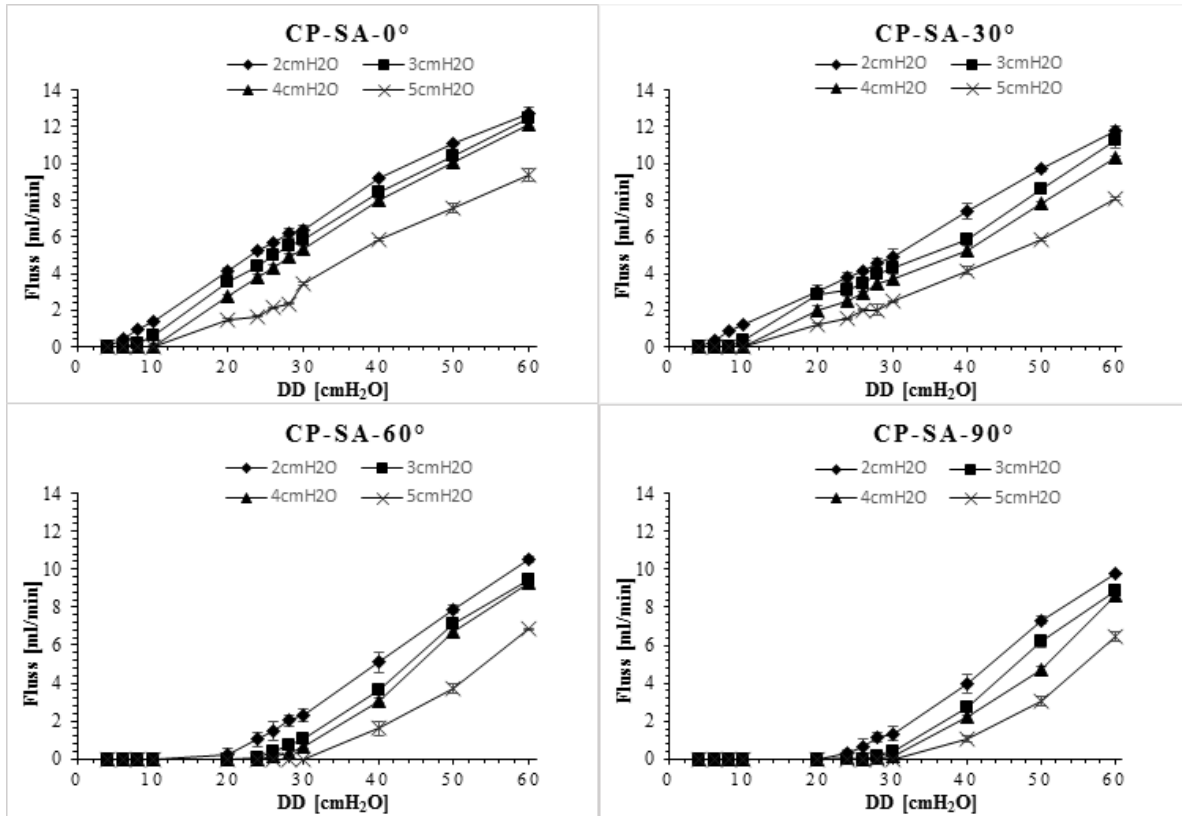


Abbildung 25: Charakterisierung der räumlichen Abhängigkeit für die Kombination aus CertasPlus-Ventil mit gravitationsabhängigem ASD.

3.3.9 HakimMedos-Ventil (ÖD 40 mmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD

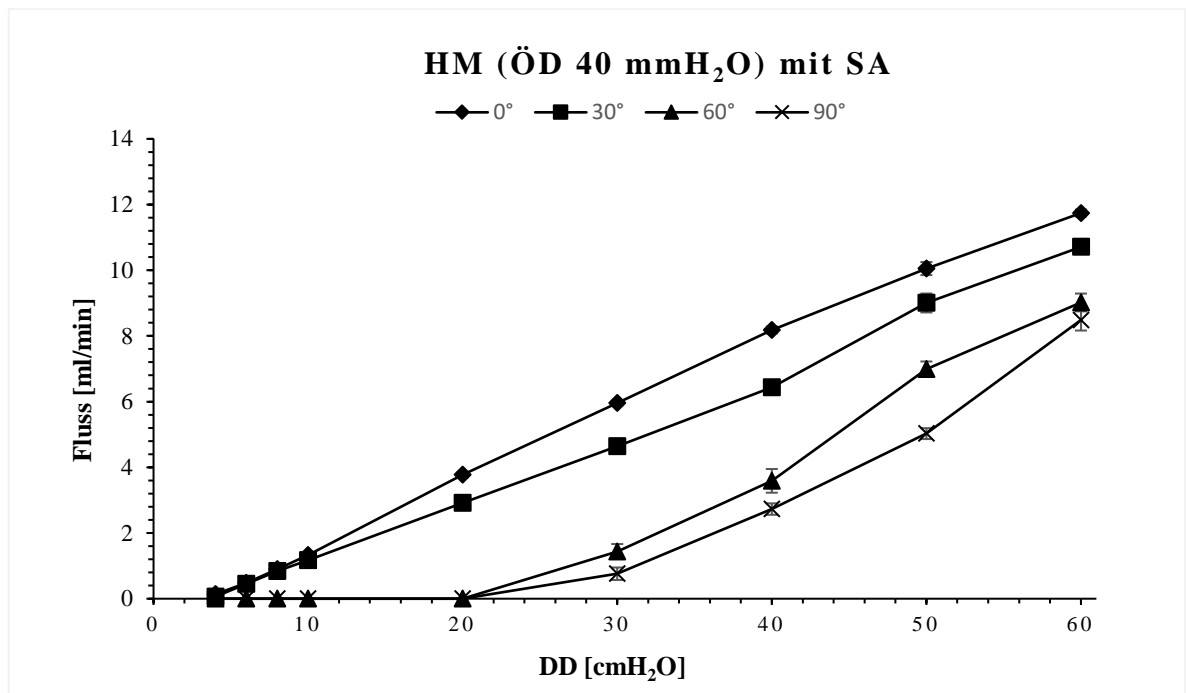


Abbildung 26: Druck-Fluss-Kurven für das HakimMedos-Ventil (ÖD 40 mmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD. Jeder Messwert unterschied sich signifikant zu den Messwerten der Baselinemessung ($p \leq 0,0001$).

Tabelle 18: Flussdaten für das HakimMedos-Ventil (ÖD 40 mmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD.

Winkel [°]	DD [cmH ₂ O]								
	4	6	8	10	20	30	40	50	60
0°	0,13 (± 0,08)	0,48 (± 0,05)	0,89 (± 0,03)	1,32 (± 0,05)	3,77 (± 0,07)	5,96 (± 0,07)	8,18 (± 0,10)	10,05 (± 0,19)	11,74 (± 0,10)
30°	0,06 (± 0,09)	0,45 (± 0,07)	0,84 (± 0,04)	1,17 (± 0,05)	2,91 (± 0,17)	4,64 (± 0,03)	6,43 (± 0,19)	9,00 (± 0,28)	10,71 (± 0,15)
60°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	1,43 (± 0,22)	3,58 (± 0,36)	6,99 (± 0,22)	9,01 (± 0,27)
90°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0,76 (± 0,19)	2,72 (± 0,17)	5,02 (± 0,16)	8,48 (± 0,32)

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert \pm SD [ml/min].

Der Fluss betrug für die Kombination HakimMedos-Ventil (ÖD 40 mmH₂O) und gravitationsabhängigen ASD minimal 0 ± 0 ml/min bei 60° und 90° bei den DDs [cmH₂O] 4-20 (s. Tab. 18). Der maximal gemessene Flusswert betrug $11,74 \pm 0,10$ ml/min bei 0° bei einem DD [cmH₂O] von 60 (s. Tab. 18).

3.3.10 HakimMedos-Ventil (ÖD 80 mmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD

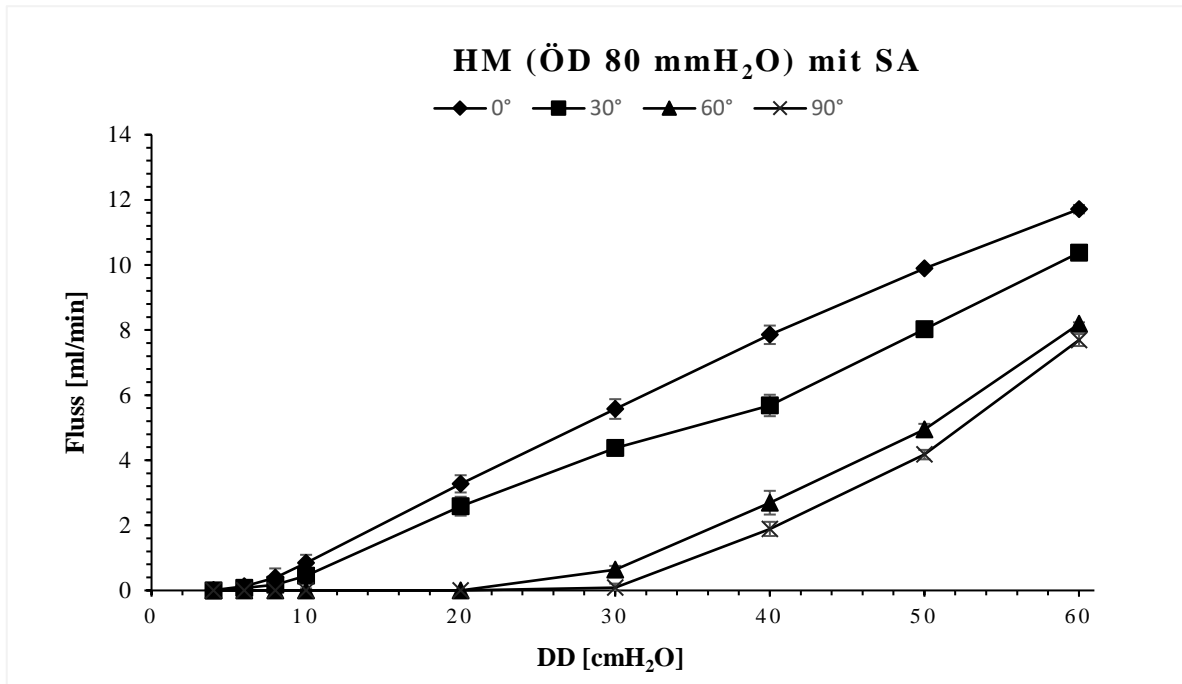


Abbildung 27: Druck-Fluss-Kurven für das HakimMedos-Ventil (ÖD 80 mmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD. Jeder Messwert unterschied sich signifikant zu den Messwerten der Baselinemessung ($p \leq 0,0001$).

Tabelle 19: Flussdaten für das HakimMedos-Ventil (ÖD 80 mmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD.

Winkel [°]	DD [cmH ₂ O]								
	4	6	8	10	20	30	40	50	60
0°	0 (± 0,02)	0,12 (± 0,13)	0,38 (± 0,28)	0,84 (± 0,25)	3,27 (± 0,26)	5,57 (± 0,30)	7,85 (± 0,28)	9,89 (± 0,06)	11,71 (± 0,12)
30°	0 (± 0)	0,07 (± 0,11)	0,17 (± 0,26)	0,45 (± 0,38)	2,58 (± 0,29)	4,37 (± 0,03)	5,68 (± 0,32)	8,02 (± 0,21)	10,37 (± 0,18)
60°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0,63 (± 0,11)	2,69 (± 0,36)	4,94 (± 0,17)	8,18 (± 0,05)
90°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0,08 (± 0,12)	1,89 (± 0,21)	4,17 (± 0,14)	7,69 (± 0,18)

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert \pm SD [ml/min].

Der Fluss betrug für die Kombination HakimMedos-Ventil (ÖD 80 mmH₂O) und gravitationsabhängigen ASD minimal 0 ± 0 ml/min bei 0° und 30° bei dem DD [cmH₂O] 4, bei 60° und 90° bei den DDs [cmH₂O] 4-20 (s. Tab. 19). Der maximal gemessene Flusswert betrug $11,71 \pm 0,12$ ml/min bei 0° bei einem DD [cmH₂O] von 60 (s. Tab. 19).

3.3.11 HakimMedos-Ventil (ÖD 120 mmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD

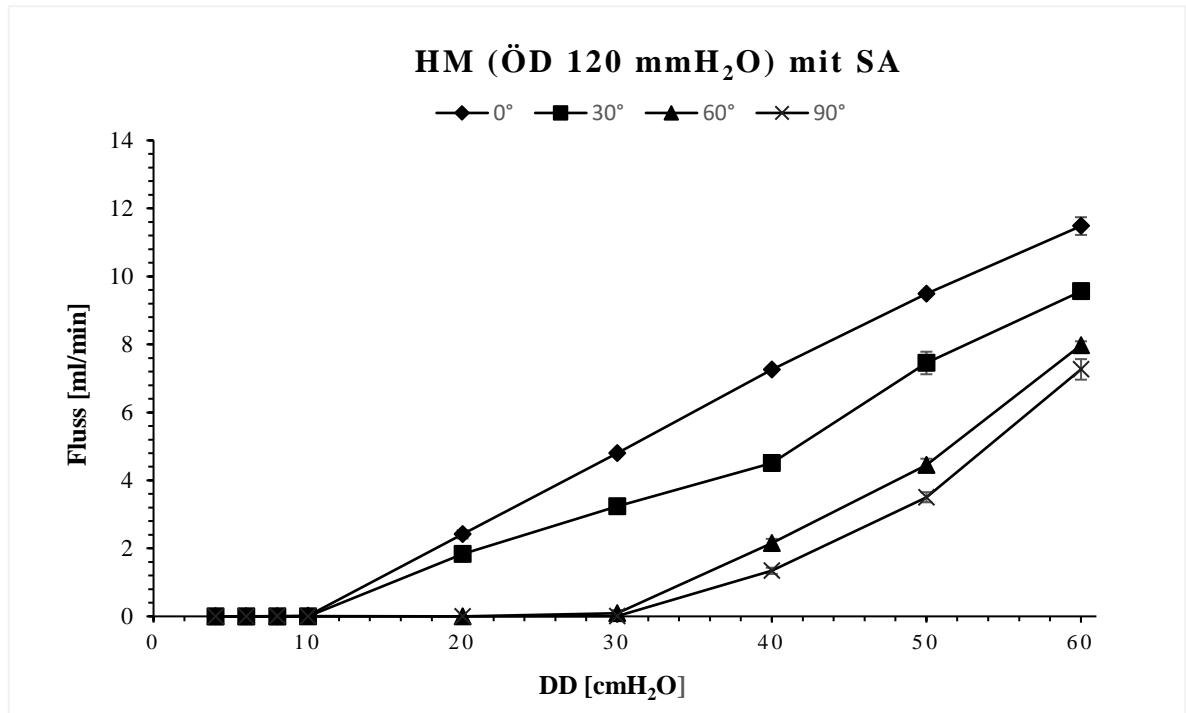


Abbildung 28: Druck-Fluss-Kurven für das HakimMedos-Ventil (ÖD 120 mmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD. Jeder Messwert unterschied sich signifikant zu den Messwerten der Baselinemessung ($p \leq 0,0001$).

Tabelle 20: Flussdaten für das HakimMedos-Ventil (ÖD 120 mmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD.

Winkel [°]	DD [cmH ₂ O]								
	4	6	8	10	20	30	40	50	60
0°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0,01 (± 0,03)	2,41 (± 0,11)	4,80 (± 0,06)	7,26 (± 0,05)	9,48 (± 0,06)	11,48 (± 0,26)
30°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	1,83 (± 0,05)	3,23 (± 0,18)	4,50 (± 0,13)	7,45 (± 0,33)	9,56 (± 0,17)
60°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0,01)	0 (± 0)	0,08 (± 0,09)	2,15 (± 0,12)	4,45 (± 0,18)	7,97 (± 0,11)
90°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0,01)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0,01)	1,34 (± 0,09)	3,50 (± 0,14)	7,26 (± 0,30)

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert \pm SD [ml/min].

Der Fluss betrug für die Kombination HakimMedos-Ventil (ÖD 120 mmH₂O) und gravitationsabhängigen ASD minimal 0 ± 0 ml/min bei 0° bei den DDs [cmH₂O] 4-8, bei 30° bei den DDs [cmH₂O] 4-10, bei 60° und 90° bei den DDs [cmH₂O] 4- 20 (s. Tab. 20). Der maximal

gemessene Flusswert betrug $11,48 \pm 0,26$ ml/min bei 0° bei einem DD [cmH₂O] von 60 (s. Tab. 20).

3.3.12 HakimMedos-Ventil (ÖD 160 mmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD

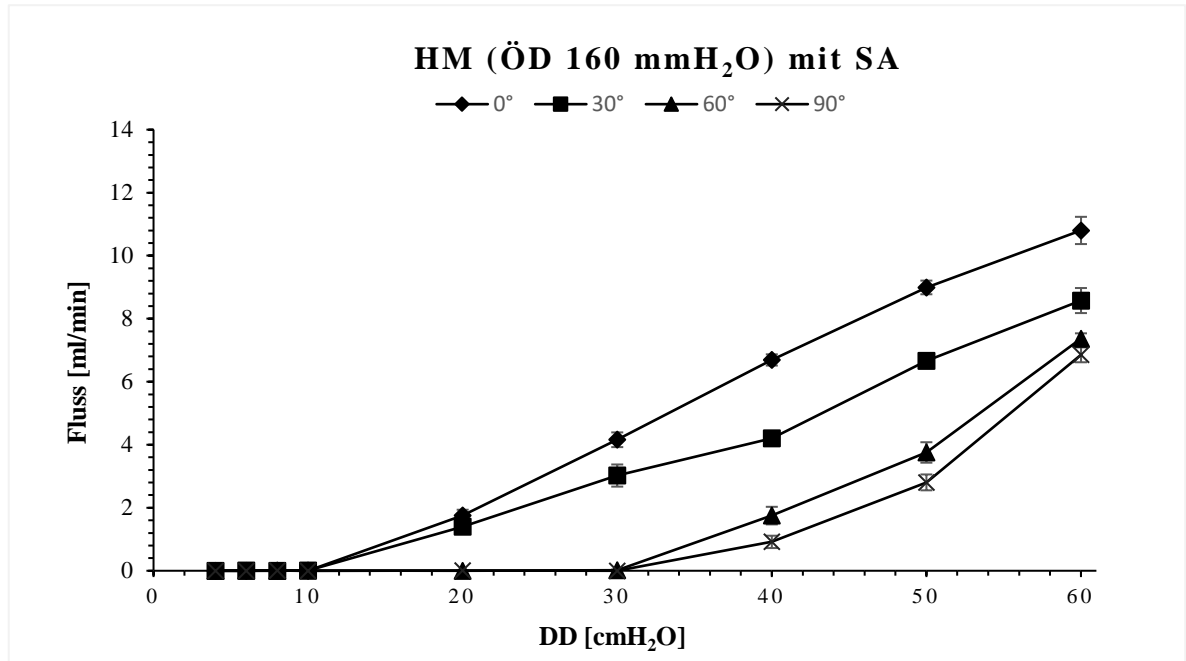


Abbildung 29: Druck-Fluss-Kurven für das HakimMedos-Ventil (ÖD 160 mmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD. Jeder Messwert unterschied sich signifikant zu den Messwerten der Baselinemessung ($p \leq 0,0001$).

Tabelle 21: Flussdaten für das HakimMedos-Ventil (ÖD 160 mmH₂O) mit gravitationsabhängigem ASD.

Winkel [°]	DD [cmH ₂ O]								
	4	6	8	10	20	30	40	50	60
0°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0,02)	0 (± 0)	1,75 (± 0,17)	4,15 (± 0,23)	6,69 (± 0,17)	8,99 (± 0,21)	10,80 (± 0,43)
30°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0,02)	1,40 (± 0,22)	3,02 (± 0,35)	4,20 (± 0,05)	6,65 (± 0,21)	8,57 (± 0,39)
60°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0,01)	0 (± 0)	0,01 (± 0,02)	1,75 (± 0,27)	3,75 (± 0,32)	7,36 (± 0,16)
90°	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0,01)	0 (± 0)	0,91 (± 0,19)	2,80 (± 0,25)	6,85 (± 0,23)

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert \pm SD [ml/min].

Der Fluss betrug für die Kombination HakimMedos-Ventil (ÖD 160 mmH₂O) und gravitationsabhängigen ASD minimal 0 ± 0 ml/min bei 0° und 30° bei den DDs [cmH₂O] 4-10, bei 60°

bei den DDs [cmH₂O] 4-20, und bei 90° bei den DDs [cmH₂O] 4-30 (s. Tab. 21). Der maximal gemessene Flusswert betrug $10,80 \pm 0,43$ ml/min bei 0° bei einem DD [cmH₂O] von 60 (s. Tab. 21).

Die Ergebnisse der Flussmessungen für die Kombination HakimMedos-Ventil und gravitationsabhängigen ASD zeigten, dass eine signifikante Reduktion der Flussraten im *in-vitro*-Shunt-System erreicht werden konnte ($p \leq 0,0001$ vs. Baselinemessung). Abb. 30 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die Flusskurven.

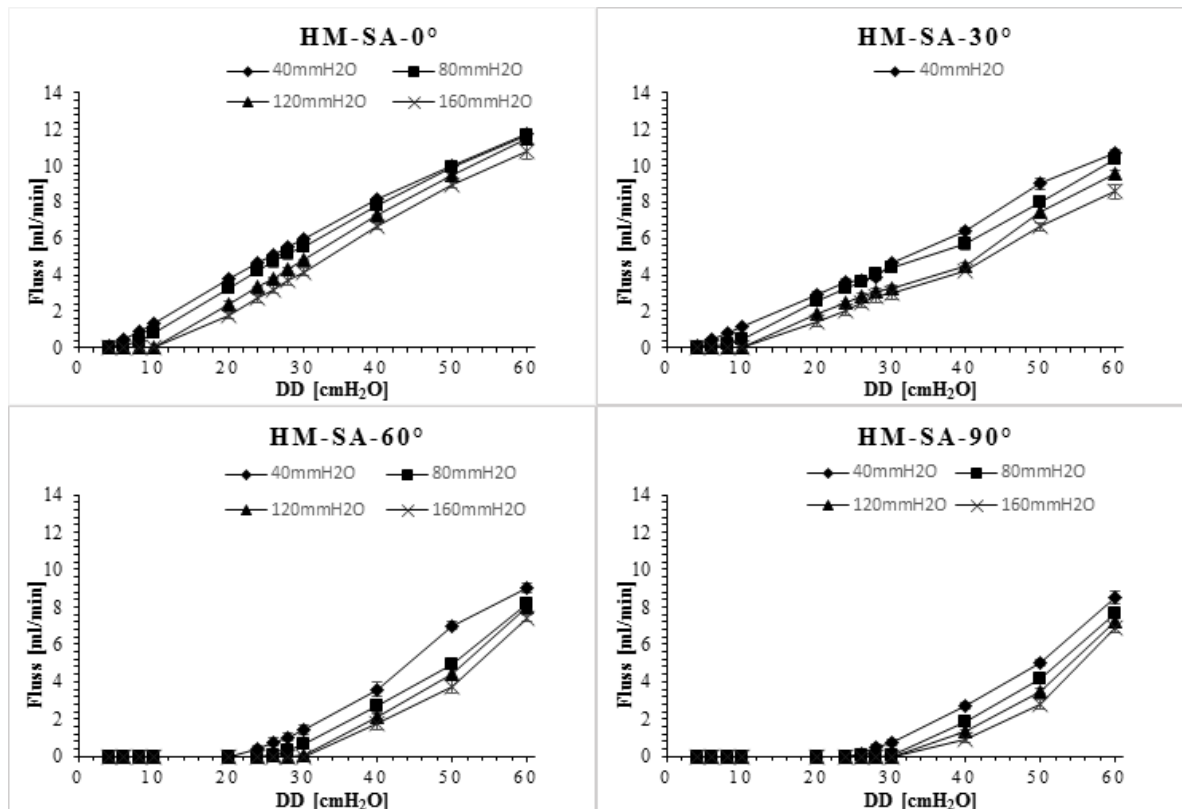


Abbildung 30: Charakterisierung der räumlichen Abhängigkeit für die Kombination aus HakimMedos-Ventil mit gravitationsabhängigem ASD.

Für die abschließende Zusammenfassung dieser Messreihen bleibt festzuhalten, dass sich die Flusscharakteristik der drei verschiedenen DDVs in Kombination mit dem gravitationsabhängigen ASD als eine lineare Beziehung zwischen Flussrate und DD definierte. In der vertikalen ASD-Position war die Durchflussrate durch die Kombinationen eines der DD-Ventile mit dem gravitationsabhängigen ASD null oder minimal, wenn ein tatsächlicher DD (DD minus Öffnungsdruck des DD-Ventils) von weniger als 25 cmH₂O angelegt wurde. Die schrittweise Verringerung des Inklinationswinkels des gravitationsabhängigen Anti-Siphon-Devices von der vertikalen in die horizontale Position führte zu einer nicht linear ansteigenden Durchflussrate durch die Kombinationen (s. Abb. 13-15).

3.4 Deskriptive Darstellung der Flusskurven der DDVs in Kombination mit flussreguliertem ASD

Es erfolgt eine deskriptive Darstellung der Flusswerte für jede Kombination aus DDV und flussreguliertem ASD. In folgenden Tab. 22-24 wurde der minimale Flusswert (grüne Markierung) und der maximale Flusswert (rote Markierung) jeweils farblich hervorgehoben.

3.4.1 proGAV-Ventil mit flussreguliertem ASD

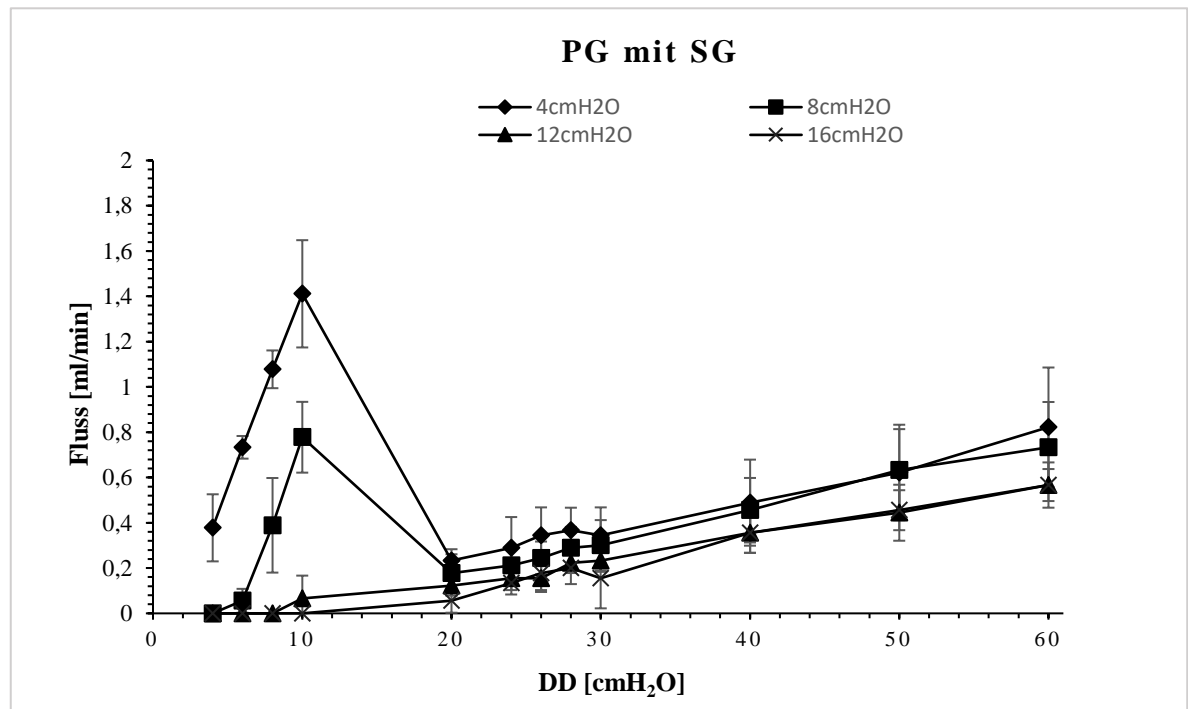


Abbildung 31: Druck-Fluss-Kurven für das proGAV-Ventil mit flussreguliertem ASD.

Tabelle 22: Flussdaten für das proGAV-Ventil mit flussreguliertem ASD.

ÖD [cmH ₂ O]	DD [cmH ₂ O]											
	4	6	8	10	20	24	26	28	30	40	50	60
4	0,37 (± 0,14)	0,73 (± 0,05)	1,07 (± 0,08)	1,41 (± 0,23)	0,23 (± 0,05)	0,28 (± 0,13)	0,34 (± 0,12)	0,36 (± 0,1)	0,34 (± 0,12)	0,48 (± 0,19)	0,62 (± 0,21)	0,82 (± 0,26)
8	0 (± 0)	0,05 (± 0,05)	0,38 (± 0,20)	0,77 (± 0,15)	0,17 (± 0,08)	0,21 (± 0,07)	0,24 (± 0,07)	0,28 (± 0,09)	0,3 (± 0,11)	0,45 (± 0,14)	0,63 (± 0,18)	0,73 (± 0,2)
12	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0,06 (± 0,1)	0,12 (± 0,04)	0,15 (± 0,05)	0,15 (± 0,05)	0,22 (± 0,04)	0,23 (± 0,05)	0,35 (± 0,08)	0,44 (± 0,12)	0,56 (± 0,07)
16	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0,05 (± 0,05)	0,13 (± 0,05)	0,17 (± 0,08)	0,2 (± 0,07)	0,15 (± 0,13)	0,35 (± 0,08)	0,45 (± 0,08)	0,56 (± 0,1)
p ≤ 0,0001 vs. Baselinemessung												

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert ± SD [ml/min].

Der Fluss betrug für die Kombination proGAV-Ventil (ÖD 4 cmH₂O) und flussreguliertem ASD minimal 0,23 ± 0,05 ml/min bei dem DD [cmH₂O] von 20. Der maximal gemessene Flusswert für diesen ÖD betrug 1,41 ± 0,23 ml/min bei einem DD [cmH₂O] von 10. Der Fluss betrug für die selbige Ventil-Kombination (Ventil- ÖD 8 cmH₂O) minimal 0±0 ml/min bei dem DD [cmH₂O] von 4. Der maximal gemessene Flusswert für diesen ÖD betrug 0,77 ± 0,15 ml/min bei einem DD [cmH₂O] von 10. Der Fluss betrug für die selbige Ventil-Kombination (Ventil-ÖD 12 cmH₂O) minimal 0 ± 0 ml/min bei den DDs [cmH₂O] 4-8. Der maximal gemessene Flusswert für diesen ÖD betrug 0,56 ± 0,07 ml/min bei einem DD [cmH₂O] von 60. Der Fluss betrug für die selbige Ventil-Kombination (Ventil-ÖD 16 cmH₂O) minimal 0±0 ml/min bei den DDs [cmH₂O] 4-10. Der maximal gemessene Flusswert für diesen ÖD betrug 0,56 ± 0,1 ml/min bei einem DD [cmH₂O] von 60 (s. Tab. 22).

3.4.2 CertasPlus-Ventil mit flussreguliertem ASD

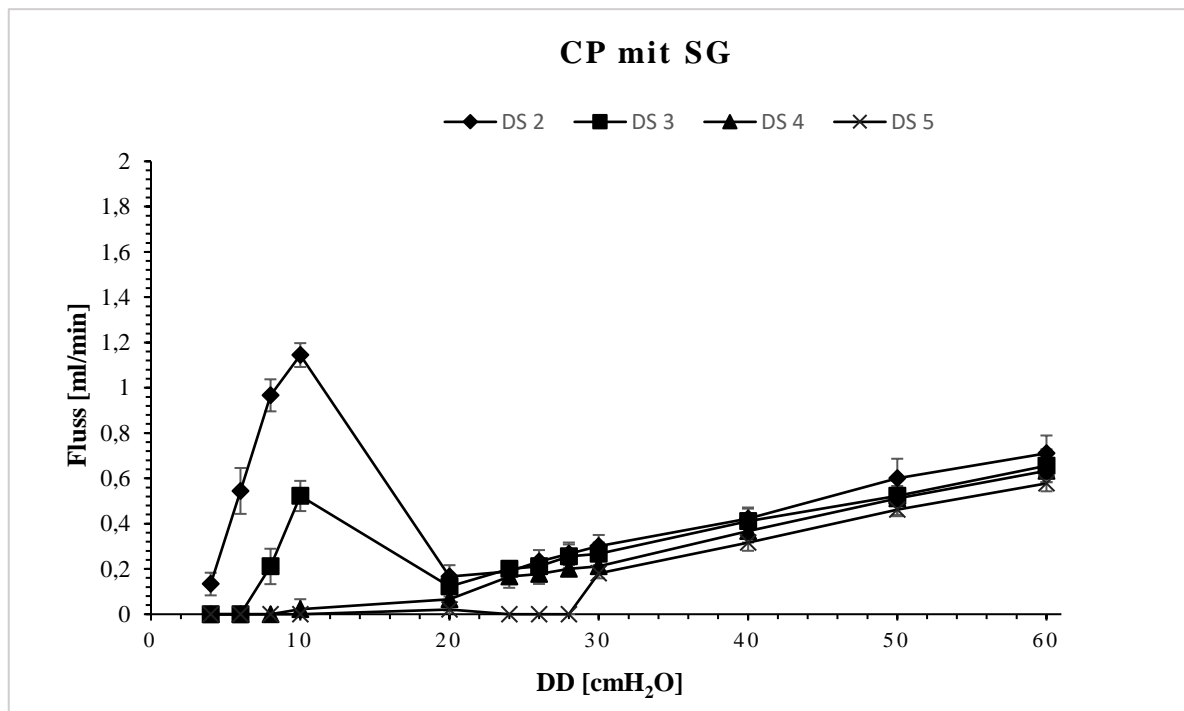


Abbildung 32: Druck-Fluss-Kurven für das CertasPlus-Ventil mit flussreguliertem ASD.

Tabelle 23: Flussdaten für das CertasPlus-Ventil mit flussreguliertem ASD.

DS	DD [cmH ₂ O]											
	4	6	8	10	20	24	26	28	30	40	50	60
2	0,13 (± 0,05)	0,54 (± 0,10)	0,96 (± 0,07)	1,14 (± 0,05)	0,16 (± 0,05)	0,18 (± 0,03)	0,23 (± 0,05)	0,26 (± 0,05)	0,3 (± 0,05)	0,42 (± 0,04)	0,6 (± 0,08)	0,71 (± 0,07)
3	0 (± 0)	0 (± 0)	0,21 (± 0,07)	0,52 (± 0,06)	0,12 (± 0,04)	0,2 (± 0)	0,21 (± 0,03)	0,25 (± 0,05)	0,26 (± 0,05)	0,41 (± 0,06)	0,52 (± 0,04)	0,65 (± 0,07)
4	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0,02 (± 0,04)	0,06 (± 0,05)	0,16 (± 0,05)	0,17 (± 0,04)	0,2 (± 0)	0,21 (± 0,03)	0,36 (± 0,05)	0,51 (± 0,07)	0,63 (± 0,05)
5	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0,02 (± 0,03)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0,18 (± 0,02)	0,31 (± 0,03)	0,46 (± 0,02)	0,57 (± 0,03)
p ≤ 0,0001 vs. Baselinemessung												

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert ± SD [ml/min].

Der Fluss betrug für die Kombination CertasPlus-Ventil (DS 2) und flussreguliertem ASD minimal $0,13 \pm 0,05$ ml/min bei dem DD [cmH₂O] 4. Der maximal gemessene Flusswert für diese DS betrug $1,14 \pm 0,05$ ml/min bei einem DD [cmH₂O] von 10. Der Fluss betrug für die selbige Ventil-Kombination (Ventil-DS 3) minimal 0 ± 0 ml/min bei den DDs [cmH₂O] 4 und 6. Der maximal gemessene Flusswert für diese DS betrug $0,65 \pm 0,07$ ml/min bei einem DD [cmH₂O] von 60. Der Fluss betrug für die selbige Ventil-Kombination (Ventil-DS 4) minimal 0 ± 0

ml/min bei den DDs [cmH₂O] 4-8. Der maximal gemessene Flusswert für diese DS betrug $0,63 \pm 0,05$ ml/min bei einem DD [cmH₂O] von 60. Der Fluss betrug für die selbige Ventil-Kombination (Ventil-DS 5) minimal 0 ± 0 ml/min bei den DDs [cmH₂O] 4-10. Der maximal gemessene Flusswert für diese DS betrug $0,57 \pm 0,03$ ml/min bei einem DD [cmH₂O] von 60 (s. Tab. 23).

3.4.3 HakimMedos-Ventil mit flussreguliertem ASD

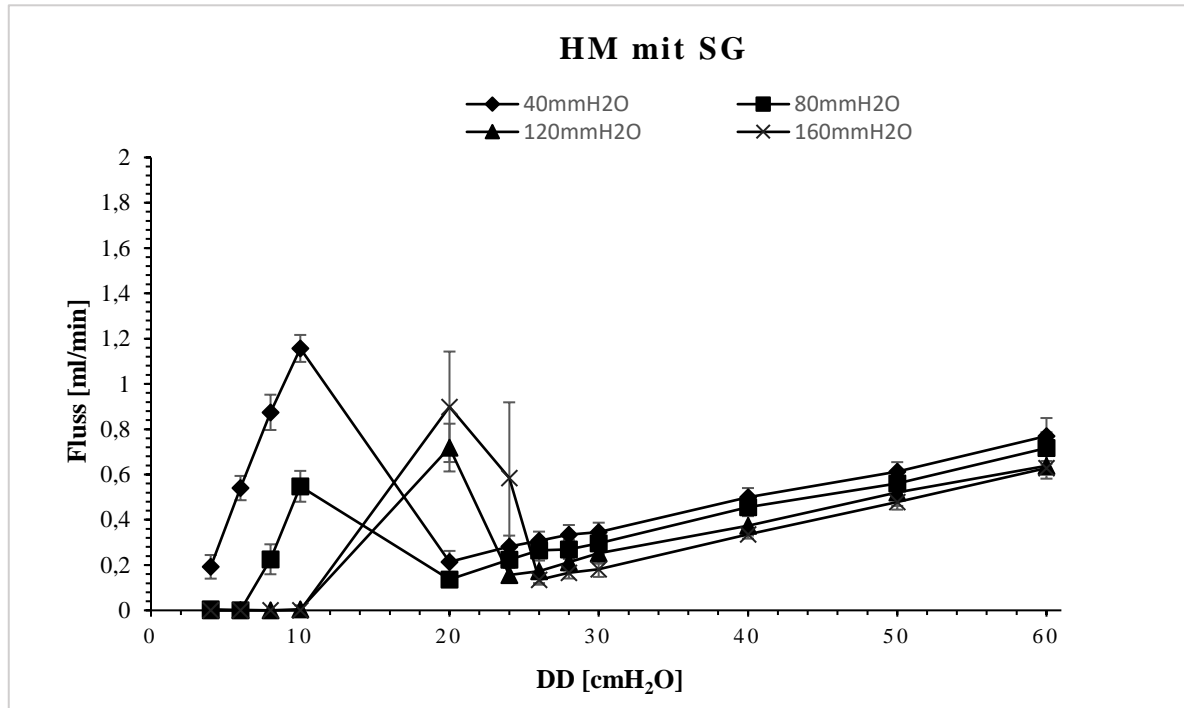


Abbildung 33: Druck-Fluss-Kurven für das HakimMedos-Ventil mit flussreguliertem ASD.

Tabelle 24: Flussdaten für das HakimMedos-Ventil mit flussreguliertem ASD.

ÖD [mmH ₂ O]	DD [cmH ₂ O]											
	4	6	8	10	20	24	26	28	30	40	50	60
40	0,19 (± 0,05)	0,54 (± 0,05)	0,87 (± 0,07)	1,15 (± 0,05)	0,21 (± 0,04)	0,28 (± 0,04)	0,30 (± 0,03)	0,33 (± 0,04)	0,34 (± 0,04)	0,5 (± 0,04)	0,61 (± 0,04)	0,77 (± 0,07)
80	0 (± 0,01)	0 (± 0)	0,22 (± 0,06)	0,54 (± 0,06)	0,13 (± 0,03)	0,22 (± 0,03)	0,26 (± 0,04)	0,26 (± 0,04)	0,29 (± 0,04)	0,45 (± 0,01)	0,56 (± 0,05)	0,71 (± 0,06)
120	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0,01)	0,71 (± 0,10)	0,15 (± 0,03)	0,17 (± 0,06)	0,21 (± 0,03)	0,25 (± 0,04)	0,37 (± 0,04)	0,52 (± 0,07)	0,63 (± 0,05)
160	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0 (± 0)	0,89 (± 0,24)	0,58 (± 0,33)	0,13 (± 0,01)	0,16 (± 0,02)	0,18 (± 0,03)	0,33 (± 0,01)	0,47 (± 0,01)	0,62 (± 0,03)
p ≤ 0,0001 vs. Baselinemessung												

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert ± SD [ml/min].

Der Fluss betrug für die Kombination HakimMedos-Ventil (ÖD 40 mmH₂O) und flussreguliertem ASD minimal $0,19 \pm 0,05$ ml/min bei dem DD [cmH₂O] von 4. Der maximal gemessene Flusswert für diesen ÖD betrug $1,15 \pm 0,05$ ml/min bei einem DD [cmH₂O] von 10. Der Fluss betrug für die selbige Ventil-Kombination (Ventil-ÖD 80 mmH₂O) minimal 0 ± 0 ml/min bei den DDs [cmH₂O] von 4 und 6. Der maximal gemessene Flusswert für diesen ÖD betrug $0,71 \pm 0,06$ ml/min bei einem DD [cmH₂O] von 60. Der Fluss betrug für die selbige Ventil-Kombination (Ventil-ÖD 120 mmH₂O) minimal 0 ± 0 ml/min bei den DDs [cmH₂O] 4-8. Der maximal gemessene Flusswert für diesen ÖD betrug $0,71 \pm 0,10$ ml/min bei einem DD [cmH₂O] von 20. Der Fluss betrug für die selbige Ventil-Kombination (Ventil-ÖD 160 mmH₂O) minimal 0 ± 0 ml/min bei den DDs [cmH₂O] 4-10. Der maximal gemessene Flusswert für diesen ÖD betrug $0,89 \pm 0,24$ ml/min bei einem DD [cmH₂O] von 20 (s. Tab 24).

Die Ergebnisse der Flussmessungen für die Kombination aus DDV und flussreguliertem ASD zeigten jeweils eine signifikante Reduktion des System-Durchflusses im *In-vitro*-Versuchsaufbau ($p \leq 0,0001$ vs. Baselinemessung).

Zusammenfassend für die Messreihen der Kombination aus den DDVs mit flussreguliertem ASD zeigte sich ein charakteristischer biphasischer Kurvenverlauf.

3.5 Vergleich: Differenzdruckventile mit gravitationsabhängigen und flussreguliertem ASD

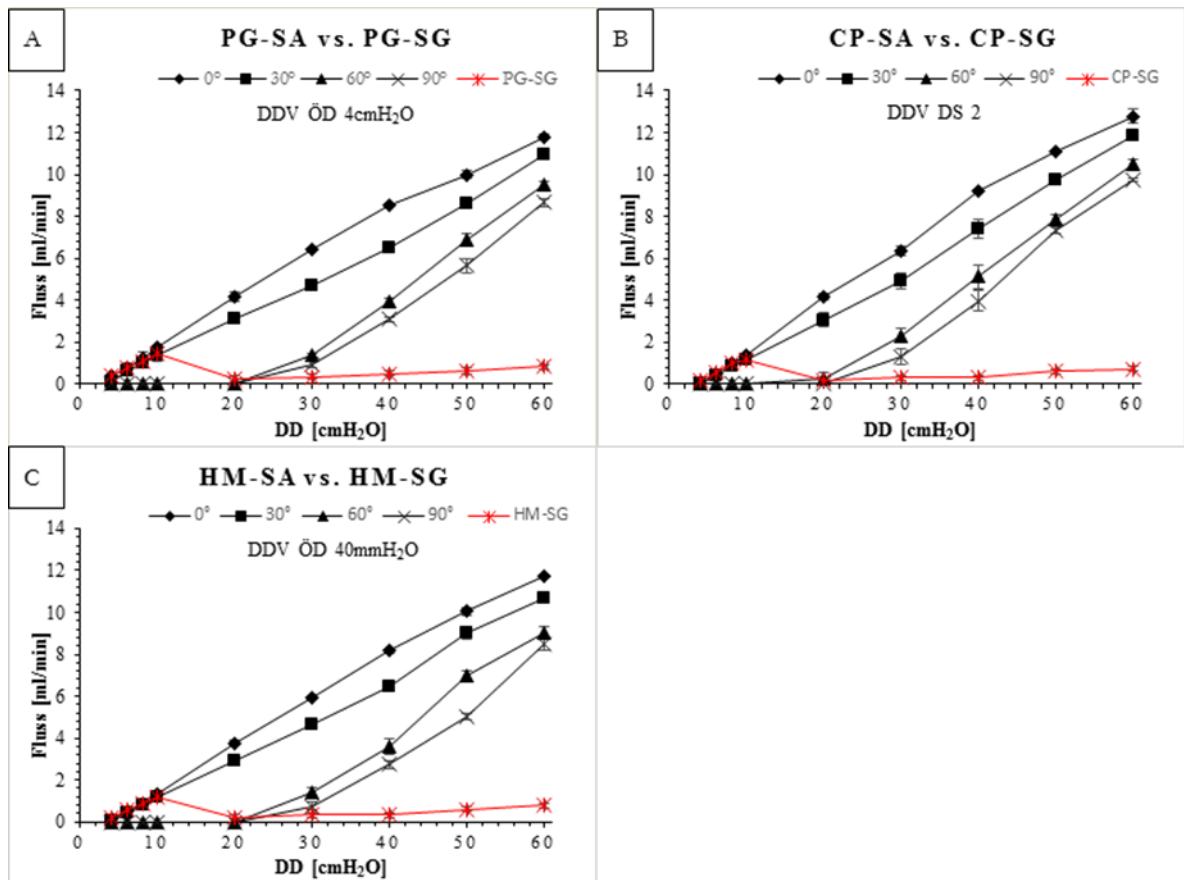


Abbildung 34: Vergleich der Druck-Fluss-Kurven zwischen den Ventilen A) proGAV mit beiden ASDs, B) CertasPlus mit beiden ASDs und C) HakimMedos mit beiden ASDs.

In Kapitel 3.5 galt es zu evaluieren, inwiefern sich die Flussdaten unterschieden, wenn den beiden ASDs ein DDV auf gleicher Öffnungsdruck-Stufe vorgeschaltet war. Für einen überschaubaren Abschnitt wurden die detaillierten statischen Vergleichstabellen für jede Kombination im Anhang platziert (s. Anhang). Tab. 25 zeigt am Beispiel der Kombination mit dem Ventil HakimMedos die prinzipielle Darstellung der statistischen Auswertung.

Abb. 34 zeigt beispielhaft die Flusskurvenverläufe für die DDVs mit beiden ASDs. Dabei wurden die Kurvenverläufe mit gravitationsabhängigen ASD schwarz dargestellt und jene, mit dem flussregulierten ASD rot. In Situationen mit der Kombination aus DDV und gravitationsabhängigen ASD stiegen die Flusskurven linear in Abhängigkeit vom DD bei Überschreitung des ÖD der Kombination an. Die Druck-Fluss-Kurven bei den Kombinationen mit flussreguliertem ASD verliefen im Gegensatz dazu biphasisch (s. Abb. 34). Bei niedrigen DDs zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Flussverhalten zwischen den Kurvenverläufen der beiden ASDs. Bei höheren DDs [cmH₂O] ab ~20, waren die Druck-Fluss-Kurven der

Kombinationen mit gravitationsabhängigem ASD weiterhin linear, während die Druck-Fluss-Kurven der Kombinationen mit flussreguliertem ASD rapide abnahmen, um im weiteren Verlauf wieder allmählich anzusteigen. Als grundsätzliche Erkenntnisse dieses Vergleichs sind die überwiegend signifikanten Unterschiede zwischen den ASDs unabhängig vom vorgeschalteten DDV zu nennen. Insbesondere unter Flussbedingungen mit dem Einfluss des Siphoneffekts (rote Hinterlegung), sind die Unterschiede im Flussverhalten ersichtlich (s. Tab. 25).

3.5.1 Flussdaten für das DDV HakimMedos mit den ASDs

Tabelle 25: Flusswerte-Übersicht HakimMedos-Ventil mit beiden ASDs im Vergleich bei der Inklinationseinstellung von 90°.

HM-SA (90°) vs. HM-SG								
DD [cmH ₂ O]	ÖD [mmH ₂ O] und Flusswerte (Mittelwert ± SD) [ml/min] mit Signifikanzniveau							
	40	80		120		160		
4	*	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,19 ± 0,05		SG 0 ± 0,01		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
6	****	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,54 ± 0,05		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
8	****	SA 0 ± 0	****	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0,01	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,87 ± 0,07		SG 0,22 ± 0,06		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
10	****	SA 0 ± 0	****	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 1,15 ± 0,05		SG 0,54 ± 0,06		SG 0 ± 0,01		SG 0 ± 0
20	**	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	****	SA 0 ± 0	****	SA 0 ± 0,01
		SG 0,21 ± 0,04		SG 0,13 ± 0,03		SG 0,71 ± 0,10		SG 0,89 ± 0,24
30	****	SA 0,76 ± 0,19	***	SA 0,08 ± 0,12	****	SA 0 ± 0,01	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,34 ± 0,04		SG 0,29 ± 0,04		SG 0,25 ± 0,04		SG 0,18 ± 0,03
40	****	SA 2,72 ± 0,17	****	SA 1,89 ± 0,21	****	SA 1,34 ± 0,09	****	SA 0,91 ± 0,19
		SG 0,34 ± 0,04		SG 0,45 ± 0,01		SG 0,37 ± 0,04		SG 0,33 ± 0,01
50	****	SA 5,02 ± 0,16	****	SA 4,17 ± 0,14	****	SA 3,50 ± 0,14	****	SA 2,80 ± 0,25
		SG 0,61 ± 0,04		SG 0,56 ± 0,05		SG 0,26 ± 0,04		SG 0,47 ± 0,01
60	****	SA 8,48 ± 0,32	****	SA 7,69 ± 0,18	****	SA 7,26 ± 0,30	****	SA 6,85 ± 0,23
		SG 0,77 ± 0,07		SG 0,71 ± 0,06		SG 0,62 ± 0,06		SG 0,62 ± 0,03

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert ± SD [ml/min]. Zusätzlich wurde die statistische Bewertung für jeden Messwert eingefügt. Markierung: $p \leq 0,05 \triangleq *$, $p \leq 0,01 \triangleq **$, $p \leq 0,001 \triangleq ***$, $p \leq 0,0001 \triangleq ****$

3.6 Vergleich zwischen den DDVs mit gravitationsabhängigem ASD

3.6.1 Druck-Fluss-Kurven CertasPlus-Ventil (DS 2), HakimMedos-Ventil (ÖD 40 mmH₂O) und proGAV-Ventil (ÖD 4 cmH₂O) in Kombination mit gravitationsabhängigem ASD

Die nachfolgenden Abbildungen 35-38 veranschaulichen die Druck-Fluss-Kurven der drei DDVs mit gravitationsabhängigen ASD im Vergleich. Bestimmte signifikante Unterschiede wurden mit den genannten Signifikanz-Kennzeichnungen hervorgehoben. Die Signifikanzniveaus zwischen den DDVs proGAV und HakimMedos wurden rot gekennzeichnet, um eine übersichtliche Darstellung zu unterstützen.

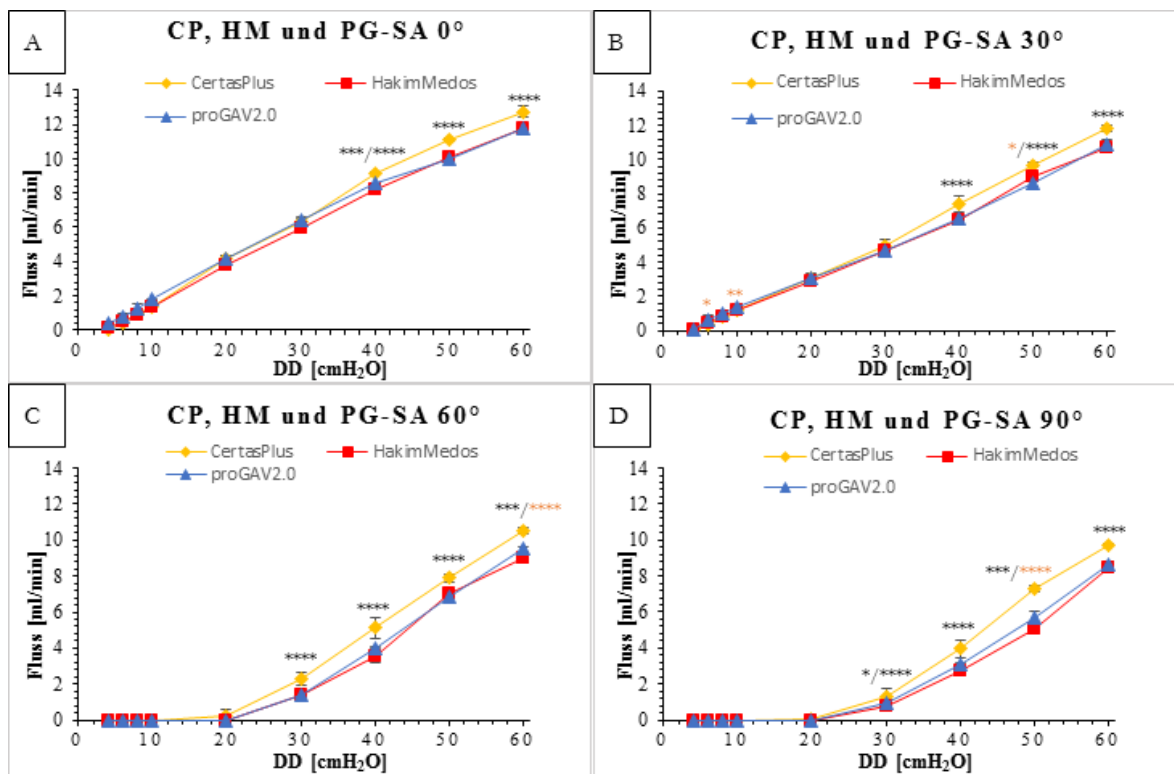


Abbildung 35: Druck-Fluss-Kurven CP (DS 2), HM (ÖD 40 mmH₂O) und PG (ÖD 4 cmH₂O) in Kombination mit gravitationsabhängigem ASD. Markierung: $p \leq 0,05 \triangleq *$, $p \leq 0,01 \triangleq **$, $p \leq 0,001 \triangleq ***$, $p \leq 0,0001 \triangleq ****$

In Abb. 35A sieht man einen linearen Flusskurven-Verlauf für alle drei DDVs mit SA in Abhängigkeit vom ansteigenden DD. Die Kombination CP-SA zeigte kontinuierlich höhere Flussraten ab einem DD [cmH₂O] von 40 (s. Markierung: *** bei CP-SA vs. PG-SA; s. Markierung: **** bei CP-SA vs. HM-SA). Die Kombination CP-SA unterschied sich signifikant bei den DDs [cmH₂O] von 50 und 60 von den anderen beiden Kombinationen (s. Markierung: ****). Zwischen den Kombinationen HM-SA vs. PG-SA bestanden signifikante Unterschiede sowohl bei

den DDs [cmH₂O] 4-10 ($p \leq 0,0001$), als auch bei den DDs [cmH₂O] 20 ($p \leq 0,001$) und 30 ($p \leq 0,01$).

In Abb. 35B ist eine Differenz zwischen den Flusskurven der Kombinationen PG-SA vs. HM-SA bei den DDs [cmH₂O] 6 (s. Markierung: *), 10 (s. Markierung: **) und 50 (s. Markierung: *) zu erkennen. Auf allen anderen gemessenen DDs bestand kein signifikanter Unterschied zwischen diesen Kombinationen ($p \geq 0,05$). Ab dem DD [cmH₂O] von einschließlich 40 zeigte die Kombination CP-SA statistisch signifikant höhere Flusswerte als die anderen beiden Kombinationen (s. Markierung: ****).

In Abb. 35C und 36D erkennt man einen kontinuierlichen Anstieg der Flusskurven ab dem DD [cmH₂O] von 20. Bei der Kombination CP-SA wurden ab einem DD [cmH₂O] von einschließlich 30 signifikant höhere Flusswerte im Vergleich zu den anderen beiden Kombinationen gemessen (s. Markierung: ****). Die Flusskurven der Kombinationen HM-SA vs. PG-SA unterschieden sich signifikant auf dem DD [cmH₂O] von 60 (s. Markierung: **).

Wie Abb. 35D veranschaulicht, wurden ab einem DD [cmH₂O] von einschließlich 30 signifikant höhere Flusswerte im Vergleich zu den anderen beiden Kombinationen gemessen (s. Markierung: ****; $p \leq 0,05$ für CP-SA vs. PG-SA bei DD [cmH₂O] von 30). Die Flusskurven der Kombinationen HM-SA vs. PG-SA unterschieden sich signifikant auf dem DD [cmH₂O] von 50 (s. Markierung: ****).

3.6.2 Druck-Fluss-Kurven CertasPlus-Ventil (DS 3), HakimMedos-Ventil (ÖD 80 mmH₂O) und proGAV-Ventil (ÖD 8 cmH₂O) in Kombination mit gravitationsabhängigem ASD

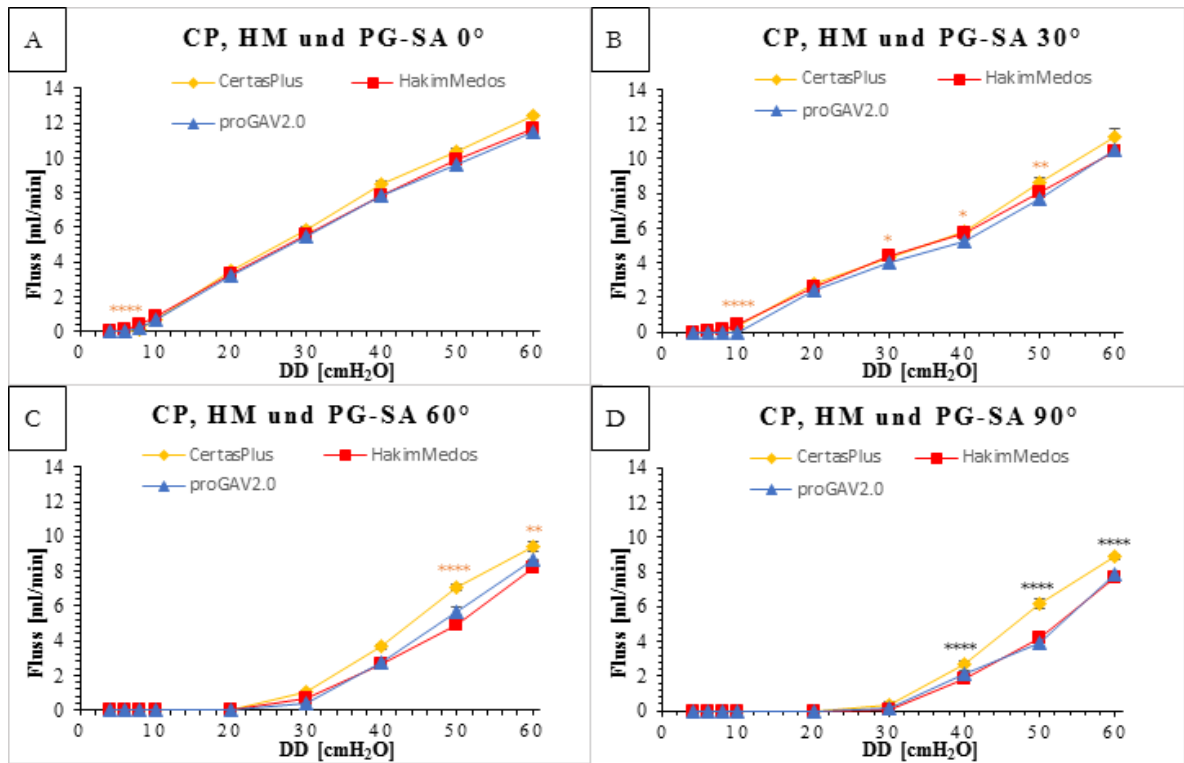


Abbildung 36: Druck-Fluss-Kurven CP (DS 3), HM (ÖD 80 mmH₂O) und PG (ÖD 8 cmH₂O) in Kombination mit gravitationsabhängigem ASD. Markierung: $p \leq 0,05 \triangleq *$, $p \leq 0,01 \triangleq **$, $p \leq 0,001 \triangleq ***$, $p \leq 0,0001 \triangleq ****$

Abb. 36A zeigt kontinuierlich höhere Flussraten der Kombination CP-SA ab einem DD [cmH₂O] von einschließlich 30 und unterschied sich signifikant von den anderen beiden Kombinationen. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Flusskurven der Kombinationen PG-SA vs. HM-SA auf allen DDs, außer beim DD [cmH₂O] von 8 (s. Markierung: ****).

Es bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Flusskurven der Kombinationen HM-SA vs. PG-SA bei DDs [cmH₂O] von 10 (s. Markierung: ****), 30 (s. Markierung: *), 40 (s. Markierung: *) und 50 (s. Markierung: **), wie in Abb. 36B veranschaulicht wird.

Die Flusskurven der Kombination CP-SA unterschieden sich ab einem DD [cmH₂O] von einschließlich 30 durch signifikant höhere Flusswerte von den anderen beiden Kombinationen. Statistisch signifikante Unterschiede im Flussverhalten der Kombinationen HM-SA vs. PG-SA fanden sich bei den DDs [cmH₂O] 50 (s. Markierung: ****) und 60 (s. Markierung: **), wie Abb. 36C zeigt.

In Abb. 36D sieht man einen kongruenten Flusskurven-Verlauf der Kombinationen HM-SA vs. PG-SA, sodass kein statistisch signifikanter Unterschied im Flussverhalten bestand ($p \geq 0,05$). Die Flussraten der Kombination CP-SG waren ab dem DD [cmH₂O] von 40 konstant höher als die der anderen beiden Kombinationen (s. Markierung: ****).

3.6.3 Druck-Fluss-Kurven CertasPlus-Ventil (DS 4), HakimMedos-Ventil (ÖD 120 mmH₂O) und proGAV-Ventil (ÖD 12 cmH₂O) in Kombination mit gravitationsabhängigem ASD

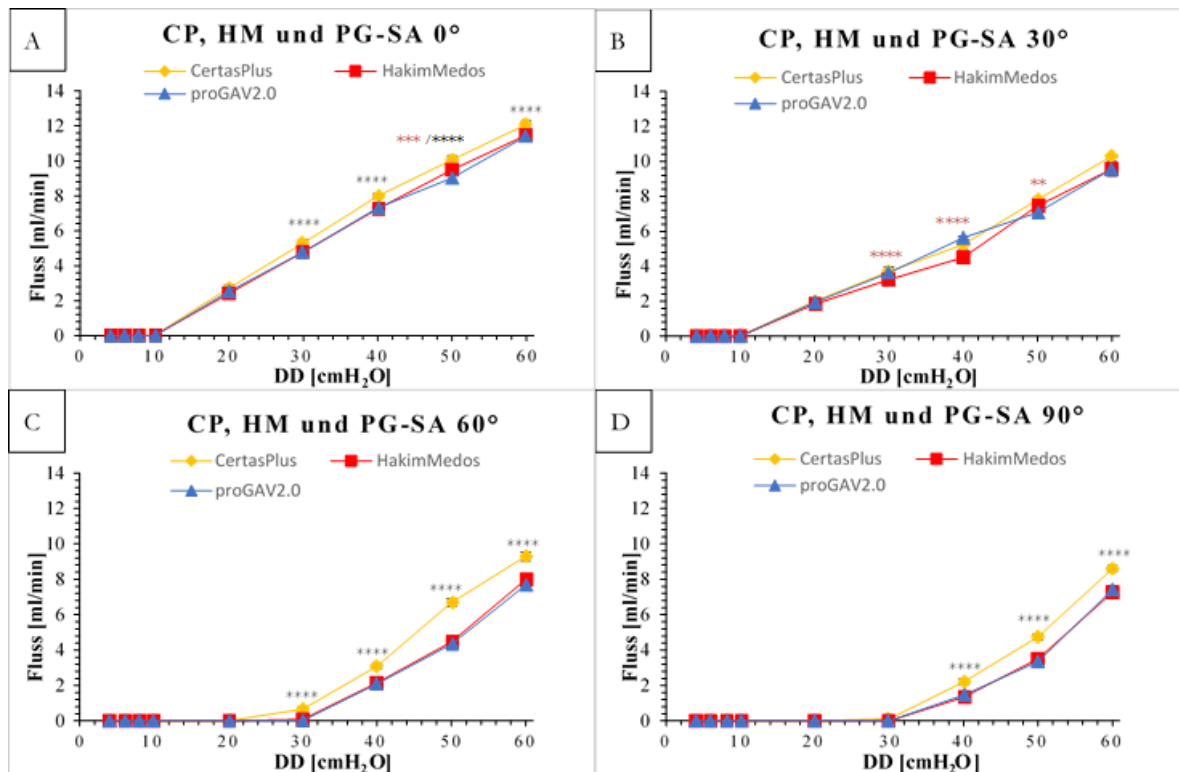


Abbildung 37: Druck-Fluss-Kurven CP (DS 4), HM (ÖD 120 mmH₂O) und PG (ÖD 12 cmH₂O) in Kombination mit gravitationsabhängigem ASD. Markierung: $p \leq 0,05 \triangleq *$, $p \leq 0,01 \triangleq **$, $p \leq 0,001 \triangleq ***$, $p \leq 0,0001 \triangleq ****$

In Abb. 37A ist ein linearer Flusskurven-Verlauf ab einem DD [cmH₂O] von 10 zu erkennen. Die Flusskurve der Kombination CP-SA verlief dabei kontinuierlich höher als die anderen beiden Flusskurven mit signifikanten Unterschieden bei den DDs [cmH₂O] 30-60 (s. Markierung: **** vs. PG-SA). Die Flusskurven der Kombination HM-SA vs. PG-SA unterschieden sich beim DD [cmH₂O] 50 signifikant (s. Markierung: ***).

Signifikante Unterschiede im Flussverhalten zeigten sich zwischen den Kombinationen HM-SA vs. PG-SA bei den DDs [cmH₂O] 30 (s. Markierung: ****), 40 (s. Markierung: ****) und 50 (s. Markierung: **), wie Abb. 37B veranschaulicht.

In den Abb. 37C und D verlaufen die Flusskurven der Kombinationen HM-SA vs. PG-SA kongruent ohne signifikante Unterschiede auf allen DDs ($p \geq 0,05$). Die Flusskurven der Kombination CP-SA waren ab dem DD [cmH₂O] von einschließlich 30 im Vergleich zu den Flusskurven der anderen beiden Kombinationen signifikant höher (s. Markierung: ****).

Die Flusskurven der Kombination CP-SA waren ab dem DD [cmH₂O] von einschließlich 40 im Vergleich zu den Flusskurven der anderen beiden Kombinationen signifikant höher (s. Markierung: ****), was Abb. 37D zeigt.

3.6.4 Druck-Fluss-Kurven CertasPlus-Ventil (DS 5), HakimMedos-Ventil (ÖD 160 mmH₂O) und proGAV-Ventil (ÖD 16 cmH₂O) in Kombination mit gravitationsabhängigem ASD

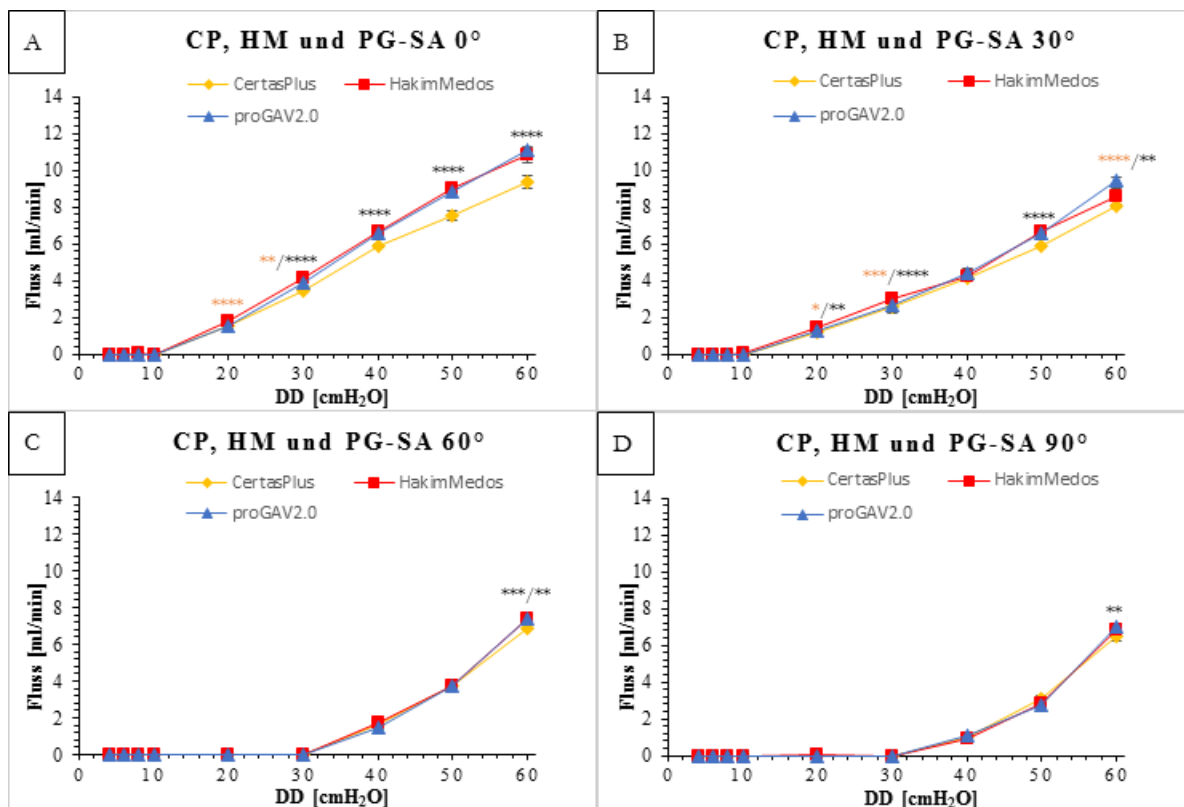


Abbildung 38: Druck-Fluss-Kurven CP (DS 5), HM (ÖD 160 mmH₂O) und PG (ÖD 16 cmH₂O) in Kombination mit gravitationsabhängigem ASD. Markierung: $p \leq 0,05 \triangleq *$, $p \leq 0,01 \triangleq **$, $p \leq 0,001 \triangleq ***$, $p \leq 0,0001 \triangleq ****$

In Abb. 38A erkennt man signifikante Unterschiede im Flussverhalten der Kombinationen HM-SA vs. PG-SA auf den DDs [cmH₂O] von 20 (s. Markierung: ****) und 30 (s. Markierung: **). Die Flusskurve der Kombination CP-SA zeigte ab dem DD [cmH₂O] von einschließlich 30 signifikant niedrigere Flusswerte im Vergleich zu den Flusskurven der anderen beiden Kombinationen (s. Markierung: ****).

Abb. 38B stellt signifikant unterschiedliche Flusskurven zwischen der Kombination HM-SA vs. CP-SA auf den DDs [cmH₂O] von 20 (s. Markierung: **), 30 (s. Markierung: ****), 50 (s. Markierung: ****) und 60 (s. Markierung: **) dar. Weiterhin unterschieden sich die Flusskurven der Kombinationen HM-SA vs. PG-SA bei den DDs [cmH₂O] von 20 (s. Markierung: *), 30 (s. Markierung: ***) und 60 (s. Markierung: ****) signifikant.

Die Flusskurven der drei Kombinationen zeigten einen kongruenten Verlauf ohne signifikante Unterschiede auf allen DDs [cmH₂O] bis einschließlich 50, wie die Abb. 38C und D zeigen. Die Kombinationen CP-SA vs. PG-SA (s. Markierung: ***) und CP-SA vs. HM-SA (s. Markierung: **) unterschieden sich signifikant beim DD [cmH₂O] von 60.

Die Kombinationen CP-SA vs. PG-SA unterschieden sich signifikant beim DD [cmH₂O] von 60 (s. Markierung: **), was Abb. 38 D veranschaulicht.

3.7 Vergleich zwischen den DDVs mit flussreguliertem ASD

3.7.1 CertasPlus-Ventil, HakimMedos-Ventil und proGAV-Ventil in Kombination mit flussreguliertem ASD.

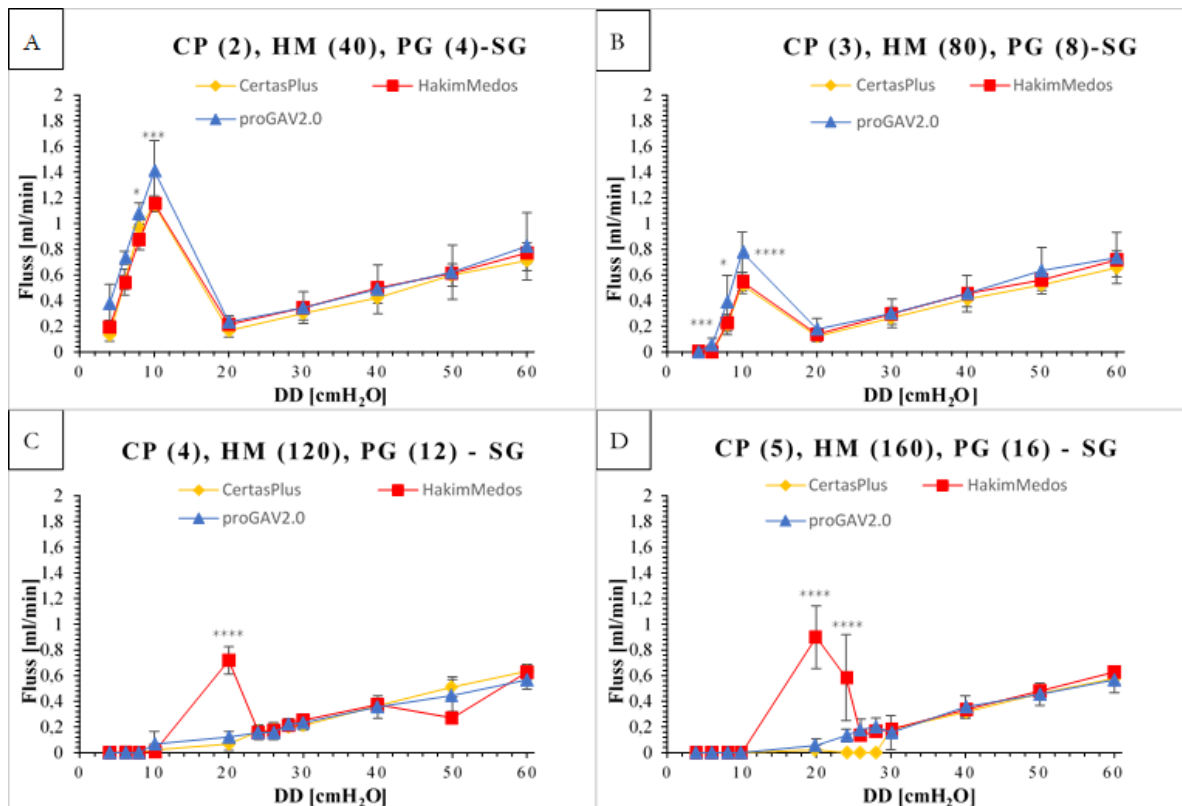


Abbildung 39: Druck-Fluss-Kurven CP, HM und PG auf allen getesteten Öffnungsdrücken in Kombination mit flussreguliertem ASD. Markierung: $p \leq 0,05 \triangleq *$, $p \leq 0,01 \triangleq **$, $p \leq 0,001 \triangleq ***$, $p \leq 0,0001 \triangleq ****$

Abb. 49A zeigt einen steilen Flusskurven-Verlauf für alle SG-Kombinationen mit einem maximalen Flusswert bei einem DD [cmH₂O] von 1. Anschließend sanken die Flusskurven bis zu einem DD [cmH₂O] von 20 kontinuierlich steil ab, um danach bis zu einem DD [cmH₂O] von 60 linearanzusteigen. Die Flusskurve der Kombination PG-SG unterschied sich signifikant bei den DDs [cmH₂O] von 4 ($p \leq 0,0001$ vs. CP-SG und $p \leq 0,001$ vs. HM-SG), 6 ($p \leq 0,0001$ vs. CP-SG und HM-SG), 8 ($p \leq 0,01$ vs. CP-SG und $p \leq 0,0001$ vs. HM-SG), 10 (s. Markierung: *** vs. CP-SG und HM-SG) und 20 ($p \leq 0,05$ vs. CP-SG) von den Flusskurven der anderen beiden Kombinationen. Der höchste Fluss wurde für die Kombination PG-SG mit maximal $1,41 \pm 0,23$ ml/min bei einem DD [cmH₂O] von 10 gemessen. Die Flusskurven der Kombination CP-SG vs. HM-SG unterschieden sich signifikant beim DD [cmH₂O] von 8 (s. Markierung: *). Bei allen anderen DDs bestand kein signifikanter Unterschied dieser Kombinationen ($p \geq 0,05$).

Die Flusskurven der Kombinationen CP-SG vs. HM-SG unterschieden sich nicht signifikant auf allen DDs ($p \geq 0,05$), wie Abb. 39B zeigt. Die Flusskurve der Kombinationen PG-SG zeigte signifikante Unterschiede auf den DDs [cmH₂O] von 6 (s. Markierung: *** vs. HM-SG und CP-SG), 8 (s. Markierung: * vs. HM-SG und CP-SG) und 10 (s. Markierung: **** vs. HM-SG und CP-SG).

In Abb. 39C sieht man einen steilen Flussanstieg der Flusskurve der Kombination HM-SG beim DD [cmH₂O] von 20 mit einem maximalen Flusswert von $0,71 \pm 0,10$ ml/min. Es bestand ein signifikanter Unterschied der Flusskurve der Kombination HM-SG im Vergleich zu den Flusskurven der anderen beiden Kombinationen bei den DDs [cmH₂O] 20 und 24 (s. Markierung: ****). Die Flusskurven der Kombinationen PG-SG vs. CP-SG unterschieden sich auf allen DDs nicht signifikant ($p \geq 0,05$).

Abb. 39D veranschaulicht eine steile Flusskurve der Kombination HM-SG ab einem DD [cmH₂O] von 20 mit einem maximalen Flusswert von $0,89 \pm 0,24$ ml/min. Es bestand ein signifikanter Unterschied der Flusskurve der Kombination HM-SG im Vergleich mit anderen beiden Kombinationen (s. Markierung: ****). Die Flusskurven der Kombinationen PG-SG vs. CP-SG unterschieden sich auf allen DDs nicht signifikant ($p \geq 0,05$).

4 Diskussion

4.1 Hauptergebnisse

4.1.1 Allgemein

Die Ergebnisse dieser *in-vitro*-Analyse liefern wesentliche Daten zu den Flusseigenschaften verschiedener Kombinationen moderner DDVs und ASDs, die für ihre klinische Anwendung berücksichtigt werden müssen. Die grundsätzliche Funktionalität der ASDs ist unabhängig vom kombinierten DDV, wobei jedoch kombinationsspezifische Auffälligkeiten gezeigt werden konnten, weshalb ASDs nicht ohne weiteres gegeneinander ausgetauscht werden sollten. Es bestätigte sich eine inklinationsunabhängige Funktionsweise des flussregulierten ASDs. Wie erwartet, wurde ein minimaler oder aufgehobener Durchfluss durch alle Kombinationen mit gravitationsabhängigen ASD beobachtet, wenn der angewendete DD den kombinierten Widerstand aus DDV und ASD nicht überschritt. Lineare, jedoch positionsabhängige Flusskurven zeigten sich bei Messungen mit dem gravitationsabhängigen SA, wenn der DD den Widerstand der DDV-ASD-Kombination überschritt. Die präsentierten Ergebnisse bestätigen zum einen bereits bekannte Daten aus vorherigen Studien, ergänzen diese jedoch zum anderen durch neue Ergebnisse und Analysen zur Flussdynamik der getesteten Ventil-Kombinationen (Czosnyka et al. 1999; Freimann et al. 2014).

4.1.2 Auffälligkeiten

Es konnte gezeigt werden, dass die Druck-Fluss-Kurven der DDVs proGAV2.0-Ventil und CertasPlus-Ventil in Kombination mit einem flussreguliertem ASD einen steilen Flussanstieg bei einem DD [cmH₂O] von 10 zeigten. Beim Ventil HakimMedos in Kombination mit dem flussregulierten ASD und dem ÖD (120 mmH₂O und 160 mmH₂O) trat dieser steile Flussanstieg erst bei einem DD von 20 cmH₂O auf. Dieses Phänomen erklärt sich dadurch, dass der flussregulierte ASD seinen Flussweg bei einer Flussrate von ca. 1,7-1,9 ml/min vom Hauptkanalfluss auf den Nebenkanalfluss mit erhöhtem intrinsischen Widerstand umschaltet (Czosnyka et al. 1999; Freimann et al. 2014; Gehlen et al. 2017). Der Fluss ist bei den Kombinationen aus der DD-Komponente des proGAV2.0-Ventils (12 cmH₂O und 16 cmH₂O) und dem CertasPlus-Ventil (DS 4 und 5) und flussreguliertem ASD bei einem DD von 10 cmH₂O und 20 cmH₂O minimal. Es ließ sich kein steiler Flussanstieg erkennen. Ursächlich hierfür ist der Umstand, dass der DD von 10 cmH₂O den ÖD / DS des Ventils noch nicht überschreitet. Bei anliegendem DD von 20 cmH₂O wird der oben genannte ÖD innerhalb der DD-Komponente

des proGAV 2.0-Ventils und der DS-Einstellung des CertasPlus-Ventils – im Gegensatz zum HakimMedos-Ventil so weit überwunden, dass der Mechanismus innerhalb des flussregulierten Anti-Siphon-Devices auf den Nebenkanal-Fluss umschaltet. Es erhöht sich damit der Fluss-Widerstand im ASD, was geringere Durchfluss-Raten pro Zeit erzeugt. Der nach dem HakimMedos-Ventil anliegende DD ist gering genug, um einen Abfluss über den Hauptkanal mit hohen Flusswerten zu gewährleisten.

4.1.3 Schlussfolgerung

Bei Berücksichtigung einer täglichen Liquor-Produktionsrate von ca. 500 ml mit einer berechneten theoretischen Durchflussrate von ca. 0,35 ml/min darf die Liquorableitung nicht wesentlich höher als circa 20 ml/h sein, um Überdrainage zu vermeiden. Deshalb erscheint die Verwendung von Ventil-Kombinationen mit einem höheren intrinsischen Widerstand sinnvoll. Dieses theoretische Prinzip ist im Funktionsmechanismus des flussregulierten SiphonGuards berücksichtigt, da der Liquorfluss in aufrechter Körperposition auf relativ niedrige Liquorflussraten durch einen erhöhten intrinsischen Widerstand begrenzt wird (Czosnyka et al. 2013). Körperlich aktivere Menschen könnten eher von Kombinationen mit flussregulierten ASDs profitieren, da diese Systeme einer Überdrainage durch plötzliche Differenzdruck-Anstiege im Rahmen ihrer körperlichen Aktivität effizient entgegenwirken. Ferner kann Einfluss auf die Liquorfluss-Menge in Situationen mit niedrigem Liquordruck genommen werden, indem der ÖD des DDV adaptiert wird da der Spitzenfluss bei diesem Kombinationen in direkter Abhängigkeit zum ÖD des DDVs steht. Die erhobenen Daten konstatieren, dass eine bedarfsgerechte Anpassung der Flusswerte im Rahmen vom physiologischen Bereich der ICP-Werte mit Hilfe der Kombination aus DDV mit flussreguliertem ASD erreicht werden kann. Auch für Patienten in einer ständig liegenden Position erscheinen diese Kombinationen, unter Berücksichtigung individueller Faktoren, eine sinnvolle Behandlungsoption darzustellen. Andererseits könnte die Verwendung von flussregulierten Systemen bei Patienten, die sich länger in halbsitzenden Positionen befinden, limitiert sein, da die maximale Drainagerate pro Tag (ca. 0,3 ml/min) bei einem Fluss von ca. 1 ml/min überstiegen wird. Insbesondere bei niedrigen ÖD der DDVs mit flussreguliertem ASD scheint dies einzutreten (Czosnyka et al. 1999; Freimann et al. 2014). In diesem Fall stellt die Verwendung von gravitationsabhängigen ASDs eine überzeugende Alternative dar. Die Kombinationen mit gravitationsabhängigen ASDs schützen in gewissem Maß vor Überdrainage, könnten jedoch tendenziell ihr Wirksamkeitslimit bei längerem Stehen mit hohen Differenzdruck-Werten und damit einhergehender gesteigerter Liquordrainage erreichen. Die endgültige Entscheidung über die zu verwendende Kombination bleibt dennoch eine komplexe Thematik ohne pauschalen Algorithmus, für die die Einbeziehung der Flussdynamik des Shunt-

Systems und individuellen Faktoren (Alter, Körpermaße, Mobilität, Ventrikelbreite, intraabdominaler Druck) obligat ist (Kurtom und Magram 2007; Böse et al. 2017). Unter Berücksichtigung der klinischen und radiologischen Konstellation bei Hydrocephalus-Patienten kann in gewissem Umfang die klinische Erfahrung einer einzelnen oder kollektiven Abteilung als initialer Leitfaden zur Auswahl einer bestimmten Ventil-Kombination dienen (Fiss et al. 2020b).

4.2 Drainagekomplikationen

Überdrainage zählt zu den Hauptproblemen der Shunt-Therapie bei der Behandlung von Patienten mit Hydrocephalus und bedingt zahlreiche akute und langfristige Komplikationen (Browd et al. 2006b; Kurtom und Magram 2007). Diese entsteht beim Wechsel von der horizontalen Körperposition in die Vertikale, mit einem erhöhten Differenzdruck durch den zu addierenden hydrostatischen Druck zwischen der intrakraniellen und der intraperitonealen Höhle. Der hydrostatische Siphonsog kann unter bestimmten Bedingungen zu einer übermäßigen Liquordrainage führen (Pudenz und Foltz 1991; Aschoff et al. 1995; Suchorska et al. 2015). Zu den möglichen akuten Komplikationen zählen unter anderem Kopfschmerzen sowie subdurale Hämatome als auch Hygrome. Schädeldeformitäten, Mikrocephalus, Shunt-induzierte Chiari-Malformationen, pneumatisierte paranasale Sinus, der vorzeitige Verschluss der Suturen und das Schlitz-Ventrikel-Syndrom treten als Langzeitfolgen von chronischer Überdrainage insbesondere bei pädiatrischen Patienten auf (Portnoy et al. 1973; Faulhauer und Schmitz 1978; Oi und Matsumoto 1987; Serlo et al. 1989; Stellman-Ward et al. 1997; Aschoff et al. 1999; Mokri 2000; Albright und Tyler-Kabara 2001; Sotelo et al. 2005; Browd et al. 2006b; Bergsneider et al. 2008; Khan et al. 2013; Thomale et al. 2013)

Das Risiko für Überdrainage war in der Vergangenheit ohne verstellbare Differenzdruckventile und ASDs ein wesentlicher limitierender Faktor für eine langfristig erfolgreiche Shunt-Therapie (Freimann et al. 2014; Suchorska et al. 2015). Die Produktion von verstellbaren Differenzdruckventilen ermöglichten erstmals einen langandauernden Erfolg in der Therapie des Hydrocephalus mittels ventrikuloperitonealen Shuntings (Aschoff et al. 1999).

Dennoch bleiben auch aktuell weitere Fragen in der Thematik offen, insbesondere wenn entschieden werden muss, für welches Patientenspektrum welches ASD sich am ehesten zu eignen scheint (Freimann et al. 2014; Fiss et al. 2020a). Im Rahmen dieser Studie wurden die klinisch relevanten Kombinationen aus verschiedenen DDVs und ASDs auf deren Flussprinzipien und spezifischen Eigenschaften untersucht, um ein tiefergehendes Verständnis für deren potenzielle Einsatzbereiche zu erhalten.

Die untersuchten Differenzdruckventile proGAV2.0, HakimMedos und CertasPlus sowie die untersuchten ASDs sind im Rahmen des operativen Therapie-Managements bei Patienten mit Hydrocephalus in der klinischen Praxis weit verbreitet (Kiefer et al. 2002a; Lemcke et al. 2013; Nowak et al. 2018; Uchida et al. 2018). Während gravitationsabhängige ASDs beim Wechsel ihrer räumlichen Position von 0° – 90° einen stetig zunehmenden Widerstand entwickeln, ist die Funktionsweise flussregulierter ASDs unabhängig von der gewählten Inklinationseinstellung. Ihr Widerstand wird durch das Ausmaß des Liquorflusses gesteuert, was dazu führt, dass der Hauptkanal mit geringem Flusswiderstand unter Bedingungen mit hohem Liquorfluss blockiert wird.

Studien, wie beispielsweise die *dutch normal-pressure hydrocephalus study* geben Einblicke über drainageassoziierte Komplikationen bei der Verwendung von nichtverstellbaren Ventilen. So sind 71 % der Patienten mit implantierten *fixed low-pressure valves* von subduralen Ergüssen und 34 % der Patienten mit implantierten *medium-pressure valves* betroffen (Boon et al. 1998). In Gegenüberstellung dazu konnten Bret et al. (1999), Kay et al. (2000) wie auch Zemack und Romner (2002) in ihren Studien mit erwachsenen Hydrocephalus-Patienten denen verstellbaren Differenzdruckventile implantiert wurden, diese Komplikationen auf weitaus niedrige Prozentangaben mit 6,9-27 % beziffern (Bret et al. 1999; Kay et al. 2000; Zemack und Romner 2002). Bereits hier wird ersichtlich, inwiefern verstellbare Differenzdruckventile zu einer deutlichen Verbesserung des klinischen Outcomes der geschunteten Hydrocephalus-Patienten beitragen.

So berichten Zemack und Romner (2000) in ihrer Studie mit 583 Hydrocephalus-Patienten (421 Erwachsene und 162 Kinder) mit implantiertem verstellbarem Codman Hakim[®]Medos über eine klinische Verbesserung postinterventionell bei 90 % der Erwachsenen und 97 % der Kinder (Zemack und Romner 2000). Ebenfalls berichten Zemack und Romner (2002) in ihrer 2 Jahre später durchgeführten retrospektiven Studie mit verstellbaren Differenzdruckventilen bei 218 NPH-Patienten über eine deutliche Verbesserung des klinischen Outcomes der Patienten. Es zeigten 71 von 90 Patienten (78,9 %) mit idiopathischem NPH und 30 von 43 Patienten (69,8 %) mit sekundärem NPH ein gutes oder sogar exzellentes klinisches Resultat. Auch bei pädiatrischen Patienten spielen verstellbare DDVs bei der Behandlung des Hydrocephalus eine wichtige Rolle. Besonders bei diesem Patientenkontext ist es wichtig, die Bedürfnisse der Patienten in Bezug auf die Shunt-Therapie besonderen Bedingungen, wie dem Schluss der Suturen und dem Wachstum, anzupassen (Zemack et al. 2003). Zemack und Romner (2003) führten eine weitere Studie mit 158 pädiatrischen Hydrocephalus-Patienten mit implantiertem Codman Hakim[®]Medos durch, in der sie ihre früheren Ergebnisse bestätigen konnten (Zemack et al. 2003). Allerdings konnten Rohde et al. (1998) in einer Studie mit 60 Kindern mit verstellbarem Hakim[®]Medos-Ventil 13 klinische Überdrainagen (21,66 %) sowie zwei Patienten mit Schlitz-

ventrikel-Syndrom (3,33 %) und ein Patient mit Hygrom (1,66 %) detektieren (Rohde et al. 1998).

Die Zusammenschau der Ergebnisse dieser Studien zeigt, dass verstellbare DDVs in Kombination Funktionsvorteile gegenüber fixen Ventilen bieten. Dennoch passen sich auch verstellbare DDV nicht den sich ändernden Drücken beim Wechsel der Körperposition an, weshalb sich die Verwendung von Kombinationen mit ASDs aktuell als klinischer Standard etabliert haben.

4.3 Verstellbare DDVs in Kombination mit fixen ASDs – Benefit für den Patienten

Das Miethke proGAV-Ventil vereint in sich ein verstellbares Differenzdruckventil mit einer integrierten Gravitationseinheit (Produktinformation Miethke proGAV-Ventil). Lemcke et al. (2013) ist es gelungen, die Überlegenheit des proGAV-Ventils gegenüber Ventilen ohne integrierte oder kombinierte externe Gravitationseinheit im Rahmen ihrer SVASONA-Studie mit 145 Patienten zu zeigen (Lemcke et al. 2013). Ihre Ergebnisse sprechen für sich: Klinische und radiologische Überdrainage-Zeichen konnten bei 2,9 % der Patienten mit implantiertem proGAV-Ventil festgestellt werden. Bei Patienten, die mit einem verstellbaren Differenzdruckventil ohne Gravitationseinheit (Codman Hakim®Medos) versorgt wurden, entstand im Verlauf bei 18,9 % der Patienten eine Überdrainage-Symptomatik (Lemcke et al. 2013).

Meier und Lemcke (2006) konnten in ihrer Studie die vorangegangenen Ergebnisse bestätigen. Bei 18 geshunteten iNPH-Patienten mit verstellbarem Codman Hakim®Medos in Kombination mit dem Miethke Shuntassistent reevaluierten sie das Outcome nach sechs Monaten und zwölf Monaten. Es zeigten sich zu keinem der Zeitpunkte Komplikationen, welche durch Überdrainage hervorgerufen worden sind (Meier und Lemcke 2006). Allerdings sollte bei der Interpretation dieses Studienergebnisses die geringe Anzahl an Studienpatienten beachtet werden.

Aktuell erscheinen verstellbare Differenzdruckventile in Kombination mit ASDs die klinisch besten Resultate für NPH-Patienten zu erzielen (Gözl et al. 2013; Lemcke et al. 2013; Stieglitz et al. 2016; Nowak et al. 2018). Mit Hilfe dieser Behandlungsoption wird die Inzidenz von akuten und chronischen Spätschäden durch Überdrainage effizient verringert (Mauer und Kunz 2011; Freimann et al. 2014).

4.4 Methodische Möglichkeiten und Limitationen

Der Versuchsaufbau wurde als vereinfachtes *In-vitro*-Modell eines *in vivo* ventrikuloperitonealen Shunts konzipiert, um die grundlegende Druck- und Flusscharakteristik der verstellbaren Differenzdruckventile in Kombination mit zwei fixen ASDs zu beurteilen.

Es ist zu beachten, dass die Fluss-Eigenschaften der Ventile nur auf Grundlage eines ansteigenden Differenzdrucks getestet wurden, was korrekte Angaben bezüglich des Auftretens von Hysterese bei abnehmenden Differenzdrücken möglicherweise ausschloss (Czosnyka et al. 1999). Weiterhin sind die Ergebnisse ausschließlich repräsentativ für die Druck- und Flusscharakteristik der gewählten Differenzdruckventil-ASD-Kombinationen bei Körperpositionen in Ruhe. Die ausgewählten räumlichen Inklinationseinstellungen des SA auf 0°, 30°, 60° und 90° simulierten liegende, geneigte und stehende Positionen.

Da externe Einflussfaktoren wie Bewegung, Proteinablagerungen, unterschiedliche Temperaturen, Liquor-Pulsationen und der intraperitoneale Druck im Versuchsaufbau nicht berücksichtigt werden konnten, geben die dargestellten Ergebnisse nicht die vollständige Funktionalität der einzelnen Shunt-Systeme *in vivo* wieder. Weiterhin wurden die Versuche in einem zeitlich begrenzten Rahmen durchgeführt, sodass sich weder die Auswirkung von Materialverschleiß noch die Funktionalität der Shunt-Systeme als Langzeitimplantate beurteilen ließ.

4.5 Betrachtungen zur Funktionalität der ASDs

Grundsätzlich lassen sich die bereits vorangegangenen Erkenntnisse mit den Ergebnissen dieser Studie verknüpfen und erweitern. So widmeten sich Freimann et al. (2014) dem Vergleich von Flusscharakteristika der ASDs, jedoch ohne ein Differenzdruckventil in deren Versuchsaufbau zu involvieren, was dem klinischen Standard entspräche. Sie testeten unter anderem den Miethke Shuntassistent auf einem ÖD von 20 cmH₂O bei der Inklinationseinstellung von 90°. Laut Herstellerangabe eignet sich diese Einstellung des ÖD eher für pädiatrische Patienten unter 3 Jahren, was die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie auf ein bestimmtes Patientenspektrum beschränkt (Kurtom und Magram 2007; Freimann et al. 2014; Produktinformation Miethke Shuntassistent). Einzelne Flusscharakteristika, wie der Flusspeak bei Kombinationen mit dem flussregulierten ASD, waren in dieser Studie mit einem maximalen Flusswert von 1,9 (\pm 0,3) ml/min auch ersichtlich, konnten jedoch bereits bei einem DD von 8 cmH₂O gemessen werden. Als Begründung hierfür wäre vermutlich der erniedrigte Widerstand ohne vorgeschaltetes Differenzdruckventil anzuführen. Die in dieser Studie zusätzlich implantierten DDVs verschieben das Auftreten des Flusspeaks folglich nach rechts, was bedeutet, dass der Flusspeak bei

einem DD von 10 cmH₂O bei der DD-Komponente des proGAV2.0-Ventils (ÖD 4 cmH₂O) bei 1,41 (\pm 0,23) ml/min, beim CertasPlus-Ventil (DS 2) bei 1,14 (\pm 0,05) ml/min und beim HakimMedos-Ventil (40 mmH₂O) bei 1,15 (\pm 0,05) ml/min sein Maximum erreicht.

Zur generellen Betrachtung des flussregulierten Siphonguards bleibt weiterhin anzuführen, dass der Hauptkanal bei niedrigen Strömungswiderständen (1,5 mmHg/ml/min) geöffnet ist. Kommt es zur Zunahme des Strömungswiderstands mit Werten bis 42 mmHg/ml/min, erfolgt die Liquorableitung hingegen über den spiralförmigen Nebenkanal, um eine exzessive Liquordrainage zu vermeiden (Czosnyka et al. 1999). Czosnyka et al. (1999) versuchten den genauen Umschaltpunkt zwischen den beiden Flusskanälen zu beziffern, was sich bei variablen Schwellen-Flusswerten von 0,7-1,8 ml/min als problematisch erwies (Czosnyka et al. 1999). Gehlen et al. (2017) nannten unter der gleichen Fragestellung in ihrer Studie mit dem Codman *Hakim fixed pressure valve* mit integriertem Siphonguard den Flusswert von $1,39 \pm 0,42$ ml/min als Umschalt- punkt, was sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie vereinen lässt. Das initiierte Umschalten auf den Nebenkanal verursachte eine Widerstandserhöhung von ursprünglich $6,2 \pm 0,9$ mmHg/ml/min bei geöffnetem Hauptkanal auf $58,1 \pm 7,7$ mmHg/ml/min bei geschlossenem Hauptkanal und begrenzt somit eine übermäßige Liquordrainage (Gehlen et al. 2017). Der Hauptkanal des SiphonGuards wurde wieder geöffnet, wenn der Fluss unter $0,17 \pm 0,02$ ml/min absank (Gehlen et al. 2017). Die ansteigende Liquorfluss-Rate auf 2-3 ml/min beim Lagewechsel von horizontal nach vertikal ist ausreichend, um den Nebenkanal-Fluss zu aktivieren (Czosnyka et al. 1999).

Nicht außer Acht gelassen werden sollte der damit einhergehend eingeschränkte Einsatzbereich des SiphonGuards, da diese Flussraten unter Umständen nicht von allen Patientengruppen (Patienten mit kleinem Ventrikelsystem oder Schlitz-Ventrikel-Syndrom bei vorher stattgehabter Überdrainage) erreicht werden (Czosnyka et al. 1999). Darüber hinaus sollte erwähnt werden, dass ein zuverlässiges Umschalten bei Flussraten über 1,8 ml/min stattfindet, was bei Patienten, die länger in sitzenden Positionen verharren, bei resultierenden Flussraten von ca. 1-1,5 ml/min Überdrainage-Komplikationen bei noch geöffnetem Hauptkanal verursachen könnte (Czosnyka et al. 1999).

4.6 Messfehler durch unerwartetes Verstellen der Differenzdruckventile

Differenzdruckventile können sich spontan selbst verstellen oder durch magnetische Felder verstellt werden (Mauer und Kunz 2011; Smith et al. 2017). In dieser Studie relativiert sich zwar diese Betrachtung des magnetischen Verstellens, da die Ventile keinen magnetischen Feldern

ausgesetzt waren, jedoch sollen diese Aspekte in gesamtheitlicher Bewertung nicht unberücksichtigt bleiben.

Im Hinblick auf diesen Zusammenhang untersuchten Belliard et al. (1996) das Hakim®Medos-Ventil in einer *In-vivo*-Testung bei insgesamt 50 Patienten. Es zeigten sich in neun von 50 Fällen (18 %) post-MRT-Verstellungen des Öffnungsdrucks und in sechs Fällen kam es zu Spontanverstellungen des Ventils (Belliard et al. 1996). Pollack et al. (1999) untersuchten 194 Patienten mit implantiertem Hakim®Medos-Ventil und 183 Patienten mit einem konventionellen Ventil nach Wahl des Operateurs. In 22 von 194 Fällen (11,34 %) wurde über Verstell-Probleme des Hakim®Medos-Ventils berichtet (Pollack et al. 1999).

In der Studie von Zemack et al. (2000) kam es bei elf von 41 Fällen (26,8 %) zu Öffnungsdruck-Verstellungen in Assoziation mit einer MRT-Untersuchung (Zemack und Romner 2000). Weiterhin konnten bei 120 von 601 Fällen (19,9 %) Fehl-Verstellungen des Ventils festgestellt werden. Arnell et al. (2006) führten ebenfalls eine Studie durch, in welcher sie 122 Kinder mit implantiertem Hakim®Medos-Ventil untersuchten. Bei 4 % der Patienten sind spontane Öffnungsdruck-Verstellungen aufgetreten und bei 38 % der Kinder zeigten sich Öffnungsdruck-Verstellungen nach einer MRT-Untersuchung (Arnell et al. 2006). Chari et al. (2014) postulierten, dass das Hakim®Medos-Ventil durch relativ schwache magnetische Felder mit einer Gradientenstärke von ca. 40 mT verstellt werden kann (Chari et al. 2014). Kataria et al. (2012) berichteten von einem Fall, bei welchem es zur Verstellung eines programmierbaren Codman HakimMedos durch magnetische Felder von Haushaltsgeräten kam (Kataria et al. 2012). Capitanio et al. (2016) konnten in ihrer Studie mit dem programmierbaren Codman HakimMedos zeigen, dass ein 1,5-T MRT Öffnungsdruck-Verstellungen des Ventils verursacht (Capitanio et al. 2016).

In den neusten Studien kam es nach einer MRT-Exposition bei den Ventilen Codman CertasPlus und Miethke proGAV 2.0 zu keinen Änderungen des eingestellten ÖDs (Uchida et al. 2018).

Probleme können nicht nur die Ventile an sich betreffen, sondern auch mit deren Verstell- und Prüfgeräten verbunden sein. Die Zuverlässigkeit des Prüfgeräts des Miethke proGAV-Ventils wurde in einer Studie von Allin et al. (2006) untersucht. Es bestätigte sich in mehr als 95 % der Fälle ein korrekt angegebener Ventil-Öffnungsdruck (Allin et al. 2006). Abgesehen von Magnetfeldern gibt es weitere Ursachen, die zur Verstellung des Öffnungsdrucks in 2 % der Fälle beitragen. Diesbezüglich können Ventile verstopfen oder einzelne Komponenten im Ventilgehäuse dislozieren (Kataria et al. 2012). Stumpfe Traumata verursachen durch mechanische Verformungen der Ventilkugel Fehl-Verstellungen (Kataria et al. 2012). Woerdeman und Cochrane

(2014) berichten von zwei Fällen mit Rupturen des Silikonventilgehäuses des Hakim[®]Medos-Ventils mit integriertem SiphonGuard (Woerdeman und Cochrane 2014).

Weiterhin sollte bei der Interpretation unserer Ergebnisse berücksichtigt werden, dass die Öffnungsdruck-Einstellungen für die von uns getesteten DDVs Durchschnittswerte in einem bestimmten Toleranzbereich sind. Die Druckstufen 1-3 des Codman CertasPlus-Ventils sind in einem Bereich von ± 20 mmH₂O variabel. Für die DS 4 beträgt dieser Bereich ± 25 mmH₂O und für die Druckstufen 5, 6 und 7 beträgt der Toleranzbereich ± 35 mmH₂O (Produktinformation Codman CERTAS[™] Plus Programmable Valve). Eklund et al. (2012) berichten in ihrer Studie, dass der ÖD auf DS 8 ca. 500 mmH₂O beträgt, was die Herstellerangabe von 400 mmH₂O um 100 mmH₂O übertrifft (Eklund et al. 2012). Laut Herstellerangaben ist der eingestellte ÖD des Miethke proGAV2.0-Ventils ebenfalls ein Durchschnittswert in einem Toleranzbereich. Im Vergleich zum CertasPlus-Ventil ist der Toleranzbereich des proGAV2.0-Ventils jedoch wesentlich geringer. Bei einem ÖD von 10 cmH₂O beträgt dieser Bereich ca. ± 5 cmH₂O und beim ÖD von 20 cmH₂O ca. 6 cmH₂O (Produktinformation Miethke proGAV2.0-Ventil). Laut Herstellerangaben rangieren die ÖD-Einstellungen für das HakimMedos-Ventil ebenfalls in einem Toleranzbereich von ± 10 mmH₂O (Produktinformation Codman Hakim Medos).

4.7 Ausblick

Das bisherige Wissen über das Flussverhalten verschiedener Ventile und die insbesondere in dieser Arbeit ermittelten Ergebnisse ergänzen in gesamtheitlicher Zusammenschau den Forschungsschwerpunkt der neurochirurgischen Shunt-Therapie beim Krankheitsbild des NPH.

Weiterführende Studien sollten forciert werden und die von uns ermittelten Ergebnisse validieren, um so den Weg für ergänzende Studien mit der Einbeziehung weiterer Parameter zu ebnen. Als besondere Zielstellung könnten retrospektive Datenanalysen das Outcome für spezifische Patientengruppen unter der Verwendung der Ventil-Kombinationen ermitteln.

Da klinische Gegebenheiten, wie sowohl eine hohe Proteinbelastung durch den Liquor als auch die Langzeitleistung und mögliches mechanisches Versagen der DDVs mit ASDs ebenfalls relevante Faktoren für eine erfolgreiche Behandlung sind, sollten diese Aspekte in zukünftigen Studien inkludiert werden.

Während alle Kombinationen das Risiko einer Überdrainage wirksam verringern, weisen bestimmte Kombinationen signifikante Unterschiede in ihrer Flusscharakteristik auf. Für den praktizierenden Neurochirurgen ist es daher relevant zu wissen, dass ASDs unterschiedlicher Wirkmechanismen aufgrund der daraus resultierenden erheblichen Veränderung der Fluss-Eigenschaften nicht ohne weiteres gegeneinander ausgetauscht werden können. Die ermittelten Studienergebnisse bestätigen, dass die beiden ASDs sich aufgrund ihrer spezifischen Fluss-Eigenschaften für bestimmte Patientengruppen eignen. Im Rahmen ihres Anwendungsbereichs sollten verschiedene Kriterien, wie das Körpergewicht, die Körpergröße und unterschiedliche Bewegungsmodalitäten, bei der Auswahl der ASDs beachtet werden. So wirkt bei adipösen Patienten ein erhöhter intraperitonealer Druck der Drainage entgegen, weshalb bei der Verwendung von gravitationsabhängigen ASDs sein ÖD an die individuellen BMI-Werte anzupassen ist (Produktinformation Miethke Shuntassistent).

Ein Vorteil bei der Verwendung von gravitationsabhängigen ASDs gegenüber flussregulierten Systemen ist ein an die Körpergröße der Patienten anpassbarer ÖD. So kann für bestimmte Patientengruppen eine für sie am besten geeignete ÖD-Einstellung des gravitationsabhängigen ASD ausgewählt werden (Produktinformation Miethke Shuntassistent).

Nicht zuletzt kommt der engmaschigen Shunt-Nachsorge postinterventionell eine entscheidende Bedeutung zu, um längerfristigen Komplikationen durch individuelle Einstellungen des implantierten Systems effektiv vorzubeugen und um Komplikationen gegebenenfalls schnell erkennen zu können. Daher ist für Patienten mit NPH eine leitliniengerechte, langfristige

interdisziplinäre Zusammenarbeit durch Neurochirurgen, Neurologen und Allgemeinmedizinern indiziert und unabdingbar (Krauss et al. 1997).

5 Zusammenfassung

Die Implantation von verstellbaren Differenzdruckventilen in Kombination mit Anti-Siphon-Devices stellt den derzeitigen Standard im Rahmen des langfristigen operativen Therapiemanagements für Patienten mit Normaldruckhydrozephalus dar. Da Überdrainage immer noch als eine der Hauptkomplikationen in der Shunt-Chirurgie imponiert, war das Ziel dieser Arbeit die Analyse der *In-vitro*-Flussdaten von drei modernen Differenzdruckventilen in Kombination mit Anti-Siphon-Devices unterschiedlicher Funktionsweise, um Einblicke in deren grundlegende Flusscharakteristik zu erhalten.

Mit Hilfe eines *In-vitro*-Versuchsaufbaus wurden die Differenzdruck-Komponente des proGAV 2.0[®]-Ventils, das Certas[®]Plus-Ventil und das Hakim[®]Medos-Ventil in Kombination mit zwei fixen Anti-Siphon-Devices, dem gravitationsabhängigen ShuntAssistant[®] und dem flussregulierten SiphonGuard[®] untersucht. Flussdaten wurden bei den Differenzdrücken von 4 – 60 cmH₂O erhoben. Die für die Differenzdruck-Komponente des proGAV-Ventils und die für das HakimMedos-Ventil geltenden untersuchten Öffnungsdruckstufen waren 4 cmH₂O, 8 cmH₂O, 12 cmH₂O und 16 cmH₂O. Das CertasPlus-Ventil wurde auf den DS 2, 3, 4 und 5 getestet. Weiterhin wurden die Messungen mit dem gravitationsabhängigen Anti-Siphon-Device auf den Inklinations-Einstellungen 0°, 30°, 60° und 90° durchgeführt.

Die Flusscharakteristik der Kombination aus Differenzdruckventil mit gravitationsabhängigen Anti-Siphon-Device wird durch einen linearen Flusskurven-Verlauf in Abhängigkeit vom gewählten Differenzdruck und der Inklinations-Einstellung definiert. Bei den Kombinationen mit Differenzdruckventil und flussreguliertem Anti-Siphon-Device zeigten sich biphasische Flusskurvenverläufe in Abhängigkeit vom gewählten Differenzdruck und der Öffnungsdruck-Einstellung des Differenzdruckventils. Die Flusscharakteristik des flussregulierten Anti-Siphon-Devices bleibt von Inklinations-Änderungen unbeeinflusst. Die Ergebnisse im direkten Vergleich der Anti-Siphon-Devices unterschieden sich überwiegend signifikant und sind unabhängig vom kombinierten Differenzdruckventil. Unterschiede zwischen den Differenzdruckventilen auf vergleichbaren Öffnungsdruck-Stufen konnten für beide Anti-Siphon-Devices gezeigt werden.

Die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse zeigen charakteristische Fluss-Besonderheiten bei verschiedenen Differenzdruck-Einstellungen für die Kombinationen, welche es für deren klinische Verwendung von Fall zu Fall zu berücksichtigen gilt. Diese scheinen sich für bestimmte Patientengruppen eher zu eignen. Allerdings muss an dieser Stelle gesagt werden, dass die definitive Entscheidung über die verwendete Shunt-Kombination im Rahmen der Therapie für Patienten mit Normaldruckhydrozephalus eine komplexe Thematik mit vielen Einflusskomponenten bleibt.

Die neurochirurgische Forschung und Entwicklung sollten daher auf diesem Gebiet weiterhin im Fokus stehen. In weiterführenden Studien könnte eine retrospektive Datenanalyse das Outcome für unterschiedliche Patientengruppen unter der Verwendung der Ventil-Kombinationen ermittelt werden.

6 Anhang

Tabelle 26: Flusswerte-Übersicht für das proGAV-Ventil mit beiden ASDs im Vergleich auf der Inklinationseinstellung 0°.

PG-SA (0°) vs. PG-SG								
DD [cmH ₂ O]	ÖD [cmH ₂ O] und Flusswerte (Mittelwert ± SD) [ml/min] mit Signifikanzniveau							
	4	8		12		16		
4	ns	SA 0,37 ± 0,09	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,37 ± 0,14		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
6	ns	SA 0,75 ± 0,22	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,73 ± 0,05		SG 0,05 ± 0,05		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
8	ns	SA 1,22 ± 0,27	ns	SA 0,19 ± 0,15	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 1,07 ± 0,08		SG 0,38 ± 0,20		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
10	***	SA 1,77 ± 0,07	ns	SA 0,71 ± 0,15	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 1,41 ± 0,23		SG 0,77 ± 0,15		SG 0,06 ± 0,10		SG 0 ± 0
20	****	SA 4,15 ± 0,20	****	SA 3,19 ± 0,15	****	SA 2,54 ± 0,19	****	SA 1,49 ± 0,14
		SG 0,23 ± 0,05		SG 0,17 ± 0,08		SG 0,12 ± 0,04		SG 0,05 ± 0,05
30	****	SA 6,40 ± 0,09	****	SA 5,49 ± 0,12	****	SA 4,78 ± 0,16	****	SA 3,83 ± 0,10
		SG 0,34 ± 0,12		SG 0,30 ± 0,11		SG 0,23 ± 0,05		SG 0,15 ± 0,13
40	****	SA 8,56 ± 0,06	****	SA 7,86 ± 0,06	****	SA 7,31 ± 0,17	****	SA 6,60 ± 0,13
		SG 0,34 ± 0,12		SG 0,45 ± 0,14		SG 0,35 ± 0,08		SG 0,35 ± 0,08
50	****	SA 9,98 ± 0,16	****	SA 9,63 ± 0,20	****	SA 9,02 ± 0,30	****	SA 8,79 ± 0,05
		SG 0,62 ± 0,21		SG 0,63 ± 0,18		SG 0,44 ± 0,12		SG 0,45 ± 0,08
60	****	SA 11,81 ± 0,09	****	SA 11,53 ± 0,21	****	SA 11,42 ± 0,09	****	SA 11,12 ± 0,03
		SG 0,82 ± 0,26		SG 0,73 ± 0,20		SG 0,56 ± 0,07		SG 0,56 ± 0,10

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert ± SD [ml/min]. Zusätzlich wurde die statistische Bewertung für jeden Messwert eingefügt. Markierung: $p \leq 0,05 \hat{=} *$, $p \leq 0,01 \hat{=} **$, $p \leq 0,001 \hat{=} ***$, $p \leq 0,0001 \hat{=} ****$

Tabelle 27: Flusswerte-Übersicht für das proGAV-Ventil mit beiden ASDs im Vergleich auf der Inklinationseinstellung 30°.

PG-SA (30°) vs. PG-SG								
DD [cmH ₂ O]	ÖD [cmH ₂ O] und Flusswerte (Mittelwert ± SD) [ml/min] mit Signifikanzniveau							
	4	8		12		16		
4	ns	SA 0,09 ± 0,11	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,37 ± 0,14		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
6	ns	SA 0,64 ± 0,28	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,73 ± 0,05		SG 0,05 ± 0,05		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
8	ns	SA 0,98 ± 0,19	***	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 1,07 ± 0,08		SG 0,38 ± 0,20		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
10	ns	SA 1,34 ± 0,24	****	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 1,41 ± 0,23		SG 0,77 ± 0,15		SG 0,06 ± 0,10		SG 0 ± 0
20	****	SA 3,11 ± 0,14	****	SA 2,44 ± 0,20	****	SA 1,92 ± 0,19	****	SA 1,23 ± 0,07
		SG 0,23 ± 0,05		SG 0,17 ± 0,08		SG 0,12 ± 0,04		SG 0,05 ± 0,05
30	****	SA 4,65 ± 0,15	****	SA 4,05 ± 0,31	****	SA 3,63 ± 0,30	****	SA 2,66 ± 0,19
		SG 0,34 ± 0,12		SG 0,30 ± 0,11		SG 0,23 ± 0,05		SG 0,15 ± 0,13
40	****	SA 6,53 ± 0,25	****	SA 5,25 ± 0,34	****	SA 5,62 ± 0,09	****	SA 4,43 ± 0,24
		SG 0,34 ± 0,12		SG 0,45 ± 0,14		SG 0,35 ± 0,08		SG 0,35 ± 0,08
50	****	SA 8,64 ± 0,17	****	SA 7,64 ± 0,18	****	SA 7,06 ± 0,16	****	SA 6,54 ± 0,15
		SG 0,62 ± 0,21		SG 0,63 ± 0,18		SG 0,44 ± 0,12		SG 0,45 ± 0,08
60	****	SA 10,92 ± 0,22	****	SA 10,50 ± 0,26	****	SA 9,56 ± 0,43	****	SA 9,44 ± 0,16
		SG 0,82 ± 0,26		SG 0,73 ± 0,20		SG 0,56 ± 0,07		SG 0,56 ± 0,10

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert ± SD [ml/min]. Zusätzlich wurde die statistische Bewertung für jeden Messwert eingefügt. Markierung: $p \leq 0,05 \triangleq *$, $p \leq 0,01 \triangleq **$, $p \leq 0,001 \triangleq ***$, $p \leq 0,0001 \triangleq ****$

Tabelle 28: Flusswerte-Übersicht proGAV-Ventil mit beiden ASDs im Vergleich bei einer Inklinationseinstellung von 60°.

PG-SA (60°) vs. PG-SG								
DD [cmH ₂ O]	ÖD [cmH ₂ O] und Flusswerte (Mittelwert ± SD) [ml/min] mit Signifikanzniveau							
	4	8		12		16		
4	****	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,37 ± 0,14		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
6	****	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,73 ± 0,05		SG 0,05 ± 0,05		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
8	****	SA 0 ± 0	****	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 1,07 ± 0,08		SG 0,38 ± 0,20		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
10	****	SA 0 ± 0	****	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0,01
		SG 1,41 ± 0,23		SG 0,77 ± 0,15		SG 0,06 ± 0,10		SG 0 ± 0
20	****	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,23 ± 0,05		SG 0,17 ± 0,08		SG 0,12 ± 0,04		SG 0,05 ± 0,05
30	****	SA 1,36 ± 0,09	ns	SA 0,42 ± 0,16	***	SA 0,01 ± 0,02	*	SA 0 ± 0
		SG 0,34 ± 0,12		SG 0,30 ± 0,11		SG 0,23 ± 0,05		SG 0,15 ± 0,13
40	****	SA 3,94 ± 0,17	****	SA 2,72 ± 0,22	****	SA 2,09 ± 0,20	****	SA 1,52 ± 0,16
		SG 0,34 ± 0,12		SG 0,45 ± 0,14		SG 0,35 ± 0,08		SG 0,35 ± 0,08
50	****	SA 6,88 ± 0,25	****	SA 5,68 ± 0,23	****	SA 4,33 ± 0,25	****	SA 3,70 ± 0,12
		SG 0,62 ± 0,21		SG 0,63 ± 0,18		SG 0,44 ± 0,12		SG 0,45 ± 0,08
60	****	SA 9,50 ± 0,12	****	SA 8,63 ± 0,07	****	SA 7,68 ± 0,12	****	SA 7,42 ± 0,21
		SG 0,82 ± 0,26		SG 0,73 ± 0,20		SG 0,56 ± 0,07		SG 0,56 ± 0,10

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert ± SD [ml/min]. Zusätzlich wurde die statistische Bewertung für jeden Messwert eingefügt. Markierung: $p \leq 0,05 \triangleq *$, $p \leq 0,01 \triangleq **$, $p \leq 0,001 \triangleq ***$, $p \leq 0,0001 \triangleq ****$

Tabelle 29: Flusswerte-Übersicht für das proGAV-Ventil mit beiden ASDs im Vergleich bei einer Inklinationseinstellung von 90°.

PG-SA (90°) vs. PG-SG								
DD [cmH ₂ O]	ÖD [cmH ₂ O] und Flusswerte (Mittelwert ± SD) [ml/min] mit Signifikanzniveau							
	4	8		12		16		
4	***	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,37 ± 0,14		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
6	****	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,73 ± 0,05		SG 0,05 ± 0,05		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
8	****	SA 0 ± 0	****	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 1,07 ± 0,08		SG 0,38 ± 0,20		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
10	****	SA 0 ± 0	****	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 1,41 ± 0,23		SG 0,77 ± 0,15		SG 0,06 ± 0,10		SG 0 ± 0
20	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,23 ± 0,05		SG 0,17 ± 0,08		SG 0,12 ± 0,04		SG 0,05 ± 0,05
30	****	SA 0,95 ± 0,19	ns	SA 0,14 ± 0,20	****	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,34 ± 0,12		SG 0,30 ± 0,11		SG 0,23 ± 0,05		SG 0,15 ± 0,13
40	****	SA 3,07 ± 0,10	****	SA 2,13 ± 0,16	****	SA 1,46 ± 0,21	****	SA 1,07 ± 0,10
		SG 0,34 ± 0,12		SG 0,45 ± 0,14		SG 0,35 ± 0,08		SG 0,35 ± 0,08
50	****	SA 5,65 ± 0,35	****	SA 3,93 ± 0,16	****	SA 3,35 ± 0,11	****	SA 2,74 ± 0,34
		SG 0,62 ± 0,21		SG 0,63 ± 0,18		SG 0,44 ± 0,12		SG 0,45 ± 0,08
60	****	SA 8,64 ± 0,16	****	SA 7,86 ± 0,22	****	SA 7,42 ± 0,21	****	SA 6,99 ± 0,22
		SG 0,82 ± 0,26		SG 0,73 ± 0,20		SG 0,56 ± 0,07		SG 0,56 ± 0,10

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert ± SD [ml/min]. Zusätzlich wurde die statistische Bewertung für jeden Messwert eingefügt. Markierung: $p \leq 0,05 \triangleq *$, $p \leq 0,01 \triangleq **$, $p \leq 0,001 \triangleq ***$, $p \leq 0,0001 \triangleq ****$

Tabelle 30: Flusswerte-Übersicht für das CertasPlus-Ventil mit beiden ASDs im Vergleich bei einer Inklinations-Einstellung von 0°.

CP-SA (0°) vs. CP-SG								
DD [cmH ₂ O]	DS und Flusswerte (Mittelwert ± SD) [ml/min] mit Signifikanzniveau							
	2	3		4		5		
4	ns	SA 0,04 ± 0,06	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,13 ± 0,05		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
6	ns	SA 0,43 ± 0,10	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0,01	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,54 ± 0,10		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
8	ns	SA 0,95 ± 0,10	ns	SA 0,16 ± 0,09	ns	SA 0 ± 0,01	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,96 ± 0,07		SG 0,21 ± 0,07		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
10	ns	SA 1,34 ± 0,08	ns	SA 0,64 ± 0,11	ns	SA 0,03 ± 0,04	ns	SA 0 ± 0
		SG 1,14 ± 0,05		SG 0,52 ± 0,06		SG 0,02 ± 0,04		SG 0 ± 0
20	****	SA 4,17 ± 0,16	****	SA 3,49 ± 0,14	****	SA 2,72 ± 0,15	****	SA 1,48 ± 0,09
		SG 0,16 ± 0,05		SG 0,12 ± 0,04		SG 0,06 ± 0,05		SG 0,02 ± 0,03
30	****	SA 6,34 ± 0,24	****	SA 5,89 ± 0,18	****	SA 5,31 ± 0,15	****	SA 3,45 ± 0,06
		SG 0,30 ± 0,05		SG 0,26 ± 0,05		SG 0,21 ± 0,03		SG 0,18 ± 0,02
40	****	SA 9,19 ± 0,08	****	SA 8,46 ± 0,21	****	SA 7,98 ± 0,12	****	SA 5,85 ± 0,10
		SG 0,30 ± 0,05		SG 0,41 ± 0,06		SG 0,36 ± 0,05		SG 0,31 ± 0,03
50	****	SA 11,11 ± 0,07	****	SA 10,40 ± 0,13	****	SA 10,06 ± 0,22	****	SA 7,55 ± 0,24
		SG 0,60 ± 0,08		SG 0,52 ± 0,04		SG 0,51 ± 0,07		SG 0,46 ± 0,02
60	****	SA 12,77 ± 0,33	****	SA 12,45 ± 0,09	****	SA 12,09 ± 0,21	****	SA 9,37 ± 0,36
		SG 0,71 ± 0,07		SG 0,65 ± 0,07		SG 0,63 ± 0,05		SG 0,57 ± 0,03

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert ± SD [ml/min]. Zusätzlich wurde die statistische Bewertung für jeden Messwert eingefügt. Markierung: $p \leq 0,05 \triangleq *$, $p \leq 0,01 \triangleq **$, $p \leq 0,001 \triangleq ***$, $p \leq 0,0001 \triangleq ****$

Tabelle 31: Flusswerte-Übersicht für das CertasPlus-Ventil mit beiden ASDs im Vergleich bei einer Inklinationseinstellung von 30°.

CP-SA (30°) vs. CP-SG								
DD [cmH ₂ O]	DS und Flusswerte (Mittelwert ± SD) [ml/min] mit Signifikanzniveau							
	2	3		4		5		
4	ns	SA 0,03 ± 0,04	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0,01	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,13 ± 0,05		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
6	ns	SA 0,36 ± 0,05	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,54 ± 0,10		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
8	ns	SA 0,83 ± 0,05	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,96 ± 0,07		SG 0,21 ± 0,07		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
10	ns	SA 1,17 ± 0,07	ns	SA 0,34 ± 0,18	ns	SA 0,01 ± 0,02	ns	SA 0 ± 0
		SG 1,14 ± 0,05		SG 0,52 ± 0,06		SG 0,02 ± 0,04		SG 0 ± 0
20	****	SA 3,05 ± 0,32	****	SA 2,82 ± 0,18	****	SA 1,98 ± 0,21	****	SA 1,20 ± 0,10
		SG 0,16 ± 0,05		SG 0,12 ± 0,04		SG 0,06 ± 0,05		SG 0,02 ± 0,03
30	****	SA 4,91 ± 0,39	****	SA 4,34 ± 0,22	****	SA 3,70 ± 0,25	****	SA 2,52 ± 0,30
		SG 0,30 ± 0,05		SG 0,26 ± 0,05		SG 0,21 ± 0,03		SG 0,18 ± 0,02
40	****	SA 7,40 ± 0,42	****	SA 5,83 ± 0,24	****	SA 5,23 ± 0,31	****	SA 4,17 ± 0,23
		SG 0,30 ± 0,05		SG 0,41 ± 0,06		SG 0,36 ± 0,05		SG 0,31 ± 0,03
50	****	SA 9,70 ± 0,11	****	SA 8,64 ± 0,26	****	SA 7,80 ± 0,12	****	SA 5,85 ± 0,10
		SG 0,60 ± 0,08		SG 0,52 ± 0,04		SG 0,51 ± 0,07		SG 0,46 ± 0,02
60	****	SA 11,82 ± 0,18	****	SA 11,26 ± 0,44	****	SA 10,30 ± 0,06	****	SA 8,08 ± 0,08
		SG 0,71 ± 0,07		SG 0,65 ± 0,07		SG 0,63 ± 0,05		SG 0,57 ± 0,03

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert ± SD [ml/min]. Zusätzlich wurde die statistische Bewertung für jeden Messwert eingefügt. Markierung: $p \leq 0,05 \triangleq *$, $p \leq 0,01 \triangleq **$, $p \leq 0,001 \triangleq ***$, $p \leq 0,0001 \triangleq ****$

Tabelle 32: Flusswerte-Übersicht für das CertasPlus-Ventil mit beiden ASDs im Vergleich bei einer Inklinations-Einstellung von 60°.

CP-SA (60°) vs. CP-SG								
DD [cmH ₂ O]	DS und Flusswerte (Mittelwert ± SD) [ml/min] mit Signifikanzniveau							
	2	3		4		5		
4	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,13 ± 0,05		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
6	****	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,54 ± 0,10		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
8	****	SA 0 ± 0	***	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,96 ± 0,07		SG 0,21 ± 0,07		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
10	****	SA 0 ± 0	****	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 1,14 ± 0,05		SG 0,52 ± 0,06		SG 0,02 ± 0,04		SG 0 ± 0
20	ns	SA 0,22 ± 0,34	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,16 ± 0,05		SG 0,12 ± 0,04		SG 0,06 ± 0,05		SG 0,02 ± 0,03
30	****	SA 2,28 ± 0,34	****	SA 1,07 ± 0,09	****	SA 0,66 ± 0,12	*	SA 0 ± 0
		SG 0,30 ± 0,05		SG 0,26 ± 0,05		SG 0,21 ± 0,03		SG 0,18 ± 0,02
40	****	SA 5,11 ± 0,54	****	SA 3,65 ± 0,12	****	SA 3,08 ± 0,14	****	SA 1,61 ± 0,36
		SG 0,30 ± 0,05		SG 0,41 ± 0,06		SG 0,36 ± 0,05		SG 0,31 ± 0,03
50	****	SA 7,88 ± 0,20	****	SA 7,09 ± 0,17	****	SA 6,68 ± 0,21	****	SA 3,72 ± 0,23
		SG 0,60 ± 0,08		SG 0,52 ± 0,04		SG 0,51 ± 0,07		SG 0,46 ± 0,02
60	****	SA 10,52 ± 0,19	****	SA 9,45 ± 0,28	****	SA 9,29 ± 0,24	****	SA 6,85 ± 0,05
		SG 0,71 ± 0,07		SG 0,65 ± 0,07		SG 0,63 ± 0,05		SG 0,57 ± 0,03

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert ± SD [ml/min]. Zusätzlich wurde die statistische Bewertung für jeden Messwert eingefügt. Markierung: $p \leq 0,05 \triangleq *$, $p \leq 0,01 \triangleq **$, $p \leq 0,001 \triangleq ***$, $p \leq 0,0001 \triangleq ****$

Tabelle 33: Flusswerte-Übersicht für das CertasPlus-Ventil mit beiden ASDs im Vergleich bei einer Inklinations-Einstellung von 90°.

CP-SA (90°) vs. CP-SG								
DD [cmH ₂ O]	DS und Flusswerte (Mittelwert ± SD) [ml/min] mit Signifikanzniveau							
	2	3		4		5		
4	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,13 ± 0,05		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
6	****	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,54 ± 0,10		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
8	****	SA 0 ± 0	***	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,96 ± 0,07		SG 0,21 ± 0,07		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
10	****	SA 0 ± 0	****	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 1,14 ± 0,05		SG 0,52 ± 0,06		SG 0,02 ± 0,04		SG 0 ± 0
20	ns	SA 0,01 ± 0,02	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,16 ± 0,05		SG 0,12 ± 0,04		SG 0,06 ± 0,05		SG 0,02 ± 0,03
30	****	SA 1,32 ± 0,38	ns	SA 0,37 ± 0,11	ns	SA 0,11 ± 0,16	**	SA 0 ± 0
		SG 0,30 ± 0,05		SG 0,26 ± 0,05		SG 0,21 ± 0,03		SG 0,18 ± 0,02
40	****	SA 3,94 ± 0,48	****	SA 2,74 ± 0,12	****	SA 2,20 ± 0,14	****	SA 1,04 ± 0,16
		SG 0,30 ± 0,05		SG 0,41 ± 0,06		SG 0,36 ± 0,05		SG 0,31 ± 0,03
50	****	SA 7,32 ± 0,17	****	SA 6,18 ± 0,28	****	SA 4,74 ± 0,16	****	SA 3,05 ± 0,23
		SG 0,60 ± 0,08		SG 0,52 ± 0,04		SG 0,51 ± 0,07		SG 0,46 ± 0,02
60	****	SA 9,75 ± 0,05	****	SA 8,86 ± 0,14	****	SA 8,60 ± 0,17	****	SA 6,49 ± 0,24
		SG 0,71 ± 0,07		SG 0,65 ± 0,07		SG 0,63 ± 0,05		SG 0,57 ± 0,03

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert ± SD [ml/min]. Zusätzlich wurde die statistische Bewertung für jeden Messwert eingefügt. Markierung: $p \leq 0,05 \triangleq *$, $p \leq 0,01 \triangleq **$, $p \leq 0,001 \triangleq ***$, $p \leq 0,0001 \triangleq ****$

Tabelle 34: Flusswerte-Übersicht für das HakimMedos-Ventil mit beiden ASDs im Vergleich bei der Inklinations-Einstellung von 0°.

HM-SA (0°) vs. HM-SG								
DD [cmH ₂ O]	ÖD [mmH ₂ O] und Flusswerte (Mittelwert ± SD) [ml/min] mit Signifikanzniveau							
	40	80		120		160		
4	ns	SA 0,13 ± 0,08	ns	SA 0 ± 0,02	ns	SA 0 ± 0	Ns	SA 0 ± 0
		SG 0,19 ± 0,05		SG 0 ± 0,01		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
6	ns	SA 0,48 ± 0,05	ns	SA 0,12 ± 0,13	ns	SA 0 ± 0	Ns	SA 0 ± 0
		SG 0,54 ± 0,05		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
8	ns	SA 0,89 ± 0,03	ns	SA 0,38 ± 0,28	ns	SA 0 ± 0	Ns	SA 0 ± 0,02
		SG 0,87 ± 0,07		SG 0,22 ± 0,06		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
10	**	SA 1,32 ± 0,05	*	SA 0,84 ± 0,25	ns	SA 0,01 ± 0,03	Ns	SA 0 ± 0
		SG 1,15 ± 0,05		SG 0,54 ± 0,06		SG 0 ± 0,01		SG 0 ± 0
20	****	SA 3,77 ± 0,07	****	SA 3,27 ± 0,26	****	SA 2,41 ± 0,11	****	SA 1,75 ± 0,17
		SG 0,21 ± 0,04		SG 0,13 ± 0,03		SG 0,71 ± 0,10		SG 0,89 ± 0,24
30	****	SA 5,96 ± 0,07	****	SA 5,57 ± 0,30	****	SA 4,80 ± 0,06	****	SA 4,15 ± 0,23
		SG 0,34 ± 0,04		SG 0,29 ± 0,04		SG 0,25 ± 0,04		SG 0,18 ± 0,03
40	****	SA 8,18 ± 0,10	****	SA 7,85 ± 0,28	****	SA 7,26 ± 0,05	****	SA 6,69 ± 0,17
		SG 0,34 ± 0,04		SG 0,45 ± 0,01		SG 0,37 ± 0,04		SG 0,33 ± 0,01
50	****	SA 10,05 ± 0,19	****	SA 9,89 ± 0,06	****	SA 9,48 ± 0,06	****	SA 8,99 ± 0,21
		SG 0,61 ± 0,04		SG 0,56 ± 0,05		SG 0,26 ± 0,04		SG 0,47 ± 0,01
60	****	SA 11,74 ± 0,10	****	SA 11,71 ± 0,12	****	SA 11,48 ± 0,26	****	SA 10,80 ± 0,43
		SG 0,77 ± 0,07		SG 0,71 ± 0,06		SG 0,62 ± 0,06		SG 0,62 ± 0,03

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert ± SD [ml/min]. Zusätzlich wurde die statistische Bewertung für jeden Messwert eingefügt. Markierung: $p \leq 0,05 \triangleq *$, $p \leq 0,01 \triangleq **$, $p \leq 0,001 \triangleq ***$, $p \leq 0,0001 \triangleq ****$

Tabelle 35: Flusswerte-Übersicht für das HakimMedos-Ventil mit beiden ASDs im Vergleich bei der Inklinations-Einstellung von 30°.

HM-SA (30°) vs. HM-SG								
DD [cmH ₂ O]	ÖD [mmH ₂ O] und Flusswerte (Mittelwert ± SD) [ml/min] mit Signifikanzniveau							
	40		80		120		160	
4	ns	SA 0,06 ± 0,09	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,19 ± 0,05		SG 0 ± 0,01		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
6	ns	SA 0,45 ± 0,07	ns	SA 0,07 ± 0,11	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,54 ± 0,05		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
8	ns	SA 0,84 ± 0,04	ns	SA 0,17 ± 0,26	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,87 ± 0,07		SG 0,22 ± 0,06		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
10	ns	SA 1,17 ± 0,05	ns	SA 0,45 ± 0,38	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0,02
		SG 1,15 ± 0,05		SG 0,54 ± 0,06		SG 0 ± 0,01		SG 0 ± 0
20	****	SA 2,91 ± 0,17	****	SA 2,58 ± 0,29	****	SA 1,83 ± 0,05	****	SA 1,40 ± 0,22
		SG 0,21 ± 0,04		SG 0,13 ± 0,03		SG 0,71 ± 0,10		SG 0,89 ± 0,24
30	****	SA 4,64 ± 0,03	****	SA 4,37 ± 0,03	****	SA 3,23 ± 0,18	****	SA 3,02 ± 0,35
		SG 0,34 ± 0,04		SG 0,29 ± 0,04		SG 0,25 ± 0,04		SG 0,18 ± 0,03
40	****	SA 6,43 ± 0,19	****	SA 5,68 ± 0,32	****	SA 4,50 ± 0,13	****	SA 4,20 ± 0,05
		SG 0,34 ± 0,04		SG 0,45 ± 0,01		SG 0,37 ± 0,04		SG 0,33 ± 0,01
50	****	SA 9,00 ± 0,28	****	SA 8,02 ± 0,21	****	SA 7,45 ± 0,33	****	SA 6,65 ± 0,21
		SG 0,61 ± 0,04		SG 0,56 ± 0,05		SG 0,26 ± 0,04		SG 0,47 ± 0,01
60	****	SA 10,71 ± 0,15	****	SA 10,37 ± 0,18	****	SA 9,56 ± 0,17	****	SA 8,57 ± 0,39
		SG 0,77 ± 0,07		SG 0,71 ± 0,06		SG 0,62 ± 0,06		SG 0,62 ± 0,03

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert ± SD [ml/min]. Zusätzlich wurde die statistische Bewertung für jeden Messwert eingefügt. Markierung: $p \leq 0,05 \triangleq *$, $p \leq 0,01 \triangleq **$, $p \leq 0,001 \triangleq ***$, $p \leq 0,0001 \triangleq ****$

Tabelle 36: Flusswerte-Übersicht für das HakimMedos-Ventil mit beiden ASDs im Vergleich bei der Inklinations-Einstellung von 60°.

HM-SA (60°) vs. HM-SG								
DD [cmH ₂ O]	ÖD [mmH ₂ O] und Flusswerte (Mittelwert ± SD) [ml/min] mit Signifikanzniveau							
	40	80		120		160		
4	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,19 ± 0,05		SG 0 ± 0,01		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
6	****	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,54 ± 0,05		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
8	****	SA 0 ± 0	**	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0
		SG 0,87 ± 0,07		SG 0,22 ± 0,06		SG 0 ± 0		SG 0 ± 0
10	****	SA 0 ± 0	****	SA 0 ± 0	ns	SA 0 ± 0,01	ns	SA 0 ± 0,01
		SG 1,15 ± 0,05		SG 0,54 ± 0,06		SG 0 ± 0,01		SG 0 ± 0
20	ns	SA 0 ± 0	n.s.	SA 0 ± 0	****	SA 0 ± 0	****	SA 0 ± 0
		SG 0,21 ± 0,04		SG 0,13 ± 0,03		SG 0,71 ± 0,10		SG 0,89 ± 0,24
30	****	SA 1,43 ± 0,22	****	SA 0,63 ± 0,11	***	SA 0,08 ± 0,09	ns	SA 0,01 ± 0,02
		SG 0,34 ± 0,04		SG 0,29 ± 0,04		SG 0,25 ± 0,04		SG 0,18 ± 0,03
40	****	SA 3,58 ± 0,36	****	SA 2,69 ± 0,36	****	SA 2,15 ± 0,12	****	SA 1,75 ± 0,27
		SG 0,34 ± 0,04		SG 0,45 ± 0,01		SG 0,37 ± 0,04		SG 0,33 ± 0,01
50	****	SA 6,99 ± 0,22	****	SA 4,94 ± 0,17	****	SA 4,45 ± 0,18	****	SA 3,75 ± 0,32
		SG 0,61 ± 0,04		SG 0,56 ± 0,05		SG 0,26 ± 0,04		SG 0,47 ± 0,01
60	****	SA 9,01 ± 0,27	****	SA 8,18 ± 0,05	****	SA 7,97 ± 0,11	****	SA 7,36 ± 0,16
		SG 0,77 ± 0,07		SG 0,71 ± 0,06		SG 0,62 ± 0,06		SG 0,62 ± 0,03

Die Angabe der Werte erfolgt als ermittelter Mittelwert ± SD [ml/min]. Zusätzlich wurde die statistische Bewertung für jeden Messwert eingefügt. Markierung: $p \leq 0,05 \triangleq *$, $p \leq 0,01 \triangleq **$, $p \leq 0,001 \triangleq ***$, $p \leq 0,0001 \triangleq ****$

7 Literaturverzeichnis

- Agarwal A, Bathla G, Kanekar S (2016): Imaging of communicating hydrocephalus. *Semin Ultrasound CT MRI* 37, 100–108
- Alam S, Manjunath NM (2015): Severe respiratory failure following ventriculopleural shunt. *Indian J Crit Care Med* 19, 690–692
- Albright AL, Tyler-Kabara E (2001): Slit-ventricle syndrome secondary to shunt-induced suture ossification. *Neurosurgery* 48, 764–769
- Allin DM, Czosnyka ZH, Czosnyka M, Richards HK, Pickard JD (2006): In vitro hydrodynamic properties of the Miethke ProGAV hydrocephalus shunt. *Cerebrospinal Fluid Res* 3, 9
- Arnell K, Eriksson E, Olsen L (2006): The programmable adult Codman Hakim valve is useful even in very small children with hydrocephalus. A 7-year retrospective study with special focus on cost/benefit analysis. *Eur J Pediatr Surg* 16, 1–7
- Aschoff A (2014): "Ventilsysteme – ein Überblick" Vortrag im Rahmen der Tagung des ASBH, Köln, 21.03.-22.03.2014
- Aschoff A: In-Depth View: Functional characteristics of CSF shunt devices (pros and cons). In: Di Rocco C, Pang D, Rutka JT (Hrsg.): *Textbook of pediatric neurosurgery*. Springer International Publishing, Cham 2017, 1–40
- Aschoff A, Benesch C, Kremer P, von Haken MS, Klank A, Osterloh M, Fruh K: The solved and unsolved problems of hydrocephalus valves: A critical comment. In: Lorenz R, Klinger M, Brock M (Hrsg.): *Intracerebral hemorrhage hydrocephalus malresorptivus peripheral nerves (advances in Neurosurgery)*. Springer Berlin Heidelberg 1993, 103–114
- Aschoff A, Kremer P, Benesch C, Fruh K, Klank A, Kunze S (1995): Overdrainage and shunt technology. A critical comparison of programmable, hydrostatic and variable-resistance valves and flow-reducing devices. *Childs Nerv Syst* 11, 193–202
- Aschoff A, Kremer P, Hashemi B, Kunze S (1999): The scientific history of hydrocephalus and its treatment. *Neurosurg Rev* 22, 67–93
- Bäuerle J, Egger K, Harloff A (2017): Idiopathische intrakranielle Hypertension. *Nervenarzt* 88, 191–200
- Beez T, Sarikaya-Seiwert S, Bellstädt L, Mühmer M, Steiger H-J (2014): Role of ventriculoperitoneal shunt valve design in the treatment of pediatric hydrocephalus—a single center study of valve performance in the clinical setting. *Childs Nerv Syst* 30, 293–297
- Belliard H, Roux FX, Turak B, Nataf F, Devaux B, Cioloca C (1996): Das programmierbare Shunt-Ventil von Codman Medos. Auswertung von 53 Implantationen bei 50 Patienten. *Neurochirurgie* 42, 139–145
- Bergsneider M, Miller C, Vespa PM, Hu X (2008): Surgical management of adult hydrocephalus. *Neurosurgery* 62 Suppl 2, 643–659
- Biousse V, Bruce BB, Newman NJ (2012): Update on the pathophysiology and management of idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83, 488–494
- Bir SC, Patra DP, Maiti TK, Sun H, Guthikonda B, Notarianni C, Nanda A (2016): Epidemiology of adult-onset hydrocephalus: institutional experience with 2001 patients. *Neurosurg Focus* 41, E5

- Bober J, Rochlin J, Marneni S (2016): Ventriculoperitoneal shunt complications in children: An evidence-based approach to emergency department management. *Pediatr Emerg Med Pract* **13**, 1–22
- Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HA, Avezaat CJ, de Jong DA, Gooskens RH, Hermans J (1998): Dutch normal-pressure hydrocephalus study: randomized comparison of low- and medium-pressure shunts. *J Neurosurg* **88**, 490–495
- Böse B, Rohde V, Fiss I, Freimann FB (2017): A counterforce to diversion of cerebrospinal fluid during ventriculoperitoneal shunting: the intraperitoneal pressure. An observational study. *Acta Neurochir (Wien)* **160**, 519–524
- Bozhkov Y, Roessler K, Hore N, Buchfelder M, Brandner S (2017): Neurological outcome and frequency of overdrainage in normal pressure hydrocephalus directly correlates with implanted ventriculo-peritoneal shunt valve type. *Neurol Res* **39**, 601–605
- Bradley WG (2015): CSF flow in the brain in the context of normal pressure hydrocephalus. *Am J Neuroradiol* **36**, 831–838
- Bradley WG (2016): Magnetic resonance imaging of normal pressure hydrocephalus. *Semin Ultrasound CT MRI* **37**, 120–128
- Bräutigam K, Vakis A, Tsitsipanis C (2019): Pathogenesis of idiopathic normal pressure hydrocephalus: A review of knowledge. *J Clin Neurosci* **61**, 10–13
- Bret P, Guyotat J, Ricci AC, Mottolese C, Jouanneau E (1999): Klinische Erfahrung mit dem einstellbaren Sp [hy-Ventil bei der Behandlung des adulten Hydrozephalus. *Neurochirurgie* **45**, 98–108
- Brinker T, Stopa E, Morrison J, Klinge P (2014): A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids Barriers CNS* **11**, 10
- Browd SR, Ragel BT, Gottfried ON, Kestle JRW (2006a): Failure of cerebrospinal fluid shunts: part I: Obstruction and mechanical failure. *Pediatr Neurol* **34**, 83–92
- Browd SR, Gottfried ON, Ragel BT, Kestle JRW (2006b): Failure of cerebrospinal fluid shunts: part II: overdrainage, loculation, and abdominal complications. *Pediatr Neurol* **34**, 171–176
- Capitanio JF, Venier A, Mazzeo LA, Barzaghi LR, Acerno S, Mortini P (2016): Prosepective study to evaluate rate and frequency of perturbations of implanted Programmable Hakim Codman Valve after 1.5-Tesla magnetic resonance imaging. *World Neurosurg* **88**, 297–299
- Chari A, Czosnyka M, Richards HK, Pickard JD, Czosnyka ZH (2014): Hydrocephalus shunt technology: 20 years of experience from the Cambridge Shunt Evaluation Laboratory. *J Neurosurg* **120**, 697–707
- Chee CG, Lee GY, Lee JW, Lee E, Kang HS (2015): Fluoroscopy-guided lumbar drainage of cerebrospinal fluid for patients in whom a blind beside approach is difficult. *Korean J Radiol* **16**, 860–865
- Chen IH, Huang CI, Liu HC, Chen KK (1994): Effectiveness of shunting in patients with normal pressure hydrocephalus predicted by temporary, controlled-resistance, continuous lumbar drainage: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **57**, 1430–1432
- Cheng H, Hong W, Mei Z, Wang X (2015): Surgical management of non-communicating hydrocephalus in patients: meta-analysis and comparison of endoscopic third ventriculostomy and ventriculoperitoneal shunt. *J Craniofac Surg* **26**, 481–486

- Chick JFB, Chauhan NR, Mullen KM, Kamdar NV, Khurana B (2013): Teaching NeuroImages: massive abdominal CSFoma. *Neurology* 80, e146
- Choux M, Genitori L, Lang D, Lena G (1992): Shunt implantation: reducing the incidence of shunt infection. *J Neurosurg* 77, 875–880
- Collins P, Hockley AD, Woollam DH (1978): Surface ultrastructure of tissues occluding ventricular catheters. *J Neurosurg* 48, 609–613
- Czosnyka M, Czosnyka ZH (2017): Overdrainage of cerebrospinal fluid and hydrocephalus shunts. *Acta Neurochir (Wien)* 159, 1387–1388
- Czosnyka Z, Czosnyka M, Pickard JD (1999): Hydrodynamic performance of a new siphon preventing device: the SiphonGuard. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66, 408–409
- Czosnyka Z, Pickard JD, Czosnyka M (2013): Hydrodynamic properties of the Certas hydrocephalus shunt. *J Neurosurg Pediatr* 11, 198–204
- Damasceno BP (2015): Neuroimaging in normal pressure hydrocephalus. *Dement Neuropsychol* 2, 350–355
- Demerdash A, Rocque BG, Johnston J, Rozzelle CJ, Yalcin B, Oskouian RJ, Delashaw J, Tubbs RS (2017): Endoscopic third ventriculostomy: A historical review. *Br J Neurosurg* 31, 28–32
- Dey M, Jaffe J, Stadnik A, Awad IA (2012): External ventricular drainage for intraventricular hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep* 12, 24–33
- DGN (2018): Normaldruckhydrozephalus (Leitlinien für degenerative Erkrankungen). S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. <https://dgn.org/leitlinien/3548-ll-030-063-2018-normaldruckhydrozephalus>; aufgerufen am 01.09.2020
- Drake J (2005): Slit-ventricle syndrome. *J Neurosurg* 102, 257–258
- Dreha-Kulaczewski S, Joseph AA, Merboldt K-D, Ludwig H-C, Gärtner J, Frahm J (2017): Identification of the upward movement of human CSF in vivo and its relation to the brain venous system. *J Neurosci* 37, 2395–2402
- Dumarey NE, Massager N, Laureys S, Goldman S (2005): Voxel-based assessment of spinal tap test-induced regional cerebral blood flow changes in normal pressure hydrocephalus. *Nucl Med Commun* 26, 757–763
- Eide PK, Sorteberg W (2010): Diagnostic intracranial pressure monitoring and surgical management in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a 6-year review of 214 patients. *Neurosurgery* 66, 80–91
- Eidsvaag VA, Hansson H-A, Heuser K, Nagelhus EA, Eide PK (2017): Brain capillary ultrastructure in idiopathic normal pressure hydrocephalus: Relationship with static and pulsatile intracranial pressure. *J Neuropathol Exp Neurol*
- Eklund A, Koskinen L-OD, Williams MA, Luciano MG, Dombrowski SM, Malm J (2012): Hydrodynamics of the Certas™ programmable valve for the treatment of hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS* 9, 12
- Eymann R, Chehab S, Strowitzki M, Steudel W-I, Kiefer M (2008): Clinical and economic consequences of antibiotic-impregnated cerebrospinal fluid shunt catheters. *J Neurosurg Pediatr* 1, 444–450

- Faggini R, Bernardo A, Stieg P, Perilongo G, d'Avella D (2009): Hydrocephalus in infants less than six months of age: effectiveness of endoscopic third ventriculostomy. *Eur J Pediatr Surg* 19, 216–219
- Faulhauer K, Schmitz P (1978): Overdrainage phenomena in shunt treated hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 45, 89–101
- Filis AK, Aghayev K, Vrionis FD (2017): Cerebrospinal fluid and hydrocephalus: Physiology, diagnosis, and treatment. *Cancer Control* 24, 6–8
- Fiss I, Vanderheyden M, von der Brelie C, Bettag C, Hore N, Freimann F, Thomale U-W, Rohde V, Brandner S (2020a): In vitro performance of combinations of anti-siphon devices with differential pressure valves in relation to the spatial position. *Acta Neurochir (Wien)* 162, 1033–1040
- Fiss I, Röhrig P, Hore N, von der Brelie C, Bettag C, Freimann FB, Thomale U-W, Rohde V, Brandner S (2020b): In vitro performance of six combinations of adjustable differential pressure valves and fixed anti-siphon devices with and without vertical motion. *Acta Neurochir (Wien)* 162, 2421–2430
- Freimann FB, Kimura T, Stockhammer F, Schulz M, Rohde V, Thomale U-W (2014): In vitro performance and principles of anti-siphoning devices. *Acta Neurochir (Wien)* 156, 2191–2199
- Gallia GL, Rigamonti D, Williams MA (2006): The diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Nat Clin Pract Neurol* 2, 375–381
- Gehlen M, Eklund A, Kurtcuoglu V, Malm J, Schmid Daners M (2017): Comparison of anti-siphon devices-how do they affect CSF dynamics in supine and upright posture? *Acta Neurochir (Wien)* 159, 1389–1397
- Ghosh S, Lippa C (2014): Diagnosis and prognosis in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 29, 583–589
- Giladi N, Kao R, Fahn S (1997): Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 12, 302–305
- Gluckman P, Klempt N, Guan J, Mallard C, Sirimanne E, Dragunow M, Klempt M, Singh K, Williams C, Nikolics K (1992): A role for IGF-1 in the rescue of CNS neurons following hypoxic-ischemic injury. *Biochem Biophys Res Commun* 182, 593–599
- Gölz L, Lemcke J, Meier U (2013): Indications for valve-pressure adjustments of gravitational assisted valves in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Surg Neurol Int* 4, 140
- Grasso G, Torregrossa F, Leone L, Frisella A, Landi A (2019): Long-Term Efficacy of Shunt Therapy in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *World Neurosurg* 129, e458-e463
- Greitz D (2004): Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurg Rev* 27, 145–165
- Haan J, Thomeer RT (1988): Predictive value of temporary external lumbar drainage in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 22, 388–391
- Haberl E, Michael T, Thomale U (2007): Hydrozephalus. *Pädiatr Up2date* 2(1), 25–44
- Hakim S (1973): Hydraulic and mechanical mis-matching of valve shunts used in the treatment of hydrocephalus: the need for a servo-valve shunt. *Dev Med Child Neurol* 15, 646–653

- Hanak BW, Bonow RH, Harris CA, Browd SR (2017): Cerebrospinal fluid shunting complications in children. *Pediatr Neurosurg* 52, 381–400
- Hanlo PW, Cinalli G, Vandertop WP, Faber JAJ, Bøgeskov L, Børgesen SE, Boschert J, Chumas P, Eder H, Pople IK, 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
- Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, Kuwana N (2010): Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res* 7, 18
- Hellström P, Klinge P, Tans J, Wikkelsø C (2012): The neuropsychology of iNPH: findings and evaluation of tests in the European multicentre study. *Clin Neurol Neurosurg* 114, 130–134
- Hung AL, Vivas-Buitrago T, Adam A, Lu J, Robison J, Elder BD, Goodwin CR, Jusué-Torres I, Rigamonti D (2017): Ventriculoatrial versus ventriculoperitoneal shunt complications in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg* 157, 1–6
- Hussain RA, Sainuddin S, Bhatti I, Leach P (2016): Ventriculo-peritoneal shunt independence following successful treatment of Gram negative (*E. coli*) ventriculitis: Case report and review of the literature. *Br J Neurosurg* 30, 459–460
- Ishii K, Kanda T, Harada A, Miyamoto N, Kawaguchi T, Shimada K, Ohkawa S, Uemura T, Yoshikawa T, Mori E (2008): Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur Radiol* 18, 2678
- Ishii K, Soma T, Shimada K, Oda H, Terashima A, Kawasaki R (2013): Automatic volumetry of the cerebrospinal fluid space in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord EXTRA* 3, 489–496
- Jaeger W, Lee S, Vineet D, Keil A, Agarwal N, Rao S (2017): Ventriculoperitoneal shunts in neonates: a retrospective study of outcomes with antibiotic-impregnated catheters and a modified perioperative antibiotic protocol. *Br J Neurosurg* 31, 672–676
- Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelsø C (2014): Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology* 82, 1449–1454
- Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, Nedergaard M (2015): The glymphatic system – A beginner’s guide. *Neurochem Res* 40, 2583–2599
- Kamikawa S, Kuwamura K, Fujita A, Ohta K, Eguchi T, Tamaki N (1998): The management of slit-like ventricle with the Medos programmable Hakim valve and the ventriculofiberscope. *No Shinkei Geka* 26, 349–356
- Kataria R, Kumar V, Mehta VS (2012): Programmable valve shunts: are they really better? *Turk Neurosurg* 22, 237–238
- Kay AD, Fisher AJ, O’Kane C, Richards HK, Pickard JD, United Kingdom and Ireland Medos Shunt Audit Group (2000): A clinical audit of the Hakim programmable valve in patients with complex hydrocephalus. *Br J Neurosurg* 14, 535–542
- Khan QUA, Wharen RE, Grewal SS, Thomas CS, Deen HG, Reimer R, Van Gerpen JA, Crook JE, Graff-Radford NR (2013): Overdrainage shunt complications in idiopathic normal-pressure hydrocephalus and lumbar puncture opening pressure. *J Neurosurg* 119, 1498–1502
- Kiefer M (2012): Therapie des Hydrozephalus. *Radiol* 52, 833–839

- Kiefer M, Eymann R (2010): Gravitational shunt complications after a five-year follow-up. *Acta Neurochir Suppl* 106, 107–112
- Kiefer M, Unterberg A (2012): Differenzialdiagnose und Therapie des Normaldruckhydrozephalus. *Dtsch Arztebl Int* 109, 15–26
- Kiefer M, Eymann R, Mascarós V, Walter M, Steudel WI (2000): Der Stellenwert hydrostatischer Ventile in der Therapie des chronischen Hydrozephalus. *Nervenarzt* 71, 975–986
- Kiefer M, Eymann R, Meier U (2002a): Five years experience with gravitational shunts in chronic hydrocephalus of adults. *Acta Neurochir (Wien)* 144, 755–767
- Kiefer M, Eymann R, Steudel WI (2002b): LOVA-Hydrozephalus. Eine neue Entität des chronischen Hydrozephalus. *Nervenarzt* 73, 972–981
- Kim D-J, Czosnyka Z, Kasprovicz M, Smielewski P, Baledent O, Guerguerian A-M, Pickard JD, Czosnyka M (2012): Continuous monitoring of the Monro-Kellie Doctrine: Is it possible? *J Neurotrauma* 29, 1354–1363
- Kimura T, Schulz M, Shimoji K, Miyajima M, Arai H, Thomale U-W (2016): In vitro performance of the fixed and adjustable gravity-assisted unit with and without motion-evidence of motion-induced flow. *Acta Neurochir (Wien)* 158, 2011–2018
- Kitagaki H, Mori E, Ishii K, Yamaji S, Hirono N, Imamura T (1998): CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. *AJNR Am J Neuroradiol* 19, 1277–1284
- Kiviniemi V, Wang X, Korhonen V, Keinänen T, Tuovinen T, Autio J, LeVan P, Keilholz S, Zang Y-F, Hennig J, Nedergaard M (2016): Ultra-fast magnetic resonance encephalography of physiological brain activity – Glymphatic pulsation mechanisms? *J Cereb Blood Flow Metab* 36, 1033–1045
- Klinge P, Hellström P, Tans J, Wikkelsø C, European iNPH Multicentre Study Group (2012): One-year outcome in the European multicentre study on iNPH. *Acta Neurol Scand* 126, 145–153
- Knapp JM (2005): Hyperosmolar therapy in the treatment of severe head injury in children: mannitol and hypertonic saline. *AACN Clin Issues* 16, 199–211
- Korzh V (2018): Development of brain ventricular system. *Cell Mol Life Sci* 75, 375–383
- Kraemer MR, Sandoval-Garcia C, Bragg T, Iskandar BJ (2017): Shunt-dependent hydrocephalus: management style among members of the American Society of Pediatric Neurosurgeons. *J Neurosurg Pediatr* 20, 216–224
- Krauss JK, Droste DW, Mergner T (1997): Der idiopathische Normaldruckhydrozephalus. *Dtsch Arztebl* 94, 589–595
- Krauss JK, Regel JP, Vach W, Droste DW, Borremans JJ, Mergner T (1996): Vascular risk factors and arteriosclerotic disease in idiopathic normal-pressure hydrocephalus of the elderly. *Stroke* 27, 24–29
- Krauss P, Fritz-Naville M, Regli L, Stieglitz LH (2018): Progressive functional underdrainage in cerebrospinal fluid shunt-dependent women during pregnancy: Case report and review of the literature. *World Neurosurg* 109, 372–376
- Kulkarni AV, Riva-Cambrin J, Browd SR, Drake JM, Holubkov R, Kestle JRW, Limbrick DD, Rozzelle CJ, Simon TD, Tamber MS, et al. (2014): Endoscopic third ventriculostomy and choroid plexus cauterization in infants with hydrocephalus: a retrospective Hydrocephalus Clinical Research Network study: Clinical article. *J Neurosurg Pediatr* 14, 224–229

- Kumar R (2006): External hydrocephalus in small children. *Childs Nerv Syst* 22, 1237–1241
- Kurtom KH, Magram G (2007): Siphon regulatory devices: their role in the treatment of hydrocephalus. *Neurosurg Focus* 22, E5
- Lee PH, Yong SW, Ahn YH, Huh K (2005): Correlation of midbrain diameter and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol* 252, 958–963
- Lemcke J, Meier U, Müller C, Fritsch M, Eymann R, Kiefer M, Kehler U, Langer N, Rohde V, Ludwig H-C, et al. (2010): Is it possible to minimize overdrainage complications with gravitational units in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus? Protocol of the randomized controlled SVASONA Trial (ISRCTN51046698). *Acta Neurochir Suppl* 106, 113–115
- Lemcke J, Meier U, Müller C, Fritsch MJ, Kehler U, Langer N, Kiefer M, Eymann R, Schuhmann MU, Speil A, et al. (2013): Safety and efficacy of gravitational shunt valves in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: a pragmatic, randomised, open label, multicentre trial (SVASONA). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84, 850–857
- Li Y, Zhang H, Wang X, She L, Yan Z, Zhang N, Du R, Yan K, Xu E, Pang L (2013): Neuroendoscopic surgery versus external ventricular drainage alone or with intraventricular fibrinolysis for intraventricular hemorrhage secondary to spontaneous supratentorial hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 8, e80599
- Lieb JM, Stippich C, Ahlhelm FJ (2015): Normaldruckhydrozephalus. *Radiol* 55, 389–396
- Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, Derecki NC, Castle D, Mandell JW, Lee KS, et al. (2015): Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 523, 337–341
- Maller VV, Gray RI (2016): Noncommunicating hydrocephalus. *Semin Ultrasound CT MRI* 37, 109–119
- Malm J, Eklund A (2006): Idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Pract Neurol* 6, 14–27
- Manson A, Poyade M, Rea P (2015): A recommended workflow methodology in the creation of an educational and training application incorporating a digital reconstruction of the cerebral ventricular system and cerebrospinal fluid circulation to aid anatomical understanding. *BMC Med Imaging* 15, 44
- Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, Sinclair AJ (2016): Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol* 15, 78–91
- Marmarou A., Black P, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N, International NPH Consultant Group (2005): Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: progress to date. *Acta Neurochir Suppl* 95, 237–240
- Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N, Black PM (2005): The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 57, 17–28
- Mauer UM, Kunz U (2011): More malfunctioning Medos Hakim programmable valves: cause for concern? *J Neurosurg* 115, 1047–1052
- McGirt MJ, Woodworth G, Coon AL, Thomas G, Williams MA, Rigamonti D (2005): Diagnosis, treatment, and analysis of long-term outcomes in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 57, 699–705

- Meier U, Lemcke J (2006): Is it possible to optimize treatment of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus by implanting an adjustable Medos Hakim valve in combination with a Miethke shunt assistant? *Acta Neurochir Suppl* 96, 381–385
- Meier U, Zeilinger FS, Kintzel D (1998): Pathophysiologie, Klinik und Krankheitsverlauf beim Normaldruckhydrozephalus. *Fortschr Neurol Psychiatr* 66, 176–191
- Miyake H (2016): Shunt devices for the treatment of adult hydrocephalus: Recent progress and characteristics. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 56, 274–283
- Mokri B (2000): Cerebrospinal fluid volume depletion and its emerging clinical/imaging syndromes. *Neurosurg Focus* 2, e6
- Molde K, Söderström L, Laurell K (2017): Parkinsonian symptoms in normal pressure hydrocephalus: a population-based study. *J Neurol* 264, 2141–2148
- Momjian S, Owler BK, Czosnyka Z, Czosnyka M, Pena A, Pickard JD (2004): Pattern of white matter regional cerebral blood flow and autoregulation in normal pressure hydrocephalus. *Brain J Neurol* 127, 965–972
- Mortazavi MM, Adeeb N, Griessenauer CJ, Sheikh H, Shahidi S, Tubbs RI, Tubbs RS (2014): The ventricular system of the brain: a comprehensive review of its history, anatomy, histology, embryology, and surgical considerations. *Childs Nerv Syst* 30, 19–35
- Muenchberger H, Assaad N, Joy P, Brunsdon R, Shores EA (2006): Idiopathic macrocephaly in the infant: long-term neurological and neuropsychological outcome. *Childs Nerv Syst* 22, 1242–1248
- Nowak S, Mehdorn HM, Stark A (2018): The programmable shunt-system Codman Medos Hakim: A clinical observation study and review of literature. *Clin Neurol Neurosurg* 173, 154–158
- Nowosławska E, Moszura T, Mikołajczyk-Wieczorek W, Zakrzewski K, Krawczyk J, Szymański W, Polis B, Polis L (2014): A hybrid technique for ventriculoatrial shunt implantation--technical note. *Childs Nerv Syst* 30, 1729–1732
- Oi S, Matsumoto S (1987): Infantile hydrocephalus and the slit ventricle syndrome in early infancy. *Childs Nerv Syst* 3, 145–150
- Oi S, Shimoda M, Shibata M, Honda Y, Togo K, Shinoda M, Tsugane R, Sato O (2000): Pathophysiology of long-standing overt ventriculomegaly in adults. *J Neurosurg* 92, 933–940
- Oliveira LM, Nitri R, Román GC (2019): Normal-pressure hydrocephalus: A critical review. *Dement Neuropsychol* 13, 133–143
- Owler BK, Pena A, Momjian S, Czosnyka Z, Czosnyka M, Harris NG, Smielewski P, Fryer T, Donvan T, Carpenter A, Pickard JD (2004): Changes in cerebral blood flow during cerebrospinal fluid pressure manipulation in patients with normal pressure hydrocephalus: a methodological study. *J Cereb Blood Flow Metab* 24, 579–587
- Pernas JC, Catala J (2004): Case 72: Pseudocyst around ventriculoperitoneal shunt. *Radiology* 232, 239–243
- Pinto FCG, Saad F, Oliveira MF de, Pereira RM, Miranda FL de, Tornai JB, Lopes MIR, Ribas ESC, Valinetti EA, Teixeira MJ (2013): Role of endoscopic third ventriculostomy and ventriculoperitoneal shunt in idiopathic normal pressure hydrocephalus: preliminary results of a randomized clinical trial. *Neurosurgery* 72, 845–853

- Pitskhelauri DI, Konovalov AN, Kopachev DN, Samborsky DI, Melnikova-Pitskhelauri TV (2012): Microsurgical third ventriculostomy with stenting in intrinsic brain tumors involving anterior third ventricle. *World Neurosurg* 77, 785.e3–9
- Poca MA, Sahuquillo J (2005): Short-term medical management of hydrocephalus. *Expert Opin Pharmacother* 6, 1525–1538
- Pollack IF, Albright AL, Adelson PD (1999): A randomized, controlled study of a programmable shunt valve versus a conventional valve for patients with hydrocephalus. Hakim-Medos Investigator Group. *Neurosurgery* 45, 1399–1408
- Portnoy HD, Schulte RR, Fox JL, Croissant PD, Tripp L (1973): Anti-siphon and reversible occlusion valves for shunting in hydrocephalus and preventing post-shunt subdural hematomas. *J Neurosurg* 38, 729–738
- Produktinformation Codman CERTASTM Plus Programmable Valve: <https://www.integrallife.com/file/general/1549983654.pdf>; aufgerufen am 01.09.2020
- Produktinformation Codman Hakim Ventil: http://www.hydrocephalusseite.de/_pdf/Vortrag_Codman_2013_01_26.pdf; aufgerufen am 01.09.2020
- Produktinformation Miethke proGAV2.0-Ventil: https://www.miethke.com/fileadmin/user_upload/user_upload/01_Produnkte/01_Verstellba-re_Ventile/03_proGav2.0__proGAV/Downloads_proGAV2.0/csm_GBA_proGAV2.0.pdf; aufgerufen am 01.09.2020
- Produktinformation Miethke proGAV-Ventil: https://www.miethke.com/fileadmin/user_upload/user_upload/01_Produnkte/01_Verstellba-re_Ventile/03_proGav2.0__proGAV/proGAV/Downloads/csm_proGAV_Prospekt.pdf; aufgerufen am 01.09.2020
- Produktinformation Miethke Shuntassistent: https://www.miethke.com/fileadmin/user_upload/user_upload/01_Produnkte/02_Voreingestellte_Ventile/02_SA_2.0_SA/SA/Downloads/csm_Druckstufenempfehlung_Sa.pdf; aufgerufen am 01.09.2020
- Pudenz RH, Foltz EL (1991): Hydrocephalus: overdrainage by ventricular shunts. A review and recommendations. *Surg Neurol* 35, 200–212
- Pudenz RH, Russell FE, Hurd AH, Shelden CH (1957): Ventriculo-auriculostomy; a technique for shunting cerebrospinal fluid into the right auricle; preliminary report. *J Neurosurg* 14, 171–179
- Qvarlander S, Lundkvist B, Koskinen L-OD, Malm J, Eklund A (2013): Pulsatility in CSF dynamics: pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84, 735–741
- Raffa G, Marseglia L, Gitto E, Germanò A (2015): Antibiotic-impregnated catheters reduce ventriculoperitoneal shunt infection rate in high-risk newborns and infants. *Childs Nerv Syst* 31, 1129–1138
- Ramos M, Burdon Bechet N, Battistella R, Pavan C, Xavier ALR, Nedergaard M, Lundgaard I: Cisterna magna injection in rats to study glymphatic function. In: Di Benedetto B (Hrsg.): *Astrocytes: Methods and protocols (methods in molecular biology)*. Springer, New York 2019, 97–104
- Reddy GK, Bollam P, Caldito G (2014): Long-term outcomes of ventriculoperitoneal shunt surgery in patients with hydrocephalus. *World Neurosurg* 81, 404–410
- Reith W (2012): Hydrozephalus. *Radiol* 52, 805–806

- Rekate HL (2004): The slit ventricle syndrome: advances based on technology and understanding. *Pediatr Neurosurg* 40, 259–263
- Rekate HL (2008): The definition and classification of hydrocephalus: a personal recommendation to stimulate debate. *Cerebrospinal Fluid Res* 5, 2
- Richards HK, Seeley HM, Pickard JD (2009): Efficacy of antibiotic-impregnated shunt catheters in reducing shunt infection: data from the United Kingdom Shunt Registry: Clinical article. *J Neurosurg Pediatr* 4, 389–393
- Ringstad G, Vatnehol SAS, Eide PK (2017): Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Brain J Neurol* 140, 2691–2705
- Rinker EK, Williams TR, Myers DT (2015): CSF shunt complications: what the abdominal imager needs to know. *Abdom Imaging* 40, 2030–2040
- Rohde V, Mayfrank L, Ramakers VT, Gilsbach JM (1998): Four-year experience with the routine use of the programmable Hakim valve in the management of children with hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 140, 1127–1134
- Rohde V, Haberl EJ, Ludwig H, Thomale U-W (2009): First experiences with an adjustable gravitational valve in childhood hydrocephalus. *J Neurosurg Pediatr* 3, 90–93
- Ros B, Iglesias S, Martín Á, Carrasco A, Ibáñez G, Arráez MA (2018): Shunt overdrainage syndrome: review of the literature. *Neurosurg Rev* 41, 969–981
- Ryoo HG, Kim S-K, Cheon JE, Lee JY, Wang KC, Phi JH (2014): Slit ventricle syndrome and early-onset secondary craniosynostosis in an infant. *Am J Case Rep* 15, 246–253
- Sainz LV, Hockel K, Schuhmann MU (2018): Chronic overdrainage syndrome: pathophysiological insights based on ICP analysis: a case-based review. *Childs Nerv Syst* 34, 401–408
- Sakka L, Coll G, Chazal J (2011): Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 128, 309–316
- Salim AD, Elzain MA, Mohamed HA, Ibrahim Zayan BEM (2015): Shunt tube calcification as a late complication of ventriculoperitoneal shunting. *Asian J Neurosurg* 10, 246–249
- Santiago-Dieppa DR, Levy ML (2019): Obstructive Hydrocephalus. *N Engl J Med* 381, e10
- Schniepp R, Trabold R, Romagna A, Akrami F, Hesselbarth K, Wuehr M, Peraud A, Brandt T, Dieterich M, Jahn K (2017): Walking assessment after lumbar puncture in normal-pressure hydrocephalus: a delayed improvement over 3 days. *J Neurosurg* 126, 148–157
- Scholz R, Lemcke J, Meier U, Stengel D (2018): Efficacy and safety of programmable compared with fixed anti-siphon devices for treating idiopathic normal-pressure hydrocephalus (iNPH) in adults – SYGRAVA: study protocol for a randomized trial. *Trials* 19, 566
- Schroeder HWS, Oertel J, Gaab MR (2004): Endoscopic aqueductoplasty in the treatment of aqueductal stenosis. *Childs Nerv Syst* 20, 821–827
- Selge C, Schoeberl F, Bergmann J, Kreuzpointner A, Bardins S, Schepermann A, Schniepp R, Koenig E, Mueller F, Brandt T, et al. (2016): Subjective body vertical: a promising diagnostic tool in idiopathic normal pressure hydrocephalus? *J Neurol* 263, 1819–1827
- Serlo W (1995): Experiences with flow-regulated shunts (Orbis-Sigma valves) in cases of difficulty in managing hydrocephalus in children. *Childs Nerv Syst* 11, 166–169

- Serlo W, Saukkonen AL, Heikkinen E, von Wendt L (1989): The incidence and management of the slit ventricle syndrome. *Acta Neurochir (Wien)* 99, 113–116
- Smith G, Pace J, Scoco A, Singh G, Kandregula K, Manjila S, Ramos-Estebanez C (2017): Shunt devices for neurointensivists: Complications and management. *Neurocrit Care* 27, 265–275
- Sorar M, Er U, Özişik P, Özeren E, Şimşek S (2014): The impact of antibiotic-impregnated catheters on ventriculoperitoneal shunt infection. *Turk J Med Sci* 44, 393–396
- Sotelo J, Arriada N, López MA (2005): Ventriculoperitoneal shunt of continuous flow vs valvular shunt for treatment of hydrocephalus in adults. *Surg Neurol* 63, 197–203
- Sprung C, Miethke C, Schlosser H-G, Brock M (2005): The enigma of underdrainage in shunting with hydrostatic valves and possible solutions. *Acta Neurochir Suppl* 95, 229–235
- Sprung C, Schlosser H-G, Lemcke J, Meier U, Messing-Jünger M, Trost HA, Weber F, Schul C, Rohde V, Ludwig H-C, et al. (2010): The adjustable proGAV shunt: a prospective safety and reliability multicenter study. *Neurosurgery* 66, 465–474
- Stellman-Ward GR, Bannister CM, Lewis MA, Shaw J (1997): The incidence of chronic headache in children with shunted hydrocephalus. *Eur J Pediatr Surg* 7 Suppl 1, 12–14
- Stieglitz LH, Wachter K, Regli L (2016): Hydrocephalus beim Erwachsenen – die «heilbare» Demenz. *Praxis* 105, 1079–1085
- Stratchko L, Filatova I, Agarwal A, Kanekar S (2016): The ventricular system of the brain: Anatomy and normal variations. *Semin Ultrasound CT MRI* 37, 72–83
- Suchorska B, Kunz M, Schniepp R, Jahn K, Goetz C, Tonn JC, Peraud A (2015): Optimized surgical treatment for normal pressure hydrocephalus: comparison between gravitational and differential pressure valves. *Acta Neurochir (Wien)* 157, 703–709
- Tervonen J, Leinonen V, Jääskeläinen JE, Koponen S, Huttunen TJ (2017): Rate and risk factors for shunt revision in pediatric patients with hydrocephalus-A population-based study. *World Neurosurg* 101, 615–622
- Thomale UW, Gebert AF, Haberl H, 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
- Toma AK, Holl E, Kitchen ND, Watkins LD (2011a): Evans' index revisited: the need for an alternative in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 68, 939–944
- Toma AK, Tarnaris A, Kitchen ND, Watkins LD (2011b): Use of the proGAV shunt valve in normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 68, 245–249
- Torres Lanzas J, Ríos Zambudio A, Martínez Lage JF, Roca Calvo MJ, Poza M, Parrilla Paricio P (2002): Ventriculopleural shunt to treat hydrocephalus. *Arch Bronconeumol* 38, 511–514
- Trepel M: Neuroanatomie - Struktur und Funktion. 5. Auflage; Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, Hamburg-Eppendorf 2012
- Tudor KI, Tudor M, McCleery J, Car J (2015): Endoscopic third ventriculostomy (ETV) for idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH). *Cochrane Database Syst Rev* 7 CD010033
- Tully HM, Dobyns WB (2014): Infantile hydrocephalus: a review of epidemiology, classification and causes. *Eur J Med Genet* 57, 359–368

- Tumani H, Huss A, Bachhuber F: Chapter 2 - The cerebrospinal fluid and barriers – anatomic and physiologic considerations. In: Deisenhammer F, Teunissen CE, Tumani H (Hrsg.): Handbook of clinical neurology (cerebrospinal fluid in neurologic disorders). Band 146; Elsevier 2018, 21–32
- Turner MS (1995): The treatment of hydrocephalus: a brief guide to shunt selection. *Surg Neurol* **43**, 314–323
- Uchida D, Amano Y, Nakatogawa H, Masui T, Ando N, Nakayama T, Sato H, Sameshima T, Tanaka T (2018): Setting pressure can change the size and shape of MRI artifacts caused by adjustable shunt valves: a study of the 4 newest models. *J Neurosurg* **130**, 1–8
- van Hoof P, Persoons P (2017): Idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Tijdschr Voor Psychiatr* **59**, 780–783
- Ved R, Leach P, Patel C (2017): Surgical treatment of long-standing overt ventriculomegaly in adults (LOVA). *Acta Neurochir (Wien)* **159**, 71–79
- Wall M, Kupersmith MJ, Kiebertz KD, Corbett JJ, Feldon SE, Friedman DI, Katz DM, Keltner JL, Schron EB, McDermott MP, NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group (2014): The idiopathic intracranial hypertension treatment trial: clinical profile at baseline. *JAMA Neurol* **71**, 693–701
- Wells DL, Allen JM (2013): Ventriculoperitoneal shunt infections in adult patients. *AACN Adv Crit Care* **24**, 6–12
- Williams MA, Malm J (2016): Diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Contin Minneap Minn* **22**, 579–599
- Woerdeman PA, Cochrane DD (2014): Disruption of silicone valve housing in a Codman Hakim Precision valve with integrated Siphonguard. *J Neurosurg Pediatr* **13**, 532–535
- Wolfsegger T, Topakian R (2017): Cognitive impairment predicts worse short-term response to spinal tap test in normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci* **379**, 222–225
- Xu H (2016): New concept of the pathogenesis and therapeutic orientation of acquired communicating hydrocephalus. *Neurol Sci* **37**, 1387–1391
- Yamada S, Ishikawa M, Miyajima M, Atsuchi M, Kimura T, Kazui H, Mori E (2017): Disease duration: the key to accurate CSF tap test in iNPH. *Acta Neurol Scand* **135**, 189–196
- Yang Y, Landin-Wilhelmsen K, Zetterberg H, Oleröd G, Isgaard J, Wikkelsö C (2015): Serum IGF-1 is higher in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus than in the population. *Growth Horm IGF Res* **25**, 269–273
- Zahl SM, Egge A, Helseth E, Wester K (2011): Benign external hydrocephalus: a review, with emphasis on management. *Neurosurg Rev* **34**, 417–432
- Zemack G, Romner B (2000): Seven years of clinical experience with the programmable Codman Hakim valve: a retrospective study of 583 patients. *J Neurosurg* **92**, 941–948
- Zemack G, Romner B (2002): Adjustable valves in normal-pressure hydrocephalus: a retrospective study of 218 patients. *Neurosurgery* **51**, 1392–1400
- Zemack G, Bellner J, Siesjö P, Strömblad L-G, Romner B (2003): Clinical experience with the use of a shunt with an adjustable valve in children with hydrocephalus. *J Neurosurg* **98**, 471–476
- Zettl UK, Lehmitz R, Mix E: *Klinische Liquordiagnostik*. 2. Auflage; de Gruyter, Berlin 2005

Zhang J, Williams MA, Rigamonti D (2006): Genetics of human hydrocephalus. *J Neurol* 253, 1255–1266

Zheng J, Chen G, Xiao Q, Huang Y, Guo Y (2017): Endoscopy in the treatment of slit ventricle syndrome. *Exp Ther Med* 14, 3381–3386

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Veit Rohde, dem Klinikdirektor der Neurochirurgie der Universitätsmedizin Göttingen. Vielen Dank für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und für die vielen hilfreichen Anregungen beim Erstellen dieser Arbeit. Ich habe die gewinnbringende Zusammenarbeit, finanzielle Unterstützung zur Beschaffung der Materialien und Nutzung des Shunt-Labors zur Bearbeitung dieser Arbeit geschätzt. Durch die Bearbeitung des Dissertationsthemas konnte ich wertvolle Einblicke in die experimentelle Forschungsarbeit gewinnen.

In gleicher Weise danke ich Herrn Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Reuss für die Zweitbetreuung. Vielen Dank für die Ratschläge und Anregungen zur Umsetzung des Projekts.

Dr. med. Ingo Fiss danke ich für seine beständige Geduld, seine konstruktiven Hinweise zur inhaltlichen Umsetzung der Arbeit und für seine stets freundliche und kollegiale Art. Weiterhin vielen Dank für die Beantwortung der aufkommenden fachlichen Fragen.

Zudem gilt mein Dank der gesamten Abteilung für Neurochirurgie an der Universitätsmedizin Göttingen.