

*Aus der Klinik für Neurochirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Univ.-Prof. Dr. med. Katharina Faust*

*Analyse und Evaluation der Canadian Preoperative Prediction Rule
for Hydrocephalus bei Kindern mit Neoplasien der Fossa posterior*

*Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf*

*vorgelegt von
Charlotte Donner
2026*

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. Hendrik-Jan Mijderwijk

Zweitgutachter: PD Dr. med. Sujal Ghosh

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern.

Zusammenfassung

Der Großteil der Kinder mit einem Tumor der *fossa posterior* (ca. 70–90 %) weist bei der Diagnosestellung einen Hydrozephalus auf. Ein postoperativer Hydrozephalus nach Tumorresektion tritt in bis zu 40 % der Fälle auf. Ein adäquates Management des Hydrozephalus ist entscheidend für den Erfolg der adjuvanten Therapie. Die vorliegende Dissertation untersucht ein Prädiktionsmodell, genannt (*modified*) *Canadian Preoperative Prediction Rule for Hydrocephalus* ((m)CPPRH), welches präoperativ diejenigen Kinder identifizieren soll, die ein hohes Risiko für einen postoperativen Hydrozephalus haben. Diese Kinder profitieren wahrscheinlich von einer präoperativen Liquorableitung, da sie nachweislich das Risiko für einen postoperativen Hydrozephalus reduziert. Eine akkurate Vorhersage ist relevant für die Behandlungsstrategie, für die Kommunikation mit den Kindern und ihren Eltern und aus wissenschaftlicher Sicht. Die Dissertation zielt darauf ab, die (m)CPPRH extern zu validieren, damit sie in der klinischen Praxis genutzt werden kann. Retrospektiv wurden Kinder mit neu diagnostizierter, radiologisch gesicherter Raumforderung der *fossa posterior* analysiert, bei denen an der Universitätsklinik Düsseldorf eine Resektion erfolgte. Der Studienendpunkt war die Entwicklung eines postoperativen Hydrozephalus sechs Monate nach Diagnosestellung, definiert mit der Notwendigkeit einer Shuntanlage oder einer endoskopischen Drittventrikulostomie. Die prädiktiven Variablen der (m)CPPRH wurden untersucht. Zudem wurden das Geschlecht, die präoperative externe Ventrikeldrainage, die *frontal-occipital-horn-ratio* und einige präoperative Tumorcharakteristiken berücksichtigt. Die Modellgüte wurde anhand der Diskriminationsfähigkeit (c-Statistik) sowie der Kalibrierung beurteilt. Von 86 eingeschlossenen Kindern (mittleres Alter 87 Monate) entwickelten 10 (11,6 %) einen postoperativen Hydrozephalus. Bei der radiologischen Diagnosestellung zeigten 60 % einen Hydrozephalus und die Hälfte ein transependymales Ödem. Die häufigsten Tumordiagnosen lauteten Medulloblastom und pilozytisches Astrozytom. Sieben Prozent der Kinder wiesen zum Zeitpunkt der Diagnose intrakranielle Metastasen auf. Die externe Validierung ergab eine c-Statistik von 0,79 (95%-KI 0,69-0,90) für die CPPRH und von 0,79 (95%-KI 0,69-0,88) für die mCPPRH. Zunächst zeigte die Analyse eine schlechte Kalibrierung mit Überschätzung des Risikos. Nach Adjustierung der *pretest odds* und der Rekalibration konnte eine zufriedenstellende Kalibrierung für die Kinder mit niedrigem Risiko gezeigt werden. Die Wahrscheinlichkeit für die Kinder mit hohem Risiko wurde weiterhin überschätzt. Explorative Analysen identifizierten potenziell relevante zusätzliche Prädiktoren für zukünftige Studien. Diese Dissertation zeigt eine angemessene Diskriminationsfähigkeit und Kalibrierung der (m)CPPRH für Kinder mit niedrigem Risiko. Eine zusätzliche Validierung anhand größeren Stichproben ist erforderlich, weshalb die Anwendung der (m)CPPRH als Instrument zur Risikostratifizierung in der klinischen Praxis mit Vorsicht erfolgen sollte.

Summary

The majority of children with a tumor of the posterior fossa (ca. 70–90%) present with hydrocephalus at the time of diagnosis. Postoperative hydrocephalus after tumor resection occurs in up to 40% of cases. Adequate management of hydrocephalus is crucial for the success of adjuvant therapy. The present dissertation investigates a prediction model, termed the (*modified*) *Canadian Preoperative Prediction Rule for Hydrocephalus* ((m)CPPRH), which aims to preoperatively identify those children who are at high risk for postoperative hydrocephalus. These children may benefit from a preoperative cerebrospinal fluid diversion procedure, as it has been shown to reduce the risk of postoperative hydrocephalus. Accurate prediction is not only relevant for treatment guidance and adequate risk communication with children and their parents, but also for research purposes. The primary aim of this dissertation is to externally validate the (m)CPPRH so that it can be used in clinical practice.

Children with newly diagnosed, radiologically confirmed posterior fossa tumor who underwent tumor resection at the University Hospital Düsseldorf were retrospectively analyzed. The study outcome was the development of postoperative hydrocephalus six months after diagnosis, defined by the need for shunt placement or an endoscopic third ventriculostomy. The predictive variables of the (m)CPPRH were examined. In addition, patient sex, preoperative external ventricular drainage placement, the frontal-occipital-horn-ratio, and several preoperative tumor characteristics were evaluated. Model performance was assessed using discrimination (c-statistic) and calibration measures.

Of the 86 included children (mean age 87 months), 10 (11.6%) developed postoperative hydrocephalus. At the time of diagnosis, radiological findings showed hydrocephalus in 60% of the children and a transependymal edema in half of them. The most frequent preoperative tumor diagnoses were medulloblastoma and pilocytic astrocytoma. Seven percent of the children had intracranial metastases at the time of diagnosis. At external validation the c-statistic was 0.79 (95% CI 0.69–0.90) for the CPPRH and 0.79 (95% CI 0.69–0.88) for the mCPPRH. Initially, the analysis showed poor calibration with an overestimation of risk. After adjustment of the pretest odds and model recalibration, satisfactory calibration could be demonstrated for children at low risk, whereas the probability for children at high risk continued to be overestimated. Exploratory analyses identified potentially relevant additional predictors for updating the (m)CPPRH in future studies.

This dissertation demonstrates adequate discrimination and calibration of the (m)CPPRH for children at low risk. However, additional validation in studies with larger sample sizes is required. Therefore, the use of the (m)CPPRH as a risk stratification tool in clinical practice should be done with caution.

Abkürzungsverzeichnis – III

AUC *Area under the curve*

c-Statistik Konkordanzstatistik (concordance statistic)

ca circa

CPPRH *Canadian Preoperative Prediction Rule for Hydrocephalus*

cm Zentimeter

CT Computertomographie

eng. englisch

et al. et alii

ETV endoskopische Drittventrikulostomie / *endoscopic third ventriculostomie*

EVD externe Ventrikeldrainage

FLAIR *Fluid-Attenuated Inversion Recovery*

FOHR *frontal-occipital horn ratio*

ICP *intracranial pressure*

ml Milliliter

mm Millimeter

mCPPRH *modified Canadian Preoperative Prediction Rule for Hydrocephalus*

MRT Magnetresonanztomographie

N. Nervus

PHC postoperativer Hydrozephalus

ROC *Receiver Operating Characteristic*

TRIPOD *Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis*

z. B. zum Beispiel

95%- KI 95%-Konfidenzintervall

Genderklausel:

Die in meiner Doktorarbeit zum Thema „*Analyse und Evaluation des CPPRH Modells bei Kindern mit Neoplasien der Fossa posterior*“ verwendete männliche Form gilt immer gleichermaßen für alle Geschlechter und soll keine Benachteiligung verursachen. Dies dient der besseren Lesbarkeit.

Abbildungsverzeichnis:

Abb. 1: Schematische Zeichnung der Liquorzirkulation	4
Abb. 2: Flussdiagramm der Exklusionskriterien	23
Abb. 3: präoperative Bildgebung mit der Diagnose eines Hirntumors	26
Abb. 4: FOHR Messung	28
Abb. 5: Alter bei Tumorbildgebung	33
Abb. 6: Hydrozephalus bei Diagnosestellung.....	34
Abb. 7: Verteilung der präoperativen Diagnosen.....	35
Abb. 8: Kreisdiagramm der Tumorlokalisation	36
Abb. 9: Kalibrationsplots der ursprünglichen, nicht adjustierten Modelle der CPPRH und mCPPRH	42
Abb. 10: Kalibrationsplots für die CPPRH und mCPPRH Modell basierend auf adjustierten Vortestwahrscheinlichkeiten	43
Abb. 11: Ergebnisse nach der Rekalibration der (m)CPPRH dargestellt in Kalibrationsplots	44

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: CPPRH bei Kindern mit Tumor in der hinteren Schädelgrube	14
Tabelle 2: Die Wahrscheinlichkeit für einen Hydrozephalus sechs Monate nach Tumorresektion	15
Tabelle 3: Demographische und klinische Merkmale der Patientenkohorten mit PHC und ohne PHC	38
Tabelle 4: Risikostratifikation	45

1 Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	<i>Anatomie und Physiologie des Liquorsystems</i>	2
1.1.1	Die Liquorzirkulation.....	2
1.1.2	Monro-Kellie-Doktrin	4
1.2	<i>Hydrozephalus</i>	4
1.2.1	Definition	4
1.2.2	Hydrozephalus occlusus.....	5
1.2.3	Hydrozephalus communicans.....	6
1.2.4	Symptome und Diagnostik des Hydrozephalus	7
1.2.5	Therapie Hydrozephalus	9
1.3	<i>Tumore der hinteren Schädelgrube</i>	11
1.3.1	Die hintere Schädelgrube	11
1.3.2	Kindliche Hirntumoren	12
1.4	<i>Canadian Preoperative Prediction Rule for Hydrocephalus</i>	13
1.5	<i>Externe Validierung.....</i>	17
1.6	<i>Ziele der Arbeit</i>	18
2	Material und Methoden	21
2.1	<i>Studiendesign.....</i>	21
2.2	<i>Einschlusskriterien</i>	21
2.3	<i>Ausschlusskriterien.....</i>	22
2.4	<i>Patientenkollektiv</i>	23
2.5	<i>Definitionen.....</i>	24
2.5.1	Definition Studienendpunkt	24
2.5.2	Definition der präoperativen Variablen.....	24
2.6	<i>Statistische Analyse</i>	28
2.6.1	Deskriptive Analyse	28
2.6.2	Externe Validierung.....	30
2.7	<i>Ethikkommission</i>	32
3	Ergebnisse.....	33
3.1	<i>Beschreibung der Studienpopulation</i>	33
3.2	<i>Ergebnisse der präoperativen Variablen im Zusammenhang mit dem Auftreten eines PHC.....</i>	37
3.3	<i>Ergebnisse der externen Validierung und Modellleistung</i>	41
3.3.1	Model Performance der nicht adjustierten Modelle der CPPRH und mCPPRH.....	41
3.3.2	Model Performance der adjustierten Modelle der CPPRH und mCPPRH	42
3.3.3	Risikostratifikation.....	45
4	Diskussion.....	46
4.1	<i>Analyse der Patientencharakteristika</i>	47
4.2	<i>Analyse der externen Validierung</i>	59
4.2.1	Evaluation der Model Performance anhand der nicht adjustierten Modelle der (m)CPPRH	59
4.2.2	Evaluation der Model Performance nach Anpassung des Modells	60
4.2.3	Vergleich CPPRH und mCPPRH nach Rekalibration.....	64
4.2.4	Vergleich mit bestehenden Entwicklungs- und Validierungsstudien	64
4.3	<i>Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....</i>	65
4.4	<i>Limitationen der Dissertation.....</i>	67

5	Ausblick und Schlussfolgerung	71
6	Literatur und Quellenverzeichnis.....	73
7	Anhang.....	78
8	Danksagung	81

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit widmet sich dem Thema des Hydrozephalus bei Kindern nach Resektion eines Tumors aus der *Fossa posterior*. Grundsätzlich sind ZNS-Tumoren die häufigsten soliden Tumore im Kindesalter und stellen die zweithäufigste Tumorentität bei Kindern dar.¹

Etwa 70 bis 90 % der kindlichen Patienten und Patientinnen mit Tumoren in der hinteren Schädelgrube weisen präresektionell zum Zeitpunkt der Tumordiagnose einen Hydrozephalus unterschiedlichen Schweregrades auf.¹ Nach der Tumorresektion zeigen 10 - 40 % der betroffenen Kinder weiterhin Symptome eines Hydrozephalus.¹

Somit ergibt sich die aktuelle Forschungsfrage, welche spezifischen Kinder diesen postresektionellen Hydrozephalus entwickeln und ob man durch eine gute Risikovorhersage präventiv wirksam sein kann. Zudem stellt sich die Frage, ob es Möglichkeiten gibt, durch eine priorisierte Versorgung des Hydrozephalus vor der Tumorresektion zum Beispiel (z. B.) mittels endoskopischer Drittventrikulostomie (ETV) die Inzidenz des Hydrozephalus nach Tumorresektion zu minimieren.

Es wurde bereits ein Prädiktionsmodell entwickelt, welches eine Wahrscheinlichkeit für einen postoperativen Hydrozephalus vermuten lässt, damit Kinder mit hohem Risiko präoperativ identifiziert werden können. Dieses Modell nennt sich *Canadian preoperative prediction rule for hydrocephalus* (CPPRH) und wurde in Kanada entwickelt.²

Ziel unserer Analyse ist es, dieses Vorhersagemodell auf unsere Stichprobe anzuwenden, extern zu validieren und anzupassen. Es soll geprüft werden, ob es uns möglich ist, mithilfe von diesem Modell präoperativ vorherzusagen, welches Kind einen postoperativen Hydrozephalus entwickeln wird. Die Kinder mit hohem Risiko für einen Hydrozephalus könnten in der Zukunft präventiv vor der Tumorresektion behandelt werden.

Das CPPRH Modell soll extern validiert werden, das heißt, auf eine andere Population, an der es nicht etabliert wurde, angewendet werden, da Vorhersagemodelle typischerweise eine bessere Leistung an der Entwicklungskohorte als an einem neuen unabhängigen Datensatz zeigen.³ Daraufhin kann geschlussfolgert werden, ob die CPPRH universell in Deutschland, beziehungsweise in Westeuropa, eingesetzt werden kann.

Zudem sollen weitere Analysen verschiedener präoperativer Variablen und Patientencharakteristika unseres Datensatzes erfolgen, damit Merkmale der Kinder und spezifische Risikofaktoren für die Entwicklung eines Hydrozephalus evaluiert werden können.

1.1 Anatomie und Physiologie des Liquorsystems

Als Hirnwasser, Liquor oder Zerebrospinalflüssigkeit bezeichnet man die Flüssigkeit, die das Hirngewebe und das Rückenmark umgibt.⁴ Der Liquor wird im Plexus choroideus produziert.⁴ Die Proteinkonzentration des Liquors ist gering, der Elektrolytgehalt ähnelt dem des Blutes.⁵ Der Liquor ist eine klare Flüssigkeit im zentralen Nervensystem, die mit einer Rate von etwa 500 Milliliter (ml) pro Tag bei einem Erwachsenen im Plexus choroideus produziert wird, das entspricht circa (ca.) 20 ml/h.⁵ Der *Plexus choroideus* ist ein Geflecht, welches die Hirnventrikel auskleidet.⁴

Das Gesamtvolumen des Liquors bei einem Erwachsenen beträgt zwischen 120 und 150 ml und wird bei oben genannter Produktionsrate somit ca. alle acht Stunden ausgetauscht.⁵ Beim gesunden Neugeborenen haben die Hirnflüssigkeitsräume ein Fassungsvermögen von etwa 50 ml.⁶ Die Produktionsrate des Liquors liegt bei Neugeborenen bei etwa 25 ml/Tag.⁶ Bei älteren Kindern im Alter zwischen vier und 13 Jahren beläuft sich das Liquorvolumen auf ca. 65-150 ml.⁶ Die Produktionsrate des Liquors bei Kindern unterscheidet sich somit von der Rate der Erwachsenen. Sie ist abhängig von Lebensalter und Gewicht des Kindes und steigt mit zuvor genannten Faktoren logarithmisch.⁷

Der Liquor fungiert als Dämpfung des Gehirns gegen schnelle Bewegungen und Stöße und zum Abtransport von Substanzen aus dem Gehirn in das venöse Blut.⁸ Somit hat der Liquor auch eine reinigende Funktion für das Gehirn.⁸ Zusätzlich ist der Liquor unter anderem für die Temperaturregulation zuständig.⁸

Das Gehirn und das Rückenmark werden von Hirnhäuten (*Meningen*) ausgekleidet. Man unterscheidet eine weiche Hirnhaut (*Leptomeninx*) und eine harte Hirnhaut (*Pachymeninx*). Die *Pachymeninx* wird von der Dura mater gebildet und die *Leptomeninx* besteht aus der Arachnoidea mater und der Pia mater.⁹ Die Pia mater liegt direkt dem Hirngewebe auf. Zwischen Pia mater und Arachnoidea mater befindet sich der Subarachnoidalraum, in dem sich unter anderem Liquor befindet. Die Dura mater grenzt an die Arachnoidea mater.⁹

Grundsätzlich wird zwischen einem inneren und einem äußeren Liquorraum unterschieden.⁹ Der innere Liquorraum wird durch die Hirnventrikel, den *Aquaeductus mesencephali* und den Canalis centralis gebildet und der äußere Liquorraum besteht aus dem Subarachnoidalraum und den Zisternen als Aussackungen des Subarachnoidalraumes.⁹

1.1.1 Die Liquorzirkulation

Es existiert ein klassisches System der Liquorzirkulation. Nach der Bildung des Liquors in den inneren Liquorräumen fließt er zunächst von den Seitenventrikeln durch das *Foramen*

interventriculare Monroi in den dritten Ventrikel und von dort aus über den *Aquaeductus mesencephali (sylvii)* in den vierten Ventrikel.¹⁰ Von dem vierten Ventrikel fließt er durch folgende Öffnungen, die unpaare *Apertura mediana ventriculi quarti (Foramen Magendie)* und die zwei paarigen *Apertura lateralis ventriculi quarti (Foramina Luschkae)* in den Subarachnoidalraum und die Zisternen.¹⁰

Dies stellt die Verbindung der inneren und äußeren Liquorräume dar. Der Liquor, der von den Hirnventrikeln in den Subarachnoidalraum fließt, wird von einem Druckgradienten getrieben und unter anderem auch *Bulk-Flow* genannt.⁵ Der Transport in den Subarachnoidalraum geschieht durch vaskuläre Pulsation, die eine ungerichtete Durchmischung bewirkt.⁵ Die vaskuläre Pulsation wird durch kardiale und respiratorische Kräfte getrieben.¹⁰ Zudem erfolgte eine Unterstützung des Flusses durch den Zilienschlag der Ependymzellen der Ventrikelwand.⁵ Das venöse System wird durch die Hirnsinus gebildet.⁹ Die Arachnoidalzotten sorgen für die Absorption des Liquors vom äußeren Liquorraum in die venösen Sinus.¹⁰

Zusätzlich erfolgt die Liquorresorption über meningeale Lymphgefäße, die *Lamina cribrosa* und perineurale Scheiden.¹⁰

Letztendlich ist festzuhalten, dass die beschriebene Physiologie der Hirnwasserproduktion und vor allem der Absorption noch nicht vollständig geklärt ist und noch immer einen Bestandteil wissenschaftlicher Diskussionen darstellt.⁵

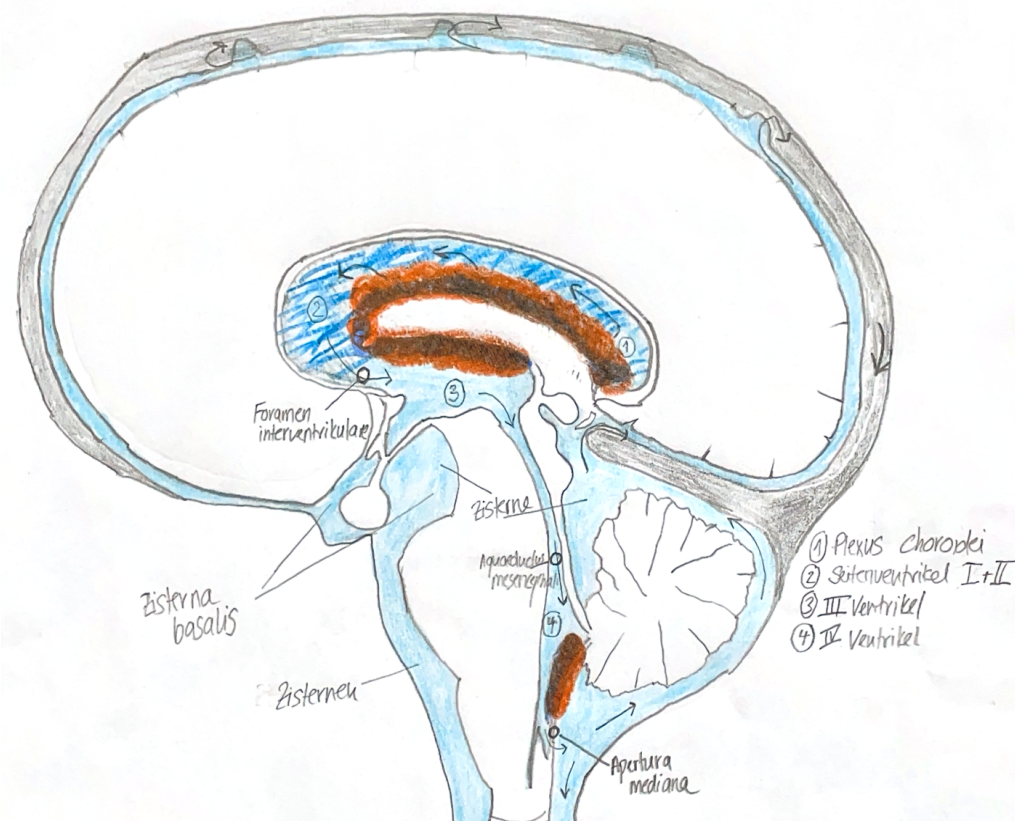


Abb. 1: Schematische Zeichnung der Liquorzirkulation

modifiziert nach Wildemann et. al., 2006.¹¹ Die Liquorproduktion findet in den Plexus choroidei (1, orange) der Seitenventrikel (2) statt. Der Liquor fließt von dort über das Foramen interventrikuläre in den 3. Ventrikel (3) und von dort über den Aqueductus mesencephali in den vierten Ventrikel. Von dort aus fließt er über die Apertura mediana und Apertura lateralis in den Subarachnoidalraum und in die Zisternen.

1.1.2 Monro-Kellie-Doktrin

Die Monro-Kellie-Doktrin beschreibt, dass das intrakranielle Gesamtvolumen immerzu eine Summation aus dem Volumen des Gehirns, dem Volumen des Blutes und dem Volumen des Liquors darstellt.⁵ Das intrakranielle Gesamtvolumen soll dabei konstant bleiben.⁵ Historisch wurde dieses Prinzip vor mehr als zwei Jahrhunderten zuerst von Alexander Monro formuliert, indem er physikalische Prinzipien auf das Gehirn und das Liquorsystem anwandte.¹² Später wurden seine Experimente durch George Kellie unterstützt.¹²

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass eine Volumenänderung von einem der oben genannten Faktoren immer die anderen Volumina komplementär beeinflussen wird.⁵

Sollte z. B. das Volumen des Liquors zunehmen, muss zur Konstanthaltung des intrakraniellen Gesamtvolumens und des intrakraniellen Drucks entweder das Blutvolumen oder das Hirnvolumen abnehmen.

Dies hat weitreichende klinische Implikationen, insbesondere bei Zuständen des Hydrozephalus.¹² Das Verständnis dieser Doktrin ist entscheidend für die Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, die den intrakraniellen Druck beeinflussen und verdeutlicht die komplexen Wechselwirkungen zwischen den intrakraniellen Komponenten.¹²

1.2 Hydrozephalus

1.2.1 Definition

Die Definition des Begriffs Hydrozephalus ist komplex.¹³ Hippokrates formte schon 400 v. Chr. den Begriff des Hydrozephalus in der antiken Geschichte.⁵ Er formulierte als Erster systematisch die Darstellung der Erkrankung und die zugehörigen klinischen Anzeichen.⁵

Hydrozephalus bedeutet umgangssprachlich „Wasserkopf“. ¹⁴ Ursprünglich stammt das Wort Hydrozephalus aus dem Griechischen. ¹⁵ Es wurde aus den zwei Wörtern „hydro“, was Wasser bedeutet, und „cephalus“, was mit Kopf übersetzt wird, gebildet. ¹⁵

Rekate et al. beschreiben, dass bislang eine aktuelle, einheitliche Definition des Hydrozephalus fehlt und man sich auf eine Arbeitshypothese einigen sollte, um dem Fortschritt der Wissenschaft nicht im Weg zu stehen. ¹³

Dies verdeutlicht die Komplexität des Begriffs und der pathophysiologischen Situation im Hintergrund. ¹³

Die Arbeitsgruppe von Rekate et al. schlägt vor, den Hydrozephalus wie folgt zu definieren. Normalerweise erfolgt der Weg des Liquors vom Produktionsort in den Ventrikeln zum Absorptionsort in die Zirkulation. Wird dieser Weg behindert, kommt es zu einem Hydrozephalus.¹³

Zusätzlich benennt die Definition des Hydrozephalus, die von Shizuo Oi beschrieben wird, einen nicht physiologischen Zustand und grenzt ihn somit von einer alleinstehenden Erkrankung ab.¹⁶ Die Grundlage des gestörten Zustandes ist die gestörte Liquorzirkulation.¹⁶ Die Ursachen dafür können unterschiedlich sein.¹⁶

Durch ein Ungleichgewicht zwischen der Liquorproduktion und dem Liquorabfluss kann sich ein Hydrozephalus entwickeln.¹⁷

Im Endeffekt wird der Hydrozephalus in verschiedene Kategorien eingeteilt, da von einem Zustand und keiner definierten Krankheit an sich ausgegangen wird.¹⁶

Die Kategorisierung kann nach der Entstehungsursache, nach dem zeitlichem Verlauf der Erkrankung, nach dem Entstehungszeitpunkt, nach dem basierendem krankhaftem Prozess oder in Abhängigkeit der vorliegenden Verhältnisse des Hirndrucks erfolgen.¹⁸

Die grobe Einteilung erfolgt im allgemeinen wissenschaftlichen Konsens meistens zwischen Hydrozephalus *communicans* und *non-communicans*.¹⁸

Walter E. Dandy prägte diese Einteilung aufgrund seiner Forschung in den Jahren 1913-1919.¹⁹ Der Hydrozephalus *non-communicans* zeichnet sich dadurch aus, dass der Liquorabfluss mechanisch behindert ist. Dazu gehört z. B. der Hydrozephalus *occlusus*.¹⁸

Als Hydrozephalus *communicans* bezeichnet man eine Erweiterung der Liquorräume, die dadurch entsteht, dass die Resorption des Liquors nicht mehr gewährleistet werden kann.⁷ Hierbei besteht kein Abflusshindernis.⁷

Unter diese Kategorie fallen der Hydrozephalus *malresorptivus* und meistens auch die Subkategorie des Hydrozephalus *hypersecretorius*.⁷

1.2.2 Hydrozephalus occlusus

Der obstruktive Hydrozephalus entsteht durch eine Abflussbehinderung des Liquors.¹⁸ Dies kann z. B. infolge eines Tumors oder auch durch Fehlbildungen entstehen.¹⁸

Ein Beispiel für eine angeborene Fehlbildung, die mit einer gestörten Liquorpassage einhergeht, ist eine Arnold-Chiari-Typ-2-Malformation.¹⁸ Bei dieser Erkrankung führt eine verkleinerte hintere Schädelgrube dazu, dass die Kleinhirntonsillen, Teile des Hirnstamms, Teile der *Medulla oblongata* und Teile des vierten Ventrikels nach kaudal verlagert werden. Dadurch ist der Liquorabfluss mechanisch behindert und es entsteht ein Hydrozephalus.¹⁸

Eine Blockade des *Bulk-Flows*, z. B. durch eine Raumforderung, kann auf diesem Wege zu einer Erweiterung der inneren Liquorräume führen.⁵ Der Liquor cerebrospinalis kann nicht mehr von den inneren Hirnventrikeln in den Subarachnoidalraum abfließen.⁵ Somit sind die inneren Liquorräume betroffen.

Zudem können Adhäsionen oder Blutungen mechanischen Einfluss auf die Liquorresorption haben.⁵

1.2.3 Hydrozephalus *communicans*

Der Hydrozephalus *communicans* beschreibt eine Form des Hydrozephalus, bei der keine mechanische Obstruktion des Liquorflusses im Ventrikelsystem vorliegt.⁷ Der Liquor kann frei durch das Ventrikelsystem fließen und erreicht somit auch den dritten und vierten Ventrikel, jedoch besteht eine Störung entweder in der Resorption oder in der Produktion des Liquor cerebrospinalis.^{18 20} Zu dieser kommunizierenden Form des Hydrozephalus gehören sowohl der Hydrozephalus *malresorptivus* als auch die Subkategorie des *Hydrozephalus hypersekretorius*.^{7 18}

Hydrozephalus *malresorptivus*

Bei einem Hydrozephalus *malresorptivus* wird der Liquor physiologisch in den Ventrikeln gebildet, jedoch gibt es Fehler in der Resorption in den subarachnoidalen Raum. Ein Ungleichgewicht zwischen Produktion und Resorption des Liquors kann somit zur Entwicklung eines Hydrozephalus führen und den intrakraniellen Druck (ICP) erhöhen.⁵ Der ICP gilt als erhöht, wenn eine Druckmessung über dem Normalniveau, das bedeutet bei pädiatrischen Patienten über 15 cm Wassersäule, dokumentiert wird.²¹ Bei Säuglingen besteht bereits bei einem ICP von 4 - 5 cm Wassersäule ein erhöhter Hirndruck.²¹

Bei einem Hydrozephalus *malresorptivus* besteht eine Behinderung der Resorption des Liquors, unter anderem über die Arachnoidalzotten, z. B. aufgrund von Verklebungen durch entzündliche Prozesse des zentralen Nervensystems.²² Ein Beispiel hierfür ist der Zustand nach Meningitis.¹⁸ Sollte es zu einer Einblutung in die Ventrikel gekommen sein, können die Pacchionischen Granulationen ihre Aufgabe der Resorption des Liquors eventuell nicht mehr erfüllen. Demzufolge entsteht ein *malresorptiver* Hydrozephalus.¹⁸

Da die grundsätzliche Liquorproduktion und die entsprechend entstehende Menge an Liquor gleichbleibt, erfolgt durch den gestörten Abfluss ein Aufstau.¹⁸

Hydrozephalus hypersecretorius

Die Erweiterung der Liquorräume bei einem Hydrozephalus *hypersecretorius* erfolgt aufgrund einer Zunahme der Liquorproduktion, häufig durch Tumore des Plexus choroideus, z. B. durch ein Plexuspapillom.⁷ Das erhöhte Liquorvolumen führt zu einer Erweiterung der Ventrikel und einem Anstieg des intrakraniellen Drucks, obwohl keine Blockade im Liquorfluss vorliegt.²⁰ Diese Form des Hydrozephalus ist selten.⁷

Eine Sonderform stellt der *Hydrozephalus e vacuo* dar. Bei einer Hirnatrophie, welche angeboren oder erworben sein kann, wird der neu entstehende Raum, bedingt durch den Untergang des Hirngewebes, durch eine Erweiterung der Liquorräume aufgefüllt. Hierbei entsteht kein erhöhter Hirndruck.²¹

Weiterhin zu erwähnen ist der posthämorrhagische Hydrozephalus, der nach einer Hirnblutung in der Neugeborenenperiode entstehen kann.¹⁸ Besonders frühgeborene Neonaten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm, tragen ein Risiko, eine postpartale Hirnblutung zu erleiden.¹⁸

Weitere Formen des Hydrozephalus

Eine weitere Form des Hydrozephalus ist der Normaldruckhydrozephalus, welcher sich vor allem im höheren Lebensalter manifestiert. Widersprüchlicherweise existieren bei diesem Hydrozephalus auch Zeiträume des erhöhten Hirndrucks.¹⁸ Grundsätzlich liegt der intrakranielle Druck jedoch im Normbereich.²³ Der Normaldruckhydrozephalus fällt hauptsächlich durch Gedächtnisstörungen, Gangstörungen und spontanem, ungewolltem Urinverlust auf.²³ Die Pathophysiologie des Normaldruckhydrozephalus ist aktuell noch nicht vollständig geklärt.²⁴ Ursächlich scheint ein Zusammenspiel von verschiedenen Faktoren, wie z. B. Inflammation, gestörtem Metabolismus, Minderperfusion mit folgender Hypoxie und einer Störung der Blut-Hirn-Schranke zu sein.²⁴

1.2.4 Symptome und Diagnostik des Hydrozephalus

Zunächst ist es wichtig festzuhalten, dass sich die Anatomie des Gehirns bei Erwachsenen anders darstellt als die des Kindes. Bei der Geburt eines Kindes existieren sechs Fontanellen, das heißt offene Schädelnähte, die noch nicht verknöchert sind.²⁵ Gemittelt kann man konstatieren, dass sich die vordere Fontanelle mit etwa 14 Monaten schließt.²⁵

Es gibt verschiedene Ursachen, warum sich der Verschluss der Fontanelle verzögern könnte oder weshalb vor allem die vordere Fontanelle vorgewölbt sein kann.²⁵ Beispiele hierfür sind die Achondroplasie, die Rachitis, eine Trisomie 21, die Hypothyreose und der erhöhte

intrakranielle Druck.²⁵ Dementsprechend kann man die vorgewölbte Fontanelle bei erhöhtem Hirndruck, z. B. durch einen Tumor, als Symptom des Hydrozephalus definieren. Ebenso kann eine übermäßige und schnelle Kopfumfangszunahme ein Symptom des Hydrozephalus sein.²⁶ Objektiv messbar wird diese übermäßige Umfangszunahme durch eine Analyse der Perzentilenkurven.²¹ Entweder liegt ein Perzentilensprung des Kopfumfanges vor oder es besteht ein *Makrozephalus*. Das definiert sich mit einem Kopfumfang oberhalb der 97. Perzentile.²¹ Zudem kann ein erhöhter Hirndruck durch eine prominente Venenzeichnung am Kopf der Kinder sichtbar werden.²¹

Die Geschwindigkeit des Auftretens des Hydrozephalus hängt von der Ursache ab.⁷ Auch das Alter des Kindes beeinflusst die Symptomatik. Säuglinge und Kleinkinder fallen neben der Kopfumfangszunahme mit Irritabilität und Lethargie auf, zudem können sie ein erhöhtes Schlafbedürfnis zeigen.⁷

Weiterhin können sie eine vertikale Blickparese, auch Sonnenuntergangsphänomen genannt, zeigen.²¹ Hierbei bewegen sich die Augäpfel nach unten und Pupille und Iris werden von den unteren Augenlidern verdeckt.²¹ Wenn die Fontanellen geschlossen sind, fallen vor allem die Kleinkinder mit eher wenig spezifischer Symptomatik auf.^{7 21}

Kinder und Jugendliche präsentieren sich mit z. B. morgendlichem Erbrechen bei Nüchternheit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Veränderungen der Persönlichkeit, Störungen der Konzentration, Problemen in der Schule und auffälligen, ungewöhnlichen Verhaltensweisen.⁷ Eine Schädigung der Hirnnerven des *N. abducens* oder des *N. opticus* kann sich ebenfalls als Symptom des Hydrozephalus manifestieren.²¹

Bei noch offenen Fontanellen ist es möglich, eine Sonographie des Gehirns und der Liquorräume vorzunehmen.²¹ Diese Kinder befinden sich dementsprechend in der Regel im Säuglingsalter. Sowohl die Seitenventrikel als auch der dritte Ventrikel können beurteilt werden.⁷ Da eine Sonographie untersucherabhängig und nicht vollständig objektivierbar ist, wird sie häufig durch eine Magnetresonanztomographie (MRT) vervollständigt.⁷ Die Methode der Sonographie zur Diagnostik ist am wenigsten invasiv, aber auch nur bis zu einem Alter von etwa 18 Monaten möglich. Das Mittel der Wahl bei älteren Kindern mit geschlossener Fontanelle ist die MRT.⁷ Die MRT verursacht eine geringe Strahlenbelastung und durch verschiedene Sequenzen und Techniken können verschiedene und genaue Bilder produziert werden.²⁷

Die Lokalisation, die Größe und die beteiligten Strukturen können mittels einer MRT dargestellt werden.⁷ Zudem erfolgt zur Entlastung des Hydrozephalus meist ein neurochirurgischer Eingriff, dessen Planung auf Grundlage der Bilder der MRT basiert.⁷

Als weiteres diagnostisches Mittel steht die Computertomographie (CT) zur Verfügung. Diese Form der Diagnostik ist leicht zugänglich und meistens verfügbar. Zudem zeichnet sich die Methode durch ihre Schnelligkeit in Notfallsituationen aus.²⁸ Auf diese Art der Untersuchung sollte jedoch trotzdem nur in Ausnahmefällen zurückgegriffen werden, da sie eine hohe Strahlenbelastung bedeutet.⁷ Der Sonderfall bei Kindern wird dadurch begründet, dass sie noch hämatopoetisch aktives Knochenmark im Schädelknochen besitzen.⁷ Die Strahlenbelastung der CT kann zu einem erhöhten Lebenszeitrisiko für maligne Erkrankungen beitragen.²⁸ Zudem ist die Aussagekraft der CT deutlich geringer als die der MRT. Eine CT sollte nur dann zum Einsatz kommen, wenn es keine andere Möglichkeit gibt.⁷ Um die Strahlenbelastung zu reduzieren wurden von Udayasankar et al. *low-dose* Computertomographien untersucht, welche zwar möglich sind, jedoch nur eine reduzierte Bildqualität bieten.²⁸

1.2.5 Therapie Hydrozephalus

Zur Therapie des Hydrozephalus existieren verschiedene Herangehensweisen. Man kann zwischen einer definitiven und einer temporären Versorgung unterscheiden.¹⁸ Zudem besteht auch die Möglichkeit, die Liquorproduktion zu reduzieren.¹⁸

Zu den temporären Ableitungen gehören die extraventrikuläre Drainage (EVD), das Ommaya- oder das Rickham-Reservoir.¹⁸

Bei akutem Hirndruck wird notfallmäßig häufig eine temporäre Ableitung mit EVD gewählt.¹⁸ Bei diesem Verfahren wird der Liquor abgeleitet, nachdem über eine Bohrlochtrepation der Weg zum Ort des Liquoraufstaus präpariert wurde.¹⁸ Diese Trepanation erfolgt entweder von einem ventralen Zugang oder bei Säuglingen und Neugeborenen über eine der seitlichen Fontanellen. Der eingesetzte Katheter, der für den Liquorabfluss sorgt, sollte im Vorderhorn des Seitenventrikels liegen und im Verlauf mit einem System verbunden werden, welches für einen Liquorabfluss sorgen kann.¹⁸

Eine solche Hydrozephalus Versorgung kann man einige Tage nutzen, jedoch sollte man stets das Risiko der Infektion durch Fremdmaterial beachten.^{18 29}

Zusätzlich kann die EVD mit einer weiteren Komplikation verbunden sein. Eine EVD-Versorgung kann die Bildung intrakranieller Hämatome verursachen, die eine chirurgische Evakuierung erforderlich machen können.²⁹

Mithilfe der EVD kann zum einen im Verlauf immer wieder überflüssiger Liquor abgelassen werden und zum anderen kann mithilfe der EVD der intrakranielle Druck gemessen werden.³⁰ Sollte das Ziel eine intermittierende Versorgung über mehrere Wochen, aber keine definitive Versorgung sein, kann man das Ommaya-Reservoir oder das Rickham-Reservoir nutzen.¹⁸ Bei

diesen beiden Optionen wird chirurgisch ein Katheter intraventrikulär angelegt.¹⁸ Dieser wird mit einem Reservoir verbunden, das immer wieder transkutan punktiert werden kann, um Liquor zu entnehmen.¹⁸

Zu den definitiven Therapieverfahren des Hydrozephalus gehören unter anderem die Shunt Versorgung und die ETV.¹⁸

Die Shunt Versorgung erfolgt am häufigsten als Ventrikulo-Peritonealer Shunt (VP-Shunt).¹⁸ Das bedeutet, es wird eine Verbindung mittels Katheter zwischen den Liquorräumen und dem Peritoneum geschaffen und der Liquor wird in die Bauchhöhle abgeleitet.¹⁸ Diese Form der Ableitung wird meistens gewählt.¹⁸

Der operative Zugang für die Katheteranlage erfolgt entweder frontal oder parietooccipital und es erfolgt eine subkutane Tunnelung des Katheters bis in die Peritonealhöhle, wo der überflüssige Liquor resorbiert werden kann.⁵ Zudem existiert ein Ventil, über welches unter anderem Druckmessungen und Druckregulationen vorgenommen werden können. Zudem dient das Ventil der Flussregulation.¹⁸ Sollte im Verlauf der ICP des Patienten durch vermehrte Liquorsammlung erneut ansteigen, kann z. B. über das Ventil Liquorabfluss erwirkt werden.¹⁸

Die Systeme unterscheiden sich meist durch verschiedene Ventile mit diversen Funktionen.¹⁸ Sollte eine Ableitung in die Peritonealhöhle, z. B. aufgrund von Verklebungen im Bauchraum, nicht möglich sein, stellt der ventrikulo-atriale Shunt eine weitere Möglichkeit dar.¹⁸

Hier wird der Liquor in den rechten Vorhof abgeleitet.¹⁸ Dieser wird jedoch seltener verwendet, denn es besteht das Risiko einer schwer verlaufenden Sepsis durch einliegendes Fremdmaterial am Herzen.²¹

Weitere grundsätzliche Komplikationen bei einliegenden Shuntsystemen können die Obstruktion, Diskonnektion oder Dislokation darstellen.²¹

Selten eingesetzt, aber auch möglich, sind Shuntsysteme, deren Ableitung in den lumbalen Wirbelkanal, in die Pleura, in den *Sinus sagitalis superior*, in die Gallenblase, in den Subgalealraum oder über die ableitenden Harnwege erfolgt.¹⁸

Die ETV ist ein weiteres definitives Verfahren zur Liquorableitung. Hierbei wird über einen frontalen Zugang per Bohrlochtrepantation ein Endoskop über die Seitenventrikel durch das *Foramen interventriculare* in den dritten Ventrikel geführt.⁵ Oberhalb der *Arteria basilaris* wird der Boden des dritten Ventrikels eröffnet und somit ein zusätzlicher Abfluss, neben dem physiologischen Abfluss über den *Aqueductus mesencephali*, in den vierten Ventrikel gewährleistet.⁵ Voraussetzung für diese Therapieoption ist eine funktionierende Liquorresorption des äußeren Liquorsystems.¹⁸

Die ETV erhielt zunächst viel Zuspruch, da eine Überdrainage des Liquors verhindert werden kann und die Prozedur schneller durchzuführen ist als eine Shuntanlage.¹ Zusätzlich konnte

gezeigt werden, dass eine ETV Anlage die Wahrscheinlichkeit für einen postoperativen Hydrozephalus (PHC) reduzieren konnte.¹ Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die ETV mit schweren Komplikationen wie einer Blutung, aufgrund der Nähe des Operationsgebietes zu Gefäßen im interpedunkulären Zisternenbereich einhergehen kann.³¹ Auch eine ETV birgt das Risiko einer Infektion, es kann zu einer Meningitis oder zu einer Ventrikulitis kommen.³⁰

Außerdem können neurologische Komplikationen durch eine Verletzung des Fornix entstehen, da dieser nah an dem *Foramen Monroi* liegt, welches bei einer ETV passiert wird.³¹ Der Thalamus kann bei der ETV auch direkt verletzt werden.³¹ Zudem umfassen die Komplikationen auch Liquorleckage, Diabetes insipidus sowie Krampfanfälle. Die Gesamtmortalitätsrate bei ETV wird zwischen 0,28-1,28 % beschrieben.³¹

Grundsätzlich kann man festhalten, dass die präoperative ETV viel diskutiert wird, jedoch aufgrund der Komplikationen, auch wenn sie meist als gering beschrieben werden, nicht routinemäßig erfolgen sollte.³²

Nichtsdestotrotz wird die postoperative ETV, wenn bereits ein Hydrozephalus nach Tumorresektion entwickelt worden ist, als bevorzugte Behandlung in einigen Zentren genutzt.¹ Sie wird vor allem dann genutzt, wenn es nicht möglich ist, eine EVD zu entfernen.³¹

Die konservative, medikamentöse Therapie ist eine weitere Möglichkeit der Hydrozephalus Versorgung, jedoch nimmt sie einen geringen Stellenwert ein, da sie langfristig keinen guten Endpunkt zeigen kann.⁵ Man verwendet das Medikament Acetazolamid zur Verringerung der Kammerwasserproduktion und führt mehrfach Lumbalpunktionen zum Ablass von Liquor durch. Dementsprechend ergibt sich lediglich ein kurzer Effekt.⁵

1.3 Tumore der hinteren Schädelgrube

1.3.1 Die hintere Schädelgrube

Bei dem Kopfskelett unterscheidet man grundsätzlich zwischen dem Neurocranium und dem Splanchnocranium, welches sich aus Gesichtsschädel und Eingeweideschädel zusammensetzt.⁹ Zu dem Neurocranium gehören die Schädelbasis und das Schädeldach. Die Schädelbasis wird durch die vordere (*fossa cranii anterior*), die mittlere (*fossa cranii media*) und die hintere Schädelgrube (*fossa cranii posterior*) gebildet.⁹ Die *fossa cranii posterior* wird durch das Os occipitale und das Os temporale gebildet. Über das *Foramen magnum* besteht eine Verbindung zum Wirbelkanal.⁹

1.3.2 Kindliche Hirntumoren

Grundsätzlich kann man sagen, dass Krebs im Kindes- und Jugendalter nur einen geringen Prozentsatz aller Krebserkrankungen, sowohl in Deutschland, als auch weltweit ausmacht.³³ Dennoch wird eine solche Krebserkrankung als häufigste krankheitsbedingte Todesursache bei Kindern gelistet.³³

Die häufigste Krebserkrankung im Kindesalter stellen die Leukämien mit knapp 30 % dar. Dicht darauf folgen die ZNS-Tumoren mit circa 25 % aller onkologischen Erkrankungen.³³ Von diesen ZNS-Tumoren befindet sich ein Großteil in der *posterioren Fossa*.³⁴ Zu den häufigsten Tumorarten gehören Medulloblastome, pilozytische Astrozytome, Ependymome, diffuse Mittelliniengliome und atypisch teratoid-rhabdoide Tumoren.³⁴ Die Astrozytome bilden mit 45 % den größten Anteil der ZNS-Tumore bei Kindern in Deutschland.³³

Weltweit bilden die Medulloblastome den größten Anteil und darauf folgen an zweiter Stelle die Astrozytome.³⁴ Aufgrund der Lokalisation der Tumore in der hinteren Schädelgrube ist es möglich, dass sie den physiologischen Abfluss des Liquors über die Ventrikel mechanisch behindern und somit einen Hydrozephalus occlusus inklusive erhöhtem intrakraniellen Druck verursachen.²¹

Klassische Symptome der Tumore der *fossa posterior* und Zeichen eines erhöhten Hirndrucks sind initial Kopfschmerzen, Erbrechen, Nüchternerebrechen, Nackensteife, Stauungspapille, Bradykardie oder Wesensveränderungen.²¹ Im Verlauf können sich wachsende Bewusstseinsstörung und Funktionsstörungen des kaudalen Hirnstamms bis zu zentralen Atmungs- und Kreislaufregulationsstörungen zeigen.^{5 35}

Tumore des *Vermis cerebelli* und des vierten Ventrikels fallen gehäuft durch Hirndrucksymptomatik auf,³⁵ welche wie soeben beschrieben unter anderem durch ein mechanisches Abflusshindernis des Liquors entstehen kann. Der Hirndruck kann sich bei dieser Lokalisation zusätzlich durch rumpf- und gangbetonte Ataxie, Nystagmus, Schiefhals oder Störungen des kaudalen Hirnstamms zeigen.³⁵ Im Gegensatz dazu werden Tumore des kaudalen Hirnstamms unter anderem durch Hirnnervenparesen, seitengekreuzte Ausfälle langer Bahnen und ataktische Symptome symptomatisch. Meistens zeigen sich hier die Hirndruckzeichen erst im späteren Verlauf.³⁵

Typischerweise zeigt sich bei Tumoren der Kleinhirnhemisphäre eine betonte Ataxie mit Dysmetrie, Dysdiadochokinese und Intentionstremor in den Extremitäten. Hinzu kommen eine ipsilaterale Hypotonie, skandierende Sprache und Nystagmus.³⁵ Ein erhöhter intrakranieller Druck ist in den Anfangsphasen meist noch nicht zu beobachten.³⁵

Die erste Wahl bezüglich der Diagnostik ist die kraniale MRT mit intravenöser Kontrastmittelapplikation. Ergänzt werden könnte diese Diagnostik mittels MR-Angiographie, MR-Spektroskopie oder MR-Diffusion. Bei vorliegenden Kontraindikationen für eine MR-Untersuchung kann auf eine kraniale Computertomographie zurückgegriffen werden.³⁵

Die Therapie der ZNS-Tumoren erfolgt als Kombination aus einer Therapie des Hydrozephalus, der neurochirurgischen Interventionen mittels Resektion, der Shuntversorgung und patientenzentrierter Therapie auf molekulargenetischer Ebene.²¹

In Deutschland folgt die Therapie der Krebserkrankungen einem hochstandardisierten Ansatz.³³ Über 90 % der Patienten werden nach universellen Behandlungsplänen oder in Therapiestudien therapiert.³³ Die Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie entwickelt diese Protokolle und sie unterliegen ständiger Überarbeitung und Aktualisierung.³³ Die Therapiepläne können individuell für das jeweilige Kind angepasst werden.³³

1.4 Canadian Preoperative Prediction Rule for Hydrocephalus

Im klinischen Alltag müssen anhand von zu dem Zeitpunkt vorhandenen Fakten und Informationen stets Entscheidungen getroffen werden. Diese Entscheidungen erfolgen häufig auf Grundlage der Intuition des Arztes, im Gespräch mit den Eltern des Patienten oder mit dem Patienten selbst und basierend auf aktuellen wissenschaftlichen Studien und Erkenntnissen.³⁶ Ein Teil der Wissenschaft sind Vorhersagemodelle, welche basierend auf individuellen Patientenfaktoren ein Risiko vermuten lassen.³⁶ Langfristig könnte dies zu einer vermehrt individualisierten Risikoabschätzung für das Outcome des Patienten führen.³⁶

Eines dieser wissenschaftlichen Vorhersagemodelle ist die CPPRH.

Die CPPRH ist ein System zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit eines postoperativen Hydrozephalus bei Kindern nach Tumorresektion.¹ Es klassifiziert die Kinder in Subgruppen mit hohem Risiko und mit niedrigem Risiko.¹

Das Modell der CPPRH wurde im Jahr 2009 von der Arbeitsgruppe um J. Riva-Cambrin in Toronto, Kanada, an einer Entwicklungskohorte von 343 Kindern entwickelt und wird in Tabelle 1 illustriert.²

Es handelt sich um ein multivariates Modell, welches fünf verschiedene Variablen berücksichtigt und im Endeffekt präoperativ eine Wahrscheinlichkeit vorgibt, dass ein Hydrozephalus nach Tumorresektion besteht.² Der maximal erreichbare Punktwert beträgt zehn, ab einem Punktwert von fünf wird von einem hohen Risiko ausgegangen.²

Zur besseren Risikostratifizierung werden die Scores in folgende vier Gruppen unterteilt 0–2 Punkte, 3 Punkte, 4 Punkte sowie 5–10 Punkte.² In der abschließenden Auswertung erfolgte

eine Einteilung in 2 Gruppen, nämlich Kinder mit niedrigem Risiko (0-4 Punkte) und Kinder mit hohem Risiko (5-10 Punkte).²

Zu den Variablen, die das Risiko klassifizieren, gehören ein Alter unter zwei Jahren, eine Stauungspapille, der Schweregrad des Hydrozephalus, das Vorhandensein von Metastasen und die Tumorentität.

Der Tabelle 1 ist zu entnehmen, welchen Score man für die jeweilige Variable erhält. Die Summe der Punkte korreliert mit einer Wahrscheinlichkeit für einen PHC innerhalb von sechs Monate nach Resektion des Tumors.² Die Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten werden anhand der passenden Punktzahl beziffert und sie sind in der Tabelle 2 dargestellt.

Prädiktor	Punktzahl
Alter < 2 Jahre	3
Vorhandensein von Papillenödem	1
Mäßiger oder schwerer Hydrozephalus	2
Hirnmetastasen	3
Präoperativ geschätzte Tumordiagnose:	
- Medulloblastom	1
- Ependymom	1
- Dorsal exophytisches Hirnstammgliom	1
Insgesamt mögliche Punktzahl	10

Tabelle 1: CPPRH bei Kindern mit Tumor in der hinteren Schädelgrube

Die CPPRH für Kinder mit einem Tumor der hinteren Schädelgrube modifiziert nach Riva-Cambrin et.al., Predicting postresection hydrocephalus in pediatric patients with posterior fossa tumors.² Die linke Spalte zeigt die Prädiktoren/Variablen des Scores und in der rechten Spalte befindet sich die dazugehörige Punktzahl. Für den Gesamtscore nach CPPRH werden die Punktzahlen addiert.

CPPRH-Score	Wahrscheinlichkeit eines Hydrozephalus (6 Monate nach Resektion)
0	0,071
1	0,118
2	0,191
3	0,293
4	0,422
5	0,562
6	0,693
7	0,799
8	0,875
9	0,925
10	0,956

Tabelle 2: Die Wahrscheinlichkeit für einen Hydrozephalus sechs Monate nach Tumorresektion

Grundlage bildet die CPPRH. Modifiziert nach Riva-Cambrin et.al., *Predicting postresection hydrocephalus in pediatric patients with posterior fossa tumors* ² Die linke Spalte zeigt die Punktzahl nach CPPRH Score und in der rechten Spalte befindet sich die zugehörige Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des PHC.

Bei einem hohen Score nach der CPPRH ergibt sich eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass sich in den ersten sechs Monaten nach der Tumorresektion ein Hydrozephalus manifestiert (Tabelle 2).² In der Studie von Riva-Cambrin et al. zeigten die dichotomisierte Risikogruppen aus Toronto Wahrscheinlichkeiten von 0,245 für die Niedrigrisikogruppe (0–4) und 0,734 für die Hochrisikogruppe (5–10).²

Für die Validierungskohorte aus Vancouver wurden nach Dichotomisierung der Risikogruppen Werte von 0,167 (Niedrigrisikogruppe mit Score 0–4) und 0,417 (Hochrisikogruppe mit Score 5–10) berichtet.² Die Arbeitsgruppe von Foreman et al. berichtet im Kollektiv der *modified canadian preoperative prediction rule for hydrocephalus* ((m)CPPRH) aus Alabama die Wahrscheinlichkeit für einen Hydrozephalus von 0,16 für die Niedrigrisikogruppe und von 0,56 für die Hochrisikogruppe.³⁷

Die Modelle sollen zur Entscheidung beitragen, zu welchem Zeitpunkt in der Therapie des Kindes die Hydrozephalus Versorgung erfolgt.¹ Aufgrund der Tatsache, dass 18 - 40% der Kinder mit Tumoren der hinteren Schädelgrube auch nach Tumorresektion einen Hydrozephalus zeigen, ist es von entscheidender Relevanz, Kinder mit hohem Risiko für einen postoperativen Hydrozephalus herauszufiltern.²

Lin et al. postuliert, dass Kinder mit einem niedrigen Risiko können konservativ überwacht werden und nicht zwangsläufig eine Ableitung des Liquors benötigen.¹ Bei diesen Kindern sollte keine zusätzliche Intervention erfolgen, da diese nur vermehrte Risiken, wie z. B. eine

zweite Sedierung aufgrund einer Operation oder eine Infektionsquellen bei Shuntsystemen aufweist.¹

Kinder mit einem hohen Risiko für einen postoperativen Hydrozephalus benötigen gegebenenfalls vor der Tumoresektion eine externe Ventrikeldrainage und postoperativ eine intensivere Überwachung.¹ Bei diesen Kindern sollte diskutiert werden, ob es sinnvoll ist, vor der Tumoresektion eine ETV durchzuführen.¹ Danach könnte der Tumor bei niedrigerem intrakraniellm Druck entfernt werden und eine notwendige Shunt-Therapie im Verlauf kann direkt verhindert werden.¹ Jedoch darf nicht vergessen werden, dass eine ETV mit Risiken einhergeht.¹

Saint-Rose et al. merkt an, dass die ETV als Routineeingriff für mehrere Patienten ein nicht notwendiges Unterfangen darstellt, jedoch weitere Forschung in diesem Bereich gerechtfertigt und dringend notwendig ist. Die Grundlage dieser Rechtfertigung basiert auf den möglicherweise schweren Folgen eines PHC.^{29 38}

Das Vorhersagemodell der CPPRH wurde anhand von Daten aus einem Zentrum in Toronto entwickelt. Die Arbeitsgruppe Riva-Cambrin et al. untersuchte Daten aus dem Zeitraum von Januar 1989 bis September 2003 des Hospital for Sick Children in Toronto von 343 Patienten unter 17 Jahren mit neu diagnostizierten Tumoren der *Fossa posterior*.² Bei keinem dieser Kinder wurde zuvor ein Eingriff mit Shuntversorgung durchgeführt und kein Kind litt unter einem vorbestehenden Hydrozephalus, welcher nicht durch den Tumor verursacht wurde.²

Patienten, die innerhalb von sechs Monaten nach der Tumoresektion verstarben, wurden nicht einbezogen, da sie möglicherweise nicht die gleiche Zeit hatten, um postresektionell einen Hydrozephalus zu entwickeln.²

Zur initialen externen Validierung wurde eine ähnlich zusammengestellte Stichprobe von 111 Kindern mit Tumoren der hinteren Schädelgrube zwischen Januar 1993 und September 2003 am British Columbia Children's Hospital in Vancouver untersucht.² Die externe Validierung zeigte sich teilweise als erfolgreich.² Die Vorhersagegenauigkeit, gemessen mit der c-Statistik, sank von 0,762 in der Entwicklungskohorte auf 0,643 in der Validierungskohorte.² Weiterhin ist zu erwähnen, dass die Prävalenz des PHC in der Validierungskohorte mit 18,9 % unter der Prävalenz in der Entwicklungskohorte (31,2 %) lag.²

Die mCPPRH beschreibt eine modifizierte Version der CPPRH.³⁹ Die Modifizierung erfolgte durch die Arbeitsgruppe Foreman et al. während einer externen Validierungsstudie am Children's Hospital of Alabama.³⁷ Die CPPRH wurde modifiziert, indem das Vorhandensein von einer Stauungspapille mit dem Vorhandensein eines transependymalen Ödem ausgetauscht wurde, da in einigen Fällen die Dokumentation über das Papillenödem fehlte.³⁷ Dieses Ödem wird durch ein erhöhtes periventrikuläres T2-Signal im *Fluid-Attenuated Inversion Recovery*

(FLAIR) MRT nachgewiesen und kann dementsprechend nur in einer magnetresonanzt-gestützten Untersuchung festgestellt werden.³⁷ Die anderen vier Variablen (Alter < 2 Jahre, moderater/schwerer Hydrozephalus, zerebrale Metastasen und präoperative Tumordiagnose) bleiben identisch mit denen der CPPRH und der maximale Score von 10 Punkten bleibt ebenfalls bestehen.³⁷

Es wurde durch zusätzliche Arbeitsgruppen versucht, das Modell der mCPPRH in weiteren Kohorten extern zu validieren. Z. B. wurde von Pitsika et al. ein Versuch der externen Validierung der mCPPRH anhand von Daten aus Newcastle in England vorgenommen.³⁹ Es wurde geschlussfolgert, dass eine verlässliche Vorhersage bezüglich der Notwendigkeit einer dauerhaften Liquorableitung nach der Tumoresektion anhand der (m)CPPRH nicht zu treffen ist.³⁹ Allerdings waren die Methoden, welche für die externe Validierung genutzt wurden, nicht deckungsgleich mit den aktuellen Richtlinien.

1.5 Externe Validierung

Die externe Validierung ist ein wichtiger Schritt bei der Implementierung von neuen Prädiktionsmodellen. Es geht darum, ein Modell auf einen externen Patientensatz anzuwenden, an welchem die Erstellung des Modells nicht erfolgt ist. Somit soll dafür gesorgt werden, dass die Daten und Vorhersagen aus neuen Modellen zuverlässig auf andere Patienten angewendet werden können.⁴⁰

Letztendlich soll durch externe Validierung sichergestellt werden, dass ein neues, wissenschaftliches Modell generalisierbar wird und auf jedes Individuum angewandt werden kann.⁴⁰ Externe Validierung muss zwangsläufig erfolgen, bevor neue Prädiktionsmodelle in der klinischen Praxis etabliert werden können.⁴⁰

Bei Studien zur externen Validierung ist es wünschenswert, dass die Stichprobengröße mindestens 100 Patienten mit dem Endpunkt und 100 Patienten ohne Endpunkt beinhaltet.⁴⁰

Die interne Validierung kann nicht garantieren, dass ein Modell auf jeden externen Datensatz angewendet werden kann.⁴⁰ Das liegt unter anderem auch daran, dass man bei der initialen Studie das Regressionsmodell an die Entwicklungsdaten angepasst hat.⁴⁰ So kann ein *model overfit* oder auch ein Überoptimismus entstehen.⁴¹ Es werden zwei Hauptrisiken dargestellt, welche für einen *model overfit* verantwortlich gemacht werden können. Entweder wurden zu viele verschiedene Variablen getestet oder der Endpunkt, der mit der Studie untersucht wurde, war bezüglich der Prävalenz in der Entwicklungskohorte zu niedrig.⁴¹

Traditionell wird akzeptiert, dass pro prognostische Variable der Studienendpunkt mindestens zehnmal vorkommen sollte.⁴¹

Mijderwijk et al. stellten heraus, dass eine externe Validierung unerlässlich ist, bevor Vorhersagemodelle in der klinischen Praxis etabliert werden dürfen.⁴²

Bleeker et al. beschreiben ebenso, dass Vorhersagemodelle häufig auf die interne Validierung fokussiert sind, wobei die externe Validierung vernachlässigt wird.³ Anhand eines Modells zur Identifikation schwerer bakterieller Infektionen bei Kindern mit Fieber unklarer Ursache führten sie eine externe Validierung durch.³ Während die Modellgüte im Ableitungsdatensatz aus Rotterdam zufriedenstellend war, zeigte sich in der externen Validierung mit Daten aus Den Haag eine deutlich geringere Vorhersagegenauigkeit.³ Zusammenfassend konnte in dieser Arbeitsgruppe von Bleeker bewiesen werden, dass die interne Validierung allein keine valide Aussage über die externe Validierung zulässt.³

Dies verdeutlicht die Relevanz und die Notwendigkeit einer externen Validierung bei der Etablierung von neuen Vorhersagemodellen. Die Anpassung eines klinischen Vorhersagemodells kann dazu beitragen, eine eingeschränkte Modellleistung bei externer Validierung zu verbessern.

1.6 Ziele der Arbeit

Angesichts des fortschreitenden Wandels hin zu einer zunehmend patientenindividualisierten Therapie stehen Ärzte vor der Herausforderung, fundierte Entscheidungen für jeden einzelnen Patienten zu treffen. Ein einheitlicher Behandlungsansatz und auch das Bauchgefühl der Ärzte und Ärztinnen genügen nicht immer, um den individuellen Bedürfnissen und dem spezifischen Gesundheitszustand jedes einzelnen Patienten gerecht zu werden. Zudem bringt jeder Patient ein individuelles Risikoprofil mit, welches die Prognose ändern kann. Daraus können sich Konsequenzen in der Prävention und postinterventionellen Überwachung ergeben.⁴¹

In diesem Zusammenhang spielt die Entwicklung prädiktiver Modelle eine entscheidende Rolle, da sie Ärzte dabei unterstützen, präzisere Prognosen über den Verlauf von Erkrankungen zu erstellen und entsprechende Therapieentscheidungen zu treffen.⁴¹

Das Hauptziel dieser Arbeit ist es, die prädiktiven Modelle der (m)CPPRH auf unseren Datensatz aus der universitären neurochirurgischen Klinik in Düsseldorf anzuwenden.

Dabei werden die prädiktiven Variablen aus der (m)CPPRH wie das Alter, die Ausprägung des Hydrozephalus, die präoperative Tumordiagnose, das Vorhandensein von Metastasen und der Status des Papillenödems oder des transependymalen Ödems umfassend für jedes Kind unserer Stichprobe analysiert und evaluiert.

Die Behandlung von Kindern mit Neoplasien der *fossa posterior* soll durch eine verbesserte Prädiktion der Wahrscheinlichkeit für einen PHC optimiert werden. Die klinische Relevanz

ergibt sich aus der Tatsache, dass bei durchschnittlich 30% der Kinder mit Tumoren der *fossa posterior* ein Hydrozephalus nach Tumorsektion auftritt, der letale Folgen haben kann.^{2 29}

In Folge der Entwicklung eines PHC wird ein weiterer Eingriff mit möglichen Komplikationen notwendig und es ist wahrscheinlich, dass sich die adjuvante Therapie verzögert.³⁸ Darüber hinaus haben diese Kinder ein erhöhtes Risiko für eine intrakranielle Hypertension, vermehrte Liquorverluste, sowie die Bildung von Pseudomeningozelen.²⁹ Zudem können verlängerte Krankenhausaufenthalte und eine erhöhte Rate an pseudobulbären Paresen auftreten.²⁹

All diese Komplikationen können durch eine präresektionelle Intervention, z.B. mittels ETV, signifikant reduziert werden.²⁹ Dennoch ist auch relevant, dass durchschnittlich 70 % der Kinder nicht von einer präventiven Behandlung profitieren würden, sondern zusätzlichen Risiken ausgesetzt wären.²

Unser Ziel ist die sichere präoperative Differenzierung zwischen den Kindern mit hohem Risiko und solchen mit geringerem Risiko für einen PHC zu ermöglichen. Danach kann entschieden werden, ob vor dem operativen Eingriff oder während der Resektionsoperation, vor dem Schritt der Resektion, eine Versorgung oder eine Prävention des Hydrozephalus möglich ist.

Dafür soll die bereits bestehende (m)CPPRH als Vorhersagemodell an unserer Kohorte aus Düsseldorf extern validiert werden und mit bestehenden Studienergebnissen aus Validierungsstudien verglichen werden.

Ein zentrales Problem der gegenwärtigen Forschung besteht nämlich darin, dass zahlreiche Studien durchgeführt werden, jedoch häufig keine ausreichenden Anstrengungen unternommen werden, um die entwickelten Modelle extern zu validieren.³ Eine externe Validierung ist jedoch unerlässlich, um sicherzustellen, dass ein Modell universelle Gültigkeit entwickelt und somit evidenzbasierte Medizin effektiv praktiziert werden kann.

Dabei orientieren wir uns maßgeblich an den *Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis* (TRIPOD)-Guidelines.⁴¹ Die TRIPOD-Guidelines sind ein international anerkannter Berichtsstandard für Studien zu multivariablen Vorhersagemodellen. Sie dienen dazu, die Entwicklung, Validierung und Aktualisierung von Vorhersagemodellen möglichst vollständig, transparent und nachvollziehbar zu dokumentieren. In der pädiatrischen Neurochirurgie und darüber hinaus wird die Einhaltung der TRIPOD-Checkliste ausdrücklich empfohlen, um eine systematische Darstellung von Modellmethodik, Leistungsbewertung und klinischer Relevanz sicherzustellen und damit die Qualität der publizierten Vorhersagemodellstudien zu erhöhen.⁴¹ Anstelle eines vorschnellen Verwerfens eines Modells bei eingeschränkter externer Validierungsleistung soll geprüft werden, ob und in welchem Ausmaß eine Anpassung des Modells an die untersuchte Population durch Adjustierung und Rekalibration möglich ist. Ziel ist es dabei, die Übertragbarkeit und potenzielle klinische Nutzbarkeit

des Modells unter Berücksichtigung populationsspezifischer Unterschiede systematisch zu evaluieren.

Außerdem soll untersucht werden, ob es weitere Variablen in unserer Patientenpopulation gibt, die nicht in der (m)CPPRH berücksichtigt werden und welche in unserer Stichprobe die Wahrscheinlichkeit für einen PHC erhöhen. Diese Variablen könnten gegebenenfalls in der Zukunft für weitere Projekte in Erwägung gezogen werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der hier durchgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Die Sammlung der Daten erfolgte pseudonymisiert. Für die Auswertung erfolgte die Anonymisierung. Es wurden OP-Berichte, Arztbriefe und MRT-Bilder des Universitätsklinikums Düsseldorf untersucht.

2.2 Einschlusskriterien

Die im Folgenden aufgeführten Einschlusskriterien wurden ausgewählt, um eine homogene Patientengruppe zu gewährleisten, die mit anderen Patientenkollektiven vergleichbar ist, an denen die (m)CPPRH bereits getestet wurde.

Das in vorliegender Doktorarbeit berücksichtigte Patientenkollektiv bestand aus Patienten der neurochirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Düsseldorf aus dem Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 30.06.2022. Somit ergibt sich ein Beobachtungszeitraum von etwa 22,5 Jahren.

Es erfolgte eine Abfrage des Krankenhausregisters nach Patienten vor dem vollendeten 18. Lebensjahr, die sich in der neurochirurgischen Klinik vorstellten, welche die Diagnose eines Tumors der *fossa posterior* erhielten und sich einer neurochirurgischen Operation unterzogen haben.

Es handelte sich um eine monozentrische Abfrage, sodass der geographische Standort den Raum um Düsseldorf erfasste. Die Patienten wurden alle in der neurochirurgischen Klinik der Universitätsklinik Düsseldorf behandelt.

Alle in die Studie eingeschlossene Patienten erhielten die Diagnose einer Raumforderung der hinteren Schädelgrube.

Es wurden nur Daten von Kindern mit einem Alter unter 18 Jahren untersucht, da die (m)CPPRH in dieser Arbeit ausschließlich bei Kindern und Jugendlichen untersucht werden soll.

Die Studie umfasste sowohl weibliche als auch männliche Teilnehmer, sodass auch geschlechterspezifische Unterschiede untersucht werden können.

Das *Follow-up* über sechs Monate musste gegeben sein, damit die Folge des postoperativen Hydrozephalus zeitlich ausreichend überprüft werden konnte.

Die Studie beschränkte sich auf Patienten, die in der neurochirurgischen Klinik in Düsseldorf behandelt wurden, um die Verfügbarkeit und Zugänglichkeit der Patientendaten zu

gewährleisten. Zudem wurde der Behandlungszeitraum vorgegeben, um eine möglichst große, aber auch definierte Patientengruppe untersuchen zu können.

Zunächst wurden, wie in Abb. 2 dargestellt, unter diesen Kriterien 829 Patienten erfasst.

2.3 Ausschlusskriterien

Nachdem die Daten aufbereitet und gereinigt wurden, verblieben 137 Patienten.

Exkludiert wurden außerdem Patienten über 18 Jahren und Patienten mit Todeseintritt innerhalb von sechs Monaten nach der Entfernung der Raumforderung. Aufgrund des Todes konnte ein *Follow-Up* über sechs Monate nicht mehr gewährleistet werden. Zusätzlich wurden Patienten mit einem bereits bestehenden, vom Tumor unabhängigen Hydrozephalus, von unserer Untersuchung ausgeschlossen.

Patienten, deren initiale Tumordiagnose vor dem 01.01.2000 gestellt wurde, wurden ebenfalls exkludiert.

Auch Patienten mit zu großer unvollständiger Datenlage wurden nicht in der Studie berücksichtigt.

Ein wichtiges Kriterium der Studie stellte die Resektion der Raumforderung dar, sodass Patienten, die lediglich eine Biopsie der Raumforderung oder gar keine Intervention erhielten, ebenfalls ausgeschlossen wurden. Auch Patienten, die eine Biopsie vor der Resektion erhalten haben, wurden nicht berücksichtigt. Die Shuntanlage vor Resektion war ebenfalls ein Ausschlusskriterium. Die Lokalisation der Raumforderung war ebenfalls ausschlaggebend, sodass Patienten mit einem supratentoriellen Tumor exkludiert wurden. Stellte sich im Nachhinein heraus, dass die Art der Raumforderung ein Abszess war, wurden die Patienten exkludiert. Patienten, bei denen kein präoperatives radiologisches Bild vorlag, wurden ausgeschlossen.

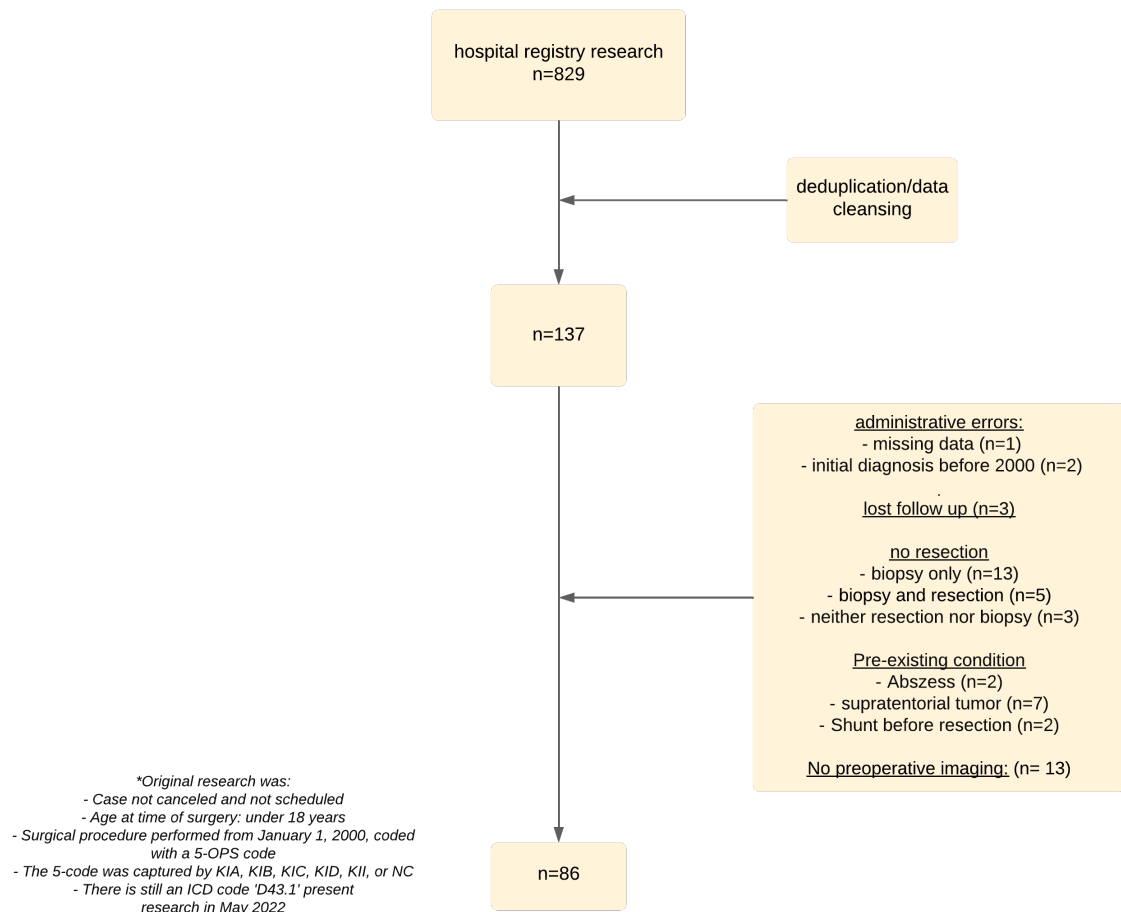


Abb. 2: Flussdiagramm der Exklusionskriterien

Nach der initialen Abfrage des Krankenhausregister ergab sich ein Datensatz mit 829 Patienten. Nach Aufbereitung der Daten verblieben 137 Patienten. Davon wurden die Patienten exkludiert, deren Daten fehlten, welche eine Diagnose vor dem Jahr 2000 erhielten, die eine Biopsie mit oder ohne Resektion erhielten, die gar nicht operiert wurden, bei denen sich die Raumforderung als Abszess oder als supratentorieller Tumor herausstellte, bei denen kein präoperatives radiologisches Bild vorhanden war und bei denen ein Shunt vor der Resektion angelegt wurde. n=Stichprobengröße

Nach Berücksichtigung der oben genannten Ausschlusskriterien verblieben 86 Patienten für die retrospektive Auswertung.

2.4 Patientenkollektiv

Für alle 86 Patienten, die in der retrospektiven Analyse berücksichtigt wurden, wurden weitere Daten gesammelt. Alle Patientendaten wurden pseudonymisiert in einer Excel-Tabelle zusammengefasst.

Die Erfassung von weiteren klinischen Daten der Patienten erfolgte mithilfe der Daten der digitalen Plattform „MEDICO Krankenhausinformationssystem“ aus der digitalen Patientenakte. Diese Software wird in der Universitätsklinik Düsseldorf für die Verwaltung und Organisation der Patientendaten genutzt.

Für jeden Patienten wurde die Variablen Alter, das Geschlecht, das Vorhandensein eines Papillenödems, das Vorhandensein eines transependymalen Ödems, die Diagnose Hydrozephalus und der Schweregrad des Hydrozephalus, das Vorhandensein von Metastasen und die präoperative Tumordiagnose anhand des radiologischen Befundes dokumentiert. Zudem erfolgte die Erfassung, ob es eine Tumorbiopsie oder eine Tumorblutung gab. Es wurde festgehalten, ob ein Hydrozephalus innerhalb von sechs Monaten nach der Resektion entwickelt wurde und ob es zu einer EVD-Anlage gekommen ist. Anhand der MRT-Bilder, die im PACS-System der Universitätsklinik Düsseldorf eingesehen werden konnten, wurde die *frontal-occipital horn ratio* (FOHR), der Durchmesser des Tumors und die vorherrschende Tumorlokalisation dokumentiert.

2.5 Definitionen

2.5.1 Definition Studienendpunkt

Postoperativer Hydrozephalus nach sechs Monaten

Das Vorhandensein eines Hydrozephalus sechs Monate nach Stellung der Tumordiagnose wurde mit der Notwendigkeit der Shuntversorgung oder einer ETV definiert. Diese Definition ergab sich in Anlehnung an die Arbeiten der Entwicklungskohorten der (m)CPPRH.^{2 37} Diese Variable stellt den Studienendpunkt dar. Die Information wurde ebenfalls anhand der vorhandenen Arztbriefe und der radiologischen Bilder im PACS-System evaluiert.

2.5.2 Definition der präoperativen Variablen

Die Auswahl und Definition der untersuchten Variablen erfolgte in Anlehnung an die Variablen der (m)CPPRH.^{2 37} Insofern kann davon ausgegangen werden, dass die geprüften Variablen einen Einfluss auf die Entwicklung eines postoperativen Hydrozephalus haben. Zudem wurde eine weitere Variable, das transependymale Ödem, abgeleitet aus der mCPPRH, untersucht.³⁷ Zusätzlich wurden der Tumordurchmesser, die Tumorlokalisation in der hinteren Schädelgrube, das Vorhandensein einer Tumorblutung und die FOHR dokumentiert. Die Variable des Geschlechts wurde ebenfalls betrachtet. Da in der Untersuchung von Pitsika et al. herausgestellt wurde, dass die EVD Anlage signifikant mit einer VP-Shuntanlage positiv korreliert³⁹, untersuchten wir auch die Variable der EVD.

Das Papillenödem

Das Papillenödem wurde anhand der augenärztlichen Untersuchung per Fundoskopie ausgewertet. Der Status des Papillenödems wurde in den meisten Fällen in den Arztbriefen

dokumentiert. Das Papillenödem, auch als Stauungspapille bezeichnet, beschreibt das ophthalmologische Vorliegen einer Schwellung der Sehnervenpapille.⁴³ Für die Entstehung eines Papillenödems sind viele Ursachen möglich, unter anderen kann ein erhöhter intrakranieller Druck in der Pathophysiologie der Schwellung der Sehnervenpapille eine Rolle spielen.⁴³ Normalerweise lässt sich die Sehnervenpapille scharf abgrenzen, was bei dem Vorhandensein eines Papillenödems nicht mehr der Fall ist.⁴⁴

Das transependymale Ödem

Für die Untersuchung der Variablen des transependymalen Ödems und des Schweregrads des Hydrozephalus wurden präoperative radiologische Bilder und Berichte als Grundlage genutzt.

Das transependymale Ödem beschreibt eine periventrikuläre Hypodensität in CT-Scans als dunkle (*hypodense*) Bereiche um die Vorder- und Hinterhörner der Seitenventrikel.⁴⁵ Diese Hypodensität deutet häufig auf eine Verminderung der Dichte des Gewebes hin.⁴⁵

Infolge des Hydrozephalus migriert Flüssigkeit aus dem Ventrikelsystem in das umgebende Hirnparenchym, sodass eine kappenförmige Hypodensität durch verminderte Dichte um die Seitenventrikel im CT-Bild erscheint.⁴⁵

In der MRT *FLAIR* Sequenz erscheinen die periventrikulären Bereiche als helle, *hyperintense* Signale.⁴⁶ Die *FLAIR* Sequenz ist die sensitivste MRT-Sequenz zur Erkennung des periventrikulären Halos, da es das Signal der Cerebrospinalflüssigkeit unterdrückt und dadurch periventrikuläre Veränderungen besser sichtbar werden lässt.⁴⁶

Dies zeigt die Abb. 3 auf der rechten Seite deutlich. Die periventrikulären Hyperintensitäten in der *FLAIR* Sequenz sind durch den hellen Saum um die Seitenventrikel herum veranschaulicht. Das deutet auf die transependymale Liquorextravasation hin.⁴⁶

Das Signal des Liquors in den Ventrikeln selbst wird unterdrückt und erscheint hypointens.⁴⁶ Die Anwendung von koronaren und axialen T2-gewichteten-Sequenzen der MRT ist außerdem geeignet, um die Extravasation des Liquors aus den Ventrikeln darzustellen.⁴⁵

Auf der linken Seite der Abb. 3 wird ein periventrikuläres Ödem als heller Bereich um die Seitenventrikel sichtbar. Abgebildet ist eine T2-Sequenz einer MRT Untersuchung bei Erstdiagnose eines Tumors der *fossa posterior* mit begleitendem Hydrozephalus.

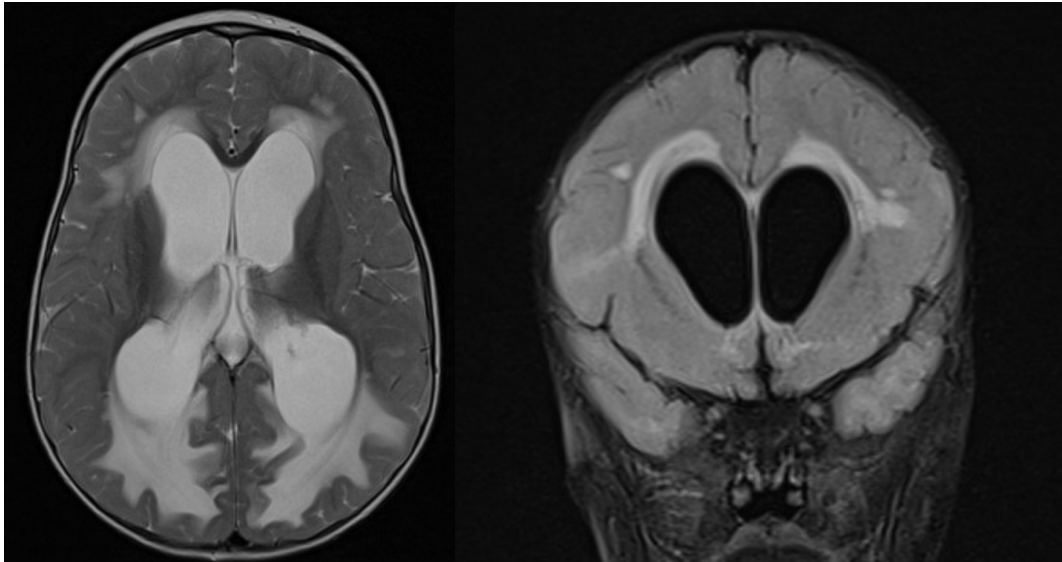


Abb. 3: präoperative Bildgebung mit der Diagnose eines Hirntumors

Links: Die MRT T2-tse-transversale Sequenz zeigt periventrikuläres Ödem bei Erstdiagnose eines desmoplastischen Medulloblastoms mit begleitendem Hydrozephalus. Rechts wird eine coronare t2-FLAIR Sequenz mit hyperintensiven Arealen im periventrikulären Bereich als Zeichen des periventrikulären Ödems gezeigt. Das Signal des Liquors in den Ventrikeln erscheint hypointens.

Der Schweregrad des Hydrozephalus

Die Abschätzung des Schweregrads des Hydrozephalus erfolgte ebenfalls anhand der präoperativen MRT- Bilder. Die Einteilung erfolgte in die folgenden vier Kategorien, wie sie auch in den initialen Publikationen definiert sind. Sie lauten „kein Hydrozephalus“, „milder Hydrozephalus“, „moderater Hydrozephalus“ und „schwerer Hydrozephalus“.

Metastasen

Die Variable der Metastasen wurde binär ausgewertet. Diese binäre Variable gibt an, ob intrakranielle Metastasen, einschließlich diffuser leptomeningealer Ausbreitung oder sekundärer solider Tumoren, vorhanden waren.⁴⁷

Präoperative Diagnose

Die präoperative Diagnose basierte auf den radiologischen Befundberichten zum Zeitpunkt der ersten radiologischen Erfassung des Tumors. Die radiologisch vermutete Diagnose wurde für jeden einzelnen Patienten dokumentiert. Es erfolgte eine Aufteilung in fünf Untergruppen in Anlehnung an die Kategorie „präoperativ geschätzte Tumordiagnose“ der (m)CPPRH.^{2 37}

Zu den Kategorien gehörten die Diagnosen des juvenilen pilozytischen Astrozytoms, des Medulloblastoms, des Ependymoms und des dorsalen exophytischen Hirnstammglioms.

Weitere Neoplasien der *fossa posterior* wurden der Kategorie „andere Neoplasien“ zugeordnet.

Die EVD

Die dichotome Variable EVD zeigte an, ob bei den Kindern vor der Operation bereits eine EVD eingesetzt wurde. Die Applikation einer externen Ventrikeldrainage ist, wie in dem Kapitel 1.2.5. beschrieben, häufig in einer Notfallsituation bei steigendem Hirndruck durch einen Hydrozephalus indiziert.³⁰

Tumorlokalisation

Die Lage des Tumors wurde kategorisiert in die Lage an der Mittellinie, die paramediane Lage, die Lage am Hirnstamm oder die Lokalisation im zerebellopontinen Winkel.⁴⁸ Diese Variable beschreibt die Position des Tumors im Gehirn. Häufig befinden sich die Tumore der hinteren Schädelgrube nahe der Mittellinie.¹ Typischerweise wächst z. B. das Medulloblastom im Bereich des Vermis und wächst im Verlauf in den vierten Ventrikel hinein.⁴⁹

Tumorblutung

Binär eingeteilt wurde, ob es eine Blutung des Tumors gab oder nicht. Dies wurde anhand von radiologischen Befundberichten dokumentiert.

Tumordurchmesser

Zusätzlich wurde der maximale Tumordurchmesser auf einzelnen axialen Schnitten der präoperativen Bildgebung gemessen und dokumentiert. Er wurde in der Einheit Millimeter (mm) angegeben.

Die FOHR

Die FOHR wurde berechnet, um eine valide Abschätzung der Größe, beziehungsweise der Dilatation der Ventrikel, bei einem Hydrozephalus vornehmen zu können.⁵⁰ Die FOHR wurde an einem transaxialen Schnitt in der Mitte des Gehirns gemessen, auf welcher die Ventrikel die maximale Ausdehnung aufweisen.⁴⁶ Die Messung erfolgte somit in den allermeisten Fällen auf der Höhe des *Foramen Monroi*, das heißt an dem Übergang zum dritten Ventrikel.⁵¹ Der Wert der FOHR stellt ein Verhältnis dar und wird somit ohne Maßeinheit angegeben.⁵⁰

Sie wird berechnet durch die Summe der maximalen Durchmesser der Frontal- und Occipitalhörner dividiert durch den zweifachen biparietalen Durchmesser.⁵⁰ Der altersunabhängige Normwert der FOHR wurde unter anderem von O'Hayon et al. definiert und beträgt 0,37.⁵⁰

Dieses Verhältnis wurde in Anlehnung an die Entwicklung der CPPRH an den ersten präoperativen Bildern unserer Stichprobe gemessen.¹

In Abb. 4 wird beispielhaft diese Messung der Werte, die für die FOHR-Berechnung notwendig sind, an den radiologischen Bildern eines Kindes unseres Datensatzes, visualisiert.

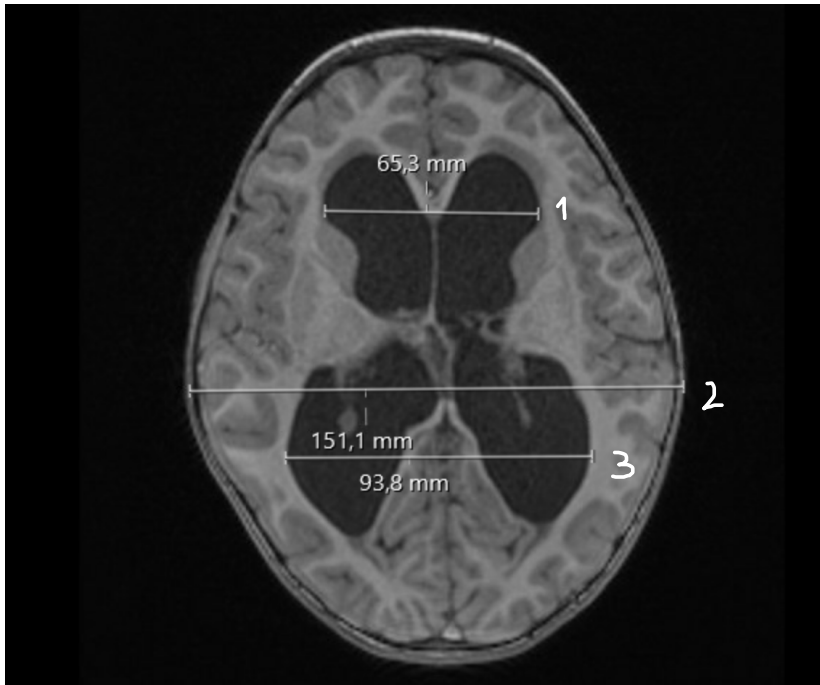


Abb. 4: FOHR Messung

Die Messung der relevanten Werte für die FOHR Berechnung an einer axialen MRT T1 Sequenz auf Höhe des Foramen Monroi bei Erstdiagnose eines Kleinhirntumors. 1: Durchmesser der Frontalhörner, 2: parietaler Durchmesser, 3: Durchmesser Occipitalhörner.

2.6 Statistische Analyse

Die gesammelten Patientendaten wurden in einer Excel-Tabelle zusammengefasst und mit dem SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) sowie mit der statistischen Software R ausgewertet. Zusätzlich wurden Excel Funktionen zur Datenanalyse genutzt.

2.6.1 Deskriptive Analyse

Die deskriptive Statistik ist ein grundlegendes Instrument zur Zusammenfassung und Beschreibung von Datensätzen. Sie ermöglicht es, zentrale Tendenzen, Streuungen und Verteilungen von Daten zu erkennen und zu interpretieren.

In meiner Untersuchung wurden deskriptive statistische Methoden eingesetzt, um die Daten der untersuchten Patientenpopulation darzustellen. Die deskriptive Statistik ermöglicht es uns auf diese Weise einen Überblick über die Merkmale unserer Stichprobe zu erhalten.

Für die kontinuierlichen Variablen wurden der Mittelwert mit der Standardabweichung präsentiert, um zentrale Tendenzen in der Altersverteilung zu erfassen.⁵²

Darüber hinaus wurden Häufigkeiten und Prozentsätze für kategorische Variablen verwendet, um die Verteilung der verschiedenen Variablen darzustellen. Die Ergebnisse visualisierten wir in Tabellen und Abbildungen, um eine klare und verständliche Präsentation der Daten zu gewährleisten.

Explorative Gruppenstatistik

Zur weiteren Darstellung der Daten, wurden Kreuztabellen, auch Kontingenztabellen genannt, erstellt, um die Beziehung zwischen den oben genannten untersuchten Variablen und dem Studienendpunkt des PHC zu untersuchen. Eine Kreuztabelle ermöglicht es, kategoriale Variablen so darzustellen, dass Wahrscheinlichkeiten leichter berechnet und bedingte Wahrscheinlichkeiten dargestellt werden können.⁵³

Sie ermöglicht die Analyse von Abhängigkeiten zwischen den verschiedenen Variablen.⁵³

Es ist hilfreich bei der Berechnung von Wahrscheinlichkeiten, die mehrere abhängige Variablen betreffen.⁵²

So wurde bei jeder der dokumentierten Variablen, wie z. B. das Alter oder das Geschlecht, geprüft, ob es einen Zusammenhang mit dem Auftreten des postoperativen Hydrozephalus gibt. Um zu testen, ob der Zusammenhang zwischen den kategorialen Variablen der Kreuztabelle und der postoperativen Hydrozephalus Entwicklung statistisch signifikant ist, führten wir im Anschluss Chi-Quadrat-Tests durch. Die Chi-Quadrat-Verteilung ist eine zentrale Wahrscheinlichkeitsverteilung, die bei unserer Analyse von Kreuztabellen und bei Tests zur Überprüfung der Unabhängigkeit zwischen zwei kategorialen Variablen genutzt wurde.⁵³

Der Test vergleicht die beobachteten Häufigkeiten in der Kreuztabelle mit den erwarteten Häufigkeiten, die auftreten würden, wenn es keinen Zusammenhang zwischen den Variablen gäbe.⁵³ Anhand der Werte der Chi-Quadrate wurde der zugehörige p-Wert berechnet, um zu entscheiden, ob die Nullhypothese verworfen werden kann oder beibehalten werden muss.⁵²

Weiterhin führten eine explorative Gruppenstatistik mit dem *student's t-test* für den Zusammenhang unseres Studienendpunktes PHC mit den kontinuierlichen Variablen Alter, FOHR und Tumordurchmesser durch. Ein Ziel unserer Analyse war es orientierend zu evaluieren, ob verschiedene Werte für Alter, Durchmesser, FOHR und für die zuvor beschriebenen Variablen Hinweise auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen PHC liefern, um so mögliche neue Variablen für zukünftige Forschungsprojekte zu identifizieren. Ein 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) wurde erstellt. Das 95%-KI gibt den Bereich an, in dem der wahre Unterschied der Mittelwerte zwischen den Gruppen mit 95% Wahrscheinlichkeit liegt.⁵² Das in dieser Arbeit verwendete Signifikanzniveau für den p-Wert wurde auf 0,05 festgelegt.

2.6.2 Externe Validierung

Eines der Hauptziele unserer Arbeit stellte die externe Validierung des CPPRH Modells dar. Um Vorhersagemodelle in einer anderen Population im Vergleich zu der Population, an der das Modell etabliert wurde, akkurat extern zu validieren und die Genauigkeit des Modells zu überprüfen, eignen sich primär zwei methodische Ansätze. Dies sind die Kalibration und die Diskrimination.⁵⁴ Diese Methoden ermöglichen die Überprüfung der Modellgüte.⁵⁴

Diskrimination

Die c-Statistik (Konkordanzstatistik) ist ein bedeutendes Maß zur Bewertung der Leistung prognostischer Modelle. Sie diene dazu, die prognostische Fähigkeit der (m)CPPRH in unserem Datensatz zu quantifizieren.⁵⁵

Die c-Statistik schätzt die Wahrscheinlichkeit der Konkordanz zwischen vorhergesagten und beobachteten Ergebnissen. Diese basierte in unserer Studie auf dem Vergleich der Paare der Kinder mit den unterschiedlichen Outcomes (Kinder mit PHC und Kinder ohne PHC). Zudem kann durch die c-Statistik bewertet werden, ob das Modell die korrekte Rangordnung der Risiken vorhersagt.⁵⁶

Eine c-Statistik von 1,0 zeigt perfekte Übereinstimmung an. Ein Wert von 0,5 würde eine fehlende diskriminierende Fähigkeit des Modells bedeuten. Die Anwendung des Modells wäre bei einem Wert von 0,5 vergleichbar mit zufälligen Raten.⁵⁵ Zudem misst die c-Statistik, wie gut das Modell die Rangfolge von Wahrscheinlichkeiten zwischen verschiedenen Klassen korrekt vorhersagt und die Rangordnungsqualität kann analysiert werden.⁵⁷

Zusätzlich wichtig in diesem Zusammenhang ist die Definition der *AUC*. Sie liefert eine zusammenfassende Kennzahl, die die Leistung eines diagnostischen Tests beschreibt, unabhängig von einem bestimmten Schwellenwert.⁵⁸ Liegt der Wert der *AUC* bei 1,0 bedeutet das, dass der Test perfekt ist und eine exzellente Diskrimination aufweist. Alle positiven und negativen Ergebnisse werden korrekt unterschieden.⁵⁸ Ein Wert von 0,5 würde einer Zufallsvorhersage entsprechen, bei der das Modell nicht besser als der Zufall diskriminiert.⁵⁹

Schlussfolgernd ist zu konstatieren, dass die *AUC* und die c-Statistik auf gleiche Art und Weise messen, wie gut ein Modell zwischen zwei Gruppen bei binären Endpunkten unterscheiden kann.^{60 61}

Kalibration

Im Rahmen der externen Validierung stellte die Bewertung der Kalibration der (m)CPPRH einen essenziellen Bestandteil zu der Überprüfung unserer Modellgüte dar. Eine

Patientenprognose wird auf Grundlage von Vorhersagemodellen erstellt, die mehrere prognostische Faktoren simultan berücksichtigen. Auf Grundlage des auf den Patienten angewendeten Vorhersagemodells wird eine individuelle Risikoabschätzung ermöglicht. Eine ausreichende Kalibration gewährleistet eine präzise Vorhersage des absoluten Risikos.⁶²

Zu unserer Kalibrierungsmetrik gehörten die *calibration-in-the-large*, die Kalibrationssteigung (eng. *calibration slope*) und der Kalibrationsplot (eng. *calibration plot*) als zentrale Messgrößen. Die *calibration-in-the-large* bewertet, ob die durchschnittlich vorhergesagten Risiken mit den tatsächlich beobachteten Ereignisraten übereinstimmen. Das durchschnittlich vorhergesagte Risiko wird mit den tatsächlich beobachteten Ereignisraten verglichen.⁶³ Ein Wert von 0 zeigt eine perfekte Kalibration. Negative Werte weisen auf eine systematische Überschätzung hin. Das bedeutet, dass das Modell höhere Risiken vorhersagt, als tatsächlich beobachtet werden. Positive Werte hingegen weisen auf eine systematische Unterschätzung hin, das heißt das Modell sagt niedrigere Risiken voraus als in Wirklichkeit beobachtet werden.⁶³

Die Kalibrationssteigung beurteilt, ob das vorhergesagte Risiko proportional korrekt ist, das heißt ob es tendenziell überschätzt oder unterschätzt wird. Der Zielwert der Steigung beträgt 1,0, was auf eine ideale Übereinstimmung hinweisen würde. Liegt der Wert unter 1,0, kann von einem *overfitting* ausgegangen werden. Das heißt das Risiko wird eher als zu stark eingeschätzt. Liegt der Wert der Steigung über 1 wird ein *underfitting* vermutet, was darauf hinweist, dass das Risiko tendenziell unterschätzt wurde.⁶³

Beide Metriken zusammen liefern wertvolle Informationen zur Güte der Kalibration des Modells und sind essenziell für die Bewertung seiner Anwendbarkeit in der klinischen Praxis.

Zur Veranschaulichung und Übersicht unserer Ergebnisse der Kalibration wurden Kalibrationsplots erstellt. Im Kalibrationsplot existiert eine diagonale Linie, welche die perfekte Kalibration darstellen würde. Die x-Achse zeigt die vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten, wohingegen die y-Achse die beobachteten Ereignisraten repräsentiert.⁶³ Die Datenpunkte können die beobachteten Ereignisraten widerspiegeln, die in Gruppen zusammengefasst werden können. Einzelne Abweichungen von der optimalen Kalibration werden somit sichtbar. Die vertikalen Linien zeigen die 95%-KI.

Modellanpassung

Die Anpassung (eng. *updating*) eines klinischen Vorhersagemodells kann dazu beitragen, eine unzureichende Modellleistung im Rahmen der externen Validierung zu verbessern.⁶⁴ In unserer Studie sind die *pretest odds* wichtig. Die *pretest odds* beschreiben die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Ereignisses, bevor ein Test oder eine Vorhersage durchgeführt wird.⁶⁵ Sie

werden aus der Vortestwahrscheinlichkeit berechnet, die der Prävalenz in einer Population entspricht. Die mathematische Berechnung erfolgt durch die Formel: $pretest\ odds = \text{Vortestwahrscheinlichkeit} / (1 - \text{Vortestwahrscheinlichkeit})$.⁶⁵ Sie können als Ausgangspunkt für die Bewertung von Modellvorhersagen dienen und werden für die Adjustierung der Vorhersagewahrscheinlichkeiten verwendet.⁶⁵ Eine Anpassung der *pretest odds* kann notwendig sein, wenn sich die Prävalenz zwischen den verschiedenen Populationen unterscheidet, eine systematische Über- oder Unterschätzung korrigiert werden muss oder die Vorhersagegenauigkeit des Modells verbessert werden soll.⁶⁵ Die nächste Stufe der Anpassung ist die logistische Rekalibration und eine Neuschätzung der Koeffizienten stellt die komplexeste Form dar.⁶³

Gemäß van Calster et al. erfolgt die Adjustierung eines Modells in verschiedenen Kalibrierungsstufen. Die grundlegende Form ist die *calibration-in-the-large*, oder auch *mean-calibration* genannt, bei der die im Mittel vorhergesagten Risiken mit der beobachteten Ereignisrate übereinstimmen.⁶³ Die nächsthöhere Stufe wird durch die *weak calibration* dargestellt, die zwei Bedingungen erfordert. Zum einen muss die *calibration-in-the-large* 0,0 betragen und zum anderen muss die Kalibrationssteigung mit dem Wert 1 definiert sein.⁶³ Die dritte Stufe der Hierarchie ist die *moderate calibration*, in der die Genauigkeit der geschätzten Risiken für jeden einzelnen Vorhersagewert und nicht nur für den Durchschnitt geprüft wird.⁶³ Diese kann mithilfe eines Kalibrationsplots evaluiert werden. Die höchste Stufe ist eine starke Kalibration (*strong calibration*), die in der Praxis nur selten erreicht werden kann und auch zu übermäßig komplexen Modellen führen würde.⁶³ Das realistische Ziel der Adjustierung besteht mindestens darin, eine moderate Kalibration zu erreichen, um eine nicht schädliche Entscheidungsfindung zu garantieren.⁶³

In unseren Analysen wurden die TRIPOD-Reporting-Guidelines (*Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis*) berücksichtigt.⁴¹

2.7 Ethikkommission

Der Ethikantrag für die vorliegende Arbeit wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität unter folgender Nummer 2022-2212 geprüft und bewilligt.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Studienpopulation

Insgesamt wurden die Daten von 86 Patienten der neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf untersucht. Der Rekrutierungszeitraum betrug ca. 22,5 Jahre (01.01.2000 - 30.06.2022).

Postoperativer Hydrozephalus

Insgesamt wurden die Daten aller 86 Patienten hinsichtlich des PHC ausgewertet. Bei 76 Patienten (88%) wurde kein PHC beobachtet, während 10 Patienten einen PHC entwickelten. Somit zeigten etwa 11,6 % der Patienten einen PHC innerhalb von sechs Monaten nach der Diagnosestellung.

Geschlecht

Von den eingeschlossenen Kindern waren 57% männlich und 43% weiblich.

Alter

Alle Patienten waren jünger als 18 Jahre. Das mittlere Alter bei der ersten präoperativen Tumorbildgebung betrug ca. 87 Monate, das entspricht ca. 7,25 Jahren. Der älteste Patient war 17 Jahre alt und der jüngste Patient war sechs Monate alt. Das mediane Alter der Patientenpopulation betrug 75 Monate, das entspricht 6,25 Jahren. Zu dem Zeitpunkt der ersten Bildgebung des Tumors und mit der Diagnosestellung waren 79 Patienten älter als zwei Jahre. Sieben Patienten waren jünger als zwei Jahre (Abb. 5).

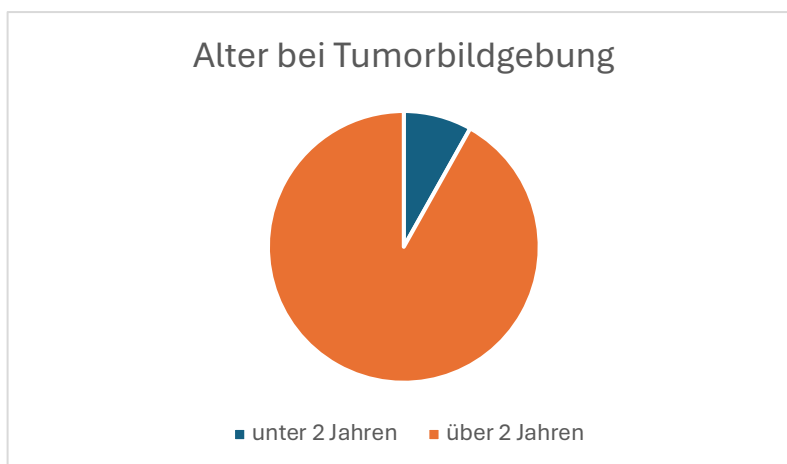


Abb. 5: Alter bei Tumorbildgebung

Alter bei Tumorbildgebung. Das orangene Segment illustriert den Anteil der Patienten über zwei Jahre bei Diagnosestellung und das blaue Segment repräsentiert den Anteil der Patienten unter zwei Jahren.

Präoperativer Hydrozephalus

Insgesamt lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 51 Kindern, das entspricht ca. 60 %, ein Hydrozephalus unterschiedlichen Schweregrades vor. Hier erfolgte die Unterteilung in einen leichten Hydrozephalus bei 11 Kindern, einen mittelschweren Hydrozephalus bei 22 Patienten und einen schweren Hydrozephalus bei 18 Patienten. 35 Kinder (41%) zeigten in der präoperativen Bildgebung keinen Hinweis auf einen Hydrozephalus.

In Abb. 6 wird die Aufteilung des Hydrozephalus in zwei Kategorien, so wie es auch in der (m)CPPRH bepunktet wird, gezeigt.^{2 37} Es wird unterteilt in die zwei Kategorien „Hydrozephalus nicht vorhanden / leichte Form des Hydrozephalus“, was 53 % der Kinder betraf und „mittelschwerer oder schwerer Hydrozephalus“, welcher bei 47 % der Kinder auftrat. Wichtig ist, dass es hier um den Status des Hydrozephalus bei der Diagnosestellung geht.

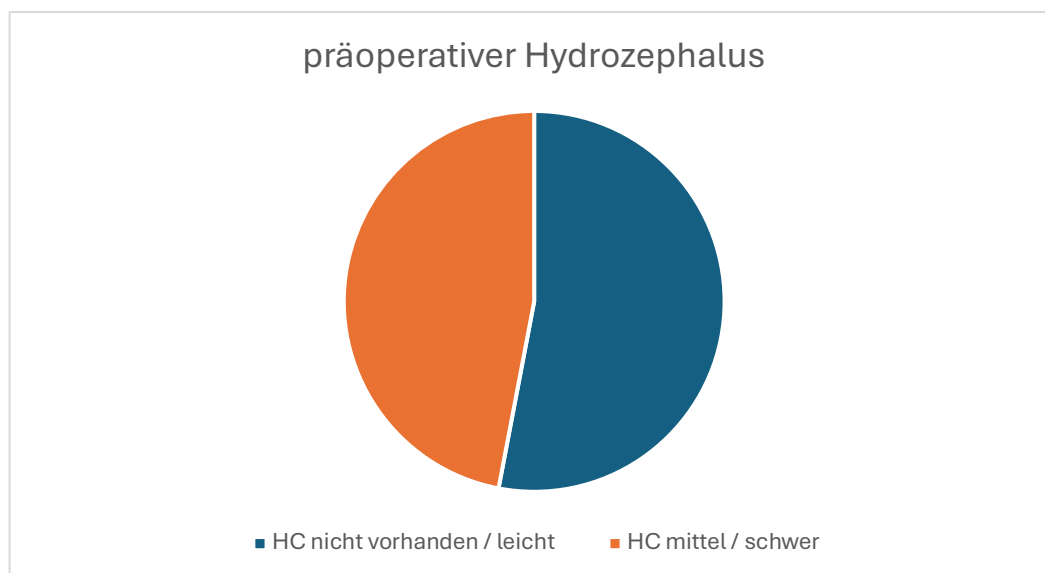


Abb. 6: Hydrozephalus bei Diagnosestellung

Die Abbildung zeigt den Hydrozephalus Status bei Diagnosestellung. Bei 53% der Kinder besteht kein Hydrozephalus oder nur eine leichte Form und bei 47% der Kinder liegt ein mittelschwerer oder schwerer Hydrozephalus vor.

Metastasen

Bei 80 Kindern wurden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine Metastasen festgestellt. Bei fünf Patienten waren Metastasen vorhanden und diese Patienten erhielten alle als präoperative radiologische Diagnose das Medulloblastom, was sich auch histologisch im Verlauf bestätigte. Bei einem Kind gab es keine Dokumentation über die Präsenz von Metastasen.

Präoperative Diagnose

Anhand von radiologischen Befunden der MRT-Bilder wurde die präoperative Diagnose dokumentiert. Die häufigste präoperative Diagnose lautete juveniles pilozytisches Astrozytom,

welche 23 Kinder (ca. 27%) betraf. Ähnlich häufig wurde das Medulloblastom diagnostiziert, welches 22 Patienten (ca. 26%) betraf. Seltener Diagnosen waren das Ependymom mit 12 Patienten (14%) und lediglich drei Patienten (3,5%) litten an einem dorsalen exophytischen Hirnstammgliom. Alle weiteren Diagnosen wurden unter der Kategorie „andere Neoplasien“ zusammengefasst. Hierunter befanden sich 18 Patienten (ca. 21%). Bei acht Patienten konnte keine präoperative Diagnose ermittelt werden. Diese Daten werden in der Abb. 7 illustriert.

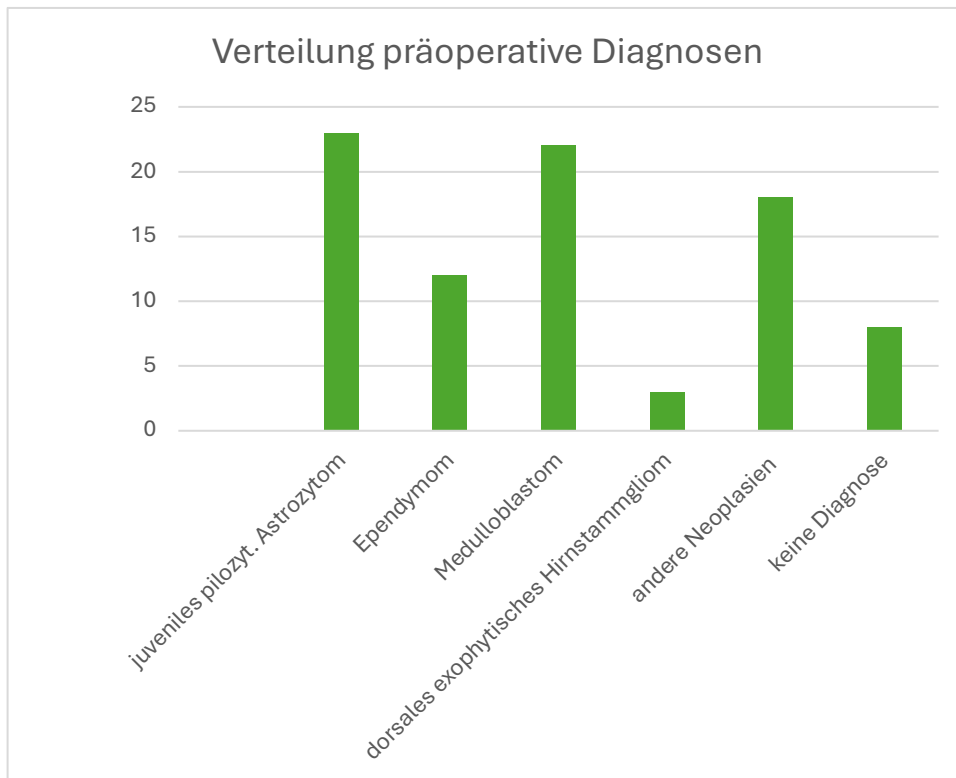


Abb. 7: Verteilung der präoperativen Diagnosen.

Mit der Abbildung 7 wird die absolute Häufigkeit der Diagnosen (juveniles pilozytisches Astrozytom, Ependymom, Medulloblastom, dorsales exophytisches Hirnstammgliom, andere Neoplasien und keine Diagnose) anhand der präoperativen Bildgebung visualisiert. Die y-Achse repräsentiert numerisch die Patientenzahl (n), die x-Achse zeigt die verschiedenen Diagnosen.

Transependymales Ödem

Zusätzlich zu den präoperativen Diagnosen konnten wir anhand der MRT-Bilder das transependymale Ödem beurteilen. 43 Patienten (50%) waren von diesem Ödem nicht betroffen, wohingegen bei den anderen 43 Patienten (50%) ein transependymales Ödem festzustellen war. In unserer untersuchten Patientengruppe gab es keinen Patienten mit einem transependymalem Ödem ohne bestehenden Hydrozephalus.

Präoperative EVD

Darüber hinaus wurde bei 30 Patienten im Vorfeld präoperativ eine EVD etabliert. Bei der Analyse des postoperativen Verlaufs zeigte sich, dass insgesamt 10 Kinder einen PHC entwickelten, von denen sieben Kinder präoperativ bereits mit einer EVD versorgt wurden.

Tumorlokalisation

Aufgrund der Lokalisation der Tumore ergab sich eine weitere Verteilung. Bei den meisten unserer Patienten mit Tumoren der hinteren Schädelgrube befand sich der Tumor nahe der Mittellinie. Von dieser Lokalisation waren 55 (64%) Kinder betroffen. Darauf folgten 19 Patienten (ca. 22%), deren Tumore paramedian lagen. Mit sechs Fällen (7%) zeigte sich die Lage im Hirnstamm seltener. Am wenigsten häufig positionierten sich die Tumore im zerebellopontinen Winkel. Diese Lage war bei lediglich fünf Patienten (ca. 6%) gegeben. Bei einem Kind (ca. 1%), wurde die Lage des Tumors nicht dokumentiert. Die Verteilung der Lokalisationen wird anhand der Abb. 8 in einem Kreisdiagramm ersichtlich.

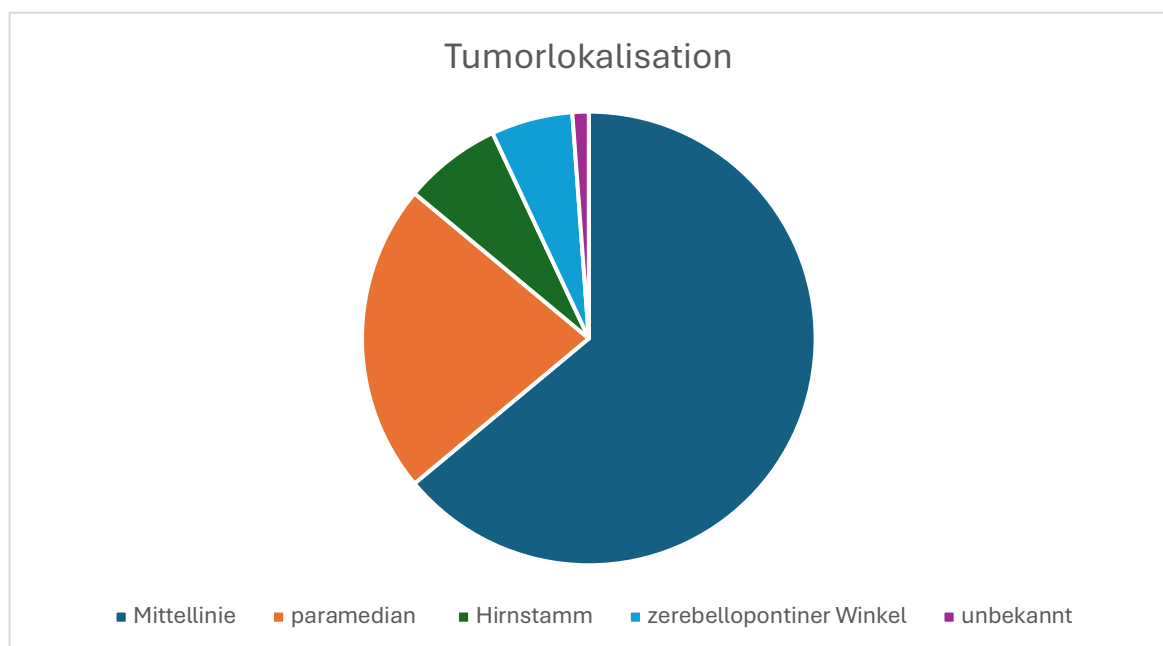


Abb. 8: Kreisdiagramm der Tumorlokalisation

Anhand des Kreisdiagramms wird gezeigt, wie häufig sich die Tumore an entsprechend aufgeführter Position (Mittellinie, paramedian, am Hirnstamm, im zerebellopontinen Winkel und an unbekannter Position) in der hinteren Schädelgrube lokalisieren.

Tumorblutung

Fünf unserer Patienten litten unter einer Tumorblutung. Bei 47 Patienten gab es keinen Nachweis einer Blutung, bei 34 Patienten fehlte die Dokumentation über das Ereignis der Tumorblutung.

Papillenödem

Bei der Variable des Papillenödems zeigten sich 37 Patienten ohne ein Ödem und bei 22 Patienten war ein Papillenödem bei der Diagnosestellung festzustellen. Bei 27 Patienten wurde keine Informationen über den Status des Papillenödems dokumentiert.

FOHR

Die Variable der FOHR wurde bei 84 Patienten ausgewertet und betrug in der Gruppe mit PHC im Durchschnitt 0,47 und in der Gruppe ohne PHC 0,38.

Tumordurchmesser

Die Variable des Tumordurchmesser konnte mithilfe der Daten und der radiologischen Bilder von 85 Patienten ausgewertet werden. Die 10 Kinder mit PHC zeigen im Schnitt einen Durchmesser von 46 mm, wohingegen in der Gruppe ohne PHC ein mittlerer Durchmesser von 35 mm beschrieben wird.

3.2 Ergebnisse der präoperativen Variablen im Zusammenhang mit dem Auftreten eines PHC

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen verschiedenen Variablen und dem Auftreten eines postoperativen Hydrozephalus dargestellt. Die Variablen, die im Kapitel „Material und Methoden“ detailliert aufgeführt sind, wurden in meiner Arbeit im Zusammenhang mit dem Studienendpunkt des PHC untersucht. Diese Zusammenhänge wurden anhand von Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Tests analysiert, um statistisch signifikante Assoziationen zwischen den kategorischen Prädiktoren und dem Studienendpunkt zu ermitteln. Um herauszufinden, wie sich die drei kontinuierlichen Variablen Alter, die FOHR und der Tumordurchmesser in den zwei Patientengruppen mit und ohne PHC verhalten, führten wir einen *student's t-test* durch. In der folgenden Tabelle 3 sind die Ergebnisse zusammengefasst.

	postoperativer Hydrozephalus nicht vorhanden (n=76)	postoperativer Hydrozephalus vorhanden (n=10)	p-Wert
	(%)	(%)	
Demographische Merkmale			
Geschlecht			0,376
weiblich	34 (45)	3 (30)	
männlich	42 (55)	7 (70)	
Alter (<i>mean</i> ; SD) ¹	89,29; 57,51	68,7; 43,82	0,253

Alter < 2J	6 (8)	1	0,819
Alter > 2J	70 (92)	9	
Klinische Merkmale			
Papillenödem			0,001
vorhanden	15 (20)	7 (70)	
nicht vorhanden	37 (49)	0	
unklar	24 (32)	3 (30)	
transepandymales Ödem			<0,001
vorhanden	33 (43)	10 (100)	
nicht vorhanden	43 (57)	0 (0)	
präop. HC			0,002
nicht vorhanden	35 (46)	0	
leicht	11 (14)	0	
mittelgradig	18 (24)	4 (40)	
schwer	12 (16)	6 (60)	
Metastasen			0,785
vorhanden	4 (5)	1 (10)	
nicht vorhanden	71 (93)	9 (90)	
unklar	1 (1)	0 (0)	
präoperative Diagnose			0,122
pilozyt. Astrozytom	23 (27)	1 (10)	
Ependymom	9 (12)	3 (30)	
Medulloblastom	17 (22)	5 (50)	
dorsales exophytisches Hirn- stammgliom	3 (4)	0 (0)	
andere Neoplasien	18 (24)	0 (0)	
unklar	7 (9)	1 (10)	
EVD			0,013
angelegt	23 (30)	7 (70)	
nicht angelegt	53 (70)	3 (30)	
Lokalisation			0,725
Mittellinie	47 (62)	8 (80)	
Paramedian	17 (22)	2 (20)	
Hirnstamm	6 (8)	0 (0)	
zerebellopontiner Winkel	5 (7)	0 (0)	
unklar	1 (1)	0 (0)	
Tumorblutung			0,719
vorhanden	4 (5)	1 (10)	
nicht vorhanden	41 (54)	6 (60)	
unklar	31 (41)	3 (30)	
FOHR (mean; SD)	0,385; 0,072	0,474; 0,071	0,001
Diameter (mean; SD) ²	35,16; 15,89	46,41; 8,056	0,031

Tabelle 3: Demographische und klinische Merkmale der Patientenkohorten mit PHC und ohne PHC

Die Tabelle zeigt den Vergleich zwischen beiden Patientengruppen. In den jeweiligen Spalten sind absolute Zahlen und prozentuale Anteile (%), bezogen auf die jeweilige Gruppengröße, angegeben. Die p-Werte beziehen sich auf Vergleiche zwischen postoperativer Hydrozephalus nicht vorhanden und postoperativer Hydrozephalus vorhanden. Sie wurden für kategoriale Variablen mittels χ^2 -Test, für stetige Variablen mittels t-test ermittelt. Das Alter wird in Monaten angegeben¹ und der Diameter wird in der Einheit mm gezeigt.²

Kategorische Variablen

In unserem Datensatz konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Alter unter zwei Jahren und dem Risiko für einen PHC festgestellt werden (p -Wert = 0,819).

Wir konnten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und einem PHC zeigen (p -Wert = 0,376).

Der Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines Papillenödems und dem Auftreten eines PHC wird in der Tabelle 3 als erstes klinisches Merkmal aufgeführt. Von den 37 Patienten ohne Papillenödem entwickelte keiner einen postoperativen Hydrozephalus. Von den 15 Patienten mit Papillenödem entwickelten sieben Patienten einen postoperativen Hydrozephalus, während acht Patienten keinen Hydrozephalus entwickelten. Bei 24 Kindern fehlten die Angaben über das Papillenödem. Von diesen entwickelten drei Patienten einen PHC, während 21 keinen entwickelten. Die zugehörigen Chi-Quadrat-Tests zeigen einen signifikanten Zusammenhang (p -Wert = 0,001) zwischen dem Vorhandensein eines Papillenödems und dem Auftreten eines postoperativen Hydrozephalus.

In Bezug auf das transependymale Ödem bestand ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ödem und dem Auftreten eines PHC. Von 43 Patienten ohne transependymales Ödem entwickelte kein Patient einen PHC, während von den 43 Patienten mit transependymalem Ödem zehn Patienten einen PHC entwickelten (p -Wert = 0,001).

In unserer Stichprobe konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Metastasen bei Diagnosestellung und dem Auftreten eines postoperativen Hydrozephalus nachgewiesen werden (p -Wert = 0,785).

Bei den präoperativ gestellten Tumordiagnosen wurden das pilozytische Astrozytom, das Ependymom, das Medulloblastom, ein dorsaler exophytischer Hirnstammtumor und andere Neoplasien als Kategorien berücksichtigt. Zudem war der präoperative Diagnosestatus bei acht Patienten unbekannt. Eine statistische Signifikanz konnte nicht objektiviert werden (p -Wert = 0,122).

Mithilfe der Tabelle 3 wird ersichtlich, dass kein Patient mit einem dorsalen exophytischen Hirnstammtumor einen postoperativen Hydrozephalus entwickelte. Ebenso zeigte kein Kind mit anderen Neoplasien einen postoperativen Hydrozephalus. Der Tumor, der am häufigsten mit einem postoperativen Hydrozephalus assoziiert war, war in unserer Stichprobe das Medulloblastom. Die häufigste präoperative Diagnose wurde durch das pilozytische Astrozytom dargestellt.

Bei der Betrachtung der Variable der Tumorlokalisation konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Tumors und dem Auftreten eines PHC festgestellt werden (p-Wert = 0,725).

Eine weitere neue Variable, die nicht in der (m)CPPRH berücksichtigt wird, die jedoch zu unseren untersuchten Variablen gehörte, war die Tumorblutung. Der p-Wert des Chi-Quadrats für die Assoziation zwischen vorhandener Blutung und PHC betrug 0,719 und lag damit außerhalb des Signifikanzniveaus.

Die Analyse des Zusammenhangs zwischen EVD und PHC mittels Chi-Quadrat-Tests zeigte eine statistisch signifikante Assoziation (p-Wert = 0,013).

Die Ergebnisse der Beziehung zwischen der EVD und dem PHC zeigten, dass von den insgesamt 86 untersuchten Fällen, 53 Probanden weder eine EVD noch einen PHC aufwiesen, während sieben Probanden hingegen beide Merkmale zeigten. Sollte ein Patient unserer Stichprobe präoperativ eine EVD erhalten haben, bestand eine statistische Assoziation mit einem postoperativen Hydrozephalus (p-Wert = 0,013).

Die Analyse der Beziehung zwischen dem präoperativen Hydrozephalus bei Diagnosestellung und dem PHC ergab statistisch signifikante Zusammenhänge (p-Wert = 0,002). Von den insgesamt 35 Kindern ohne Hydrozephalus bei Diagnosestellung, entwickelte kein Kind innerhalb von sechs Monaten einen PHC. Auch die Kinder mit einem leichtgradigen präoperativen Hydrozephalus entwickelten keinen PHC. Diese Ergebnisse werden in der Tabelle 3 veranschaulicht. Bei mittelschwerem Hydrozephalus und schwerem Hydrozephalus zeigte sich die Tendenz zu einer höheren Wahrscheinlichkeit für einen PHC. Jedes zweite Kind mit schwerem präoperativem Hydrozephalus entwickelte einen PHC, während die Kinder mit mittelschwerem Hydrozephalus in nur knapp einem Viertel der Fälle einen PHC zeigten.

Der Anteil der Kinder, die einen PHC entwickelten, nahm in den beobachteten Gruppen mit steigendem Schweregrad des Hydrozephalus zu.

Kontinuierliche Variablen

Die Gruppe ohne postoperativen Hydrozephalus zeigte ein durchschnittliches Alter von ca. 89 Monaten, wohingegen die Gruppe mit postoperativem Hydrozephalus einen niedrigeren Altersdurchschnitt von ca. 69 Monaten aufwies. Die Standardabweichung lag in der Gruppe ohne PHC bei $\pm 57,51$ und bei der Gruppe mit PHC bei $\pm 43,82$. Der durchschnittliche FOHR-Wert betrug in der Gruppe ohne postoperativen Hydrozephalus 0,385 ($\pm 0,072$). In der Gruppe mit postoperativem Hydrozephalus war die FOHR größer und betrug 0,474 ($\pm 0,071$).

Der mittlere Tumordurchmesser lag bei Patienten ohne postoperativen Hydrozephalus bei 35,16 mm ($\pm 15,89$), während er in der Gruppe mit postoperativem Hydrozephalus mit 46,41 mm ($\pm 8,056$) größer war.

Für das Alter zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (95% KI -17 - 58,19; p-Wert = 0,279). Hingegen bestanden für die FOHR sowie den Tumordurchmesser signifikante Mittelwertsunterschiede zwischen Kindern mit und ohne PHC (FOHR: 95% KI -0,14 - -0,04, p-Wert = 0,001; Tumordurchmesser: 95% KI -21,45 - -1,05, p-Wert = 0,031), wobei in der PHC-Gruppe höhere Werte beobachtet wurden.

3.3 Ergebnisse der externen Validierung und Modellleistung

Um die Leistung der Modelle der CPPRH und mCPPRH zu bewerten und extern zu validieren, führten wir verschiedene Stadien der Modellanpassung (eng. *updating*) durch.

Es soll festgestellt werden, ob das Vorhersagemodell zuverlässig und allgemeingültig ist.

3.3.1 Model Performance der nicht adjustierten Modelle der CPPRH und mCPPRH

Die erste Phase der externen Validierung wurde an den ursprünglichen, nicht-adjustierten Daten durchgeführt und wird in Abb. 9 gezeigt. Auf der x-Achse ist die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit (*predicted probability*) und auf der y-Achse die beobachtete Ereignisrate (*observed event rate*) abgebildet. Die grafischen Punkte entsprechen den vier Gruppen (0-2, 3, 4 und 5-10), die anhand der Punktzahl nach der Bewertung mittels CPPRH Score unterteilt wurden. Sie zeigen den mittleren beobachteten Ereignisanteil auf der y-Achse und den vorhergesagten Wert auf der x-Achse. Z. B. beträgt die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit durch die CPPRH für die Gruppe mit einem Score von 4 ca. 0,42 - 0,44 und die tatsächlich beobachtete Ereignisrate in unserem Datensatz liegt bei ca. 0,32 - 0,33. Zudem wird vertikal der zugehörige Fehlerbalken als 95 %-KI dargestellt. Diese KI schneiden die Diagonale an zwei Punkten im Modell der CPPRH und an drei Punkten bei der mCPPRH. Die Diagonale gibt den Idealzustand einer Übereinstimmung von vorhergesagter und beobachteter Wahrscheinlichkeit an. Die schwarzen Punkte der vier Score-Gruppen liegen jeweils in unterschiedlicher Entfernung zu dieser Linie.

Die CPPRH zeigte eine *calibration-in-the-large* von -1,28 (95%-KI -1,99 - -0,57). Die Kalibrationssteigung betrug 0,95 (95%-KI 0,23 - 1,66). Bei der mCPPRH ergab sich eine *calibration-in-the-large* von -0,78 (95%-KI -1,48 - -0,08) und eine Kalibrationssteigung von 1,08 (95%-KI 0,29 - 1,86). Die c-Statistik betrug in beiden Modellen 0,79 und das zugehörige 95%-KI lag bei beiden Modellen zwischen 0,69 und 0,90.

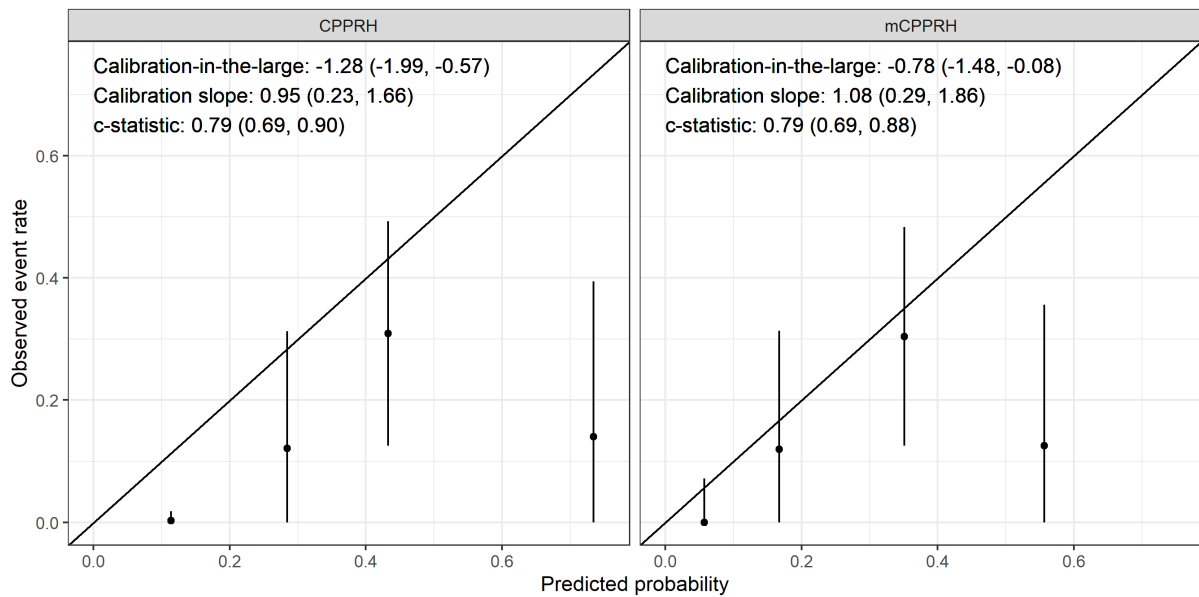


Abb. 9: Kalibrationsplots der ursprünglichen, nicht adjustierten Modelle der CPPRH und mCPPRH

Die schwarzen grafischen Punkte spiegeln die vier Gruppen mit den verschiedenen Scores (0-2,3,4, und 5-10) nach Bepunktung mittels CPPRH wider. Sie zeigen unter anderem die beobachteten Ereignisraten der jeweiligen Gruppe mit den entsprechenden 95%-KI. Die vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten befinden sich auf der x-Achse, wohingegen die beobachteten Ereignisraten auf der y-Achse abgebildet sind.

3.3.2 Model Performance der adjustierten Modelle der CPPRH und mCPPRH

Anpassung der *pretest odds*

Die Abb. 10 zeigt das adjustierte Modell erneut mit zwei verschiedenen Kalibrationsplots für die CPPRH und die mCPPRH. Die Leistung der Modelle wird anhand ihrer Vorhersagegenauigkeit beurteilt. Es erfolgte die erste Anpassung durch die Adjustierung der Vortestwahrscheinlichkeiten. Die x-Achse zeigt die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für die PHC-Entwicklung nach Bewertung mit der CPPRH. Die Werte sind als Dezimalzahlen im Bereich von 0,0 bis 1,0 dargestellt, was einer Wahrscheinlichkeit von 0 % bis 100 % entspricht. Auf der y-Achse hingegen ist erneut der tatsächlich beobachtete Anteil an PHC Ereignissen abgetragen. Das entspricht der beobachteten Ereignisrate in unserer Untersuchungsgruppe. Die diagonale Linie stellt die perfekte Kalibrierung dar. Jeder schwarze Punkt repräsentiert eine der vier Gruppen, die anhand des CPPRH-Scores gebildet wurden (0–2 Punkte, 3 Punkte, 4 Punkte sowie 5–10 Punkte). Die horizontale Position eines Punktes gibt die mittlere vorhergesagte Wahrscheinlichkeit dieser Gruppe an, die vertikale Position den beobachteten Anteil mit PHC Entwicklung. Um jeden Punkt herum befindet sich ein vertikaler Fehlerbalken, der das 95 %-KI der beobachteten Rate darstellt.

Die Kalibrationsplots zeigten, dass das CPPRH-Modell eine *calibration-in-the-large* von 0,08 (95%-KI: -0,63 – 0,79) und eine Kalibrationssteigung von 0,95 (95%-KI: 0,23 – 1,66) aufwies. Die c-Statistik betrug 0,79 (95%-KI: 0,69 – 0,90).

Bei dem mCPPRH-Modell lag die *calibration-in-the-large* bei 0,06 (95%-KI: -0,65 – 0,76), die Kalibrationssteigung bei 1,08 (95%-KI: 0,29 – 1,86) und die c-Statistik belief sich ebenfalls auf 0,79 (95%-KI: 0,69 – 0,88).

Bei der Betrachtung der Kalibrationsplots zeigte sich, dass sich die beobachteten Ereignisraten in beiden Modellen in unterschiedlichen Abständen zu der Diagonalen befinden. In den Bereichen der höher vorhergesagten Wahrscheinlichkeit, wurde ein relativ breiteres 95%-KI abgebildet.

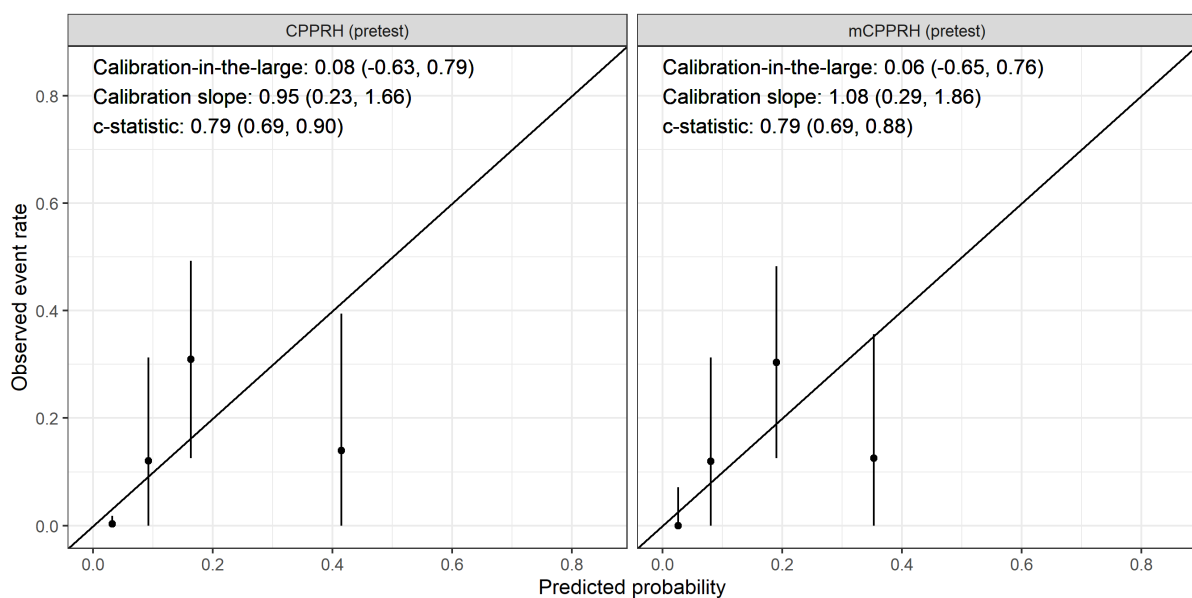


Abb. 10: Kalibrationsplots für die CPPRH und mCPPRH Modell basierend auf adjustierten Vortestwahrscheinlichkeiten
Die x-Achse zeigt die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit, wohingegen die y-Achse die beobachtete Ereignisrate darstellt. Die diagonale Linie repräsentiert eine optimale Kalibrierung. Die *calibration-in-the-large*, die Kalibrationssteigung und die c-Statistik werden als numerische Kennzahlen angegeben. Die vertikalen Linien zeigen das 95%-KI der beobachteten Ereignisraten für verschiedene Wahrscheinlichkeiten.

Rekalibration

Der letzte Schritt unserer Modelanpassung wird in Abb. 11 dargestellt, in der die rekalierten Modelle der CPPRH und mCPPRH gezeigt werden. Auch hier wird die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit auf der x-Achse dargestellt und die y-Achse repräsentiert den im Datensatz tatsächlich beobachteten Anteil an PHC Ereignissen für die jeweiligen Gruppen. Jeder schwarze Punkt im Plot repräsentiert den durchschnittlichen Wert für die jeweilige Gruppe (0-2, 3, 4, 5-10) in Bezug auf die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit und die beobachtete Ereignisrate.

Grundsätzlich war festzustellen, dass die statistischen Zahlen nach der Rekalibration nahezu identisch waren. Sowohl die CPPRH als auch die mCPPRH zeigten eine *calibration-in-the-large* von 0,00 mit dezent unterschiedlichen 95%-KI. Das 95%-KI bei der CPPRH betrug -0,70

bis 0,70, wohingegen das der mCPPRH -0,71 bis 0,71 aufwies. Die Kalibrationssteigung beider Modelle betrug 1,00 mit geringfügig unterschiedlichen 95%-KI (CPPRH: 0,25 - 1,75; mCPPRH: 0,27 - 1,73). Die c-Statistik beider Modelle lag weiterhin bei 0,79 (95%-KI 0,69 – 0,90 und bei der mCPPRH 0,69 – 0,88) und war somit identisch zu den adjustierten und nicht adjustierten Plots.

In dem rekalierten Kalibrationsplot schneiden die 95%-KI der beobachteten Ereignisrate die Diagonale im Modell der CPPRH an zwei Stellen. Die Fehlerbalken für die Risikogruppe mit dem Score 0-2 und die Balken für die Hochrisikogruppe schneiden die Diagonale nicht.

Im Modell der mCPPRH existieren drei Schnittpunkte der Fehlerbalken mit der Diagonalen. Damit ist in unserem Plot zu erkennen, dass nach der vollständigen Rekalibration die 95 %-KI der CPPRH an zwei Punkten die Idealgerade berühren oder überschneiden. Bei der mCPPRH existieren drei Schnittpunkte. In beiden Modellen fehlt die Überschneidung mit der Idealgraden in der Hochrisikogruppe mit Scores von 5-10.

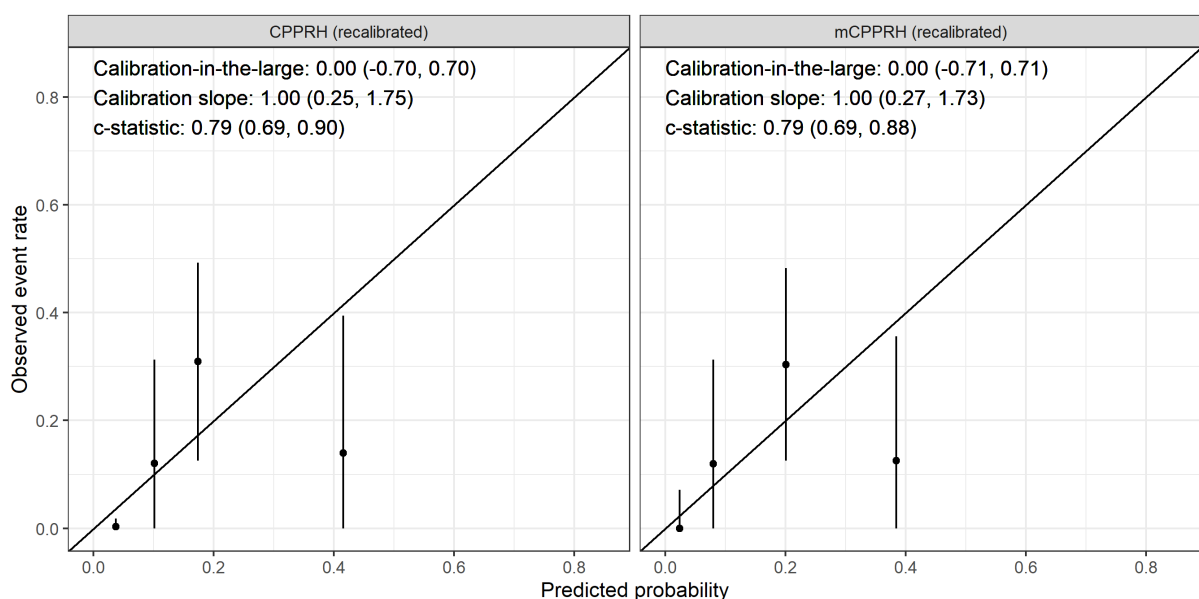


Abb. 11: Ergebnisse nach der Rekalibration der (m)CPPRH dargestellt in Kalibrationsplots

Die x-Achse zeigt die vom Modell vorhergesagte Wahrscheinlichkeit, wohingegen die y-Achse die beobachtete Ereignisrate darstellt. Die beobachtete Ereignisrate und die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit werden gemeinsam anhand der graphischen schwarzen Punkte dargestellt. Dazu ist jeweils der Fehlerbalken, der das 95%-KI angibt (vertikale Linie), gezeigt. Zudem sind die calibration-in-the-large, die Kalibrationssteigung und die c-Statistik mit ihrem jeweiligen 95%-KI numerisch angegeben.

3.3.3 Risikostratifikation

Modell	Risikogruppe (Score)	Likelihood Ratio	Wahrscheinlichkeit für PHC nach 6 Monaten
CPPRH	Niedrigrisiko (0–4)	1,11	0,11
	Hochrisiko (5–10)	1,4	0,14
mCPPRH	Niedrigrisiko (0–4)	1,12	0,12
	Hochrisiko (5–10)	1,24	0,13

Tabelle 4: Risikostratifikation Mit der Tabelle sind die Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten eines postoperativen Hydrozephalus (PHC) sechs Monate nach Diagnosestellung sowie die zugehörigen Likelihood Ratios nach Risikostratifikation anhand der CPPRH und mCPPRH in der untersuchten Kohorte abgebildet.

Anhand der Tabelle 4 kann man die Wahrscheinlichkeiten, gegeben durch die adjustierte Modelle, für unsere Population ablesen. In unserer Kohorte betrug die Wahrscheinlichkeit für einen Hydrozephalus sechs Monate nach Diagnosestellung in der Niedrigrisikogruppe (Score 0–4) der CPPRH 0,11 mit einer Likelihood Ratio von 1,11. In der Hochrisikogruppe (Score 5–10) lag die Wahrscheinlichkeit bei 0,14 mit einer Likelihood Ratio von 1,4. Für die mCPPRH lag die entsprechende Wahrscheinlichkeit bei 0,12 in der Niedrigrisikogruppe mit der Likelihood Ratio von 1,12. In der in der Hochrisikogruppe lag die Wahrscheinlichkeit bei 0,13 und die Likelihood Ratio bei 1,24.

4 Diskussion

In der aktuellen neurochirurgischen Behandlung von Kindern mit Neoplasien der *fossa posterior* stellt die präoperative Einschätzung des Risikos für die Entwicklung eines PHC eine bedeutende Herausforderung dar.² Die (m)CPPRH bietet einen systematischen Ansatz zur Evaluation von Risikofaktoren, die mit der Entstehung eines Hydrozephalus nach Tumorresektion assoziiert sind.²

Die präoperative Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen PHC ist entscheidend, um gezielte therapeutische Maßnahmen einzuleiten oder den Behandlungsplan individuell zu modifizieren. Aufgrund der bereits dargestellten möglichen Komplikationen ist es nicht ratsam, die ETV bei jedem Kind mit einem Hirntumor anzuwenden.³¹ Daher ist es hilfreich, ein prädiktives, evidenzbasiertes Modell zu etablieren, das die Wahrscheinlichkeit eines Hydrozephalus nach der Tumorresektion zuverlässig vorhersagen kann.⁶⁶

In meiner Diskussion werden die Ergebnisse der Analyse des (m)CPPRH-Modells im Hinblick auf seine Relevanz für die präoperative Risikoeinschätzung untersucht. Zudem werden die unterschiedlichen Patientencharakteristika und Variablen reevaluiert. Zusätzlich werden die Ergebnisse der Anwendung der (m)CPPRH auf unseren Datensatz dargestellt und es wird ein Einblick ermöglicht, ob die externe Validierung der (m)CPPRH gelungen ist.

Außerdem werden weitere Variablen, die nicht Bestandteil der (m)CPPRH sind, analysiert. Diese könnten einen Einfluss auf die Entwicklung eines PHC haben.

Besondere Aufmerksamkeit gilt der Frage, inwieweit die (m)CPPRH als Entscheidungsinstrument für die Anwendung einer ETV vor der Resektion dienen kann, um in Zukunft die bestmögliche Patientenversorgung sicherzustellen und die postoperative Prognose zu verbessern.

Bei der Entwicklung eines PHC ergeben sich zwei große Probleme. Durch die Notwendigkeit eines weiteren Eingriffs zur erneuten Versorgung des Hydrozephalus, kommt es in den meisten Fällen zu einer Verzögerung der adjuvanten Therapie des Tumors.³⁸ In einer Studie von Zvi et al. konnte belegt werden, dass die Notwendigkeit einer Shunt Operation den Beginn der adjuvanten Therapie verzögert.³⁸ Außerdem bringt ein weiterer Eingriff zur Versorgung des PHC erneut Operationsrisiken mit sich.

Durch die kritische Auseinandersetzung mit den Stärken und Schwächen des (m)CPPRH-Modells sollen wertvolle Erkenntnisse gewonnen werden, die zu der Optimierung der Behandlungsstrategien bei Kindern mit Neoplasien der *fossa posterior* beitragen können.

4.1 Analyse der Patientencharakteristika

Insgesamt wurden die Daten von 86 Patienten aus der neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf retrospektiv analysiert. Alle untersuchten Patienten waren jünger als 18 Jahre, was die Zielgruppe der Studie klar definiert und darauf hinweist, dass sich die Ergebnisse speziell auf pädiatrische Patienten konzentrieren.

Der Rekrutierungszeitraum erstreckte sich über ca. 22,5 Jahren, wodurch eine robuste Datenerhebung ermöglicht wurde. Langzeitverläufe können auf diese Weise erfasst werden.

Vor der endgültigen Analyse erfolgte eine mehrstufige Filterung der ursprünglichen Patientenkohorte. Von ursprünglich 829 dokumentierten Fällen verblieben nach Anwendung der Filterkriterien 86 Patienten für unsere Analyse. Die Ein- und Ausschlusskriterien dienten dazu, die Vergleichbarkeit und Homogenität der Studienpopulation mit der bestehenden Literatur zu gewährleisten. Die einzelnen Schritte der Filterung sind in Abb. 2 visualisiert. Durch diesen stringenten Selektionsprozess konnten administrative Fehler, fehlende wesentliche Daten, Duplikate und andere potenzielle Störfaktoren ausgeschlossen werden.

Postoperativer Hydrozephalus

Der postoperative Hydrozephalus sechs Monate nach Diagnosestellung, als Outcome unserer Studie, wurde in unserer Kohorte untersucht. Die Ergebnisse zeigten bei 76 Patienten (88 %), also dem Großteil der Kinder, keinen PHC, während 10 Patienten einen PHC entwickelten. Dies entspricht einer tendenziell niedrigen Inzidenz von 11,6 %. Diese Daten legen nahe, dass die Mehrheit der Kinder unserer Kohorte grundsätzlich kein Risiko für die Entwicklung eines PHC vorwiesen.

Diese Beobachtung liegt etwas unter den Inzidenzen, die in aktuellen Studien beschrieben werden. Riva-Cambrin et al. beschreiben, dass bei ca. 18 - 40 % der Kinder ein postoperativer Hydrozephalus auftritt.² Die Inzidenz in der Entwicklungskohorte der CPRH lag bei 31,2 % (107 von 343 Patienten).² In der Validierungskohorte aus Vancouver lag eine Inzidenz von 18,9 % vor. Die Inzidenz in der Population von Obeng-Gyasi betrug ca. 31% und kommt damit sehr nah an die Inzidenz der Entwicklungskohorte.⁶⁷ Die Arbeitsgruppe von Pitsika et al. beschrieb eine Inzidenz von 10,7 % in ihrer Population, welche näher an unserer Inzidenz liegt.³⁹ Damit

liegt die Inzidenz unserer Kohorte nah an den europäischen Inzidenzen und eher weiter entfernt von den Inzidenzen in der außereuropäischen Validierung.

Die niedrigere Inzidenz des PHC in unserer Studie (11,6%) im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Werten, könnte auf mehrere Faktoren zurückzuführen sein. Die kleinere Stichprobe unserer Studie könnte die Inzidenz beeinflusst haben. Eine geringere Anzahl an Patienten, kann dazu führen, dass seltenere Komplikationen nicht erfasst werden, was somit die Gesamtinzidenz verfälschen könnte. Außerdem könnte eine optimierte postoperative Versorgung, dazu beigetragen haben, das Risiko eines PHC zu minimieren. Die Erfahrungen des medizinischen Teams in Düsseldorf könnten einen Einfluss gehabt haben.

Schließlich könnten soziodemografische Unterschiede in den Eigenschaften unserer Patientengruppe eine Rolle spielen. Das spricht dafür, dass grundsätzlich immer eine externe Validierung notwendig ist, bevor man neue Modelle, wie die (m)CPPRH, etabliert. Diese Faktoren zusammen könnten erklären, warum unsere Ergebnisse eine niedrigere Inzidenz von PHC aufweisen als in anderen Studien berichtet wird.

Alter

Die breite Altersspanne der Kinder zwischen sechs Monaten und 17 Jahren verdeutlicht die Heterogenität der Patientenpopulation und weist darauf hin, dass Tumorerkrankungen im Kindesalter grundsätzlich in jedem Altersbereich auftreten können. Das mediane Alter von 6,25 Jahren zeigt jedoch, dass bei der Mehrheit der Patienten der Hirntumor eher im frühen Kindesalter diagnostiziert wird.

Die Hälfte der Kinder unserer Stichprobe war bei der Diagnosestellung jünger als 6,25 Jahre (75 Monate). Der Median liegt mit 75 Monaten unter dem Mittelwert von ca. 83 Monaten, was auf eine rechtsschiefe Verteilung hindeutet. Es ist davon auszugehen, dass es einige ältere Kinder in der Stichprobe gab, die den Altersdurchschnitt nach oben gezogen haben. Der Unterschied zwischen Mittelwert und Median zeigt, dass die Altersverteilung asymmetrisch ist. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass der Median repräsentativ für das typische Alter ist, da er weniger von Extremwerten beeinflusst wird.⁶⁸

Zum Zeitpunkt der ersten Bildgebung waren 92 % unserer Patienten älter als zwei Jahre.

Die Analyse unseres Datensatzes erfolgte auch unter Berücksichtigung des Zusammenhangs zwischen der PHC Entwicklung und dem Alter. Der Mittelwert des Alters in der Gruppe ohne PHC (ca. 90 Monate) lag über dem Mittelwert der Gruppe mit PHC (ca. 69 Monate). Diese

Beobachtung deutet darauf hin, dass jüngere Kinder tendenziell häufiger einen postoperativen Hydrozephalus entwickeln. Die Standardabweichung in der Gruppe mit PHC (13,87) ist größer und zeigt zwar eine höhere Variabilität im Alter in dieser Gruppe, jedoch ist dies nicht ausreichend, um signifikante Unterschiede in der Altersstruktur zwischen den Gruppen zu belegen. Patienten mit PHC waren im Durchschnitt etwa 20 Monate jünger (ca. 69 vs. ca. 89 Monate) als Kinder ohne PHC. Dieser Unterschied erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant. Es liegt demzufolge nahe, dass die Altersverteilung in beiden Gruppen unserer Studie tendenziell vergleichbar ist.

Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einem Alter unter zwei Jahren und dem Risiko für die Entwicklung eines PHC. Da das Alter unter zwei Jahren jedoch als prädiktiver Faktor für den PHC in der (m)CPPRH beschrieben wird,² wird es wichtig sein diese Variable in Zukunft weiter zu betrachten. Es wäre interessant, langfristig in einer größeren Stichprobe das Auftreten des PHC bei Kindern unter zwei Jahren bei Diagnosestellung zu untersuchen oder auch die Altersgrenze zu verschieben. Kleinere Stichproben wie unsere können die statistische Aussagekraft der Analyse einschränken und so die Möglichkeit verringern, signifikante Unterschiede zu entdecken. Das Alter könnte einen entscheidenden Einfluss auf die postoperative Hydrozephalus Entwicklung haben, auch wenn dieser Zusammenhang in unserer vorliegenden Analyse nicht signifikant belegt werden konnte.

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass das Alter nicht der alleinige oder primäre prädiktive Faktor für das Risiko eines postoperativen Hydrozephalus ist. Die fehlende Signifikanz unterstreicht die Notwendigkeit, weitere multizentrische Studien durchzuführen, die größere Patientengruppen umfassen. Eine breitere Datenbasis könnte dazu beitragen, Altersgrenzen präziser zu definieren.

Geschlecht

Die Geschlechterverteilung zeigt, dass 57% der Patienten dem männlichen Geschlecht angehörten und 43 % ein weibliches Geschlecht aufwiesen. Das deutet auf eine leicht höhere Prävalenz männlicher Patienten hin. Die Analyse unseres Datensatzes zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Risiko für die Entwicklung eines postoperativen Hydrozephalus. Das deutet darauf hin, dass das Geschlecht in unserer Population keinen entscheidenden Einfluss auf das Risiko für einen postoperativen Hydrozephalus hat. Es könnte auch sein, dass der fehlende Zusammenhang mit der geringen Fallzahl unserer Stichprobe zusammenhängt.

Präoperativer Hydrozephalus

Die vorliegenden Daten unserer Analyse zeigten, dass bei Diagnosestellung der Tumorerkrankung bei ca. 60 % der untersuchten Kinder bereits ein Hydrozephalus unterschiedlicher Schweregrade nachzuweisen war. Dies unterstreicht die enge Verbindung zwischen der Tumorkomlokalisierung in der hinteren Schädelgrube und der Entstehung eines präoperativen Hydrozephalus.

Von den 51 betroffenen Kindern litten 11 unter einem leichten Hydrozephalus, 22 unter einem mittelschweren und 18 unter einem schweren Hydrozephalus. Diese Verteilung verdeutlicht, dass bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei fast zwei Dritteln der Patienten ein Hydrozephalus, oft in einem fortgeschrittenen Stadium, vorlag.

Ein interessanter Befund unserer Analyse war, dass ausschließlich Kindern mit mittelschwerem oder schwerem Hydrozephalus ein PHC entwickelten. Dies deutet darauf hin, dass der Schweregrad des präoperativen Hydrozephalus einen signifikanten Einfluss auf das Risiko eines PHC zu entwickeln hat. Dies wird in der (m)COPRH berücksichtigt, da ein mittelschwerer bis schwerer Hydrozephalus mit zwei Punkten bewertet wird.²

Bei circa einem Drittel der untersuchten Patienten zeigten sich keine Anzeichen eines Hydrozephalus in der präoperativen Bildgebung, was bedeutet, dass nicht bei allen Kindern mit einem Tumor in der *fossa posterior* unmittelbar ein Hydrozephalus auftrat. Daraus kann man schlussfolgern, dass nicht jedes Kind mit einem Tumor der hinteren Schädelgrube zwangsläufig eine Hydrozephalus Versorgung benötigt. Außerdem fällt auf, dass kein einziges Kind, welches bei Diagnosestellung keinen Hydrozephalus hatte, im Verlauf einen PHC entwickelte. Diese Beobachtung ist statistisch signifikant. Dies hat relevante klinische Auswirkungen, denn so würde man bei jedem Kind ohne Hydrozephalus bei Diagnosestellung mit gutem Gewissen von einer prä- oder intraoperativen Hydrozephalus Versorgung absehen können.

Nur bei initial vorhandenem Hydrozephalus wäre eine weitere Risikostratifizierung mittels (m)COPRH sinnvoll. Diese Modifikation würde nicht nur die diagnostische Präzision erhöhen, sondern auch den klinischen Entscheidungsprozess vereinfachen. Allerdings bedarf dieser Ansatz einer prospektiven Validierung an größeren Patientenkohorten, um seine Verlässlichkeit zu bestätigen.

Lin et al. beschreiben z.B. ein risikostratifiziertes Vorgehen im Management des Hydrozephalus, bei dem die COPRH zur Einteilung der Kinder in eine Niedrig- und Hochrisikogruppe für

einen postoperativen Hydrozephalus herangezogen wird.¹ Bei Kindern mit niedrigem Risiko wird bei klinisch relevantem präoperativem Hydrozephalus intraoperativ eine externe Ventrikeldrainage angelegt, die postoperativ schrittweise entwöhnt und bei guter Toleranz entfernt wird. Entwickelt sich im Verlauf ein PHC, z.B. durch fehlgeschlagene Entwöhnung der EVD oder zeigen sich erneute klinische und bildgebende Zeichen einer Vergrößerung der Ventrikel, erfolgt eine definitive Liquorableitung per Shuntanlage oder mittels ETV.¹ Diese Vorgehensweise könnte einen weiteren Ansatz zur Optimierung des Modells liefern.

Bei Betrachtung des präoperativen Hydrozephalus im Zusammenhang mit der Entwicklung eines PHC zeigt sich Folgendes. Die Ergebnisse unserer Kontingenztafel bestätigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines präoperativen Hydrozephalus und einem PHC nach der Tumorresektion. Dies ist in der ursprünglichen (m)CPPRH ebenfalls abgebildet, da nur Kindern mit einem mittelschweren oder schweren Hydrozephalus ein erhöhtes PHC Risiko vorhergesagt wird.² Es könnte angenommen werden, dass bei schweren Formen des Hydrozephalus die pathophysiologischen Mechanismen, die zu einem Wiederauftreten des Hydrozephalus nach der Tumorresektion führen, ausgeprägter sind. Dies könnte z.B. durch eine Fehlfunktion der Hirnstrukturen bedingt sein, die zuvor durch eine Druckbelastung durch den mittelgradigen bis schweren Hydrozephalus geschädigt wurden. Folglich wäre in unserer Stichprobe, äquivalent zur (m)CPPRH, der Schweregrad des initialen Hydrozephalus als Prädiktor plausibel abgebildet.

Diese Ergebnisse haben bedeutende klinische Implikationen. Sie unterstreichen die Notwendigkeit einer sorgfältigen Überwachung von Kindern mit mittelschwerem oder schwerem Hydrozephalus, falls keine präoperative prophylaktische Maßnahme zur Abwendung eines Hydrozephalus unternommen wurde. In Zukunft sollte für die Kinder mit hohem Risiko diskutiert werden, ob eine präventive Versorgung, z. B. mittels ETV hilfreich sein kann. Eine frühzeitige ETV speziell bei diesen Kindern, könnte dazu beitragen, das Risiko eines PHC zu minimieren. In einer wissenschaftlichen Arbeit von Sainte-Rose et al. wird derzeit beschrieben, dass eine ETV signifikant die Inzidenz eines postoperativen Hydrozephalus verringert.⁶⁹ Die Arbeitsgruppe räumt aber auch ein, dass eine routinemäßige Versorgung der Patienten mit einer ETV zu unnötigen Eingriffen führt. Es sind unbedingt weitere Untersuchungen nötig, da grundsätzlich durch das Verfahren der ETV schwere und komplizierte postoperative Verläufe verhindert werden können.⁶⁹

Metastasen

Von den untersuchten Patienten wiesen 80 Kinder zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine Metastasen auf. Dies verdeutlicht, dass der überwiegende Teil der Patientengruppe zum Diagnosezeitpunkt des Tumors nicht an einer metastasierenden Erkrankung litt. Die Analyse unserer Daten ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und dem Auftreten eines PHC. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Metastasen bei der Diagnosestellung möglicherweise keinen direkten Einfluss auf das Risiko für die Entwicklung eines postoperativen Hydrozephalus haben. Demgegenüber steht jedoch, dass in der (m)CPPRH der Metastasen Status mit drei Punkten einen schwerwiegenden Einfluss auf die Prädiktion für den PHC hat.

Kinder, mit der Diagnose eines Medulloblastoms, können häufiger eine metastasierende Erkrankung aufweisen.⁷⁰ Dies zeigte sich in unserer Stichprobe ebenfalls abgebildet. Alle Kinder unserer Stichprobe mit Metastasen litten an einem Medulloblastom, was sowohl präoperativ anhand der Bildgebung vermutet wurde als auch mit der Histologie bestätigt wurde. Dies unterstreicht die Aggressivität des Medulloblastoms. Die Behandlung von Medulloblastomen ist mit einer erheblichen Morbidität verbunden⁷⁰, sodass z. B. eine Verzögerung der adjuvanten Chemotherapie durch einen postresektionell auftretenden Hydrozephalus deutliche Konsequenzen haben kann. Somit würde sich die Prognose der Kinder erheblich verschlechtern. Die Metastasen an sich beeinträchtigen das Behandlungsergebnis der Kinder schon bei der Diagnosestellung⁷⁰ und daher wird eine präzise Abschätzung des Risikos für den PHC noch bedeutender. Folglich sollte man in Zukunft bei der Entscheidungsfindung, ob eine präventive Hydrozephalus Versorgung bei der Diagnosestellung notwendig ist, den Metastasen Status des Kindes dennoch berücksichtigen, vor allem dann, wenn das Kind an einem Medulloblastom leidet. Im Zweifel ist es ratsam sicherheitshalber zu einer präventiven Hydrozephalus Versorgung tendieren. Dies ist jedoch noch nicht durch Studien belegt, sodass dieses Thema weitere Forschungsansätze mit sich bringt.

Die zuvor beschriebene konträre Beobachtung zwischen der Gewichtung des Metastasen Status in der (m)CPPRH und der fehlenden Signifikanz in unserer Studie, reiht sich in die Beobachtung aus einer wachsenden Zahl von Validierungsstudien ein. Z. B. die Validierungsstudie von Pitsika et al.³⁹, stellt die prädiktive Genauigkeit der (m)CPPRH in Frage. Pitsika et al. schlussfolgerten nach ihrer Validierungsstudie, dass sich die Implementierung des mCPPRH-Scores als unzureichend präzise erwies.³⁹ Es ist nicht verlässlich vorherzusagen, welche Kinder nach der Tumoresektion eine dauerhafte Liquorableitung benötigen würden. Die Entscheidung über

die perioperative Behandlung des Hydrozephalus sollte daher aktuell weiterhin primär auf klinischer Expertise basieren.³⁹ Das liegt aber daran, dass die Ergebnisse der aktuellen Validierungsstudien noch nicht ausreichend belastbar erscheinen.⁶⁴ In Zukunft sollte man die Modelanpassung als effiziente Methode zur Optimierung bestehender klinischer Vorhersagemodelle nutzen, denn sie stellt eine vielversprechende Alternative zur de novo-Entwicklung dar und wird im Kontext systematischer Leitlinien wie TRIPOD als geeigneter Ansatz zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit bestehender Modelle beschrieben.⁶⁴

Präoperative Diagnose

Die Analyse der präoperativen Diagnosen und deren Assoziation mit dem Auftreten eines postoperativen Hydrozephalus in unserer Stichprobe liefert wertvolle Einblicke in die Beziehung zwischen Tumortyp und der Entwicklung eines PHC. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen eine klare Verteilung der präoperativen Diagnosen unter den untersuchten Kindern. Die Tatsache, dass das juvenile pilozytische Astrozytom und das Medulloblastom die häufigsten Diagnosen unserer Stichprobe darstellten, entspricht weitgehend den aktuellen epidemiologischen Daten zur Häufigkeit dieser Tumoren in der hinteren Schädelgrube in der pädiatrischen Bevölkerung.³⁴

Es ist anzumerken, dass nach Lieb et al. die Medulloblastome die häufigste Tumorentität der *fossa posterior* darstellen.³⁴ In unserer Stichprobe hingegen wurden pilozytische Astrozytome häufiger diagnostiziert. Das deckt sich allerdings mit der Häufigkeitsverteilung in Deutschland, bei welcher die Astrozytome als häufigste Tumore des ZNS deklariert werden. Hierbei geht es aber nicht spezifisch um die hintere Schädelgrube.³³

Zusätzlich zu betonen ist, dass das Medulloblastom in unserer Stichprobe mit einer Häufigkeit von 26 % sehr nah an der Häufigkeit der pilozytischen Astrozytome von 27 % lag. Dies deutet darauf hin, dass unser Datensatz repräsentativ für die Verteilung der verschiedenen Hirntumordiagnosen ist. Die begrenzte Stichprobengröße könnte zu einer zufälligen Variation der Häufigkeiten geführt haben.

Die Beobachtung, dass das Medulloblastom in unserer Stichprobe am häufigsten mit einem postoperativen Hydrozephalus assoziiert war, lässt darauf schließen, dass bestimmte Tumorcharakteristika des Medulloblastoms besonders prädisponierend für die Entwicklung eines PHC sind. Allerdings erreichte diese Beobachtung keine statistische Signifikanz, weshalb die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen. Eine mögliche Erklärung für den Zusammenhang könnte die Aggressivität und die schnelle Wachstumsrate des Medulloblastoms sein.⁴⁹

Diese Faktoren könnten zu einer frühen Beeinträchtigung des Liquorflusses, z. B. aufgrund der Größe des Tumors, führen. Aufgrund dieser Erkenntnis könnte man in Zukunft darüber nachdenken den Patienten, mit der Diagnose eines Medulloblastoms, frühzeitig eine präventive Versorgung, wie beispielsweise die ETV, zuzuführen. Zumindest sollte es eine Möglichkeit geben, diese Patienten in eine Hochrisikogruppe für einen PHC einzustufen. Daraufhin könnte man im Verlauf ein verschärftes postoperatives Monitoring und Kontrolluntersuchungen wie z. B. Routine-MRT Untersuchungen mit der Fragestellung nach PHC Entwicklung durchführen. Die Tatsache, dass kein Patient mit einem dorsalen exophytischen Hirnstammtumor einen postoperativen Hydrozephalus entwickelte, könnte darauf hindeuten, dass diese Tumorart in der Regel nicht zu einer signifikanten Beeinträchtigung des Liquorflusses führte. Allerdings ist zu erwähnen, dass nur drei Patienten unserer Stichprobe diese Diagnose erhielten. Daher sollte diese Erkenntnis in Zukunft anhand von größeren Stichproben geprüft werden und zum aktuellen Zeitpunkt nur zurückhaltend bewertet werden. Die Einteilung der übrigen Diagnosen in die Kategorie "andere Neoplasien", die 18 Patienten betraf, verdeutlicht die Vielfalt der möglichen Hirntumore.

Weiterhin festzuhalten ist die Tatsache, dass bei acht Patienten keine präoperative Diagnose ermittelt werden konnte. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass einige MRT-Befunde in dem Patientendokumentationssystem aus Düsseldorf fehlten. Möglicherweise lag es daran, dass manche Diagnosen im Ausland oder in externen Kliniken gestellt wurden und im Verlauf in dem System aus Düsseldorf nicht vollständig nachdokumentiert wurden. Ein interner Wechsel des Patientendokumentationssystems könnte ebenfalls zu einem Verlust von Daten geführt haben. Die Beobachtung, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisation und dem Auftreten eines postoperativen Hydrozephalus festgestellt wurde, bedeutet, dass die Lokalisation des Tumors für eine weitere zukünftige Modellanpassung vielleicht nicht interessant ist.

Nichtsdestotrotz sollte die Identifikation neuer potenzieller Prädiktorvariablen idealerweise auf inhaltlicher und klinischer Expertise beruhen und nicht primär auf statistischer Signifikanz.

Transependymales Ödem

Die statistische Analyse zeigte einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines transependymalen Ödems und der Entwicklung eines PHC. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein transependymales Ödem ein wichtiger prädiktiver Faktor für die Entwicklung eines PHCs sein könnte. Besonders bemerkenswert ist, dass kein Patient ohne ein

initiales transependymales Ödem einen PHC entwickelte. Dies könnte wichtige Implikationen für das klinische Management haben.

Die enge Verbindung zwischen einem Hydrozephalus und dem transependymalem Ödem wird durch unsere Daten statistisch untermauert. Letztendlich litt, wie zuvor beschrieben, ein Großteil der Kinder mit Tumoren der hinteren Schädelgrube parallel an einem Hydrozephalus. Als Folge des Hydrozephalus, der häufig mit erhöhtem intrakraniell Druck einhergeht, kann ein transependymales Ödem auftreten.³⁷ Auffällig ist, dass sich in unserer Patientengruppe jedes Kind mit transependymalem Ödem auch mit einem Hydrozephalus präsentierte.

Unsere Ergebnisse bestätigen die Resultate der Arbeitsgruppe von Foreman et. al, die ebenfalls herausfanden, dass ein transependymales Ödem eng mit der Entwicklung eines druckbedingten Hydrozephalus zusammenhängt.³⁷

Präoperative EVD

In unserer vorliegenden Stichprobe wurde bei 30 Patienten präoperativ eine EVD etabliert. Die EVD wird in vielen klinischen Szenarien als Maßnahme zur transienten Kontrolle und Ableitung des überschüssigen Liquors angesehen.⁷¹ Bei der Analyse unserer Daten stellte sich heraus, dass von den zehn Patienten mit PHC, sieben Patienten bereits eine EVD erhalten hatten. Die Ergebnisse der Kreuztabelle zeigten die statistisch signifikante Assoziation zwischen der präoperativen Anlage einer EVD und dem Auftreten eines PHC in unserer Stichprobe. Diese Assoziation wird durch die Untersuchung von Pitsika et al. untermauert.³⁹ Die Arbeitsgruppe fand ebenfalls heraus, dass eine positive Korrelation zwischen der EVD-Versorgung und der späteren Notwendigkeit einer VP-Shunt Versorgung besteht.³⁹

Daraus lässt sich schließen, dass die frühe Anlage einer EVD als prognostischer Faktor für einen späteren permanenten Shunt Bedarf dienen könnte. Es spricht dafür, dass ein PHC nach EVD Versorgung wahrscheinlich ist.

Auch eine Studie der Arbeitsgruppe von Krause et al. untermauert diese Beobachtung. Es zeigte sich, dass das Risiko für die Notwendigkeit einer dauerhaften Liquorableitung bei den Kindern mit EVD Versorgung dreifach erhöht war.⁷² Es benötigten mehr als die Hälfte der Patienten mit EVD (55,5 %) im Verlauf eine weitere Form der Liquorableitung, wohingegen nur 16,6, % aus der Vergleichsgruppe ohne EVD eine weitere Ableitung benötigt haben.⁷²

Diese Beobachtung legt nahe, dass die EVD langfristig nicht vor der Entwicklung eines PHC schützen kann. Eine mögliche Ursache für diese Erkenntnis könnte darin bestehen, dass es sich bei den Kindern mit EVD-Versorgung um eine selektierte Patientengruppe handelt. Es könnte damit zusammenhängen, dass nur Kinder mit besonders schwerem Hydrozephalus überhaupt präoperativ eine EVD benötigen. Diese Kinder haben aufgrund des schweren präoperativen Hydrozephalus ein erhöhtes Risiko auch postoperativ einen Hydrozephalus zu entwickeln. Dies könnte unabhängig davon sein, ob sie eine EVD erhalten haben oder nicht. Dieses Phänomen bezeichnet man als Indikationsbias.⁷³ Somit könnte die hohe Rate der Kinder mit PHC nach EVD-Versorgung eher eine Reflexion der Schwere und der Auswirkung des massiven Hydrozephalus bei Diagnosestellung sein als ein Beleg für die Ineffektivität der EVD. Dies führt trotzdem zu der Überlegung, dass alternative präoperative Maßnahmen, wie beispielsweise die ETV, bei schwerem Hydrozephalus bei Diagnosestellung möglicherweise sinnvoller sein könnten, um langfristig den PHC zu verhindern. Somit ist auch zu schlussfolgern, dass ein Hydrozephalus, der so schwer ist, dass er mit einer EVD versorgt werden muss, vielleicht auch primär und direkt durch eine ETV drainiert werden sollte.

Tumorlokalisation

Am häufigsten waren Tumoren unserer Population an der Mittellinie lokalisiert. Dies war bei 55 Patienten zu beobachten. Diese Lokalisation ist auch in der allgemeinen Bevölkerung charakteristisch für die Tumore der hinteren Schädelgrube⁴⁹, sodass wir weiterhin von einer repräsentativen Stichprobe ausgehen. Die Tatsache, dass die Tumore häufig in der Mittellinie liegen und dann in den vierten Ventrikel wachsen, passt zu der Beobachtung der vielen Kinder mit Hydrozephalus bei Diagnosestellung. Am seltensten traten Tumore im zerebellopontinen Winkel (drei Fälle) auf, was ebenfalls mit der allgemeinen Epidemiologie dieser Tumore übereinstimmt.⁴⁹ Diese Variable könnte eine interessante Variable sein um die (m)CPPRH zukünftig zu optimieren und anzupassen.

Tumorblutung

Die Analyse unserer Daten zeigte, dass fünf Patienten eine Tumorblutung erlitten, während bei 47 Patienten keine Blutung festgestellt wurde. Bei 34 Patienten fehlte eine Dokumentation über das Auftreten einer Tumorblutung. Diese fehlenden Informationen sind relevant bei der Interpretation der Ergebnisse, da sie die Gesamtbewertung der Häufigkeit von Tumorblutungen in unserer Stichprobe erschweren. Es könnte zu einem Selektionsbias führen. Es ist möglich, dass bei diesen 34 Patienten die Komplikation der Blutung im klinischen Verlauf nicht systematisch

erfasst wurde. Dies könnte auf eine unzureichende Dokumentation oder auf diagnostische Herausforderungen hinweisen. Die Symptome der Tumorblutung sind häufig ähnlich zu den Symptomen des Tumors an sich, sodass ein spezifisches Symptom nicht immer weitere Diagnostik zur Folge hat.⁴⁹ Eine verlässliche statistische Analyse des Zusammenhangs zwischen Tumorblutung und PHC wurde dadurch limitiert.

Trotzdem ließ sich feststellen, dass die Tumorblutungen auch bei den ordentlich dokumentierten Fällen eher selten auftraten. Das legt nahe, dass diese Komplikation zwar möglich, aber nicht häufig ist. Zukünftige Studien sollten sicherstellen, dass klinisch relevante Ereignisse wie Tumorblutungen systematisch dokumentiert werden, um mögliche Verzerrungen in der Analyse zu vermeiden.

Bei Untersuchung der Assoziation zwischen Tumorblutung und PHC Entwicklung zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Dies deutet darauf hin, dass das Vorliegen einer Tumorblutung in unserer Studienpopulation kein relevanter Risikofaktor für die Entstehung eines PHC ist.

Papillenödem

In unserer Untersuchung zeigten 37 Patienten kein Papillenödem, während bei 22 Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein Papillenödem festgestellt wurde. Diese Beobachtungen liefern wichtige Hinweise auf die Variabilität der klinischen Präsentation von Kindern mit Tumoren der hinteren Schädelgrube. Ein Papillenödem ist ein häufiges Zeichen für erhöhten Hirndruck und kann auf eine fortgeschrittenere Erkrankung hinweisen, da es typischerweise mit einer Obstruktion des Liquorflusses durch den Tumor assoziiert ist. Die Tatsache, dass bei 27 Patienten keine Informationen über den Status eines Papillenödems dokumentiert wurden, stellt jedoch eine signifikante Limitation in der Interpretation unserer Ergebnisse dar.

Die signifikante Assoziation zwischen dem Vorhandensein eines Papillenödems und der Entwicklung eines postoperativen Hydrozephalus weist darauf hin, dass das Papillenödem ein prädiktiver Faktor für das Risiko eines postoperativen Hydrozephalus sein könnte.

Dieser Zusammenhang kann auch darauf hinweisen, dass ein Papillenödem vielleicht eher bei Patienten mit einem bereits schwereren präoperativen Hydrozephalus auftritt. Das könnte die Annahme unterstützen, dass der Schweregrad des präoperativen Hydrozephalus ein relevanter Risikofaktor für die Entstehung eines PHC sein könnte und das Papillenödem als klinischer Marker für den bereits bestehenden, erhöhten Hirndruck fungiert. Die Tatsache, dass kein

Patient ohne Papillenödem einen postoperativen Hydrozephalus entwickelte, verstärkt diese Hypothese.

FOHR

Die Analyse der FOHR zeigte, dass die durchschnittliche FOHR in der Gruppe ohne postoperativen Hydrozephalus mit $0,3986 (\pm 0,073)$ niedrig war, während sie in der Gruppe mit postoperativem Hydrozephalus mit $0,473 (\pm 0,0714)$ signifikant höher lag. Es ist demnach davon auszugehen, dass Patienten mit PHC signifikant höhere FOHR aufwiesen als Patienten ohne PHC. Der Standardfehler des Mittelwerts betrug in der Gruppe ohne Hydrozephalus 0,009 und in der Gruppe mit Hydrozephalus 0,022, was auf eine größere Variabilität der FOHR in der letzteren Gruppe hinwies. Im Umkehrschluss bedeutet es, dass die Kinder mit PHC einen höheren FOHR aufwiesen.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die FOHR ein potenziell nützlicher Indikator für die Prädiktion der postoperativen Hydrozephalus Entwicklung bei Kindern nach Hirntumorresektion sein könnte. Es ist wichtig zu beachten, dass die Patienten mit einer hohen FOHR bei der Detektion des Hirntumors bereits häufig einen Hydrozephalus aufweisen. Damit wird die Tatsache, dass ein präoperativer Hydrozephalus bei Diagnosestellung für einen PHC prädisponiert, erneut unterstrichen. Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit, die FOHR in der präoperativen Betreuung genauer zu beobachten und weitere Forschung zu betreiben, um einen *cut-off* Wert zu etablieren. Somit kann unter anderem anhand der FOHR das Risiko für einen postoperativen Hydrozephalus beurteilt werden. Die FOHR könnte in der Zukunft als weiteres Kriterium in die (m)CPPRH zur Risikoabschätzung mitaufgenommen werden.

Tumordurchmesser

Die Analyse der Tumordurchmesser zeigte, dass der Durchschnittswert des Durchmessers bei den Kindern mit postoperativem Hydrozephalus mit 46,41 mm signifikant höher lag als bei den Kindern ohne PHC mit durchschnittlichem Tumordurchmesser von 35,16 mm. Diese Differenz deutet darauf hin, dass der Durchmesser ein relevanter Indikator für den PHC ist. Die Standardabweichung war in der Gruppe ohne PHC etwa doppelt so hoch (15,89 vs. 8,06) wie in der Gruppe mit PHC. Kinder, die keinen PHC entwickelten, zeigten demnach eine starke Streuung des Tumordurchmesser. In der Gruppe der Kinder mit PHC zeigte sich eine homogenere Verteilung der Tumorgrößen. Diese Beobachtung legt nahe, dass nicht allein die Tumorgröße, sondern vermutlich auch andere Faktoren wie z. B. die Lokalisation, die Aggressivität des Tumors oder das Wachstumsmuster für die Entwicklung eines PHC entscheidend sind.

Die höhere durchschnittliche Größe des Tumors bei Kindern mit PHC deutet darauf hin, dass die Kinder mit einem größeren Tumor eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine PHC-Entwicklung haben. Die Größe des Tumors kann pathologischen Einfluss auf das Liquorsystem und dessen Funktion ausüben. Gegebenenfalls könnte man auch Rückschlüsse über die Art des Tumors ziehen. In weiteren Studien könnte untersucht werden, welche Tumore mit dem größten Durchmesser assoziiert sind. Danach könnte man erneut prüfen, ob die Tumorart in den Entscheidungsprozess über die optimale Versorgung aufgenommen werden sollte.

Ein langfristiges Ziel könnte sein zu evaluieren, ob die (m)CPPRH eine bessere Performance zeigen würde, wenn man es mit der Variable des Tumordurchmessers anpassen und optimieren würde. In einer Studie von Zitao Chen et al. wurde z. B. eine Tumorgöße über 90 cm³ (*odds ratio*: 5,768) ohne vorherige Ableitung des Liquors als unabhängiger Risikofaktor für einen PHC beschrieben.⁷⁴

4.2 Analyse der externen Validierung

In dem folgenden Kapitel geht es darum, die zentrale Frage der Arbeit, ob die externe Validierung der (m)CPPRH gelungen ist oder nicht, zu beantworten. Die methodischen Grundlagen liefern die Diskriminationsfähigkeit mithilfe der c-Statistik und die Kalibrierungsmetrik mithilfe der *calibration-in-the-large*, Kalibrationssteigung (*calibration slope*) und den Kalibrationsplots (*calibration plots*). Es geht darum die Modellgüte der CPPRH und mCPPRH zu bewerten und Rückschlüsse zu ziehen, ob das Modell im praktischen, klinischen Alltag verwendet werden kann.

4.2.1 Evaluation der Model Performance anhand der nicht adjustierten Modelle der (m)CPPRH

Im ersten Schritt der Modellanpassung wurde die Kalibrationsanalyse an den ursprünglichen Modellen durchgeführt. Es konnten deutliche Unterschiede zwischen der CPPRH und mCPPRH gezeigt werden. Bei beiden Modellen lag die *calibration-in-the-large* im negativen Bereich, was auf eine systematische Überschätzung des Risikos hindeutete.⁶³ Die Überschätzung scheint in der CPPRH stärker zu sein als in der mCPPRH (-1,28 vs. -0,78). Die Kalibrationssteigung der CPPRH hingegen lag mit 0,95 nah am idealen Wert von 1,0, während die mCPPRH mit dem Wert von 1,08 eher eine Unteranpassung zeigte.⁶³ Die identische c-Statistik von 0,79 zeigte bereits an den Rohdaten eine gute Diskriminationsfähigkeit beider Modelle zwischen den Kindern mit hohem und denen mit niedrigem Risiko für die Entwicklung des PHC.^{63 75} Die Schnittpunkte der 95%-KI mit der Diagonalen wurden bei der CPPRH an zwei Punkten ersichtlich und zeigten dort einen Bereich guter Kalibration.⁶³ Bei der mCPPRH

schnitten die 95%-KI die Diagonale an drei Punkten, was eine etwas bessere Anpassung der mCPPRH vermuten ließ.

Die Kalibrationsplots der nicht adjustierten Modelle zeigen, dass beide Modelle in den unteren und mittleren Bereichen der vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten eine tendenziell bessere Übereinstimmung zwischen vorhergesagten und beobachteten Ereignisraten aufweisen. In den höheren Wahrscheinlichkeitsbereichen bei dem Score nach CPPRH von 5-10 liegen die beobachteten Raten jedoch deutlich von der Idealgeraden entfernt, was auf eine deutliche Überschätzung des Risikos in diesen Gruppen hinweist. Besonders bei kleinen Fallzahlen in den hohen Risikogruppen sind die 95%-KI breit, was eine größere statistische Unsicherheit signalisiert.

In der Patientengruppe mit vier Punkten nach CPPRH lag die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit etwa bei 0,42, während die beobachtete Rate bei 0,32 – 0,33 lag. Dieser Punkt befand sich somit unterhalb der Idealdiagonalen, was eine Überschätzung der tatsächlichen Häufigkeit in dieser mittleren Risikogruppe widerspiegelt.

Insgesamt deutet die Kalibrierung darauf hin, dass die Modelle im Originalzustand zwar eine akzeptable Diskriminationsfähigkeit besitzen, die Kalibrierung ohne Anpassung der Vortestwahrscheinlichkeit aber vor allem in den hohen Risikobereichen verbessert werden könnte. Man kann schlussfolgern, dass für beide Modelle noch eine Rekalibrierung und Adjustierung der *pretest odds* und Rekalibrierung nötig sind.⁶³

4.2.2 Evaluation der Model Performance nach Anpassung des Modells

Kalibrationsanalyse nach Adjustierung der *pretest odds*

Die Kalibrationsanalyse nach Adjustierung der Vortestwahrscheinlichkeiten zeigte, dass durch die Anpassung an die tatsächliche Prävalenz in der untersuchten Studienpopulation die mittlere Vorhersagewahrscheinlichkeit beider Modelle deutlich verbessert werden konnte. Während in der nicht-adjustierten Analyse noch eine systematische Überschätzung der Ereigniswahrscheinlichkeit erkennbar war, lag der Wert der *calibration-in-the-large* nach der Adjustierung im CPPRH-Modell nahe bei null. Das deutet darauf hin, dass die im Durchschnitt vorhergesagte Wahrscheinlichkeit gut mit der beobachteten Ereignisrate übereinstimmt und nur eine geringe Überschätzung vorliegt.⁶³ Das tendenziell schmale 95%-KI spricht für eine präzise Schätzung.

Bei der mCPPRH lag der Wert der *calibration-in-the-large* bei 0,06 (95%-KI -0,65 – 0,76), was ebenso eine adäquate Übereinstimmung der Vorhersage und der beobachteten Ereignisrate

zeigte.⁶³ Die Tendenz der Überschätzung ist in diesem Schritt bei der CPPRH nur ganz dezent stärker als bei der mCPPRH.

Die Kalibrationssteigung blieb in beiden Modellen unverändert (CPPRH = 0,95; mCPPRH = 1,08), sodass die relative Abfolge der Risikogruppen im Modell nicht verändert wurde. Auch die c-Statistik blieb konstant bei 0,79 (95 %-KI: 0,69 bis 0,90) und dokumentiert, dass die Diskriminationsfähigkeit durch die Anpassung nicht beeinträchtigt wurde. Die Diskriminationsfähigkeit unterstreicht die Eignung der CPPRH und mCPPRH zur Risikovorhersage eines PHC.⁷⁵

In dem Kalibrationsplot ist zu erkennen, dass die Punkte nach Adjustierung im niedrigen und mittleren Risikobereich (Scores 0–2, 3 und 4) wesentlich näher an der Idealdiagonalen liegen als zuvor. Selbst im Hochrisikobereich (Score 5–10) rückt der Punkt im Vergleich zur nicht-adjustierten Darstellung näher an die Linie heran. Dennoch bleibt hier das 95 %-KI deutlich breiter als in den übrigen Gruppen, was auf eine kleinere Fallzahl und damit größere statistische Unsicherheit in der Hochrisikogruppe hinweist.

Grundsätzlich gab es nur eine geringe Anzahl an Kindern, die ein stark erhöhtes Risiko für einen PHC aufweisen. Dies limitiert die Vorhersagegenauigkeit.⁷⁶ Zudem sind Vorhersagemodelle in der Regel in der Mitte der Verteilung deutlich präziser kalibriert als in den Extrembereichen und die Schätzgenauigkeit nimmt in den Randbereichen ab.⁷⁶ Weiterhin können einzelne extreme Werte einen unverhältnismäßig starken Einfluss auf die Modellergebnisse haben.⁷⁶

Analyse der Kalibrationsplots nach Rekalibration

Im dritten Schritt der Analyse wurden beide Modelle rekaliert. Eine systematische Über- oder Unterschätzung des Risikos nach den Modellen wurde durch die *calibration-in-the-large* von 0,00 ausgeschlossen.⁶³ Die Kalibrationssteigung von 1,00 zeigte die gelungene Rekalibration durch die optimale Übereinstimmung zwischen der vorhergesagten und der beobachteten Wahrscheinlichkeit.⁶³ Auch die c-Statistik blieb mit 0,79 (95 %-KI: 0,69 bis 0,90) unverändert im Vergleich zu den vorherigen Analysen, sodass die Diskriminationsfähigkeit beider Modelle von der Rekalibration nicht beeinflusst wurde. Das bedeutet, dass einem zufällig ausgesuchten Kind mit dem Ereignis des PHC ein höherer Risikoscore nach der CPPRH zugewiesen wird als einem Kind ohne PHC.⁷⁷

Im CPPRH-Plot liegen die schwarzen Punkte für die Score-Gruppen 0–2, 3 und 4 nah an der Idealgeraden und die vertikalen 95 %-KI der Gruppe 3 und 4 schneiden die Diagonale. Die Hochrisikogruppe mit 5–10 Punkten nach CPPRH weist hingegen trotz Rekalibration keinen Schnittpunkt ihrer 95%- KI mit der Idealgeraden auf. Ein ähnliches Muster zeigt sich im Kalibrationsplot der mCPPRH. In beiden Plots ist das 95%-KI der Gruppe 5-10 relativ groß, befindet sich unterhalb der Idealgeraden und ohne Schnittpunkt mit dieser.

Das relativ große 95%-KI der Gruppe 5-10 weist erneut auf eine Unsicherheit der Schätzung hin. Auch das 95%-KI der Gruppe mit einem Score von 4 fällt breiter aus als die 95%-KI der Gruppen 0-2 und 3. Das resultiert im Wesentlichen aus der geringen Fallzahl in diesen Kategorien.

Die Lage des 95%-KIs der Gruppe 5-10 unterhalb der Diagonalen lässt eine Überschätzung des Risikos für einen PHC nach CPPRH Score vermuten. Es wurde eine höhere Eintrittswahrscheinlichkeit vorhergesagt, als wir tatsächlich beobachteten. Dies könnte daran liegen, dass das Modell in unserer ursprünglichen Kohorte weniger gut durch Hochrisikofälle kalibriert war, z. B. aufgrund zu weniger Fälle in der Kohorte.

Für die praktische Anwendung des (m)CPPRH-Scores bedeutet dies, dass die Kalibrierung im der Niedrigrisikogruppen (Score 0-2, 3, 4) nahezu ideal ist. Beide Modelle zeigten eine hohe Präzision in den am niedrigsten vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten, da dort das 95%-KI am schmalsten war. Weiterhin zu schlussfolgern ist eine sehr gute Präzision beider Modelle bei der Gruppe mit einem (m)CPPRH Score von drei, denn hier liegt die beobachtete Ereignisrate (schwarzer Punkt) nahezu auf der Diagonalen, die eine perfekte Übereinstimmung zwischen Vorhersage und Beobachtung anzeigt. Zudem ist in beiden Kalibrationsplots abzulesen, dass die Mehrheit der Vorhersagen im unteren Risikobereich liegen. Die Anzahl der Datenpunkte wird mit zunehmender Wahrscheinlichkeit geringer. Diese Aussage wird durch die schmalere 95%-KI in den Bereichen der niedrigen Wahrscheinlichkeiten unterstützt. Dies weist auf eine höhere Präzision der Vorhersagen in diesem Bereich hin. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass die (m)CPPRH zuverlässig bei den Kindern mit niedrigem bis mittlerem Risiko für einen PHC eingesetzt werden kann. Die hohe Präzision im niedrigen bis mittleren Risikobereich ist vorteilhaft, da hier der Großteil der klinischen Entscheidungen getroffen wird.⁷⁸ Diese Verteilung entspricht auch den erwarteten klinischen und epidemiologischen Mustern, denn eine rechtsschiefe Verteilung ist bei medizinischen Vorhersagemodellen häufig zu beobachten.⁷⁹

Die in unserer Kohorte beobachteten Wahrscheinlichkeiten und Likelihood Ratios untermauern diese Beobachtungen, da sie nur geringe Unterschiede zwischen Niedrig- und Hochrisikogruppen sowohl für den CPPRH als auch für den mCPPRH zeigen. Obwohl die Hochrisikogruppen jeweils höhere Wahrscheinlichkeiten für die Entwicklung eines Hydrozephalus sechs Monate nach Diagnosestellung aufwiesen als die Niedrigrisikogruppen, fiel die Trennschärfe zwischen den Gruppen insgesamt begrenzt aus. Die Likelihood Ratios lagen für beide Modelle nur geringfügig über 1, was darauf hindeutet, dass die Risikoklassifikation das individuelle Risiko in unserer Kohorte nur moderat veränderte. Diese Befunde sprechen dafür, dass sowohl die CPPRH als auch die mCPPRH in der untersuchten Population eine eingeschränkte diskriminierende Fähigkeit zur Unterscheidung zwischen Patienten mit niedrigem und hohem Risiko aufwiesen.

Bei Kindern mit höherem Risiko laut (m)CPPRH sollten hingegen zusätzliche klinische Faktoren berücksichtigt und eventuell auch schwerer gewichtet werden sollte. Es sollte eine geringfügige Überschätzung der absoluten Wahrscheinlichkeit einkalkuliert werden sollte. Zudem ist zu erwähnen, dass schwere Krankheitsverläufe, wie die Entwicklung des PHC nach Tumorektomie aus der *Fossa posterior*, ca. 10-30 % der Kinder betreffen.³⁹ Demzufolge ist es von entscheidender Relevanz, in Zukunft die Zuverlässigkeit des (m)CPPRH Modells auch in Bereichen der höheren Wahrscheinlichkeit auszubauen.

Letztendlich ist zu schlussfolgern, dass nach den Kalibrierungskriterien von van Calster et. al. zwar eine *weak calibration* erreicht wird, jedoch keine moderate Kalibration angenommen werden kann, wenn eine größere Stichprobe realisiert wird.⁶³ Dies ist dadurch begründet, dass die Datenpunkte teilweise von der Diagonalen abweichen, die 95%-KI der beobachteten Ereignisraten breit sind und besonders in dem Randbereich der höheren Wahrscheinlichkeiten Unsicherheiten bestehen.⁶³

In der Entwicklungskohorte der CPPRH in Toronto wurde die Diskriminierungsfähigkeit des Modells mit einer AUC von 0,762 beschrieben und für die Validierungskohorte aus Vancouver wurde eine Diskriminierungsfähigkeit mit einer AUC von 0,643 angegeben.² Die Arbeitsgruppe um Foreman et al. berichtet eine gute Diskriminationsfähigkeit mit einer AUC von 0,816.⁶⁷ Die AUC in der Studie von Pitsika et al. liegt bei 0,618.⁶⁷ Im Vergleich dazu liegt unsere c-Statistik bei 0,79, die sowohl in den Rohdaten als auch im rekalierten Modell konsistent bleibt. Sie zeigt somit eine gute und mit aktuellen Studien vergleichbare Diskriminierungsfähigkeit. Die unterschiedlichen Diskriminationskennwerte weisen darauf hin, dass die Performance des Modells zwischen verschiedenen Populationen variieren kann.

Die Diskriminierungsfähigkeit unserer Kohorte ist besser als die von Pitsika et al., als die der Validierungskohorte aus Vancouver und auch ganz dezent besser als die AUC der Entwicklungskohorte aus Toronto. Dies ist etwas ungewöhnlich und sollte mit Vorsicht interpretiert werden. Wie in Kapitel 1.5. beschrieben, können die niedrigeren Inzidenzen des PHC in unserer Kohorte die c-Statistik beeinflusst haben.⁸⁰

4.2.3 Vergleich CPPRH und mCPPRH nach Rekibration

Nach der vollständigen Rekibration unterscheiden sich die CPPRH und die mCPPRH in keinem der zentralen Kalibrierungs- oder Diskriminationsparameter. Die Ergebnisse der statistischen Kennwerte der CPPRH und mCPPRH sind nahezu gleich, daher kann von einer gleichwertigen Vorhersagekraft ausgegangen werden.⁷⁵ Die leicht unterschiedlichen Orte der Schnittpunkte der 95%-KI zwischen der CPPRH und mCPPRH sind bemerkenswert, aber vermutlich klinisch nicht relevant, da die Verschiebungen nur minimal sind. In beiden Modellen zeigten sich Schnittpunkte mit der Idealgraden. Zudem waren die 95% - KI bei beiden Modellen ähnlich breit und das grundsätzliche Muster erwies sich ebenfalls als identisch. Dementsprechend kann man im klinischen Alltag die Wahl des Modells von klinischen Faktoren abhängig machen. Sollte z. B. die augenärztliche Untersuchung nicht möglich sein und somit der Status des Papillenödems unbekannt sein, könnte auf die mCPPRH zurückgegriffen werden. Dann wird anhand der vorliegenden Bildgebung beurteilt, ob ein transependymales Ödem vorliegt und der Status des Papillenödems ist nicht mehr entscheidend.

4.2.4 Vergleich mit bestehenden Entwicklungs- und Validierungsstudien

Unser untersuchtes Kollektiv zeigt insgesamt hinsichtlich des Alters, der Tumordiagnose, der Metastasierung sowie dem Schweregrad des präoperativen Hydrozephalus eine gute Vergleichbarkeit mit den Entwicklungs- und Validierungsstudien der CPPRH von Riva-Cambrin et al., Foreman et al. und Pitsika et al.⁸¹ Die Inzidenz eines PHC ähnelt insbesondere den Daten von Pitsika et al. mit circa 10 -11 % betroffener Kinder.⁸¹ Im Vergleich zu den Referenzstudien war der Anteil von Kindern unter zwei Jahren in der unserer Kohorte geringer.⁸¹ Sämtliche Kinder unserer Population mit PHC wiesen präoperativ einen mittelgradigen oder schweren Hydrozephalus auf, was mit den Beobachtungen der bisherigen Studien übereinstimmt.⁸¹ Die Frequenz der Metastasierung sowie das Tumorspektrum entsprachen weitgehend den publizierten Daten.⁸¹ Dies unterstreicht, dass unser Kollektiv auch im Hinblick auf die verschiedenen Variablen gut vergleichbar ist mit den Kollektiven der Entwicklungsstudie und der Validierungsstudien.

Die Tumorblutung sowie die präoperative Anlage einer externen Ventrikeldrainage wurden in den bisherigen Entwicklungs- und Validierungsstudien zur Vorhersage eines postoperativen Hydrozephalus nicht systematisch als präoperative Variable erfasst. Sie stellen kein Kriterium der (m)CPPRH dar. Unsere Analyse zeigt, dass die Berücksichtigung von Tumorblutungen und der präoperativen Anlage einer externen Ventrikeldrainage im Ausblick von Bedeutung sein kann. Beide Variablen könnten klinisch relevante Hochrisikokonstellationen widerspiegeln. In unserer vorliegenden Kohorte aus Düsseldorf zeigt sich eine Assoziation zwischen der EVD Anlage und der Entwicklung eines PHC. Aktuell liefern die vorliegenden Daten unserer Kohorte orientierende Hinweise auf klinisch relevante Hochrisikokonstellationen und können damit für Kolleginnen und Kollegen im klinischen Alltag einen zusätzlichen orientierenden Informations- und Entscheidungsmehrwert bieten. Diese Variablen sollten in Zukunft in einem größeren Kollektiv untersucht werden.

Dennoch wäre die Einbeziehung einer präoperativen EVD als Prädiktor nicht sinnvoll, wenn die (m)CPPRH zur Entscheidungsfindung über die Durchführung einer präresektionellen ETV herangezogen werden soll. Die EVD selbst würde die Erwägung einer prophylaktischen präresektionellen ETV obsolet machen.

Weiterhin zu erwähnen ist, dass im Vergleich zu der Literatur der Entwicklungs- und Validierungsstudien, in denen für die Niedrigrisikogruppen konsistent niedrige absolute Wahrscheinlichkeiten und für die Hochrisikogruppen deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeiten beschrieben werden, in unserer vorliegenden Population lediglich im Niedrigrisikobereich (Score 0-4) vergleichbare Risikoschätzungen beobachtet wurden.^{37 2} Der Hochrisikobereich (Score 5-10) unserer Population zeigt eine eingeschränkte Vorhersagegenauigkeit, sichtbar zum Teil anhand der breiten Konfidenzintervalle, und sollte mithilfe einer größeren Stichprobe reevaluiert werden.

4.3 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Unsere Stichprobe der in der Neurochirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf behandelten Kinder umfasste ein heterogenes Gesamtkollektiv von 86 Patienten mit der Altersverteilung von sechs Monaten bis 17 Jahren (Median: 6,25 Jahre).

Die PHC-Entwicklung als *Outcome* unserer Studie zeigte sich als seltene Komplikation bei Tumoren in der *fossa posterior* mit einer Inzidenz von 11,6 %.

Mit 92 % war der Großteil der Kinder bei der Diagnosestellung älter als zwei Jahre. Die Geschlechterverteilung zeigte mit 57 % männlicher Kinder eine höhere Prävalenz des männlichen

Geschlechtes. Unserer Stichprobe umfasste 43% weibliche Patienten. Ein wichtiges Ergebnis ist, dass bei Diagnosestellung bereits 60% der Kinder einen Hydrozephalus mit unterschiedlichen Schweregraden aufwiesen. 11 Kinder zeigten eine leichte Form des Hydrozephalus, 22 einen mittelschweren und bei 18 Kindern lag ein schwerer Hydrozephalus vor. Bemerkenswert ist, dass kein Kind ohne einen initialen Hydrozephalus einen PHC entwickelte. Das juvenile pilozytische Astrozytom stellte die radiologisch am häufigsten präoperativ vergebene Diagnose dar. Das Medulloblastom war in unserer Stichprobe am häufigsten mit dem PHC assoziiert und auch die einzige Tumordiagnose, bei der die Kinder Metastasen zeigten. 80 Kinder zeigten zum Diagnosezeitpunkt keine Metastasen, was die Seltenheit einer Streuung der Tumore der *fossa posterior* vermuten lässt.⁸²

Die Tumorlokalisation befand sich in unserer Stichprobe überwiegend in der Mittellinie (55 Kinder).

Lag bei den Kindern unserer Stichprobe kein Papillenödem vor, zeigten sie keine Entwicklung eines PHC. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass ein nicht unerheblicher Anteil der Daten über das Papillenödem fehlte.

Das transependymale Ödem zeigte einen hochsignifikanten Zusammenhang mit der Entwicklung des PHC. Der PHC trat ausschließlich bei Patienten mit mittelschwerem oder schwerem Hydrozephalus auf. Von 30 Patienten mit präoperativer EVD trat bei sieben Patienten im Verlauf ein PHC auf. Dadurch wird erneut unterstrichen, dass die Tumore mit schwerem Hydrozephalus, die bereits bei Diagnosestellung eine Versorgung des Hydrozephalus benötigen, tendenziell eher einen PHC begünstigen.

Des Weiteren ist zusammenzufassen, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Kindern mit und ohne PHC bei der Größe des Tumordurchmessers und bei der FOHR bestand. Die Unterschiede bezüglich des Alters erwiesen sich als nicht signifikant. Der Mittelwert des Alters in der Gruppe der Kinder ohne PHC erreichte einen höheren Wert, jedoch ohne statistische Signifikanz (ca. 89 Monate vs. ca. 69 Monate). Die Werte der FOHR in der Gruppe ohne PHC beliefen sich durchschnittlich auf 0,398, während sie in der Gruppe mit PHC mit 0,473 signifikant höher lagen. Die Größe des Tumordurchmessers zeigte in der Gruppe ohne PHC einen signifikant niedrigeren Durchschnitt als in der Gruppe mit PHC.

Bei der externen Validierung zeigte sich nach einem Prozess aus drei gegliederten Schritten eine perfekte Anpassung der Modelle der CPPRH und mCPPRH nach Rekalibration, vor allem bei den Kindern im Niedrigrisikobereich. Die Ergebnisse zeigen, dass das Risiko in der Hochrisikogruppe trotz der Modellanpassung weiterhin überschätzt wird und somit nicht zuverlässig

vorhergesagt werden kann. Im Einklang mit den TRIPOD-Guidelines konnte hingegen nachgewiesen werden, dass eine populationsspezifische Anpassung des Modells durch Adjustierung der *pretest odds* und Rekalibration im Niedrigrisikobereich möglich war, während die Übertragbarkeit des Modells in der Hochrisikogruppe eingeschränkt blieb.

Die Übereinstimmung zwischen vorhergesagter und beobachteter Wahrscheinlichkeit wurde mit der Kalibrationssteigung von 1,00 bestätigt. Eine c-Statistik von 0,79 zeigte eine gute Diskriminationsfähigkeit beider Modelle zwischen den Gruppen mit hohem und niedrigem Risiko.⁸³ Die Mehrheit der Vorhersagen lag im unteren Risikobereich. Die schmalere 95%-KI in dem Bereich des niedrigen Risikos demonstrieren eine höhere Präzision der Vorhersagen in diesem Bereich.⁸⁴

In den Randbereichen zeigte sich eine größere Streuung der Werte. Entsprechend lassen sich im Niedrigrisikobereich verlässliche Aussagen treffen, während die Vorhersagegenauigkeit im Hochrisikobereich aufgrund der größeren Streuung und geringeren Ereignisdichte eingeschränkt ist.

Um die zu Beginn der Diskussion gestellte Frage, inwieweit die (m)CPPRH als Entscheidungsinstrument genutzt werden kann zu beantworten, lässt sich konstatieren, dass die (m)CPPRH derzeit insbesondere im Niedrigrisikobereich als orientierendes Entscheidungsinstrument genutzt werden kann. Bei einem niedrigen Score kann von einer präoperativen ETV Abstand genommen werden und ein initial konservatives Vorgehen kann gewählt werden. Bei Kindern mit hohem Risikoscore erwies sich die Vorhersage hingegen als weniger zuverlässig, sodass eine alleinige Entscheidungsfindung auf Basis der (m)CPPRH nicht empfohlen werden kann. In dieser Patientengruppe sollten zusätzliche klinische und radiologische Faktoren, wie die präoperative Tumordiagnose und der Schweregrad des präoperativen Hydrozephalus, ergänzend berücksichtigt werden. Insgesamt deutet sich an, dass die (m)CPPRH bereits einen klinischen Nutzen aufweist, ihr Potenzial jedoch durch weitere Modellanpassungen gesteigert werden kann.

4.4 Limitationen der Dissertation

Eine wesentliche Limitation unserer Analyse stellt die geringe Stichprobengröße von 86 Patienten dar. Untersuchungen haben gezeigt, dass traditionell für eine externe Validierung eine Stichprobengröße von mindestens 100 Patienten mit Studienendpunkt und 100 Patienten ohne Studienendpunkt notwendig ist.⁴⁰ Das Studienergebnis des PHC ließ sich nur bei zehn Patienten nachweisen (11,6%). Die Subanalyse dieser Gruppe wurde durch die geringe Anzahl der Kinder erschwert. Die Chance, in Wirklichkeit vorhandene Effekte, zu entdecken ist bei einer kleinen

Stichprobengröße geringer.⁸⁵ Durch die kleine Fallzahl wird die statistische Power der Analyse eingeschränkt.⁸⁵ Dies zeigt sich beispielsweise in der Analyse der Altersunterschiede zwischen den Kindern mit und ohne PHC. Mit ca. 20 Monaten ist der Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen eher groß und dennoch konnte keine statistische Signifikanz gezeigt werden. Zudem zeigen die breiten 95%- KI in den Randbereichen der Kalibrationsanalyse eine eingeschränkte Präzision, was ebenfalls auf die Stichprobengröße zurückgeführt werden kann. Zukünftige Studien mit größeren Kohorten oder das Zusammenarbeiten mit anderen Zentren können robustere statistische Analysen ermöglichen.

Die Tatsache, dass unsere Analyse monozentrisch erfolgt ist, stellt eine weitere Limitation der Analyse dar. Die Arbeitsgruppe Bellomo et al. beschreibt, dass die Ergebnisse aus monozentrischen Studien selten genutzt werden sollten und wenn, dann unter besonderem Vorbehalt.⁸⁶ Das liegt daran, dass die Patientencharakteristika womöglich spezifisch auf den universitären Maximalversorger, mit institutionellen Unterschieden in den Behandlungsprotokollen, bezogen sind und somit die Übertragbarkeit auf andere geografische Regionen und Versorgungsstrukturen beschränkt ist.⁸⁶ Dementsprechend wäre die externe Validierung der (m)CPPRH für Westeuropa, was unter anderem ein Ziel der Arbeit darstellte, anzuzweifeln.

Durch den Rekrutierungszeitraum von über 22 Jahren war es uns möglich, einen langen Beobachtungszeitraum zu garantieren und die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen eine repräsentative Stichprobe zu erhalten. Rückblickend muss man sagen, dass unsere Stichprobe wie soeben dargestellt, dennoch eher klein ist.

Jedoch befindet sich die Größe im Rahmen der aktuellen Literatur, da dort vergleichbare oder sogar kleinere Stichproben verwendet werden, wie z.B. bei der Validierungsstudie von Foreman et al., deren untersuchte Kohorte 99 pädiatrische Patienten umfasste.³⁷ Die Studie von Obeng-Gyasi et al.⁶⁷ umfasste 113 Patienten und die von Pitsika et al. wurde anhand von 75 Kindern durchgeführt.³⁹ Insofern bewegt sich unsere Analyse in einem methodisch akzeptierten Rahmen. Weiterhin haben sich über diesen langen Zeitraum die Behandlungstechniken und auch die Standards verändert. Z. B. hat sich die Technik der ETV erst im Laufe der letzten Jahre zunehmend etabliert, zuvor hat man häufiger die Shunt Versorgung als Therapie des genutzt.⁸⁷

Eine weitere Limitation der Arbeit ergibt sich durch die subjektive Bewertung verschiedener Variablen bei der Aufarbeitung der Patientendaten. Die Einteilung des Hydrozephalus in die Schweregrade leicht, mittel und schwer erfolgte vor allem subjektiv anhand der radiologischen Befunde und ohne standardisierte Kriterien. Allerdings beurteilte die vorangegangene Literatur

dies nicht als kritisch.² Auch die Beurteilung des transependymalen Ödems erfolgte anhand der radiologischen Bilder nach subjektiver Einschätzung. Die Vergleichbarkeit mit anderen Studien wird durch die fehlende Standardisierung erschwert. Für die Zukunft wäre die Entwicklung von Standards zur Beurteilung des Schweregrades des Hydrozephalus oder des transependymalen Ödems erstrebenswert. Eine größere Objektivität könnte auch durch die Beurteilung des Ödems und des Hydrozephalus durch diverse unabhängige Radiologen erfolgen.

Zusätzlich wird unsere Arbeit durch das Fehlen wichtiger klinischer Daten bei einem Großteil der Kinder bei den Variablen der Tumorblutung und des Papillenödems limitiert. Bei 27 Kindern konnte der Status des Papillenödem nicht erhoben werden. Bei 34 Kinder erfolgte keine Dokumentation, ob es eine Tumorblutung gab. Dadurch wird die Aussagekraft dieser Prädiktoren reduziert. Die Analyse unserer Stichprobe erfolgte retrospektiv, sodass die Dokumentation der initialen Patientendaten nicht nach einem standardisierten Schema erfolgen konnte. Zum Zeitpunkt der Behandlung der Kinder oder beim Stellen der Tumordiagnose wurden manche Variablen als nicht relevant betrachtet oder nur defizitär dokumentiert. Die unvollständige Datenlage in unserer Stichprobe kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben.⁸⁸

Fehlen Daten in einer Analyse, können Reliabilität und Validität beeinträchtigt werden.⁸⁸ Auf diese Weise können einzelne Risikofaktoren für den PHC auf Grundlage unserer Studie nicht sicher abschließend bewertet werden. In Zukunft könnte man davon profitieren eine standardisierte Dokumentation klinischer Merkmale für alle Kinder mit Tumoren der *Fossa posterior* zu etablieren.

Die fehlenden Daten sind weiterhin bei der individuellen Berechnung des (m)CPPRH Scores relevant. Bei der retrospektiven Berechnung der individuellen Wahrscheinlichkeit für einen PHC nach der CPPRH konnte bei fehlenden Daten kein Punktwert vergeben werden, selbst wenn das klinische Merkmal möglicherweise vorgelegen hat. Daraus resultiert z. B. die Möglichkeit, dass bei fehlender Dokumentation über das Papillenödem ein zu niedriger Score errechnet wurde, obwohl das des Papillenödem möglicherweise vorlag. Dies könnte zu einer systematischen Unterschätzung des Risikos geführt haben.⁸⁸ Möglicherweise vorhandene aber nicht dokumentierte Risikofaktoren wurden in der Berechnung nicht berücksichtigt. Auch hier wäre in Zukunft die klinische Erfassung aller Variablen, die in der CPPRH relevant sind, bei Kindern mit Tumoren in der *fossa posterior* hilfreich für weitere Studien.

Durch Verwendung der FOHR zur Beurteilung der Größe der Ventrikel ergibt sich eine weitere Limitation der Arbeit, da auf diese Weise nur eine Annäherung für die Größe des

Ventrikelvolumens erfolgt.⁵⁰ Eine exakte Bestimmung des Ventrikelvolumens ist durch die FOHR nicht möglich.⁵⁰ Nichtsdestotrotz stellt die FOHR eine etablierte Messung in der Klinik dar und kann zumindest als Standard eingesetzt werden.⁵⁰

Nach der externen Validierung der Modelle der CPPRH und mCPPRH ergeben sich weitere Limitationen der Arbeit. Wenn man die Kalibrierungshierarchie von van Calster betrachtet, wäre eine *strong calibration* das Ziel und somit die optimale Validierung eines Vorhersagemodells.⁶³ Jedoch räumen van Calster et al. auch ein, dass eine *strong calibration* in der Realität durch statistische Unsicherheit und begrenzte Stichprobengrößen eigentlich nie erreicht werden kann.⁶³ Nach unserer Rekalibration des CPPRH- und mCPPRH-Modells ergibt sich wie zuvor beschrieben eine *weak calibration*, die eine Unsicherheit vor allem in den Randbereichen zeigt, aber trotzdem eine klinische Relevanz bei der Abwägung von klinischen Entscheidungen haben sollte. Wie schon erwähnt, erfolgt die Entscheidungsfindung im klinischen Alltag anhand von mehreren Faktoren und wenn das Vorhersagemodell der (m)CPPRH einen Anteil dieser Entscheidungsfindung ausmacht, erhöhen wir die Sicherheit für eine richtige Entscheidung.

5 Ausblick und Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit untersuchte die (m)CPPRH als Vorhersagemodell zur PHC Entwicklung nach Resektion eines Tumors aus der *fossa posterior*. Die Analyse unserer 86 Patienten aus der neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf liefert wichtige Erkenntnisse über die individuellen Patientencharakteristika und über die klinische Anwendbarkeit des Vorhersagemodells.

Unsere Analyse bestätigt die Annahme von Bleeker et. al, dass prädiktive Modelle in Validierungsstudien eine schlechtere Performance zeigen als in der Entwicklungskohorte, sodass bei der Etablierung neuer Vorhersagemodelle wahrscheinlich mehrere externe Validierungsstudien mit großen Stichproben notwendig sind.³

Die Rolle des Alters bei der PHC-Entwicklung bedarf weiterer Untersuchungen durch größere und multizentrische Studien, da sie in der (m)CPPRH mit einer hohen Bepunktung als relevanter Risikofaktor angesehen wird. Im Gegensatz dazu steht das Alter in den Ergebnissen unserer Analyse in keinem signifikanten Zusammenhang mit der PHC Entwicklung.

In einer aktuellen Arbeit der Arbeitsgruppe von Obeng-Gyasi et al. wird die Modellperformance durch eine Anpassung des *cut-offs* für das Alter von unter zwei Jahren auf unter fünf Jahren, sowie die Elimination der Tumordiagnose und eine modifizierte Gewichtung des präoperativen Hydrozephalus verbessert.⁶⁷ Diese Information könnte in zukünftigen Studien genutzt und überprüft werden, um die Vorhersagefähigkeit der (m)CPPRH zu optimieren, anstatt das Modell aufgrund von eingeschränkter externer Validierung vorschnell zu verwerfen, was in diesem Sinne auch in der Arbeit von Mijderwijk et al. empfohlen wird.⁶⁴

Eine weitere Schlussfolgerung, die sich aus unserer Arbeit ergibt, stellt die Verlässlichkeit der Prädiktion des PHC durch die Variablen des FOHR und des Tumordurchmessers dar. Beide Variablen könnten in Zukunft als zusätzliche prädiktive Faktoren in die (m)CPPRH integriert werden oder als zusätzliche Variablen in Addition neben der (m)CPPRH etabliert werden.

Zusätzlich kann aus unserer Arbeit abgeleitet werden, dass sowohl die CPRRH als auch die mCPPRH nach der Rekalibrierung eine gute Vorhersagekraft zeigen. Dies unterstreicht die Berechtigung der Nutzung beider Modelle im klinischen Alltag, vor allem bei Kindern mit niedrigem bis mittlerem Risiko für einen PHC. Es betont aber auch die Wichtigkeit der Optimierung der Modelle in der Zukunft, damit auch Hochrisikopatienten sicherer identifiziert werden können.

Die initiale Frage der Arbeit bestand darin, ob die (m)CPPRH als universell einsetzbar angesehen werden kann. Das sollte anhand einer externen Validierung in einer europäischen Kohorte gezeigt werden. Im Nachhinein können wir als Schlussfolgerung der Analyse der Kalibrationsplots und Diskrimination zusammenfassen, dass die externe Validierung grundsätzlich gelungen ist und wir valide Ergebnisse vor allem im Bereich des niedrigen Risikos zeigen konnten. Es bedarf jedoch weiterer Analysen und Validierungsstudien mit einer größeren Patientenpopulation, sodass wenigstens eine *moderate calibration* nach van Calster et. al erreicht werden kann.⁶³

Als weiterer Ausblick kann die Zusammenarbeit erwähnt werden, die mit mehreren europäischen Zentren zur weiteren externen Validierung bereits durchgeführt wurde. Wir werden genauere und neuere Ergebnisse erhalten, die uns helfen, die neurochirurgische Therapie für Kinder zu optimieren. Es ist uns gelungen durch eine größere Stichprobe die Wahrscheinlichkeiten für die Hochrisikopatienten besser vorhersagen, jedoch sind diese Daten noch nicht publiziert.

Zudem könnten in Zukunft die Ergebnisse der Studie von Hu et al. berücksichtigt werden. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass ein Alter unter 3 Jahren, der intraoperative Blutverlust und die Lokalisation im vierten Ventrikel gute Prädiktoren sind, um die Diskriminationsfähigkeit des Modells zu optimieren.⁸⁹ Allerdings ist auch hier anzumerken, dass der intraoperative Blutverlust keine präoperative Variable darstellt und daher klinisch für die Prädiktion weniger interessant ist.

Aufgrund der niedrigen Stichprobengröße konnten wir keine neuen Prädiktoren ermitteln. Allerdings ist hervorzuheben, dass die meisten Prädiktoren peri- oder postoperative Prädiktoren sind. Dem gegenüber steht, dass die (m)CPPRH als präoperatives Modell genutzt wird, sodass demzufolge auch nur präoperative Variablen berücksichtigt werden können. Ansonsten würde sich die Prädiktion des Modells ändern und das Modell kann langfristig nicht mehr dabei helfen, über eine präresektionelle, prophylaktische ETV zu entscheiden.

Abschließend lässt sich festhalten, dass die (m)CPPRH als ergänzendes Werkzeug bei der Festlegung der individuellen Behandlungsstrategie für ein Kind mit einem Tumor der *fossa posterior* genutzt werden kann. Eine zusätzliche Validierung anhand größeren Stichproben ist erforderlich, weshalb die Anwendung der (m)CPPRH als Instrument zur Risikostratifizierung in der klinischen Praxis mit Vorsicht erfolgen sollte.

6 Literatur und Quellenverzeichnis

1. Lin, C-T, Riva-Cambrin, JK: Management of posterior fossa tumors and hydrocephalus in children: a review. *Childs Nerv Syst*, 31: 1781–1789, 2015.
2. Riva-Cambrin, J, Detsky, AS, Lamberti-Pasculli, M, Sargent, MA, Armstrong, D, Moineddin, R, Cochrane, DD, Drake, JM: Predicting postresection hydrocephalus in pediatric patients with posterior fossa tumors: Clinical article. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 3: 378–385, 2009.
3. Bleeker, SE, Moll, HA, Steyerberg, EW, Donders, ART, Derksen-Lubsen, G, Grobbee, DE, Moons, KGM: External validation is necessary in prediction research:: A clinical example. *Journal of Clinical Epidemiology*, 56: 826–832, 2003.
4. Oschmann, P, Reiber, H, Wildemann, B, Brettschneider, J, Ebinger, F: *Neurologische Labordiagnostik*. Stuttgart, Thieme, 1. Auflage 2006.
5. Haberl, H, Michael, T, Thomale, U-W: Hydrozephalus. *Pädiatrie up2date*, 2: 25–44, 2007.
6. Kim, SH, Chae, SA: Promising candidate cerebrospinal fluid biomarkers of seizure disorder, infection, inflammation, tumor, and traumatic brain injury in pediatric patients. *Clin Exp Pediatr*, 65: 56–64, 2022.
7. Pomschar, A, Koerte, I, Peraud, A, Heinen, F, Herber-Jonat, S, Reiser, M, Ertl-Wagner, B: Hydrozephalus im Kindesalter: Ursachen und bildmorphologische Darstellung. *Radio-logie*, 52: 813–820, 2012.
8. Severson, M, Schaurich, CG, Strecker-McGraw, MK: Cerebrospinal Fluid Leak. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2025.
9. Drenckhahn, D, Benninghoff, A, Waschke, J: *Taschenbuch Anatomie*. München, Elsevier, Urban & Fischer, 2. Aufl 2014.
10. Wichmann, TO, Damkier, HH, Pedersen, M: A Brief Overview of the Cerebrospinal Fluid System and Its Implications for Brain and Spinal Cord Diseases. *Front. Hum. Neurosci.*, 15: 737217, 2022.
11. Wildemann, B, Oschmann, P, Reiber, H: *Neurologische Labordiagnostik*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2006.
12. Mokri, B: The Monroe–Kellie hypothesis: Applications in CSF volume depletion. *Neurology*, 56: 1746–1748, 2001.
13. Rekte, HL: The definition and classification of hydrocephalus: a personal recommendation to stimulate debate. *Fluids Barriers CNS*, 5: 2, 2008.
14. Silbernagl, S, Despopoulos, A, Gray, R, Rothenburger, A, Gay, R: *Taschenatlas Physiologie*. Stuttgart New York, Thieme, 8., überarbeitete und erweiterte Auflage 2012.
15. Papaioannou, V, Czosnyka, Z, Czosnyka, M: Hydrocephalus and the neuro-intensivist: CSF hydrodynamics at the bedside. *ICMx*, 10: 20, 2022.
16. Oi, S: Hydrocephalus Research Update -Controversies in Definition and Classification of Hydrocephalus-: —Controversies in Definition and Classification of Hydrocephalus—. *Neurol. Med. Chir.(Tokyo)*, 50: 859–869, 2010.
17. Orakcioglu, B, Jungk, C: Hydrozephalus. In: *NeuroIntensiv*. Edited by SCHWAB, S., SCHELLINGER, P., WERNER, C., UNTERBERG, A., HACKE, W., Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2015, pp 789–803.
18. Bächli, H, Lütsch, J, Messing-Jünger, M: *Pädiatrische Neurochirurgie*. Berlin Heidelberg, Springer, 2018.
19. Dandy, WE: EXPERIMENTAL HYDROCEPHALUS. *Ann Surg*, 70: 129–142, 1919.
20. Hochstetler, A, Raskin, J, Blazer-Yost, BL: Hydrocephalus: historical analysis and considerations for treatment. *Eur J Med Res*, 27: 168, 2022.
21. Bald, M, Biberthaler, P, Blattmann, C: *Kurzlehrbuch Pädiatrie*. Stuttgart, Thieme, 2012.
22. Peiffer, J, Schröder, JM, Paulus, W: *Neuropathologie: Morphologische Diagnostik der*

- Krankheiten des Nervensystems und der Skelettmuskulatur*. Berlin, Springer, 3., völlig neu bearb. Aufl.; Softcover reprint of the hardcover 3. ed. 2002 2013.
23. Paulus, W: Normaldruckhydrozephalus. In: *Patienteninformationen Neurologie – Empfehlungen für Ärzte*. Edited by REIMERS, C.D., PAULUS, W., STEINHOFF, B.J., Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2017, pp 131–132.
 24. Wang, Z, Zhang, Y, Hu, F, Ding, J, Wang, X: Pathogenesis and pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *CNS Neurosci Ther*, 26: 1230–1240, 2020.
 25. Kiesler, J, Ricer, R: The abnormal fontanel. *Am Fam Physician*, 67: 2547–2552, 2003.
 26. Amiel-Tison, C, Gosselin, J, Infante-Rivard, C: Head growth and cranial assessment at neurological examination in infancy. *Develop Med Child Neuro*, 44: 643–648, 2002.
 27. Kartal, MG, Algin, O: Evaluation of hydrocephalus and other cerebrospinal fluid disorders with MRI: An update. *Insights Imaging*, 5: 531–541, 2014.
 28. Udayasankar, UK, Braithwaite, K, Arvaniti, M, Tudorascu, D, Small, WC, Little, S, Palasis, S: Low-Dose Nonenhanced Head CT Protocol for Follow-Up Evaluation of Children with Ventriculoperitoneal Shunt: Reduction of Radiation and Effect on Image Quality. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29: 802–806, 2008.
 29. Sainte-Rose, C, Cinalli, G, Roux, FE, Maixner, W, Chumas, PD, Mansour, M, Carpentier, A, Bourgeois, M, Zerah, M, Pierre-Kahn, A, Renier, D: Management of hydrocephalus in pediatric patients with posterior fossa tumors: the role of endoscopic third ventriculostomy. *Journal of Neurosurgery*, 95: 791–797, 2001.
 30. Muralidharan, R: External ventricular drains: Management and complications. *Surg Neurol Int*, 6: 271, 2015.
 31. Jung, T-Y, Chong, S, Kim, I-Y, Lee, JY, Phi, JH, Kim, S-K, Kim, J-H, Wang, K-C: Prevention of Complications in Endoscopic Third Ventriculostomy. *J Korean Neurosurg Soc*, 60: 282–288, 2017.
 32. Tabakow, P, Weiser, A, Burzynska, M, Blauciak, P: Endoscopic third ventriculostomy before surgery of third ventricle and posterior fossa tumours decreases the risk of secondary hydrocephalus and early postoperative complications. *Neurosurg Rev*, 45: 771–781, 2022.
 33. Spix, C, Erdmann, F, Grabow, D, Ronckers, C: *Krebs im Kindes- und Jugendalter in Deutschland – ein Überblick*. 2023 (zur Publikation angenommen). Online: <https://e-doc.rki.de/handle/176904/11128>, Stand: 26.06.2024.
 34. Lieb, JM, Lonak, A, Vogler, A, Pruefer, F, Ahlhelm, FJ: Infratentorielle Hirntumoren bei Kindern. *Radiologie*, 63: 583–591, 2023.
 35. *S1-Leitlinie 025/022: Leitsymptome und Diagnostik der ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter*, *S1-Leitlinie 025/022: Leitsymptome und Diagnostik der ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter*. 2016.. Online: https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-0221_S1_Leitsymptome-Diagnostik-ZNS-Tumoren-Kinder-Jugendliche_2024-06.pdf, Stand: 30.01.2025.
 36. Mijderwijk, H-J: Evolution of Making Clinical Predictions in Neurosurgery. In: *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. Edited by DI ROCCO, C., Cham, Springer International Publishing, 2023, pp 109–123.
 37. Foreman, P, McClugage, S, Naftel, R, Griessenauer, CJ, Ditty, BJ, Agee, BS, Riva-Cambrin, J, Wellons, J: Validation and modification of a predictive model of postresection hydrocephalus in pediatric patients with posterior fossa tumors: Clinical article. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 12: 220–226, 2013.
 38. Ben Zvi, I, Adegboyega, G, Toescu, SM, Schwartz, N, Kershenovich, A, Toledano, H, Michowiz, S, Aquilina, K: Postoperative hydrocephalus management may cause delays in adjuvant treatment following paediatric posterior fossa tumour resection: a multicentre retrospective observational study. *Childs Nerv Syst*, 38: 311–317, 2022.
 39. Pitsika, M, Fletcher, J, Coulter, IC, Cowie, CJA: A validation study of the modified Canadian Preoperative Prediction Rule for Hydrocephalus in children with posterior fossa tumors. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 1: 1–7, 2021.

40. Mijderwijk, H-J, Beez, T, Hänggi, D, Nieboer, D: Predictive models for postoperative hydrocephalus in pediatric patients with posterior fossa tumors. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 31: 92–94, 2023.
41. Mijderwijk, H-J, Beez, T, Hänggi, D, Nieboer, D: Application of clinical prediction modeling in pediatric neurosurgery: a case study. *Childs Nerv Syst*, 37: 1495–1504, 2021.
42. Mijderwijk, H-J, Beez, T, Hänggi, D, Nieboer, D: Clinical prediction models. *Child's Nervous System*, 36: 2020.
43. Reier, L, Fowler, JB, Arshad, M, Hadi, H, Whitney, E, Farmah, AV, Siddiqi, J: Optic Disc Edema and Elevated Intracranial Pressure (ICP): A Comprehensive Review of Papilledema. *Cureus*, 2022 (zur Publikation angenommen). Online: <https://www.cureus.com/articles/94275-optic-disc-edema-and-elevated-intracranial-pressure-icp-a-comprehensive-review-of-papilledema>, Stand: 28.01.2025.
44. Ulfing, N, Ritschel, G: *Kurzlehrbuch Neuroanatomie*. Stuttgart New York, Georg Thieme Verlag, 2008.
45. Langner, S, Fleck, S, Baldauf, J, Mensel, B, Kühn, J, Kirsch, M: Diagnosis and Differential Diagnosis of Hydrocephalus in Adults. *Fortschr Röntgenstr*, 189: 728–739, 2017.
46. Akbari, SHA, Limbrick, DD, McKinstry, RC, Altaye, M, Ragan, DK, Yuan, W, Mangano, FT, Holland, SK, Shimony, JS: Periventricular hyperintensity in children with hydrocephalus. *Pediatr Radiol*, 45: 1189–1197, 2015.
47. Mijderwijk: *External validation and updating of a predictive model for postoperative hydrocephalus in pediatric patients with posterior fossa tumors*.
48. Srinivasan, HL, Foster, MT, Van Baarsen, K, Hennigan, D, Pettorini, B, Mallucci, C: Does pre-resection endoscopic third ventriculostomy prevent the need for post-resection CSF diversion after pediatric posterior fossa tumor excision? A historical cohort study and review of the literature. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 25: 615–624, 2020.
49. Brandão, LA, Young Poussaint, T: Posterior Fossa Tumors. *Neuroimaging Clinics of North America*, 27: 1–37, 2017.
50. O'Hayon, BB, Drake, JM, Ossip, MG, Tuli, S, Clarke, M: Frontal and Occipital Horn Ratio: A Linear Estimate of Ventricular Size for Multiple Imaging Modalities in Pediatric Hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg*, 29: 245–249, 1998.
51. Hall, BJ, S. Gillespie, C, Hennigan, D, Bagga, V, Mallucci, C, Pettorini, B: Efficacy and safety of the Miethke programmable differential pressure valve (proGAV®2.0): a single-centre retrospective analysis. *Childs Nerv Syst*, 37: 2605–2612, 2021.
52. Illowsky, B, Dean, S, Birmajer, D, Blount, B, Boyd, S, Einsohn, M, Helmreich, J, Kenyon, L, Lee, S, Taub, J: *Introductory Statistics*. Place of publication not identified, OpenStax, 2e ed. 2023.
53. Illowsky, B, Dean, SL: *Introductory statistics*. Houston, Texas, OpenStax College, Rice University, 2013.
54. Crowson, CS, Atkinson, EJ, Therneau, TM: Assessing calibration of prognostic risk scores. *Stat Methods Med Res*, 25: 1692–1706, 2016.
55. Longato, E, Vettoretti, M, Di Camillo, B: A practical perspective on the concordance index for the evaluation and selection of prognostic time-to-event models. *Journal of Biomedical Informatics*, 108: 103496, 2020.
56. Hartman, N, Kim, S, He, K, Kalbfleisch, JD: Pitfalls of the concordance index for survival outcomes. *Statistics in Medicine*, 42: 2179–2190, 2023.
57. Alabdallah, A, Ohlsson, M, Pashami, S, Rögnvaldsson, T: The Concordance Index decomposition: A measure for a deeper understanding of survival prediction models (arXiv:2203.00144 [cs, stat]). *Artificial Intelligence in Medicine*, 148: 102781, 2024.
58. Fawcett, T: An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters*, 27: 861–874, 2006.
59. Çorbacıoğlu, ŞK, Aksel, G: Receiver operating characteristic curve analysis in diagnostic accuracy studies: A guide to interpreting the area under the curve value. *Turkish*

Journal of Emergency Medicine, 23: 195–198, 2023.

60. Carrington, AM, Fieguth, PW, Qazi, H, Holzinger, A, Chen, HH, Mayr, F, Manuel, DG: A new concordant partial AUC and partial c statistic for imbalanced data in the evaluation of machine learning algorithms. *BMC Med Inform Decis Mak*, 20: 4, 2020.
61. Steyerberg, EW, Vickers, AJ, Cook, NR, Gerds, T, Gonen, M, Obuchowski, N, Pencina, MJ, Kattan, MW: Assessing the Performance of Prediction Models: A Framework for Traditional and Novel Measures. *Epidemiology*, 21: 128–138, 2010.
62. Alba, AC, Agoritsas, T, Walsh, M, Hanna, S, Iorio, A, Devereaux, PJ, McGinn, T, Guyatt, G: Discrimination and Calibration of Clinical Prediction Models: Users' Guides to the Medical Literature. *JAMA*, 318: 1377, 2017.
63. Van Calster, B, Nieboer, D, Vergouwe, Y, De Cock, B, Pencina, MJ, Steyerberg, EW: A calibration hierarchy for risk models was defined: from utopia to empirical data. *Journal of Clinical Epidemiology*, 74: 167–176, 2016.
64. Mijderwijk, H-J, Van Beek, S, Nieboer, D: Updating Clinical Prediction Models: An Illustrative Case Study. In: *Machine Learning in Clinical Neuroscience*. Edited by STAARTJES, V.E., REGLI, L., SERRA, C., Cham, Springer International Publishing, 2022, pp 109–113.
65. Parikh, R, Parikh, S, Arun, E, Thomas, R: Likelihood ratios: Clinical application in day-to-day practice. *Indian J Ophthalmol*, 57: 217, 2009.
66. Beangklang, R, Sitthinamsuwan, B, Tansirisithikul, C, Nunta-aree, S: Hydrocephalus following Brain Tumor Surgery: Factors Correlating with Occurrence of Postoperative Hydrocephalus and Predictive Scoring Model. *Asian J Neurosurg*, 19: 044–051, 2024.
67. Obeng-Gyasi, B, Line, TA, Chinthala, AS, Tailor, J: Validating the modified Canadian Preoperative Prediction Rule for Hydrocephalus for accurate hydrocephalus prediction in a statewide pediatric brain tumor cohort. *Childs Nerv Syst*, 41: 105, 2025.
68. Hartwig, FP, Davey Smith, G, Schmidt, AF, Sterne, JAC, Higgins, JPT, Bowden, J: The median and the mode as robust meta-analysis estimators in the presence of small-study effects and outliers. *Res Synth Methods*, 11: 397–412, 2020.
69. Sainte-Rose et al. - 2001 - Management of hydrocephalus in pediatric patients .pdf, Sainte-Rose et al. - 2001 - Management of hydrocephalus in pediatric patients .pdf. .
70. Millard, NE, De Braganca, KC: Medulloblastoma. *J Child Neurol*, 31: 1341–1353, 2016.
71. Mian, SY, Mancuso-Marcello, M, Kandasamy, J, Jamjoom, AAB, Woodfield, J: Comparison of External Ventricular Drains with Ventricular Access Devices for the Emergency Management of Adult Hydrocephalus. *World Neurosurgery*, 177: e523–e531, 2023.
72. Krause, M, Meixensberger, J, Von Einsiedel, HG, Gräfe, D, Nestler, U: Perioperative external ventricular drainage vs. no-EVD strategy in pediatric posterior fossa tumors—pilot study results. *Childs Nerv Syst*, 39: 895–899, 2023.
73. Salas, M, Hotman, A, Stricker, BH: Confounding by Indication: An Example of Variation in the Use of Epidemiologic Terminology. *American Journal of Epidemiology*, 149: 981–983, 1999.
74. Chen, Z, Zhou, M, Wen, H, Wang, Q, Guan, J, Zhang, Y, Zhang, W: Predictive factors for persistent postoperative hydrocephalus in children undergoing surgical resection of periventricular tumors. *Front. Neurol.*, 14: 1136840, 2023.
75. Pencina, MJ, D'Agostino, RB: Evaluating Discrimination of Risk Prediction Models: The C Statistic. *JAMA*, 314: 1063, 2015.
76. Randahl, D, Vegelius, J: Inference with Extremes: Accounting for Extreme Values in Count Regression Models. *International Studies Quarterly*, 68: sqae137, 2024.
77. Uno, H, Cai, T, Pencina, MJ, D'Agostino, RB, Wei, LJ: On the C-statistics for evaluating overall adequacy of risk prediction procedures with censored survival data. *Statistics in Medicine*, 30: 1105–1117, 2011.
78. Patel, BS, Steinberg, E, Pfohl, SR, Shah, NH: Learning decision thresholds for risk stratification models from aggregate clinician behavior. *Journal of the American Medical*

Informatics Association, 28: 2258–2264, 2021.

79. Malehi, AS, Pourmotahari, F, Angali, KA: Statistical models for the analysis of skewed healthcare cost data: a simulation study. *Health Econ Rev*, 5: 11, 2015.
80. Kent, DM, Nelson, J, Dahabreh, IJ, Rothwell, PM, Altman, DG, Hayward, RA: Risk and treatment effect heterogeneity: re-analysis of individual participant data from 32 large clinical trials. *Int. J. Epidemiol.*, dyw118, 2016.
81. Mijderwijk, H-J, Nieboer, D, Hänggi, D, Beez, T: Predictive models for postoperative hydrocephalus in pediatric patients with posterior fossa tumors. *J. Neurosurg*, 21;31(1):92-94, 2022.
82. Bhat, A, Wani, M, Kirmani, A: Histopathological pattern and outcome of posterior fossa tumors in children and adults – A 20-year experience. *Asian J Neurosurg*, 15: 285–292, 2020.
83. Olchanski, N, Cohen, JT, Neumann, PJ, Wong, JB, Kent, DM: Understanding the Value of Individualized Information: The Impact of Poor Calibration or Discrimination in Outcome Prediction Models. *Med Decis Making*, 37: 790–801, 2017.
84. Egbuchulem, KI: HOW CONFIDENT IS THE CONFIDENCE INTERVAL. *Ann Ib Postgrad Med*, 20: 101–202, 2022.
85. Button, KS, Ioannidis, JPA, Mokrysz, C, Nosek, BA, Flint, J, Robinson, ESJ, Munafò, MR: Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 14: 365–376, 2013.
86. Bellomo, R, Warrillow, SJ, Reade, MC: Why we should be wary of single-center trials: *Critical Care Medicine*, 37: 3114–3119, 2009.
87. Isaacs, AM, Bezchlibnyk, YB, Yong, H, Koshy, D, Urbaneja, G, Hader, WJ, Hamilton, MG: Endoscopic third ventriculostomy for treatment of adult hydrocephalus: long-term follow-up of 163 patients. *FOC*, 41: E3, 2016.
88. Agiwal, V, Chaudhuri, S: Methods and Implications of Addressing Missing Data in Health-care Research. *Current Medical Issues*, 22: 60–62, 2024.
89. Hu, S-Q, Guo, Z-Y, Wan, L-J, Chen, Z-R, Wan, F: Blood Loss in Operation Is Independently Predictive of Postoperative Ventriculoperitoneal Shunt in Pediatric Patients With Posterior Fossa Tumors. *Pediatric Neurology*, 144: 119–125, 2023.

7 Anhang

Supplemental Table. TRIPOD Reporting Guidelines.

		Reporting Item	Page Numbers
Title			
	1	Identify the study as developing and / or validating a multi-variable prediction model, the target population, and the outcome to be predicted.	18-20
Abstract			
	2	Provide a summary of objectives, study design, setting, participants, sample size, predictors, outcome, statistical analysis, results, and conclusions.	III, 21-23
Introduction			
	3a	Explain the medical context (including whether diagnostic or prognostic) and rationale for developing or validating the multivariable prediction model, including references to existing models.	17-19
	3b	Specify the objectives, including whether the study describes the development or validation of the model or both.	19-20
Methods			
Source of data	4a	Describe the study design or source of data (e.g., randomized trial, cohort, or registry data), separately for the development and validation data sets, if applicable.	21-23
Source of data	4b	Specify the key study dates, including start of accrual; end of accrual; and, if applicable, end of follow-up.	21-23
Participants	5a	Specify key elements of the study setting (e.g., primary care, secondary care, general population) including number and location of centres.	21-23
Participants	5b	Describe eligibility criteria for participants.	21- 23
Participants	5c	Give details of treatments received, if relevant	23
Outcome	6a	Clearly define the outcome that is predicted by the prediction model, including how and when assessed.	24
Outcome	6b	Report any actions to blind assessment of the outcome to be predicted.	NA
Predictors	7a	Clearly define all predictors used in developing or validating the multivariable prediction model, including how and when they were measured	24-28
Predictors	7b	Report any actions to blind assessment of predictors for the outcome and other predictors.	NA
Sample size	8	Explain how the study size was arrived at.	23
Missing data	9	Describe how missing data were handled (e.g., complete-case analysis, single imputation, multiple imputation) with details of any imputation method.	23
Statistical analysis methods	10a	If you are developing a prediction model describe how predictors were handled in the analyses.	NA

Statistical analysis methods	10b	If you are developing a prediction model, specify type of model, all model-building procedures (including any predictor selection), and method for internal validation.	NA
Statistical analysis methods	10c	If you are validating a prediction model, describe how the predictions were calculated.	23-24,28
Statistical analysis methods	10d	Specify all measures used to assess model performance and, if relevant, to compare multiple models.	28-32
Statistical analysis methods	10e	If you are validating a prediction model, describe any model updating (e.g., recalibration) arising from the validation, if done	30-32
Risk groups	11	Provide details on how risk groups were created, if done.	15-16
Development vs. validation	12	For validation, identify any differences from the development data in setting, eligibility criteria, outcome, and predictors.	NA
Results			
Participants	13a	Describe the flow of participants through the study, including the number of participants with and without the outcome and, if applicable, a summary of the follow-up time. A diagram may be helpful.	23, 33-37
Participants	13b	Describe the characteristics of the participants (basic demographics, clinical features, available predictors), including the number of participants with missing data for predictors and outcome.	33-37
Participants	13c	For validation, show a comparison with the development data of the distribution of important variables (demographics, predictors and outcome).	64-65
Model development	14a	If developing a model, specify the number of participants and outcome events in each analysis.	NA
Model development	14b	If developing a model, report the unadjusted association, if calculated between each candidate predictor and outcome.	NA
Model specification	15a	If developing a model, present the full prediction model to allow predictions for individuals (i.e., all regression coefficients, and model intercept or baseline survival at a given time point).	NA
Model specification	15b	If developing a prediction model, explain how to use it.	NA
Model performance	16	Report performance measures (with CIs) for the prediction model.	41-44
Model-updating	17	If validating a model, report the results from any model updating, if done (i.e., model specification, model performance).	41-44
Discussion			
Limitations	18	Discuss any limitations of the study (such as nonrepresentative sample, few events per predictor, missing data).	67-70
Interpretation	19a	For validation, discuss the results with reference to performance in the development data, and any other validation data	64-66
Interpretation	19b	Give an overall interpretation of the results, considering objectives, limitations, results from similar studies, and other relevant evidence.	65-67

Implications	20	Discuss the potential clinical use of the model and implications for future research	71-72
Other information			
Supplementary information	21	Provide information about the availability of supplementary resources, such as study protocol, Web calculator, and data sets.	NA
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study.	NA

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich von Herzen allen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein allergrößter Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. Hendrik-Jan Mijderwijk (MSc, PhD), der mich stets unterstützt hat, immer ein offenes Ohr für mich hatte und mir in jeglicher Situation seine Hilfe angeboten hat. Danke für diese ausgezeichnete Betreuung.

Ein großer Dank gilt meinem Betreuer Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Beez für die Begleitung, für die wissenschaftliche Anleitung und für die Bereitstellung des Themas der Arbeit.

Zusätzlich bedanke ich mich bei meinem Herzensmenschen und Wegbegleiter, der mich während der gesamten Arbeit bedingungslos gestärkt und mich mit großer Geduld und unermüdlichem Zuspruch begleitet hat.

Meinen Eltern danke ich aus tiefstem Herzen für den stetigen Rückhalt und die Unterstützung während meines gesamten Studiums und während dieser Arbeit. Durch eure liebevolle Motivation und die stets aufbauenden Worte habt ihr mir einiges leichter gemacht.

