

Risikofaktoren und Ergebnisse einer invasiven Therapie eines posthämorrhagischen
Hydrozephalus bei Frühgeborenen (Geburtsgewicht unter 1500 g) – eine
monozentrische retrospektive Kohortenanalyse

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Spath, Lisa
aus Koblenz

Gießen 2023

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Klinik für Neurochirurgie

Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Jödicke
Gutachter: Prof. Dr. med. Bernd A. Neubauer

Tag der Disputation: 01.07.2024

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	FRÜHGEBURTlichkeit	1
1.1.1	<i>Epidemiologie und Ätiologie.....</i>	<i>1</i>
1.1.2	<i>Komplikationen und Prognose</i>	<i>1</i>
1.2	INTRAVENTRIKULÄRE HÄMORRHAGIE	2
1.2.1	<i>Epidemiologie und Ätiologie.....</i>	<i>2</i>
1.2.2	<i>Pathophysiologie.....</i>	<i>2</i>
1.2.3	<i>Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik</i>	<i>3</i>
1.2.4	<i>Prognose und Prävention.....</i>	<i>5</i>
1.3	POSTHÄMORRHAGISCHER HYDROZEPHALUS	6
1.3.1	<i>Epidemiologie und Ätiologie.....</i>	<i>6</i>
1.3.2	<i>Pathophysiologie.....</i>	<i>8</i>
1.3.3	<i>Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik</i>	<i>8</i>
1.4	THERAPIE DES POSTHÄMORRHAGISCHEN HYDROZEPHALUS	9
1.4.1	<i>Serielle Liquorpunktionen.....</i>	<i>10</i>
1.4.2	<i>Medikamentöse Therapie.....</i>	<i>10</i>
1.4.3	<i>Temporäre Liquorableitung</i>	<i>10</i>
1.4.4	<i>Definitive Liquorableitung.....</i>	<i>12</i>
1.5	KOMPLIKATIONEN NACH LIQUORDRAINAGESYSTEM	14
1.5.1	<i>Infektion (Ventrikulitis).....</i>	<i>14</i>
1.5.1.1	<i>Epidemiologie und Ätiologie</i>	<i>14</i>
1.5.1.2	<i>Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik</i>	<i>15</i>
1.5.1.3	<i>Risikofaktoren, Therapie und Prognose</i>	<i>16</i>
1.5.2	<i>Wundheilungsstörung</i>	<i>17</i>
1.5.3	<i>Obstruktion</i>	<i>17</i>
1.5.4	<i>Weitere Komplikationen</i>	<i>17</i>
2	ZIELSETZUNG DIESER ARBEIT	18
2.1	PERINATALE, DEMOGRAPHISCHE UND ANTHROPOMETRISCHE PARAMETER.....	18
2.2	KOMORBIDITÄTEN	18
2.3	PERIOPERATIVE PARAMETER	19
2.4	LABORCHEMISCHE PARAMETER (LIQUORSTATUS)	19
3	MATERIAL UND METHODEN	20
3.1	PATIENTENREKRUTIERUNG UND DATENERHEBUNG	20
3.2	STATISTISCHE AUSWERTUNG	22
4	ERGEBNISSE.....	25
4.1	ALLGEMEINE CHARAKTERISIERUNG DES KOLLEKTIVS.....	25

4.1.1	<i>Ante- und perinatale Daten</i>	26
4.1.2	<i>Klinischer Verlauf</i>	26
4.1.3	<i>Intraventrikuläre Hämorrhagie und Posthämorrhagischer Hydrozephalus</i>	27
4.1.4	<i>Nebendiagnosen</i>	28
4.1.5	<i>Perioperative Daten</i>	29
4.2	ERSTE GEPLANTE OPERATION	31
4.3	ZWEITE GEPLANTE OPERATION	32
4.4	VENTRIKULITIS	35
4.5	LIQUORPUNKTIONEN	37
4.6	LIQUORPARAMETER	39
4.6.1	<i>Liquorparameter nach VR-Implantation (ohne Ventrikulitis)</i>	40
4.6.2	<i>Vergleich der Liquorparameter (\pmVentrikulitis)</i>	46
4.6.2.1	<i>Verlauf Neo-ID 10</i>	46
4.6.2.2	<i>Verlauf Neo-ID 11</i>	47
4.6.2.3	<i>Verlauf Neo-ID 21</i>	51
4.6.3	<i>Zwillingsmatch zum Vergleich der Liquorparameter (\pmVentrikulitis)</i>	52
4.6.3.1	<i>Zwillingsmatch Neo-ID 10</i>	53
4.6.3.2	<i>Zwillingsmatch Neo-ID 11</i>	58
4.6.4	<i>Vergleichende Beurteilung der Liquorzusammensetzung (\pmVentrikulitis)</i>	63
4.6.4.1	<i>Einordnung der Liquorparameter basierend auf Expertenbefragung</i>	65
4.6.5	<i>Mittelwerte der Liquorparameter aller Neonaten</i>	65
4.7	RISIKOFAKTORANALYSE VENTRIKULITIS NACH VENTRIKELRESERVOIR-ANLAGE	66
4.7.1	<i>Geschlecht</i>	66
4.7.2	<i>Geburtsgewicht</i>	67
4.7.3	<i>Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA)</i>	68
4.7.4	<i>Perioperative Daten</i>	70
4.7.5	<i>NEC und GMH-IVH-Grad</i>	73
4.8	RISIKOFAKTORANALYSE VENTRIKULITIS NACH VP-SHUNTANLAGE	73
4.8.1	<i>Lebensalter und Gewicht</i>	73
4.8.2	<i>Geschlecht</i>	75
4.8.3	<i>NEC und GMH-IVH</i>	75
4.8.4	<i>Perioperative Daten</i>	76
5	DISKUSSION	77
5.1	DISKUSSION DER AUSWERTUNG	77
5.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	78
5.2.1	<i>Kollektivbeschreibung und Nebendiagnosen</i>	78
5.2.2	<i>Perioperatives Management</i>	78
5.2.3	<i>Liquorpunktionen</i>	80

5.2.4	<i>Ventrikulitis</i>	81
5.2.5	<i>VR-Ventrikulitis</i>	82
5.2.5.1	Männliches Geschlecht und VR-Ventrikulitis	83
5.2.5.2	PDA und VR-Ventrikulitis	85
5.2.6	<i>VP-Shunt und Ventrikulitis</i>	85
5.2.7	<i>Liquoranalyse</i>	87
5.3	EVALUATION DER SICHERHEIT DER LIQUORDRAINAGESYSTEME	90
5.4	LIMITATIONEN UND METHODISCHE EINSCHRÄNKUNGEN	91
5.5	BEDEUTUNG DER STUDIE	93
5.6	UNBEANTWORTETE FRAGESTELLUNGEN UND AUSBLICK	93
6	ZUSAMMENFASSUNG	96
7	SUMMARY	97
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	98
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	100
10	TABELLENVERZEICHNIS	104
11	LITERATURVERZEICHNIS/QUELLENANGABEN	106
12	ANHANG	128
12.1	DATENERHEBUNGSBOGEN	128
12.2	FRAGEBOGEN (VENTRIKULITIS)	131
12.2.1	<i>Fragebogen (Ventrikulitis) Auswertung</i>	133
12.2.1.1	Klinische Symptome und Keimnachweis Ventrikulitis	133
12.2.1.2	Laborchemische Befunde Ventrikulitis	133
12.3	REFERENZWERTE LIQUORPARAMETER	135
12.4	VR-LIQUORPARAMETER (TABELLEN UND ABBILDUNGEN)	136
12.4.1	<i>Liquorparameter ohne Ventrikulitis im zeitlichen Verlauf nach VR-OP</i>	136
12.4.2	<i>Liquorparameter der Neonaten ohne Ventrikulitis</i>	141
12.4.3	<i>Liquorparameter Zwillings-Match im zeitlichen Verlauf (\pm Ventrikulitis)</i>	151

1 EINLEITUNG

1.1 FRÜHGEBURTlichkeit

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert die Entbindung vor Vollendung der 37. + 0 Schwangerschaftswoche (SSW) als Frühgeburt (World Health Organisation, 2022). Diese beeinflusst die neonatale Morbidität und Mortalität bedeutend (Berger et al., 2019). Eine weitere Unterteilung der Frühgeborenen kann in < 28. SSW (extreme Frühgeburt), 28.–32. SSW (sehr frühe Frühgeburt) und > 32. SSW (moderate/späte Frühgeburt) vorgenommen werden (World Health Organisation, 2022). Das Geburtsgewicht wird zur weiteren Klassifizierung in Low Birth Weight (LBW) < 2500 g, Very Low Birth Weight (VLBW) < 1500 g und Extremely Low Birth Weight (ELBW) < 1000 g herangezogen (Uptodate, o. D.).

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Im Jahr 2010 betrug die Inzidenz von Frühgeborenen weltweit geschätzt 15 Millionen, welches 11,1 % aller Lebendgeburten entspricht (Blencowe et al., 2012). Die Frühgeborenenrate in Deutschland beträgt mehr als 8 % (Zeitlin et al., 2013). Jährlich sterben circa 1 Millionen Kinder an den Folgen der Frühgeburtlichkeit (Liu et al., 2016). Besonders extreme Frühgeborene (< 28. SSW) weisen eine hohe Mortalität von bis zu 32 % auf, wohingegen späte Frühgeborene (> 32. SSW) eine geringere Mortalität von 1,3 % zeigen (AQUA Institut 2013; Schleußner, 2013).

Etwa zwei Drittel der Frühgeburten gehen mit vorzeitiger Wehentätigkeit mit oder ohne Blasensprung einher. Die Ätiologie ist multifaktoriell und resultiert letztlich pathophysiologisch in einer gemeinsamen Endstrecke mit vorzeitiger Wehentätigkeit und Cervixdilatation (Berger et al., 2019). Ursächlich sind beispielsweise aufsteigende Infektionen, uteroplazentare Perfusionsstörungen oder Fehlbildungen, chronischer Stress, sowie fetale Fehlbildungen (Flood & Malone, 2012). Nennenswerte Risikofaktoren sind vorausgegangene Frühgeburten oder Aborte, Mehrlingsschwangerschaften (10 % aller Frühgeburten), das maternale Alter, sowie ein niedriger sozioökonomischer Status, Rauchen und Mangel- sowie Fehlernährung (Murphy, 2007).

1.1.2 Komplikationen und Prognose

Mit der Frühgeburtlichkeit einhergehende, neonatologische Komplikationen umfassen unter anderem das Atemnotsyndrom des Neugeborenen (ANS), bronchopulmonale

Dysplasie (BPD), Germinalmatrix- und intraventrikuläre Hämorrhagie (GMH-IVH), zerebrale Krampfanfälle, periventrikuläre Leukomalazie (PVL), nekrotisierende Enterokolitis (NEC), persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA), prämaturne Retinopathie (ROP), nosokomiale Infektionen und psychomotorische Entwicklungsverzögerung (Ward & Beachy, 2003). Zwar konnten in den letzten Jahrzehnten der Einsatz von antenatalen Glukokortikoiden zur Lungenreifeinduktion, die Verwendung von Magnesiumsulfat, sowie die verbesserte technische Ausstattung der neonatalen Intensivstationen (NICU) die Überlebensrate steigern und die Schwere der Komplikationen reduzieren, jedoch wurde die Inzidenz der Frühgeburtlichkeit nicht minimiert und keine Reduktion der Zerebralpareseeraterate erreicht (Behrman et al., 2007; Chollat & Marret, 2018; Desplanches et al., 2019). Somit stellt die Frühgeburtlichkeit einen vorrangigen Risikofaktor für Disability-Adjusted Life Years (DALI = verlorene Jahre aufgrund von Krankheit, Behinderung oder frühem Tod) dar (Murray et al., 2012).

1.2 INTRAVENTRIKULÄRE HÄMORRHAGIE

1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Germinalmatrix- und intraventrikuläre Hämorrhagie (GMH-IVH) stellt mit einer Inzidenz von 15–25 % aufgrund der mit ihr verbundenen Morbidität und Mortalität eine gravierende Komplikation im Rahmen der Frühgeburtlichkeit dar (Poryo et al., 2018; Schmid et al., 2013). Nach der französischen Studie EPIPAGE 2 beläuft sich die Inzidenz bei Frühgeborenen < 29. SSW sogar auf 20–30 % (Gilard et al., 2020).

Eine Vielzahl klinischer Parameter, welche zu Schwankungen des zerebralen Blutflusses führen, konnten mit dem Auftreten einer GMH-IVH in Verbindung gebracht werden. Hierzu zählen unter anderem eine Asphyxie, Blutdruckschwankungen, der Gebrauch von Inotropika, inflammatorische Prozesse und zusätzlich das Vorhandensein eines schweren ANS oder eines Pneumothorax (Ballabh, 2014; Gilard et al., 2020; Parodi et al., 2020).

1.2.2 Pathophysiologie

Als Blutungsursprung wird die stark vaskularisierte Germinalmatrix, Sitz der neuronalen und glialen Vorläuferzellen, beschrieben. Dieses Keimlager befindet sich zwischen den Seitenventrikeln und dem Caput nuclei caudati (Ballabh, 2010). Dessen Ausdehnung erreicht nach exponentiellem Wachstum ein Maximum von 2,3 cm³ in der 23. SSW und nimmt mit zunehmendem Gestationsalter ab (Kinoshita et al., 2001). Folglich ist die Lokalisation der intrazerebralen Blutung abhängig vom Gestationsalter. Weniger reife Neonaten der 24.–28. SSW weisen meist Blutungen im Kopf und Schwanz des Nucleus

caudatus auf, während reifere Neonaten meist nur Blutungen im Kopf des Nucleus caudatus entwickeln (Hambleton & Wigglesworth, 1976). In 50 % der Fälle ist die GMH-IVH bilateral lokalisiert und weist häufig eine Asymmetrie und eine Linksdominanz auf (Donn & Bowerman, 1985).

Die Entstehung einer intraventrikulären Hämorrhagie ist multifaktoriell bedingt. Besonders die Unreife des Gehirns begünstigt diese. Aber auch die Unterbrechung des zerebralen Blutflusses, verbunden mit Hypoxämie, erhöhtem arteriellen Blutfluss oder venösem Druck nebst mangelnder zerebraler Autoregulation konnten als auslösende Faktoren identifiziert werden (Ballabh, 2010; Shooman et al., 2009). Die Germinalmatrix ist die Grenzzone der striatalen und germinalen Arterien und ist besonders vulnerabel für eine Infarzierung (Takashima & Tanaka, 1978). Sie beinhaltet Gefäße der arteriellen Grenzstrombahn und der zerebralen Sammelvenen. Ihre Permeabilität nimmt bei Auftreten einer Hypoxie und/oder erhöhtem venösen Druck zu (Inder et al., 2018). Zusätzlich sind 15 % der Neonaten mit GMH-IVH von einer Parenchymblutung betroffen, die nicht, wie ursprünglich angenommen, eine Blutungsausdehnung bis in die periventrikuläre weiße Substanz beschreibt, sondern durch venöse Infarzierung verursacht wird (Takashima & Tanaka, 1978; Volpe, 1998). Volpe et al. (1983) gelang es im Rahmen von Positronen-Emissions-Tomographie-Untersuchungen den niedrigen cerebralen Blutfluss in der periventrikulären Region bei einer venösen Infarzierung darzustellen.

1.2.3 Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik

Die Erstmanifestation einer GMI-IVH kann klinisch stumm ablaufen oder sich in Abhängigkeit vom Schweregrad sehr variabel präsentieren. Frühgeborene können mit Apnoen, Bradykardien, Hypotonie, gespannter Fontanelle oder neurologischen Symptomen, wie Krampfanfällen, Hyperreflexie oder Paresen, auffällig werden (Robel-Tillig, 2010; Tsiantos et al., 1974). Aufgrund der hohen Sensitivität und gleichzeitig geringen Invasivität eine akute GMI-IVH zu detektieren, stellt die Schädelsonographie die präferierte Untersuchungsmethode zur Erstdiagnose und Verlaufskontrolle dar (vgl. Abbildung 2). Besonders kritisch für das Auftreten einer Blutung in der periventrikulären Region scheinen die ersten 48–72 Lebensstunden zu sein, wobei 50 % der Blutungen bereits in den ersten 24 Lebensstunden auftreten (Emerson et al., 1977; Perlman & Volpe, 1986). Eine Metaanalyse von Al-Abdi und Al-Aamri (2014) ergab das Auftreten von Blutungen bei 48 % der < 1500 g Neonaten innerhalb der ersten 6 Lebensstunden. Eine Progression wird meist binnen der ersten 3 Lebenstage beobachtet (De Vries et al., 2002; Parodi et al., 2020).

Mit Hilfe von Befunden kranialer Computertomographie (cCT) unterteilten Papile et al. (1978) die Hirnblutungen in vier Schweregrade. Ergänzend stellt Abbildung 1 die Blutungsausdehnung zur Veranschaulichung dar.

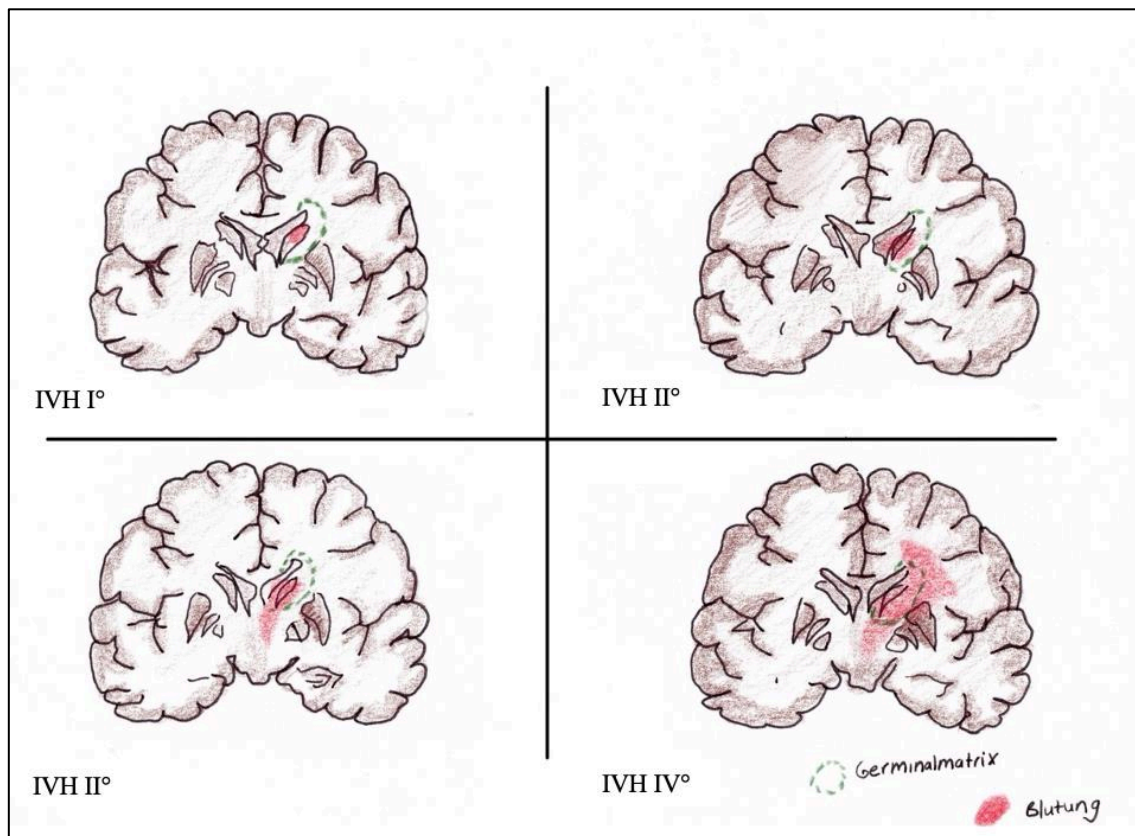
Grad I: subependymale Blutung

Grad II: intraventrikuläre Blutung ohne Ventrikeldilatation

Grad III: intraventrikuläre Blutung mit Ventrikeldilatation

Grad IV: intraventrikuläre Blutung mit Parenchymlutung

Abbildung 1: Darstellung der Blutungsausdehnung im Großhirn im Frontalschnitt.



Anmerkung. Grün: Germinalmatrix. Rot: Blutung. Quelle: Eigene Illustration. Abk.: IVH = Intraventrikuläre Hämorrhagie.

Diese Einteilung lässt anmuten, dass die Blutungsausdehnung von Grad I–IV ein Kontinuum darstellt. Jedoch beschreibt Grad IV eine periventrikuläre hämorrhagische venöse Infarzierung (PHI) und kann zusätzlich zu jedem Schweregrad auftreten (Parodi et al., 2020). Entsprechend wurde die Klassifikation der GMH-IVH durch die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) weiterentwickelt. Sie umfasst drei sich auf die Blutungsausdehnung im Ventrikelsystem beziehenden Schweregrade mit dem Zusatz des Vorhandenseins einer PHI (Deeg et al., 1999).

Die PHI wird somit als eigene Entität aufgeführt und nicht länger als viertgradige Blutung erfasst.

Grad I: subependymale Blutung

Grad II intraventrikuläre Blutung, < 50 % des Ventrikellumens

Grad III: intraventrikuläre Blutung, > 50 % des Ventrikellumens

Zur Visualisierung der beiden Klassifikationen werden diese in Tabelle 1 einander gegenübergestellt (Deeg et al., 1999).

Tabelle 1: Vergleich der Blutungsschweregrade nach Papile et al. (1978) und DEGUM (1998).

Schweregrad	Klassifikation nach Papile et al. (1978)	Klassifikation nach DEGUM (1998)
Grad I	Subependymale Blutung	Subependymale Blutung
Grad II	Intraventrikuläre Blutung ohne Ventrikeldilatation	Leichte bis mäßige intraventrikuläre Blutung, < 50 % des Ventrikellumens
Grad III	Intraventrikuläre Blutung mit Ventrikeldilatation	Schwere intraventrikuläre Blutung, > 50 % des Ventrikellumens
Grad IV	Intraventrikuläre Blutung mit Parenchymlutung	
Hämorrhagische Parenchyminfarzierung (PHI)	-	<u>Seite:</u> links/rechts <u>Lokalisation:</u> frontal, parietal, okzipital <u>Größe (cm):</u> klein (≤ 1), mittel (1 bis ≤ 2), groß (> 2)
Blutung in andere Hirnareale	-	Basalganglien, Kleinhirn, Hirnstamm
Posthämorrhagischer Hydrozephalus (Ventrikeldilatation)	-	Passager oder permanent (therapiepflichtig)

Anmerkung. Quelle: In Anlehnung an Deeg et al., 1999. Abk.: DEGUM = Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin.

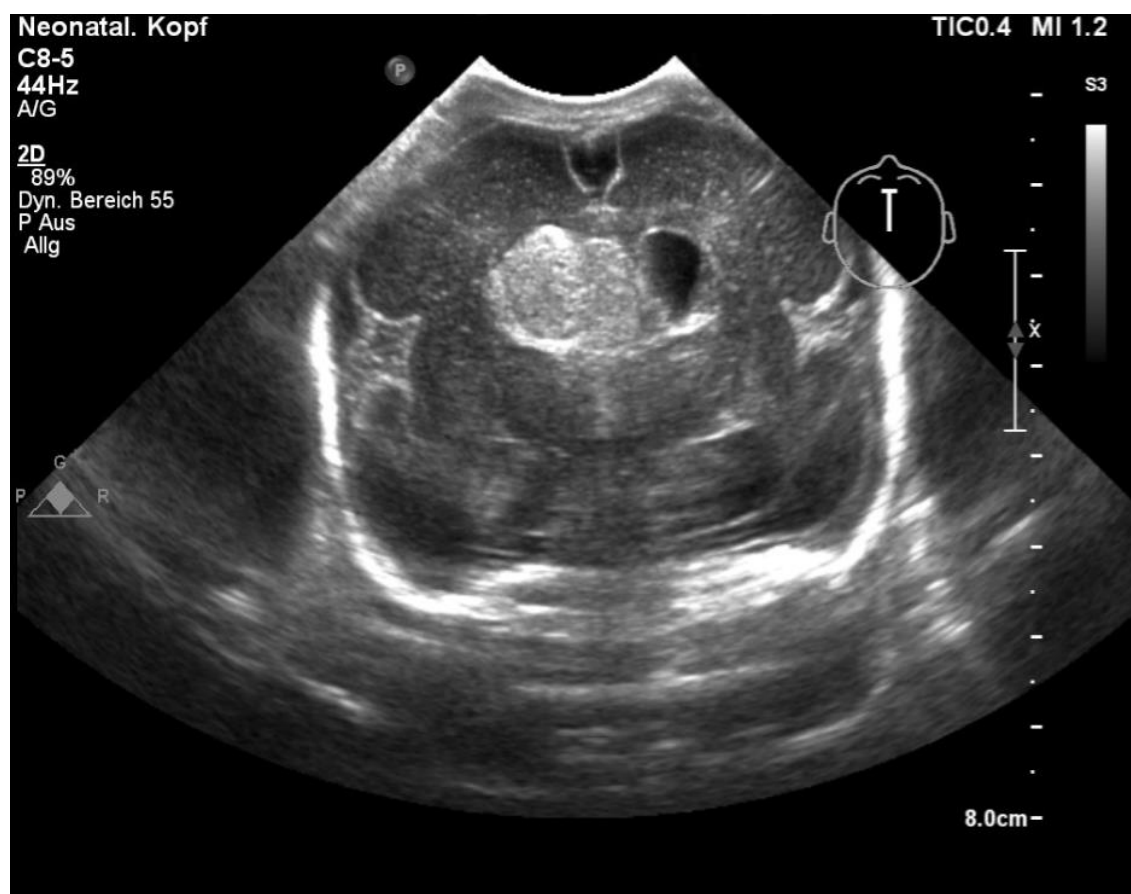
1.2.4 Prognose und Prävention

In Abhängigkeit von der Schwere der Hirnblutung nimmt die Mortalität zu. Bei höhergradigen Blutungen (Grad III–IV nach Papile) liegt diese bei VLBW-Frühgeborenen zwischen 18–40 % (Christian et al., 2016a) und ist bei Überleben stark mit neurologischen Einschränkungen assoziiert (Dorner et al., 2018). In der Studienpopulation von Radic et al. (2015) mit Frühgeborenen ≤ 30 . SSW wiesen die Neonaten mit viertgradiger GMI-IVH ein signifikant erhöhtes Risiko für Behinderung

(RR 2,00, $p < 0,001$) mit Entstehung einer spastischen Zerebralparese und kognitiven Einschränkungen auf. Niedriggradige Blutungen (Grad I–II nach Papile) zeigten hingegen meist eine gute Prognose mit geringer Wahrscheinlichkeit für neurologische Spätschäden und die Entstehung eines posthämorrhagischen Hydrozephalus.

Eine Metaanalyse von Schleußner (2013) mit insgesamt 2.872 Frühgeborenen konnte aufgrund des Einsatzes von antenatalen Glukokortikoiden und Surfactant postnatal eine Reduktion der GMI-IVH-Häufigkeit zeigen (OR 0,54, 95 %-Konfidenzintervall 0,43–0,69).

Abbildung 2: Schädelsonographie im Frontalschnitt mit Darstellung einer GMH-IVH III.



Anmerkung. Es sind mehr als 50 % des Ventrikellumens des rechten Seitenventrikels mit Blut ausgefüllt. Abbildungsrecht durch die freundliche Genehmigung des Instituts für Radiologie und interventionelle Therapie, Vivantes Klinikum Neukölln Berlin erteilt.

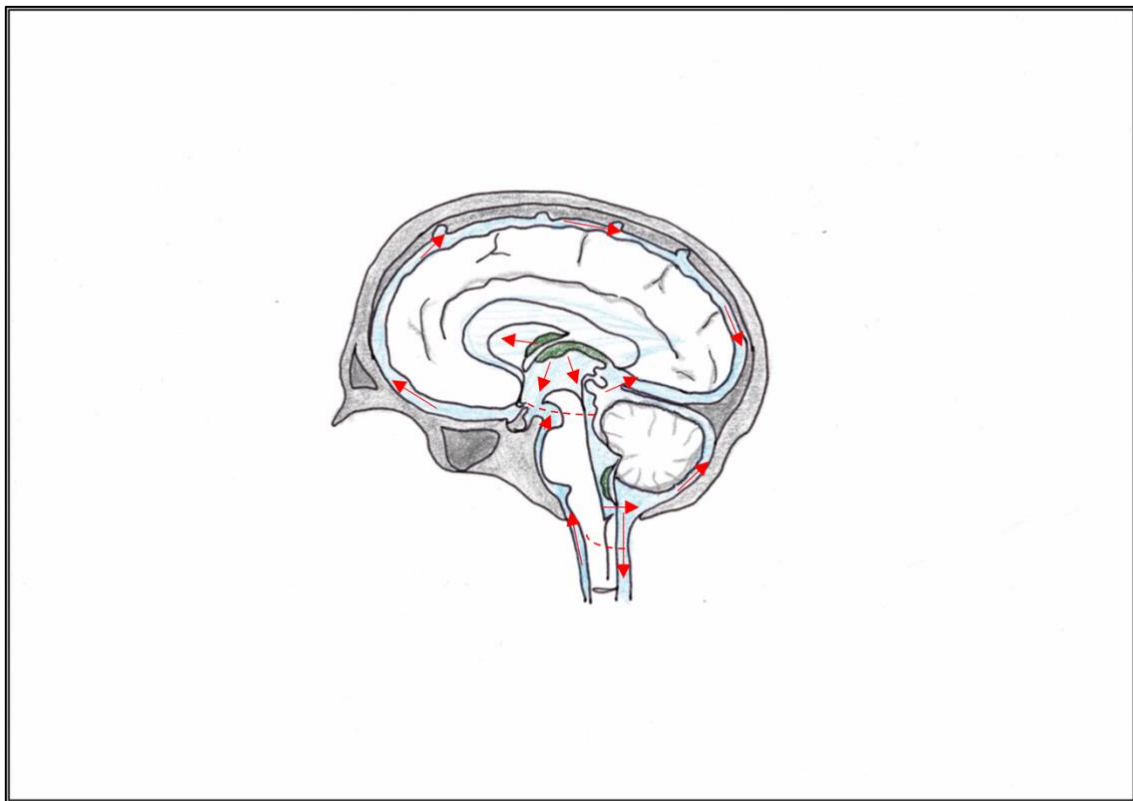
1.3 POSTHÄMORRHAGISCHER HYDROZEPHALUS

1.3.1 Epidemiologie und Ätiologie

Der posthämorrhagische Hydrozephalus tritt in 25–50 % der Fälle im Anschluss an eine GMH-IVH auf (De Vries et al., 2018; Kazan et al., 2005). Er wird definiert als eine übermäßige Liquor-Ansammlung mit einer Zunahme der Ventrikelweite 3 mm $>$ 97. Perzentile (Levene, 1981), die schließlich zu einem exzessiven Kopfwachstum führt.

Das Ventrikelsystem entspricht den inneren Liquorräumen und setzt sich aus den beiden Seitenventrikeln, dem III. und IV. Ventrikel zusätzlich mit den beiden letzteren verbindenden sylvischen Aquädukt zusammen. Die Produktion von Liquor (Cerebrospinalfluid, CSF) findet im Plexus choroideus der Seitenventrikel, am Dach des III. Ventrikels und des IV. Ventrikels statt. Wie in Abbildung 3 veranschaulicht, erfolgt der Liquorfluss durch das sylvische Aquädukt zum IV. Ventrikel und über die Foramina Luschkae und Magendii in den Subarachnoidalraum, wo er über die Granulationes arachnoidae in die Sinus venosus resorbiert wird (Brodbelt & Stoodley, 2007; Schmeißer & Schumann, 2020). CSF ist klar und weist eine niedrige Zellzahl (0–4 Zellen/ μl), sowie einen niedrigen Proteingehalt mit $< 0,2\%$ der Gesamtproteinkonzentration des Blutes auf. Abhängig vom Alter werden circa 500 ml pro 24 Stunden bei jungen Erwachsenen gebildet. Das Gesamtvolumen des Liquorraumes des Kindes ist altersabhängig, bei Erwachsenen beträgt es etwa 150–250 ml (Cardoso & Del Bigio, 1989). Der physiologische Liquordruck entspricht bei Säuglingen 3–4 mmHg und bei Erwachsenen 5–15 mmHg (Sakka et al., 2011). Neben der mechanischen Schutzfunktion des Gehirns vor Stoß- und Druckeinwirkungen ermöglicht das CSF die Konstanthaltung des extrazellulären Milieus und die Einflussnahme auf neuronale Funktionen wird diskutiert (Brodbelt & Stoodley, 2007).

Abbildung 3: Liquorräume des Gehirns.



Anmerkung. Schematische Darstellung der Liquorräume des Gehirns. Liquorzirkulation vom Plexus choroideus im inneren Liquorsystem über den IV. Ventrikel in den Subarachnoidalraum. Quelle: Eigene Illustration.

1.3.2 Pathophysiologie

Pathophysiologisch wird diskutiert, dass kleine Blutkoagel das Ventrikelsystem oder die Liquor-Reabsorptionswege blockieren. Zusätzlich wird vermutet, dass es durch die Blutbestandteile zu einer Freisetzung von verschiedenen Zytokinen kommt, welche bei Fibroblasten die Genexpression von extrazellulären Matrixproteinen hochregulieren und zu bindegewebigen Umbauprozessen der Liquorräume führen (Whitelaw, 2001). Whitelaw et al. (1999) konnten nachweisen, dass Frühgeborene mit PHH höhere Spiegel vom Transforming Growth Factor- β 1 (TGF- β 1) im Liquor aufweisen. Dieses Zytokin spielt bei der Heilung von Wunden eine zentrale Rolle, kann aber auch bei pathologischen Umbauprozessen, wie bei einer Leberzirrhose, involviert sein (Whitelaw, 2001).

1.3.3 Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik

Klinisch präsentieren sich die Neonaten mit einer Zunahme des Kopfumfanges, einer gespannten Fontanelle, klaffenden Schädelnähten und können Hirndruckzeichen aufweisen. Als Ausdruck der intrazerebralen Druckerhöhung können sich Erbrechen, ein erhöhter muskulärer Extensorentonus der Extremitäten, Hypotonie, Brady- und Apnoe oder eine abnormale Augenmotilität zeigen (Whitelaw, 2001). Neben dem regelmäßigen Messen des Kopfumfanges und dem Auftragen der Parameter in die an das Gestationsalter angepassten Perzentilenkurven (Gairdner & Pearson, 1971) sollten regelmäßige sonographische Kontrollen erfolgen. Ein exzessives Kopfwachstum wird ab einer täglichen Zunahme um 2 mm gewertet (Whitelaw & Aquilina, 2011). Der Ventrikel-Index (VI) nach Levene, mit einer Ventrikelweite 3 mm > 97. Perzentile und die dopplersonographische Bestimmung des Resistance Index (RI) der A. cerebri anterior können im Rahmen der apparativen Diagnostik herangezogen werden. Die Bestimmung des RI ermöglicht das Erkennen einer beeinträchtigten zerebralen Perfusion in Folge einer intrakraniellen Druckerhöhung und errechnet sich folgendermaßen: $(\text{systolische} - \text{diastolische Flussgeschwindigkeit}) / \text{systolische Flussgeschwindigkeit}$. Bei Neonaten mit PHH ohne Vorliegen eines PDA kann eine Zunahme des RI über 0,85 auf einen steigenden intrakraniellen Druck hinweisen, während ein RI von 1,0 auf eine beeinträchtigte Perfusion hindeutet (Hanlo et al., 1995; Whitelaw & Aquilina, 2011). Ergänzend kann der Liquoreröffnungsdruck erfasst werden. Kaiser und Whitelaw (1986) zeigten, dass der intrakranielle Druck (ICP) bei Frühgeborenen mit PHH im Median bei 8,8 mmHg liegt. Die Messungen wiesen jedoch große Schwankungen des ICP von bis zu maximal 15 mmHg auf. Im Vergleich dazu liegt der ICP bei gesunden Neugeborenen im Durchschnitt bei $2,8 \pm 1,4$ mmHg (Spannweite 0–5,7 mmHg). Nach der Ventriculomegaly Trial Group 1990 wird ab einem ICP von 12 mmHg die

Entlastungspunktion empfohlen (Whitelaw, 2001). Die entnommene Liquormenge sollte auf 20 ml/kg begrenzt werden, da das Ablassen größerer Volumina über 1 ml/kg/min zu Apnoen, Bradykardien und Abfall der Sauerstoffsättigung führen kann (Whitelaw & Aquilina, 2011).

1.4 THERAPIE DES POSTHÄMORRHAGISCHEN HYDROZEPHALUS

Der Behandlung des Hydrozephalus kommt eine zentrale Rolle zu, da die chronische Druckerhöhung zu einer Abflachung und Zerstörung der Ependymzellen und zusätzlich zu Ödemen und Nekrosen der weißen Substanz führt. Die neuropathologischen Veränderungen können in motorischen, mentalen und sensorischen Einschränkungen resultieren (Weller & Shulman, 1972). Etwa 10–20 % der Neonaten werden infolge des posthämorrhagischen Hydrozephalus shuntpflichtig (Bauer et al., 2020; Dykes et al., 1989). Es besteht kein Konsens hinsichtlich des optimalen Behandlungszeitpunktes oder der Art der chirurgischen Intervention und die PHH-bedingten neurologischen Folgeschäden persistieren häufig, trotz adäquater Therapie (Christian et al., 2016b; Mazzola et al., 2014). Indikationen für die Behandlung stellen unter anderem eine progrediente Ventrikulomegalie und exzessives Kopfwachstum mit symptomatischem Hydrozephalus dar (Christian et al., 2016b; Melo et al., 2017). Folgende Interventionen kommen im Rahmen der PHH-Therapie zum Einsatz, jedoch existieren keine randomisiert kontrollierten Studien (RCT), die die Sicherheit und die Wirksamkeit evidenzbasiert belegen (Whitelaw & Aquilina, 2011):

Serielle Lumbal- oder Ventrikelpunktionen

Medikamentöse Therapie (Carboanhydrasehemmer)

Temporäre Liquordrainagesysteme: Ventrikelreservoir (VR) und ventrikulo-subgalealer Shunt (VSG), extraventrikuläre Drainage (EVD)

Definitive Liquordrainagesysteme: Ventrikulo-peritonealer Shunt (VP-Shunt), ventrikulo-artrialer Shunt (VA-Shunt)

Weitere: Ventrikulostomie, intraventrikuläre Fibrinolyse, Plexuskoagulation

Die Standardtherapie besteht in der Anlage eines Liquordrainagesystems. Unterschieden wird die temporäre Anlage eines VR vor der definitiven Versorgung mittels eines VP-Shunts von der primären Anlage eines VP-Shunts oder der alleinigen Anlage eines VR. Der Zeitpunkt der chirurgischen Intervention durch Versorgung des Frühgeborenen mittels einer temporären Liquorableitung nebst der Auswahl des

jeweiligen Devices nehmen keinen Einfluss auf die Notwendigkeit einer späteren, definitiven Versorgung mittels eines VP-Shunts (Whitelaw & Lee-Kelland, 2017).

1.4.1 Serielle Liquorpunktionen

Vor chirurgischer Intervention können serielle Lumbal- oder Ventrikelpunktionen zur kurzfristigen ICP-Senkung beitragen. Lumbalpunktionen können nur durchgeführt werden, sofern die Ventrikel mit dem lumbalen Subarachnoidalraum kommunizieren. Bei hämodynamisch instabilen Neonaten können sie darüber hinaus herausfordernd sein (Whitelaw & Aquilina, 2011). Bei häufigerer VP kann es durch die repetitiven Stichinzisionen zu einer Verletzung des Hirnparenchyms kommen (Wellons et al., 2017; Whitelaw & Lee-Kelland, 2017). Manche Autor:innen postulieren, dass die präoperativen Punktionen mit einem höheren Infektionsrisiko einhergehen. Die Datenlage ist allerdings laut einer Metaanalyse durch Whitelaw und Lee-Kelland (2017) diesbezüglich nicht konklusiv. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass das Auftreten der Endpunkte schwere oder multiple Behinderungen und Tod nicht verhindern konnte.

1.4.2 Medikamentöse Therapie

Ein Carboanhydrasehemmer führt über die Enzymhemmung im Plexus choroideus zur Herunterregulation von Liquorproduktion und -fluss (McCarthy & Reed, 1974). Zu den Nebenwirkungen zählen unter anderem metabolische Azidose, Elektrolytstörungen, Übelkeit, Parästhesien (Wall et al., 2014). Die Rate der neurochirurgischen Interventionen konnte durch die Applikation des Medikamentes nicht reduziert werden; in einer großen multizentrischen Studie zeigten die behandelten Frühgeborenen sogar ein schlechteres Outcome als im unbehandelten Arm, sodass Carboanhydrasehemmer aktuell keine Anwendung in der Therapie des PHH finden (Kennedy et al., 2001). Eine Indikation besteht weiterhin im Rahmen des Pseudotumor cerebri (Wall et al., 2014).

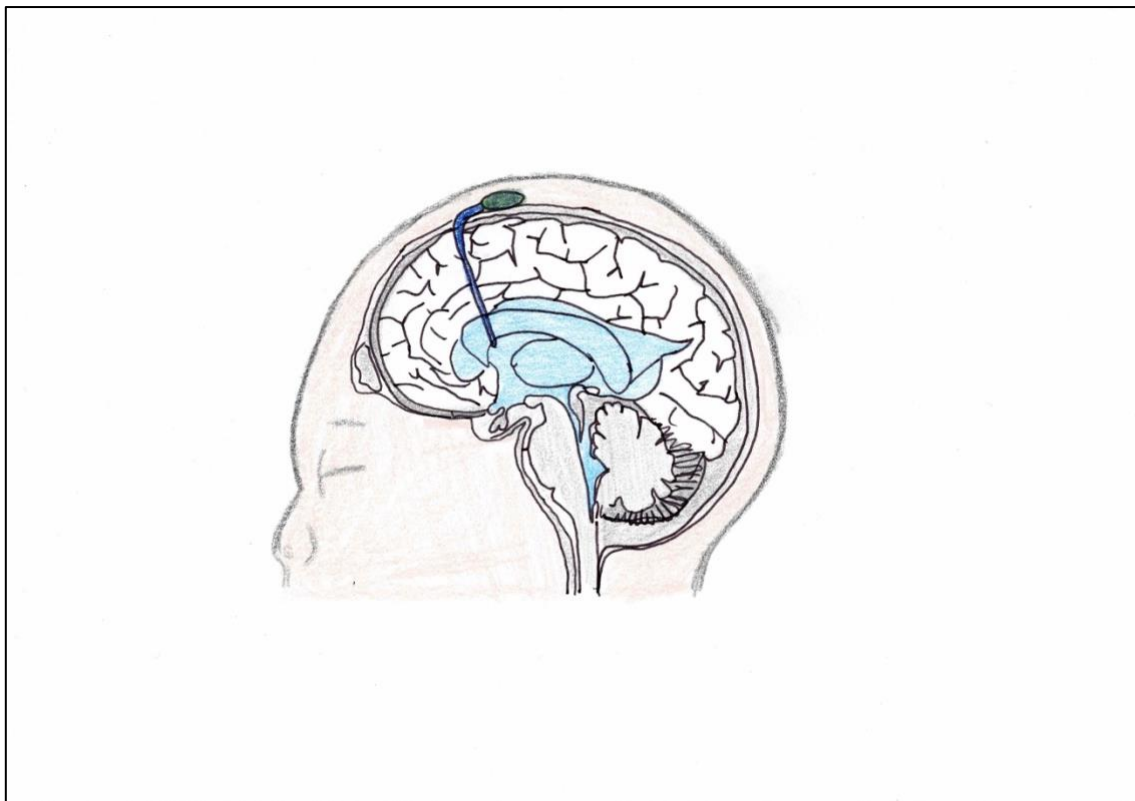
1.4.3 Temporäre Liquorableitung

Die temporäre Liquorableitung umfasst verschiedene Devices wie das Ventrikelreservoir (VR), den ventrikulo-subgalealen Shunt (VSG) oder die extraventrikuläre Drainage (EVD). Beim VSG wird kontinuierlich Liquor subgaleal geleitet. Es wird postuliert, dass dies zu einer Kolonisation durch Mikroorganismen führt und in der Folge mit einer höheren Infektionsrate nach Konversion zu einem VP-Shunt resultiert (Shooman et al., 2009). Gleichzeitig kann die Flüssigkeitsansammlung am Kopf der Neonaten aus ästhetischer Sicht als nachteilig betrachtet werden (Rahman et al., 1993). Eine EVD kann ebenfalls bei noch sehr unreifen Neonaten zur kurzfristigen, kontrollierten Liquorableitung dienen und ist meist indiziert, wenn andere temporäre Ableitungen

versagt haben. Dies ist beispielsweise bei insuffizienter Drainage oder nach Device-Explantation im Rahmen einer Ventrikulitis der Fall. Jedoch wird das Risiko einer Infektion mit einer großen Varianz von bis zu 30 % pro Device beziehungsweise 50 % pro Patient:in angegeben (Kitchen et al., 2011).

Das Ventrikelreservoir ist das in den USA am meisten verwendete temporäre Liquordrainagesystem (Whitelaw & Aquilina, 2011). Je nach Hersteller kann man die VR nochmals in Rickham Reservoirs, McComb Reservoirs oder Ommaya Reservoirs einteilen. Das Rickham Reservoir besteht aus einem harten Kunststoff- oder Metallgehäuse mit tastbarem Silikonkondom zur Punktion, während ein Ommaya Reservoir im gesamten tastbaren Dombereich punktierbar ist. Sie werden subkutan implantiert und sind mittels eines Ventrikelkatheters, der im rechten oder linken Vorderhorn des Seitenventrikels eingebracht wird, verbunden (Ommaya, 1963). Abbildung 4 stellt den Aufbau eines VR schematisch dar (Wagner et al., 2021). Ein Reservoir erlaubt das repetitive Punktieren zur Senkung des ICP über Tage bis Wochen, bis optimale Bedingungen zur definitiven VP-Shunt-Versorgung gewährleistet sind (Robinson, 2012).

Abbildung 4: Ventrikelreservoir bei einem Neonat.



Anmerkung. Schematische Darstellung eines Ventrikelreservoirs. Quelle: Eigene Illustration modifiziert nach Wagner et al., 2021. Bildlizenz vorliegend.

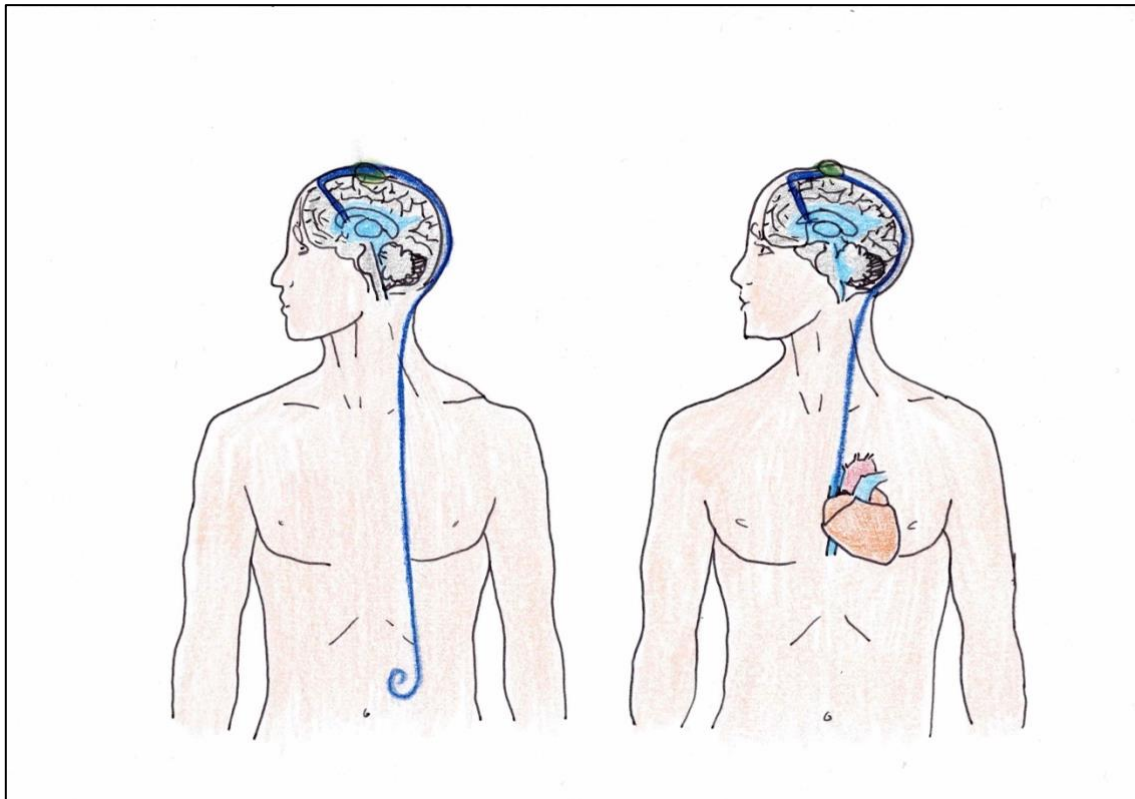
Daten hinsichtlich des Infektionsrisikos durch das invasive Ablassen des Liquors sind limitiert, manche Autor:innen konnten kein erhöhtes Infektionsrisiko feststellen. Gleichzeitig können auch systemische Infektionen, welche bei Frühgeborenen aufgrund der Unreife häufig vorkommen, sekundär zu einer Keimbesiedlung des Fremdkörpers führen (Brouwer et al., 2007; Kormanik et al., 2009). Ein weiter Vorteil besteht darin, dass VR weniger traumatisch als serielle Lumbalpunktionen sind und geringere Probleme als EVD oder VSG aufweisen. Mögliche Komplikationen umfassen die Entstehung einer Wund- oder Nahtdehiszenz, eines Liquorlecks, einer Katheterfehllage und Infektionen. Das Infektionsrisiko beträgt etwa 7–15 % (Chu et al., 2014; Spader et al., 2015; Zaben et al., 2015). Ein niedriges Gestationsalter beim Eingriff und eine stattgehabte Meningitis erhöhen das Infektionsrisiko (Chu et al., 2014).

Es wird vermutet, dass die regelmäßigen Punktionsentlastungen die schädlichen Blutabbauprodukte entfernt und die Notwendigkeit einer permanenten Liquorableitung und ferner das Risiko nachfolgender Shuntrevisionen reduziert (Christian et al., 2016b; Levy et al., 1997). Richard et al. (2001) geben an, dass sich die PHH-Versorgung mittels eines VR nicht vorteilhaft im Hinblick auf die Mortalität, eine etwaige Shuntimplantation und das neurologische Outcome auswirkt. Hingegen zeigt die Forschung von Leijser et al. (2018), dass eine frühe Intervention im Sinne serieller LPs oder temporärer VR-Anlage mit einer geringeren Shunt-Konversionsrate, älterem Patientenalter bei VP-Shuntimplantation und zusätzlich weniger postoperativen Komplikationen vergesellschaftet ist. Des Weiteren soll sich eine frühe Intervention nicht nachteilig auf das neurologische Outcome auswirken.

1.4.4 Definitive Liquorableitung

Übliche Shuntsysteme stellen der ventrikulo-peritoneale (VP-)Shunt und darüber hinaus der ventrikulo-atriale (VA)-Shunt dar. Am häufigsten kommt der VP-Shunt zur Anwendung, da sich bei Kindern der VA-Shunt unter anderem aufgrund des Längenwachstums und der rechtskardialen Volumenbelastung mit potenzieller Entstehung einer pulmonalen Hypertension nachteilig gezeigt hat (Rymarczuk et al., 2019; Vernet et al., 1993). Zusätzlich beträgt bei Rymarczuk et al. (2019) die mediane Zeit bis zu den Endpunkten Shuntversagen bzw. der Notwendigkeit einer Revisionsoperation in einem retrospektiven Vergleich bei VP-Shunts 5,5 Jahre versus 2,6 Jahre bei VA-Shunts ($p = 0,1$). Jedoch kann laut der Autor:innen die Anlage eines VA-Shunts im Rahmen von abdominalen Komplikationen, wie einer NEC oder abdominalen Pseudozyste, eine gute Alternative darstellen.

Abbildung 5: VP-Shunt und VA-Shunt bei einem Erwachsenen.



Anmerkung. Schematische Darstellung von Shuntsystemen. Links im Bild VP-Shunt, rechts im Bild VA-Shunt. Quelle: Eigene Illustration modifiziert nach Wagner et al., 2021. Bildlizenz vorliegend.

Ein VP-Shunt stellt ein Drainagesystem dar, welches aus einem Ventrikelkatheter, Ventil und Peritonealkatheter und des Weiteren optional einem Reservoir besteht, über das aus dem Vorderhorn des Seitenventrikels Liquor nach intraperitoneal in das Abdomen abgeleitet wird. Dies wird in Abbildung 5 verdeutlicht (Wagner et al., 2021). Das Reservoir ermöglicht ein aktives Eingreifen in das System, beispielsweise zur ICP-Messung, Liquoranalyse oder Medikamentengabe. Die Ventile regulieren den intrakraniellen Druck und lassen sich nochmals unterteilen in Ventile mit festem Öffnungsdruck (Kugel-, Schlitz-, Membranventile), mit verstellbarem Öffnungsdruck (transkutaner Magnet) und Gravitationsventile (R. Schulz, o. D.).

Die in der Literatur angegebenen Konversionsraten zu einer permanenten Liquorableitung variieren stark zwischen 50–85 % (Wellons et al., 2017). Nur eine Minderheit der Frühgeborenen werden primär mit einem VP-Shunt versorgt. Die 180-Tage-Konversionsrate zu einer definitiven Shuntversorgung nach primär temporärer Liquorableitung betrug nach Wellons et al. (2017) bis zu 74 %. Allerdings benötigen circa 50 % der mit VP-Shunt versorgten Frühgeborenen diesen nicht lebenslang (Whitelaw & Aquilina, 2011).

Um das Komplikationsrisiko möglichst gering zu halten, müssen vor der VP-Shuntanlage gewisse Kriterien erfüllt sein. Das Gewicht sollte > 1500 g betragen und das Frühgeborene teilparenteral ernährt sein, um das Entstehungsrisiko einer NEC zu

minimieren. Des Weiteren wird zur Prävention einer Obstruktion das Absinken der Proteinkonzentration im Liquor auf 1500–2000 mg/l abgewartet (Pulido-Rivas et al., 2007; Whitelaw & Aquilina, 2011). Darüber hinaus ist kurz vor Shuntanlage auf eine gute Hautkondition zu achten und eine Eradikation von (mukokutanen) Infektionsfoci sollte vorab durchgeführt werden (Renier et al., 1984). Eine perioperative antibiotische Prophylaxe wird empfohlen (Tunkel et al., 2017).

Durch die Anwendung von Differenzialdruckventilen mit Gravitationseinheit konnte in der Vergangenheit eine deutliche Reduktion von Shuntkomplikationen erreicht werden. In der Literatur ist eine Gesamtüberlebensraten des mechanischen Ventils von 85,5 % nach 5 Jahren beschrieben. Die Notwendigkeit einer Revision aufgrund von Überdrainage lag bei 1,3 % (Sokratous et al., 2020). Ähnliche Ergebnisse konnten auch für Säuglinge (< 12 Monate) erzielt werden. Die Ventilüberlebensrate betrug 77,3 % und die Shunt-Überlebensrate 60,9 %. Die Gesamtfektionsrate lag bei 4,6 % (Thomale et al., 2012).

1.5 KOMPLIKATIONEN NACH LIQUORDRAINAGESYSTEM

1.5.1 Infektion (Ventrikulitis)

Die Shuntinfektion durch bakterielle Erreger stellt eine gefürchtete Komplikation nach Anlage eines Liquordrainagesystems dar und führt zu einer Ventrikulitis mit Inflammationsreaktion der Ependymzellen der Liquorrinnenräume (Fukui et al., 2001).

1.5.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

In der Literatur ist das Auftreten einer Ventrikulitis infolge der Implantation eines Liquordrainagesystems mit großer Varianz beschrieben. Mallucci et al. (2020) berichten von Infektionsraten zwischen 3–27 % mit teils noch höheren Raten bei Kindern < 1 Jahr. Nach Harris und Munakomi (2022) variiert die Inzidenz je nach Insertionstechnik und Management zwischen 0 und 45 %, wobei sie üblicherweise weniger als 10 % beträgt. Punt (2001) gibt an, dass bei persönlicher Kommunikation im Expertenkreis bei Neonaten Infektionsraten bis zu 50 % anerkannt werden. Zwei von 3 Infektionen werden noch innerhalb der ersten 4 Wochen postoperativ diagnostiziert und 90 % treten binnen eines Jahres auf (Casey et al., 1997; George et al., 1979).

Eine Shuntinfektion entsteht meist über die Kolonisation des Liquordrainagesystems mit Keimen der Hautflora. Fünf zur Shuntinfektion führende Mechanismen werden vermutet: intraoperative Shuntkolonisation, retrograde Infektion vom distalen Ende ausgehend (z.B. im Rahmen einer Darmperforation), Durchlässigkeit der darüber liegenden Haut oder Wunde und Manipulation am System durch Punktionen oder

Arzneimittelverabreichung und ferner die hämatogene Aussaat (Tunkel et al., 2017). Es werden meist Koagulase-negative Staphylokokken (KNS) und Staphylokokkus aureus (*S. aureus*) identifiziert (McGirt et al., 2003). Aber auch andere Keime der Hautflora, wie *Propionibacterium acnes* oder *E. coli*, können eine Rolle spielen (Arnell et al., 2008; Gutiérrez-González et al., 2011). In einer Studie wurden bei Säuglingen < 6 Monaten mit Shuntinfektionen in bis zu 67 % der Fälle KNS nachgewiesen (Pople et al., 1992).

1.5.1.2 Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik

Symptome können subtil sein, fehlen oder sich durch eine ICP-Erhöhung oder Lokalreaktionen am distalen Device-Ende äußern. Klinisch zeigen sich häufig eine Störung der Atmung, des Kreislaufs und in Veränderungen des Hautkolorit. Ferner zeigen sich zentralnervöse Symptome, wie Hyperexzitabilität, Berührungsempfindlichkeit, schrilles Schreien, Erbrechen Trinkschwäche und Krampfanfälle (Zemlin et al., 2019). Die Ergebnisse der Expertenbefragung (Anhang 12.2) zeigten Parallelen zu den in der Literatur angegebenen Symptomen. Es wurden unter anderem das Vorliegen von Temperaturstörung (Hypo- oder Hyperthermie), eine verlängerte Rekapillarierungszeit, sowie neurologische Symptome wie eine gespannte Fontanelle, Krampfanfälle oder Irritabilität angegeben. Laborchemische Veränderungen wurden mit Leukozytose (80 %), CRP-Erhöhung (100 %) und IL-6-Erhöhung (80 %) angegeben (Anhang 12.4.1).

Nach dem United States Centers for Disease Control and Prevention's National Healthcare Safety Network müssen bestimmte Faktoren vorliegen, um eine Ventrikulitis diagnostizieren zu können (Horan et al., 2008):

Kultureller Keimnachweis im Liquor

Mindestens zwei der folgenden Symptome bei Patient:innen ≤ 1 Lebensjahr:

Hypothermie < 36°C, Hyperthermie > 38°C, Apnoen, Bradykardie, Irritabilität

oder

Mindestens einer der folgenden Befunde: erhöhte Proteinkonzentration oder erhöhte Zellzahl im Liquor, erniedrigte Liquorglukosekonzentration, Keimnachweis in der Blutkultur, Keimnachweis in der Gramfärbung, nichtkultureller Keimnachweis im Liquor, Blut oder Urin.

Wichtig bei der Beurteilung der Liquorparameter ist die Tatsache, dass bereits nach stattgehabter intrazerebraler Blutung eine aseptische Ventrikulitis resultiert, sodass die Liquorzusammensetzung mit erhöhter Protein- und Laktatkonzentration sowie Zellzahl nebst reduzierter Glukosekonzentration von den jeweiligen Referenzbereichen stark

abweichen und somit die Diagnosestellung einer bakteriellen Infektion erschweren kann (Fam et al., 2017). Tamune et al. (2014) gaben den Glukose-Quotienten (Liquor/Plasma) mit einem Cut-off-Wert von 0,36, einer hohen Sensitivität und Spezifität von jeweils 92,9 % als hilfreiches diagnostisches Kriterium zur Detektion einer Infektion an. Sogar nach stattgehabter Gabe eines Antibiotikums blieb der Glukose-Quotient (Liquor/Plasma) valide. Andere sehen die Bestimmung von Interleukin-6 mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 98 % zur Diagnostik einer Shuntinfektion als hilfreich an (Baumeister et al., 2000). Auch sonographisch kann eine Ventrikulitis detektiert werden. Die Schädelsonographie zeigt irreguläre Verdickungen und eine Zunahme der Echogenität der Ventrikelauskleidung und zusätzlich intraventrikuläre Ablagerungen (Peros et al., 2020).

1.5.1.3 Risikofaktoren, Therapie und Prognose

Zu den Risikofaktoren für die Entstehung einer Ventrikulitis zählen unter anderem als „Patientenfaktoren“ Frühgeburtlichkeit (RR 3,81; 95% KI, 2,19–10,87), das Vorhandensein einer GMH-IVH oder eine stattgehabte Shuntinfektion (RR 3,83; 95% KI 2,40–6,13) (McGirt et al., 2003). Hingegen konnte eine Review von Davis et al. (1999) keinen signifikanten Unterschied der Infektionsrate bezogen auf das Patientenalter feststellen. Auch perioperative Faktoren, wie die Erfahrung des Operateurs, die Exposition durch perforierte sterile Handschuhe, die OP-Dauer, die Anzahl der den OP-Saal Durchquerenden oder stattgehabte Revisionen, nehmen Einfluss auf die Infektionsrate (Simon et al., 2013; Tunkel et al., 2017; van de Beek et al., 2010). Gleichzeitig zeigen Säuglinge < 6 Monate eine hohe Bakteriendichte der Haut. Die möglichen, präventiven Maßnahmen in dieser Risikogruppe könnten in der Verringerung der Hautbakteriendichte vor der Operation mit Chlorhexidin-Shampoos, das Abdecken der Wundränder mit in Antiseptika getränkten Kompressen und das Handschuhwechseln vor dem Umgang mit dem Shunt sein (Pople et al., 1992).

Es werden folgende Therapieziele nach Shunt-assoziiertes Infektion formuliert: a) Reduktion der Mortalität und Morbidität, b) Sicherstellung der Funktion des Liquordrainagesystems und c) Behandlung der Infektion (Gutiérrez-González et al., 2011). Empfohlen wird eine rasche Explantation des infizierten Systems und der Beginn einer empirischen Antibiotikatherapie nebst deren Anpassung nach Erhalt des Resistogramms (Kestle et al., 2006). Gleichzeitig muss bedacht werden, dass nach Device-Entfernung weiterhin die Notwendigkeit einer CSF-Ableitung bestehen und eine temporäre Einlage eines Device bis zur Liquorsanierung wiederum das Reinfektionsrisiko erhöhen kann. Sobald der Liquor steril ist, wird die Neuanlage eines Liquordrainagesystems empfohlen (Gutiérrez-González et al., 2011). Andere Autor:innen empfehlen zusätzlich die Antibiotikatherapie über weitere 7 Tage fortzuführen (Tunkel et

al., 2017). Hinsichtlich der Prognose gab eine Studie eine Mortalitätsrate im Rahmen einer Ventrikulitis von 22,2 % an, bei Neonaten beläuft sich diese bis 27 % (Kumar et al. 2015; Peros et al., 2020).

1.5.2 Wundheilungsstörung

Eine Wundheilungsstörung oder Wunddehiszenz ist definiert als sekundäres Auseinanderweichen der Wundränder einer durch Naht verschlossenen Wunde. Liquorleckagen treten meist in Form eines Liquorkissens der Pumpentasche auf und sind in etwa der Hälfte der Fälle selbstlimitierend.

1.5.3 Obstruktion

Eine Katheterobstruktion ist einer der zur Shunt Dysfunktion führenden Hauptgründe. Es können mehrere Bestandteile, wie die proximale Katheterspitze, das Ventil oder der distale Katheter, okkludieren und in einer Fehlfunktion resultieren. Meist ist der proximale Katheterteil von einer Obstruktion betroffen. Es wird diskutiert, dass Hirnparenchym oder Plexus choroideus und obendrein Blutungsresiduen (Zelldebris) ätiopathogenetisch eine Rolle spielen (Paff et al., 2018). Klinisch weisen Säuglinge Fütterungsprobleme, Übelkeit und Erbrechen nebst Lethargie, Irritabilität und eine gespannte Fontanelle auf (Hanak et al., 2017). Die Diagnosestellung erfolgt über Bildgebung, welche eine Zunahme der Ventrikelweite als Resultat des mangelnden Abflusses zeigt. Liquoranalysen ergeben eine erhöhte Proteinkonzentration.

1.5.4 Weitere Komplikationen

Zusätzliche mechanische Komplikationen umfassen unter anderem Diskonnektion, Dislokation, Defekt der Pumpkammer, Materialbruch oder Überdrainage. Letztere kann bei einer raschen Dekompression des Ventrikelsystems mit rapidem Absinken des ICP zu extraaxialen Flüssigkeitsansammlungen führen und die Entstehung von subdural Hämatomen begünstigen (Hanak et al., 2017). Es wird postuliert, dass eine chronische Überdrainage ursächlich für das Schlitzventrikelsyndrom ist (Browd et al., 2006). Bildmorphologisch stellen sich kleine Ventrikel (Schlitzventrikel) dar; es geht mit neurologischen Auffälligkeiten, wie Vigilanz- oder Visusstörungen, Cephalgien und Erbrechen, einher (Bateman, 2013).

2 ZIELSETZUNG DIESER ARBEIT

Zielsetzung dieser Arbeit ist die Identifizierung von Zusammenhängen zwischen perioperativen Faktoren, Komorbiditäten und dem Auftreten einer Ventrikulitis bei VLBW-Frühgeborenen mit GMH-IVH nach Implantation eines Liquordrainagesystems. Neonaten bilden bedingt durch ihre Unreife und dem Vorhandensein von diversen Nebenerkrankungen mit meist prolongiertem stationärem Krankenhausaufenthalt eine besondere Patientengruppe. Zusätzlich ist das Vorhandensein einer GMH-IVH mit neurologischen Einschränkungen assoziiert und eine Ventrikulitis kann sich zusätzlich nachteilig auf das neurologische Outcome auswirken. Entsprechend kommt dem Erkennen und Verhüten einer Ventrikulitis eine zentrale Rolle zu, sodass die prädisponierenden Faktoren, die die Entstehung einer Ventrikulitis begünstigen, in dieser Arbeit untersucht werden.

Zusätzlich betrachtet diese Arbeit die Liquorparameter nach VR-Implantation im zeitlichen Verlauf und erfasst die Veränderungen bei Diagnosestellung einer VR-Ventrikulitis.

Die Resultate werden in der retrospektiven Analyse der klinischen Verläufe mit der präexistierenden Literatur verglichen.

Geleitet wird die vorliegende Arbeit von den nachfolgenden, zu untersuchenden Annahmen:

2.1 PERINATALE, DEMOGRAPHISCHE UND ANTHROPOMETRISCHE PARAMETER

Ein niedriges Gestationsalter stellt einen Risikofaktor für die Entstehung einer Ventrikulitis dar.

Ein geringes Geburtsgewicht stellt einen Risikofaktor für die Entstehung einer Ventrikulitis dar.

Das weibliche Geschlecht stellt einen protektiven Faktor im Hinblick auf die Entstehung einer Ventrikulitis dar.

2.2 KOMORBIDITÄTEN

Ein höherer Blutungsgrad (GMH-IVH III–IV) stellt einen Risikofaktor für die Entstehung einer Ventrikulitis dar.

Das Vorhandensein eines PDA stellt einen Risikofaktor für die Entstehung einer Ventrikulitis dar.

Das Vorhandensein einer NEC stellt einen Risikofaktor für die Entstehung einer Ventrikulitis dar.

2.3 PERIOPERATIVE PARAMETER

Präoperative Liquorpunktionen (Lumbal- oder Ventrikelpunktionen) stellen einen Risikofaktor für die Entstehung einer Ventrikulitis dar.

Ein niedriges Gewicht bei OP stellt einen Risikofaktor für die Entstehung einer Ventrikulitis dar.

Ein geringes Lebensalter bei OP stellt einen Risikofaktor für die Entstehung einer Ventrikulitis dar.

Die Operationsdauer stellt einen Risikofaktor für die Entstehung einer Ventrikulitis dar.

Die Konnektion des VP-Shuntsystems an ein präexistierendes Ventrikelreservoir stellt einen Risikofaktor für die Entstehung einer VP-Shunt-Ventrikulitis dar.

2.4 LABORCHEMISCHE PARAMETER (LIQUORSTATUS)

Ein steigender Laktat-Glukose-Quotient (LGQ) deutet auf das Vorliegen einer Infektion hin. Die Neonaten mit Ventrikulitis zeigen einen höheren LGQ.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 PATIENTENREKRUTIERUNG UND DATENERHEBUNG

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Studie. Mit Hilfe einer klinikinternen Datenbank der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Vivantes Klinikums Neukölln in Berlin konnten anhand der initial festgelegten Einschlusskriterien 35 Very Low Birth Weight (VLBW) Frühgeborene (< 1500 g) mit Liquordrainagesystem nach GMH-IVH zwischen 1999 und 2019 identifiziert werden. Es wurden folgende Einschlusskriterien definiert: ein Geburtsgewicht unter 1500 g, eine diagnostizierte GMH-IVH, das Vorliegen eines PHH und das Vorhandensein eines Liquordrainagesystems (VR und/oder VP-Shunt) (vgl. Tabelle 2). Neonaten, welche nicht alle Kriterien erfüllten, wurden ausgeschlossen.

Tabelle 2: Einschlusskriterien.

Einschlusskriterien
Geburtsgewicht (g) < 1500 g
GMH-IVH Grad I–IV
PHH
Liquordrainagesystem (VR und/oder VP-Shunt)

Abk.: GMH-IVH = Germinalmatrix- und intraventrikuläre Hämorrhagie, PHH = Posthämorrhagischer Hydrozephalus, VR = Ventrikelreservoir, VP-Shunt = ventrikulo-peritonealer Shunt.

Nach Prüfung der Ethikkommission der Ärztekammer Berlin war ein Ethikvotum nicht erforderlich. Die Datenerhebung wurde nach Zustimmung des Datenschutzbeauftragten der Vivantes – Netzwerk für Gesundheit GmbH bewilligt. Die retrospektive Datenerhebung der vorliegenden Dissertation erfolgte in dem Erhebungszeitraum von Juni bis September 2021.

Anhand der vorliegenden Krankenakten konnte der klinische Verlauf retrospektiv von Geburt bis zur Entlassung in einem primär festgelegten Datenerhebungsbogens (siehe Anhang 12.1) dokumentiert werden. Die im Datenerhebungsbogen erfassten und in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Zielparameter sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die Patientendaten wurden unter anderem den Entlassungsbriefen, den Operationsprotokollen, der Patientenkurve, sowie diversen Laborbefunden entnommen. Diese wurden über die Kliniksoftware für elektronische Patientenakten *ORBIS®* und in Papierkrankenakten eingesehen. Letztere wurden über das Krankenhausarchiv angefordert.

Tabelle 3: Zielparameter.

Basisdaten		Geburtsanamnese
	Geschlecht (m/w)	Geburtsmodus
	Verstorben (J/N)	(Spontanpartus/Sectio)
	Liegedauer gesamt (d)	Antibiotikum pränatal (J/N)
	Liegedauer Intensivstation (d)	Lungenreife (J/N/inkomplett)
	Verlegung externe Klinik (J/N)	Mehrlingsgeburt (J/N)
	Schwangerschaftswoche (SSW)	Anzahl der Mehrlinge (n)
	Hypotrophie (J/N)	
	Geburtsgewicht (g)	
	Gewicht (g) bei Entlassung	
Kreißsaal und Aufnahmedaten		Nebendiagnosen
	APGAR-Score	Periventrikuläre Leukomalazie (PVL) (J/N)
	Fehlbildung (J/N)	Epilepsie
	Reanimation Kreißsaal (J/N)	(passager/permanent) (J/N)
	Intubation Kreißsaal (J/N)	Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA) (J/N)
	Beatmung (d)	Ductusligatur (OP) (J/N)
	Surfactant (J/N)	Medikamentöser PDA-Verschluss (J/N)
	Pneumothorax (J/N)	Atemnotsyndrom (ANS)
	CRP/IL-6 Erhöhung bei Aufnahme (J/N)	Grad I-IV
	Postpartal (Beginn 48h)	Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) (J/N)
	Antibiotika (J/N)	Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) (J/N)
		Darm-OP (J/N)
		Retinopathia Praematurorum (RPM) Grad I-V
		Blutbildveränderungen (Anämie/Thrombozytopenie)
		Sepsis (J/N)
		Nosokomiale Infektion (J/N)
Hauptdiagnose und Therapie		OP-Daten und Komplikationen
	GMH-IVH Erstdiagnose	OPs geplant/ungeplant (n)
	Lebenstag (d)	Device-Wechsel gesamt (n)
	GMH-IVH-Progredienz (J/N)	Explantation VR bei VP-Shuntanlage (J/N)
	GMH-IVH Grad maximal	Lebensalter (d) bei OP
	Lebenstag (d)	Gewicht (g) bei OP
	Medikamentöse Therapie	System der Liquorableitung
	Posthämorrhagischer Hydrocephalus (PHH) (J/N)	Lage Ventrikelkatheterspitze
	Punktion (Ventrikel/Lumbal) (J/N)	Eingriffsort (OP-Saal)
	Reservoir (J/N)	OP Dauer (min)
	VP-Shunt (J/N)	Liegedauer Liquordrainage-System (d)
	EVD (J/N)	Zeitliche Latenz zwischen 1. und 2. OP (d)
Komplikationen		Liquorpunktionen und Liquorparameter
	Komplikation (J/N)	Liquormenge (ml)
	Komplikation nach x Tagen (d)	Anzahl VR-Punktionen (n)
	Keimnachweis (J/N)	Punktion bis Infektion (n)
	Keimnachweis Material (Liquor/Blutkultur/Abstrich intraoperativ)	Punktionsfrequenz
	Antibiotikatherapie (J/N)	Protein (mg/l)
		Laktat (mg/dl)
		Glukose (mg/dl)
		Zellzahl (x/µl)
		Laktat-Glukose-Quotient (LGQ)

Es erfolgte die Anonymisierung der Patient:innen in eine elektronisch geführte Excel-Tabelle (*Microsoft® Excel für Mac Version 16.68*); jede:r Patient:in wurde nur einmal gewertet. Die Neo-ID wurde zufällig ermittelt. Wenn der Datensatz des frühgeborenen Kindes hinsichtlich einer zu untersuchenden Variablen fehlend oder uneindeutig war, wurde dies als „fehlender Wert“ festgehalten. Die Daten wurden nach standardisierter Methode in einer Tabelle gesammelt, kodiert und ausgewertet.

Es erfolgte eine klinikinterne Expertenbefragung, welche anhand eines Fragebogens die Kriterien zur Diagnosestellung einer Ventrikulitis erfasste (siehe Anhang 12.2).

Eine Ventrikulitis (vgl. 1.5.1) wurde in dem untersuchten Kollektiv diagnostiziert, wenn eine klinische Verschlechterung des Allgemeinzustands, eine Veränderung der Liquorzusammensetzung und ferner ein positiver mikrobiologischer Keimnachweis in der Liquorkultur vorlagen (United States Centers for Disease Control and Prevention's National Healthcare Safety Network (Horan et al., 2008)).

Nach Deskription des Gesamtkollektivs wird eine Unterteilung vorgenommen. Das VR-Kollektiv wird erneut hinsichtlich vorliegender Risikofaktoren für die Entstehung einer Ventrikulitis betrachtet.

Um die Unterschiede der Liquorzusammensetzung in Abhängigkeit von dem Vorhandensein einer Infektion zu verdeutlichen, wurden Pärchen mit und ohne Ventrikulitis gebildet. Hierfür wurde ein Neonat ohne Ventrikulitis mit einem Neonat mit Ventrikulitis gepaart. Um zwei Individuen als ein „Zwillingspärchen“ (Matched pairs) verbinden zu können, wurden folgende Kriterien herangezogen: das Geschlecht, die vollendete Schwangerschaftswoche, das Geburtsgewicht, der GMH-IVH-Grad, das Vorliegen eines PDA und zusätzlich das Gewicht und Alter zum Operationszeitpunkt (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4: Kriterien Zwillingspärchen.

Kriterien
Schwangerschaftswoche (SSW)
Geburtsgewicht (g)
GMH-IVH-Grad
PDA (ja)
Gewicht (g) VR-Operation
Lebenstage (d) VR-Operation

Abk.: GMH-IVH = Germinalmatrix- und intraventrikuläre Hämorrhagie, PDA = Posthämorrhagischer Hydrozephalus, VR = Ventrikelreservoir.

3.2 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Für die statistische Auswertung nebst der Erstellung der Grafiken und Tabellen wurde die Software SPSS 24 (*IBM® SPSS® Statistics, USA für Mac*) und zusätzlich Microsoft

Office Excel und Word (*Microsoft® Excel und Microsoft® Word für Mac Version 16.34*) verwendet.

Die Auswertung wurde nur mit Fällen durchgeführt, für die vollständige Informationen hinsichtlich der zu untersuchenden Variablen vorlagen. Entsprechend variiert die Anzahl der Patient:innen je nach berechnetem Parameter. In der Auswertung wurden in solchen Fällen unter der Angabe „n = Anzahl der Patient:innen“ die „gültigen Fallzahlen und Prozente“ angeführt.

Zur Deskription der kategorialen Merkmale wurden die absoluten und die relativen Häufigkeiten verwendet. Für die metrischen Merkmale wurden die gültige Fallzahl, der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD), der Median (MED) und Minimum (MIN) und Maximum (MAX) sowie die Spannweite bestimmt. Es wurden teils die 25. Perzentile (P25), die 50. Perzentile (P50) und die 75. Perzentile (P75) angegeben.

Zählvariablen (nominal/ordinal) wurden mittels Häufigkeitsverfahren/Kreuztabellen zusammengefasst.

Es wurden verschiedene Grafiken zur Darstellung der Resultate angefertigt: Kategoriale Merkmale als Kreis- oder Balkendiagramm, stetige Merkmale als Histogramm oder Box-Whisker-Plot. Die Fehlerbalken des Balkendiagramms spiegeln das 95 % Konfidenzintervall wider. Der Boxplot gibt den Bereich zwischen dem unteren (P25) und oberen (P75) Quartil an, der Median (P50) wird durch einen waagerechten Strich dargestellt und die Whisker zeigen die höchsten und niedrigsten Datenwerte. Punkte außerhalb der Whisker zeigen Ausreißer ($> 1,5$ Interquartilabstände vom oberen Quartil) und Extremwerte (> 3 Interquartilabstände vom oberen Quartil) an.

Zur Betrachtung der Liquorparameter im zeitlichen Verlauf wurde eine z-Transformation durchgeführt und der Mittelwert mit einer Standardabweichung angegeben.

Eine ROC-Analyse wurde durchgeführt, um den optimalen Prognose-Schwellenwert für eine VR-Ventrikulitis zu bestimmen. Die linke obere Ecke des Diagramms zeigt Sensitivität/Spezifität von 100 %, während die Diagonale die „Ratewahrscheinlichkeit“ darstellt, bei der der Parameter keine Rolle bei der Diagnosefindung spielt. Der Grenzwert mit dem geringsten Abstand zur linken oberen Ecke der ROC-Kurve stellt die optimale Kombination aus Sensitivität und Spezifität dar.

Die für die Prognose verwendete(n) Zielgröße(n) wurden, da wo nötig, auf Normalverteilung geprüft. Konnte mittels Shapiro-Wilk-Test eine Normalverteilung der Variablen nicht gezeigt werden, wurden für die weitere Auswertung exakte, nicht-parametrische/parameterfreie Testverfahren angewendet (niedrige Fallzahl ($n = 35$)).

Das Signifikanzniveau wurde bei 5 % ($p = 0,05$) festgesetzt. Folglich entsprach ein p-Wert ≤ 5 % ($p \leq 0,05$) einem signifikanten und ein p-Wert ≤ 1 % ($p \leq 0,01$) einem hoch signifikanten Ergebnis.

Zur Überprüfung auf das Vorliegen von statistischen Zusammenhängen wurden exakter Test nach Fischer, exakter Chi-Quadrat-Test nach Pearson, exakter Likelihood-Quotienten-Test, Man-Whitney-U Test und exakter Mantel-Haenszel-Test angewendet.

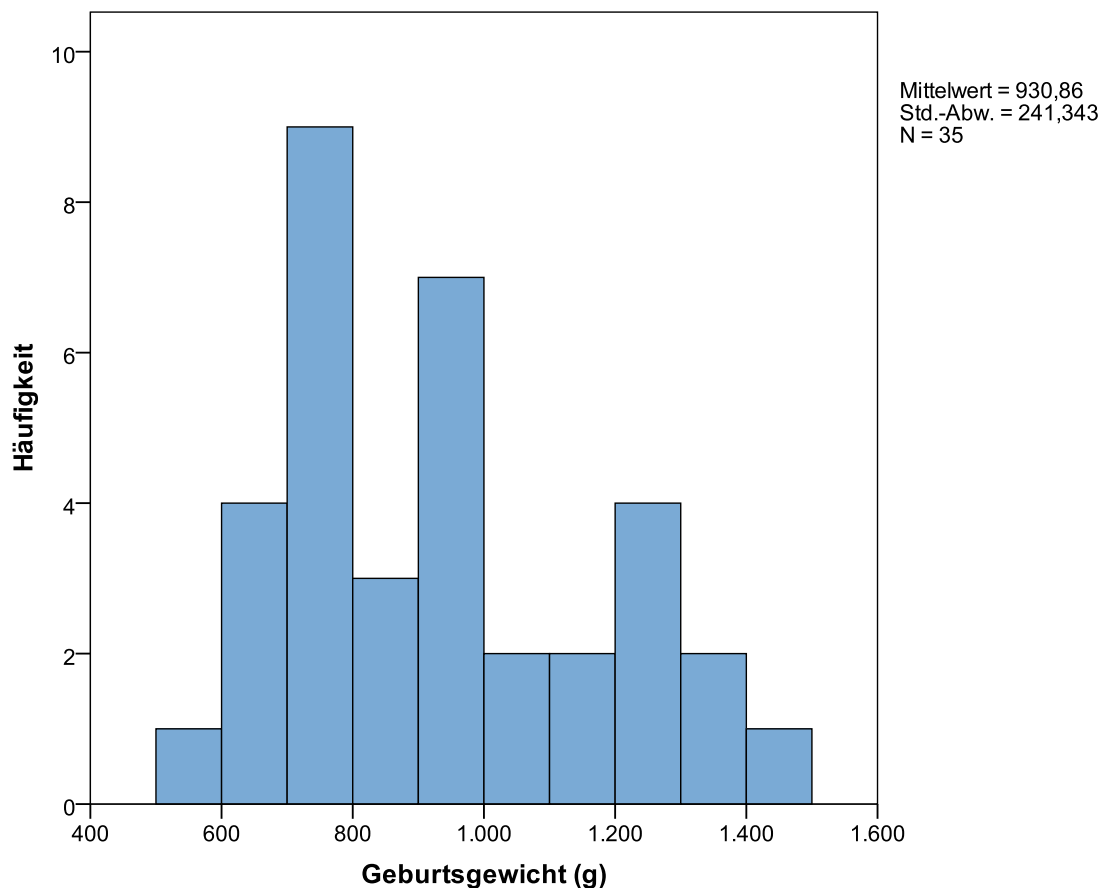
4 ERGEBNISSE

4.1 ALLGEMEINE CHARAKTERISIERUNG DES KOLLEKTIVS

Im Recherchezeitraum von 01.01.1999 bis 31.12.2019 konnten in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Vivantes Klinikums Neukölln (Berlin) 35 VLBW-Frühgeborene mit PHH und Liquordrainagesystem die Einschlusskriterien erfüllen und erfasst werden.

Das Kollektiv setzte sich aus 51,4 % (n = 18) weiblichen und 48,6 % (n = 17) männlichen Neonaten mit einem mittleren Gestationsalter von 26 SSW (SD ± 2 , MED 27, MIN 24, MAX 32) und einem mittleren Geburtsgewicht von 931 g (SD ± 241 , MED 910, MIN 560, MAX 1400) zusammen (siehe Abbildung 6). Eine Mehrheit von 62,9 % (n = 22) hatte ein Gestationsalter von 26 SSW oder mehr erreicht. Im Mittel lag das Geburtsgewicht auf der 56. Perzentile (SD ± 27 , MED 58, MIN 4, MAX 98). Bei 5,7 % (n = 2) der Neonaten handelte es sich um hypotrophe Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 3. Perzentile.

Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Geburtsgewichte innerhalb der Studienpopulation.



Anmerkung. Histogramm mit Normalverteilungskurve. Darstellung der absoluten Häufigkeiten des Geburtsgewichts (g). Die x-Achse zeigt das Geburtsgewicht in Gramm. Die y-Achse zeigt die absolute Häufigkeit. Das mittlere Geburtsgewicht beträgt 930 g (SD ± 241).

In 48,6 % der Fälle (n = 17) lag eine Mehrlingsschwangerschaft vor. Bei 31,4 % (n = 11) der geborenen Kinder handelte es sich um Zwillinge.

4.1.1 Ante- und perinatale Daten

Der vorliegende Geburtsmodus war in 88,6 % (n = 31) eine Sectio caesaria und 11,4 % (n = 4) die Spontangeburt. Bei 2 Fällen (5,7 %) lag eine Hausgeburt vor, die übrigen 33 Neonaten wurden in der Geburtsklinik Neukölln geboren. Eine präpartale Lungenreifeinduktion erfolgte in 60 % (n = 21) vollständig, in 20 % (n = 7) unvollständig und in 20 % (n = 7) gar nicht. Präpartale Antibiotika kamen in 54,3 % (n = 19) zum Einsatz.

Der APGAR Score betrug zu Minute 1, 5 und 10 jeweils im Mittel 4 (SD ±2), 6 (SD ±2), 7 (SD ±1) (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: APGAR-Score.

	APGAR 1. Minute	APGAR 5. Minute	APGAR 10. Minute
Mittelwert	4	6	7
Median	4	6	8
Standardabweichung	2	2	1
Minimum	1	3	3
Maximum	9	9	9

Anmerkung. APGAR nach 1, 5 und 10 Minuten. Abk. APGAR = Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe.

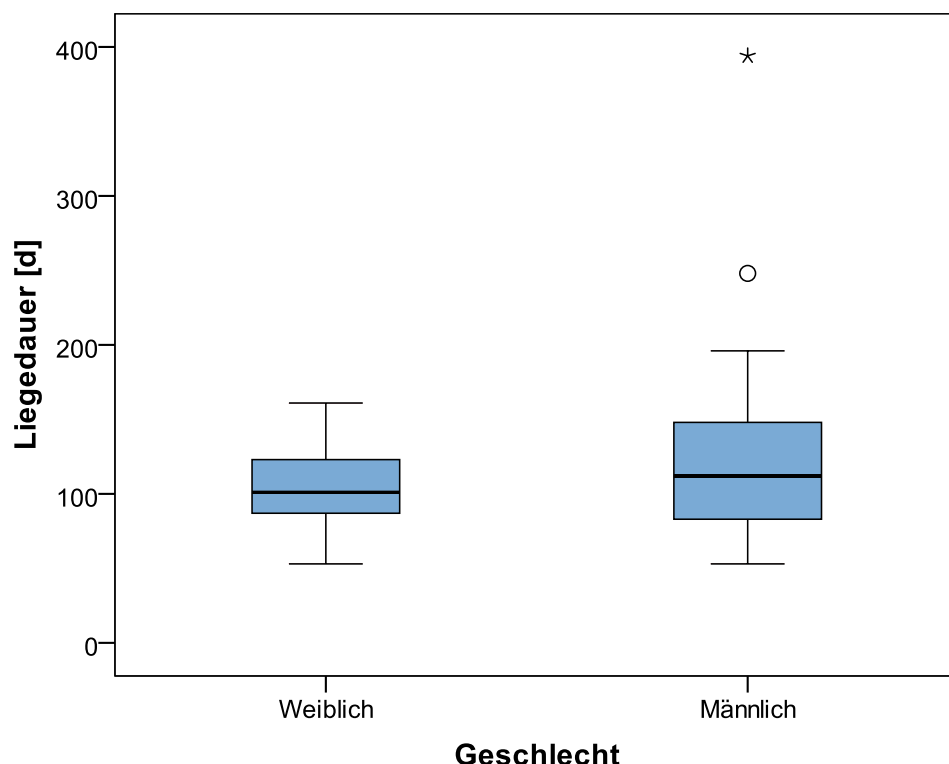
Eine Reanimation im Kreißsaal war in 14,3 % (n = 5) der Fälle notwendig. Bei 37,1 % (n = 13) der Frühgeborenen war noch im Kreißsaal eine Intubation indiziert. Surfactant wurde bei 94,3 % (n = 33) der Neonaten appliziert. Die initiale Blutentnahme ergab bei 28,1 % (n = 9) erhöhte Entzündungsparameter (CRP und Il-6). Bei 3 Neonaten (8,6 %) fanden sich hierzu keine Angaben. Bei 97,1 % (n = 33) der Frühgeborenen wurde postpartal innerhalb der ersten 48 Stunden eine Antibiotikatherapie aufgrund von erhöhten Entzündungsparametern oder vorsorglich bei endotrachealer Surfactant-Gabe initiiert.

4.1.2 Klinischer Verlauf

Während des stationären Verlaufs waren bei 71,4 % (n = 25) der Neonaten Katecholamine notwendig. Die invasive Beatmungsdauer betrug im Mittel 19 Tage (SD ±16, MED 13, MIN 0, MAX 60) und weitere 23 Tage (SD ±15, MED 21, MIN 5, MAX 70) erfolgte die Atemunterstützung über CPAP. Insgesamt waren männliche Frühgeborene länger intubiert (MW 21, SD ±18 vs. MW 16, SD ±14 Tage). Gesamt betrachtet, betrug die Liegedauer im Mittel 119,9 Tage (SD ±64,4, MED 111, MIN 54,

MAX 394), wobei männliche Neonaten eine längere Liegedauer mit durchschnittlich 153,3 Tagen (SD $\pm 84,2$) Tagen aufwiesen (siehe Abbildung 7). Die Liegedauer auf der Intensivstation betrug im Mittel 66,8 Tage (SD $\pm 47,6$, MED 53, MIN 10, MAX 179).

Abbildung 7: Boxplot zur Darstellung der Liegedauer (d) der weiblichen und männlichen Neonaten.



Anmerkung. Boxplot zur Darstellung der Liegedauer der weiblichen und männlichen Neonaten. Die y-Achse zeigt die Liegedauer in Tagen (d). Weiblich: P25 87 d, MED 101 d, P75 123 d. Männlich: P25 83 d, MED 112 d, P75 148 d. Ausreißer mit ° und Extremwert mit * gekennzeichnet. Abk.: d = Tag.

Die Verlegung in eine externe Klinik zur weiteren neurochirurgischen Versorgung erfolgte in 5,7 % (n = 2) der Fälle auf Wunsch der Eltern. Zwei Frühgeborene (5,7 %) verstarben im Rahmen von postoperativen Komplikationen: Ein Frühgeborenes verstarb an einer Ventrikulitis mit Sepsis durch E. coli. Bei dem zweiten Neonaten wurde sich auf Wunsch der Eltern im Rahmen der Entstehung einer KNS-Ventrikulitis für eine Therapiezieländerung mit Palliativversorgung entschieden.

4.1.3 Intraventrikuläre Hämorrhagie und Posthämorrhagischer Hydrozephalus

Bei der Betrachtung der maximal vorliegenden Schweregrade der GMH-IVH zeigte sich zu 2,9 % (n = 1) Grad I, zu 31,4 % (n = 11) Grad II, zu 20 % (n = 7) Grad III und zu 45,7 % (n = 16) Grad IV (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6: GMH-IVH-Schweregrade (Maximalausdehnung).

GMH-IVH Schweregrade (Maximalausdehnung)		
	Häufigkeit	Prozent
1	1	2,9
1-2, 2	11	31,4
2-3, 3	7	20,0
3-4, 4	16	45,7
Gesamt	35	100

Anmerkung. Absolute und relative Häufigkeiten (%) der GMH-IVH-Schweregrade (Maximalausdehnung).
Abk: GMH-IVH = Germinalmatrix- und intraventrikuläre Hämorrhagie.

Bei 51,5 % (n = 18) trat am 3. und 4. Lebenstag (LT) die GMH-IVH auf, sodass die Erstdiagnose im Durchschnitt am 3,5. LT (SD ± 2 , MED 3, MIN 1. LT, MAX 8) gestellt wurde und ihre maximale Ausdehnung im Mittel am 4. LT (SD ± 2) erreicht wurde. In 17 % (n = 6) der Fälle trat die Blutung erst jenseits des 5. Lebenstages auf. Bei 31,4 % (n = 11) zeigte sich die GMH-IVH progredient.

4.1.4 Nebendiagnosen

Die dokumentierten Nebendiagnosen werden in Tabelle 7 aufgelistet. Der zeitliche Bezug der Nebendiagnosen zum Operationszeitpunkt (VR, VP-Shunt) sowie zur Feststellung der Ventrikulitis konnte nicht eruiert werden.

Neurologie:

Ein permanentes oder passageres zerebrales Krampfleiden wiesen 37,1 % (n = 13) der Neonaten auf. Eine periventrikuläre Leukomalazie (PVL) wurde in 8,6 % (n = 3) der Fälle dokumentiert.

Kardiologie:

Ein persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA) wurde bei 54,3 % (n = 19) diagnostiziert. Hiervon wurde bei 8 Neonaten keine spezifische Therapie eingeleitet. Bei weiteren 8 Frühgeborenen (22,9 %) wurde eine operative Ductusligatur beziehungsweise bei 3 Frühgeborenen (8,6 %) ein erfolgreicher medikamentöser Ductusverschluss erforderlich.

Pulmologie:

Ein akutes Atemnotsyndrom (ANS) wiesen alle Neonaten in unterschiedlicher Schwere auf. Eine Mehrheit von 57 % (n = 19) litt unter einem ANS Grad II bzw. 24,2 % (n = 8) Grad III. Zwei Neonaten (6,1 %) wiesen Grad I und 4 Neonaten (11,4 %) Grad IV auf. Bei zwei Neonaten waren zum ANS-Schweregrad keine Angaben vorliegend. Ein Pneumothorax trat in 8,6 % (n = 3) auf. Eine bronchopulmonale Dysplasie (BPD) nach Jobe und Bancalary entwickelten 31,4 % (n = 11) der Frühgeborenen.

Gastroenterologie:

Zu einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) kam es bei 14,3 % (n = 5) der Neonaten. Davon wurden 3 (8,6 %) operativ und die anderen 2 (5,7 %) konservativ behandelt.

Hämatologie:

Bei 87,9 % (n = 29) lag eine Anämie vor, 6,1 % (n = 2) wiesen eine Thrombozytopenie auf, sowie jeweils 1 Frühgeborenes (2,9 %) eine Bi- beziehungsweise Panzytopenie. Aufgrund der Anämie wurden durchschnittlich 5 (SD ±3) Erythrozytenkonzentrate transfundiert.

Infektiologie:

Eine Sepsis entwickelten im Rahmen des stationären Aufenthaltes 82,9 % (n = 29) der Neonaten. In 57,1 % (n = 20) der Fälle wurde eine nosokomiale Infektion erfasst.

Tabelle 7: Nebendiagnosen des Kollektivs.

	Häufigkeit	Prozent
Epilepsie	13	37,1
PVL	3	8,6
PDA	19	54,3
OP	8	22,9
Konservativ	3	8,6
Keine Therapie	8	22,9
ANS		
Grad I	2	6,1
Grad II	19	57
Grad III	8	24,1
Grad IV	4	11,4
Pneumothorax	3	8,6
BPD	11	31,4
NEC	5	14,3
OP	3	8,7
Konservativ	2	5,7
Anämie	29	87,9
Thrombozytopenie	2	6,1
Bizytopenie	1	2,9
Panzytopenie	1	2,9
Sepsis	29	82,9
Nosokomiale Infektion	30	57,1

Abk.: PVL = Periventriculäre Leukomalazie, PDA = Persistierender Ductus arteriosus Botalli, ANS = Atemnotsyndrom des Neugeborenen, BPD = Bronchopulmonale Dysplasie, NEC = Nekrotisierende Enterokolitis.

4.1.5 Perioperative Daten

Ein Neonat (2,9 %) erhielt einen Carboanhydrasehemmer und bei 28,6 % (n = 10) der Frühgeborenen wurden präoperativ Liquorpunktionen mittels Ventrikel- oder Lumbalpunktion durchgeführt.

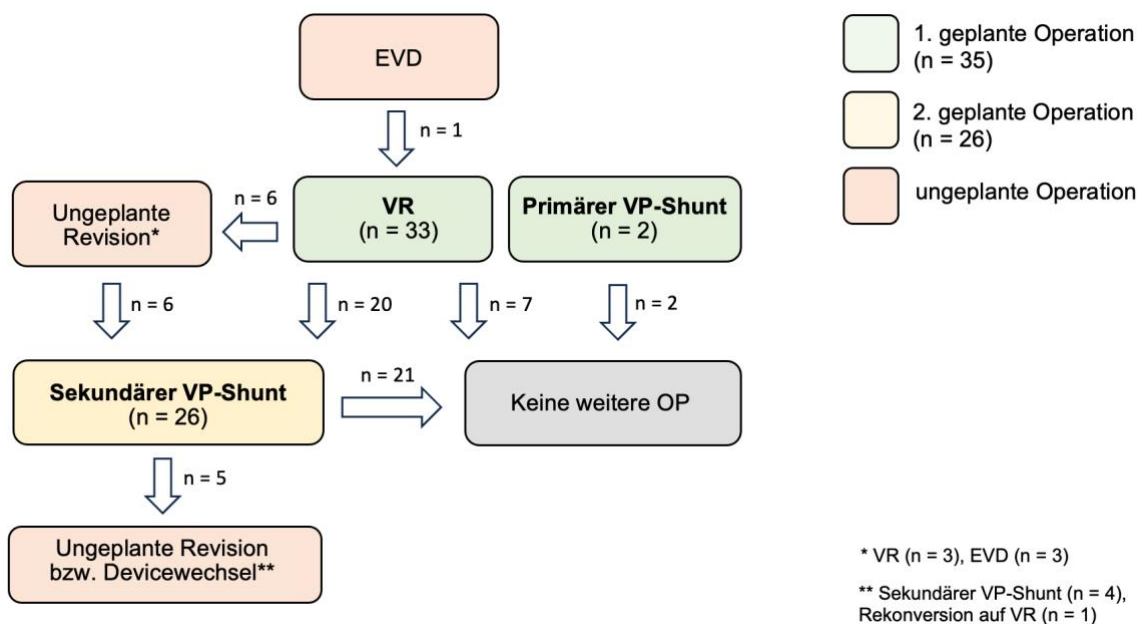
Von 35 Neonaten erhielten 33 (94,3 %) initial ein VR. Von diesen 33 benötigten 7 (21,2 %) keine definitive Liquorableitung und das VR wurde belassen. Zwei Frühgeborene (5,7 %) erhielten primär einen VP-Shunt. Sowohl die erste VR-Implantation als auch die erste VP-Shuntimplantation werden in dieser Arbeit als erste geplante Operation (vgl. Kapitel 4.2) betrachtet. Hierbei ist anzumerken, dass ein Neonat mit postnataler B-Streptokokken-Meningitis ebenfalls berücksichtigt wurde, obwohl diese den vorübergehenden Einsatz einer EVD erforderlich machte. Nach Liquorsanierung wurde aufgrund eines drainagepflichtigen PHH die Indikation zur primären VR-Anlage gestellt.

Für die verbleibenden 26 der 33 Neonaten erfolgte eine sekundäre VP-Shuntimplantation, was einer Konversionsrate von 78,8 % für die definitive Liquorableitung entspricht. Diese sekundäre VP-Shuntimplantation wird als zweite geplante Operation (vgl. Kapitel 4.3) behandelt.

Neun von 35 (25,7 %) Frühgeborenen wurden elektiv einmal operiert (keine weitere OP). Bei 26 Neonaten der Gesamtkohorte war eine sekundäre VP-Shuntimplantation indiziert, wovon 20 von 26 (76,9 %) unmittelbar nach der VR-Implantation einen VP-Shunt erhielten. In den verbleibenden sechs Fällen waren Revisionsoperationen erforderlich. Bei 5 von 20 Neonaten (25 %) waren aufgrund von Komplikationen nach der sekundären VP-Shuntimplantation erneut Revisionseingriffe erforderlich, mitsamt vorübergehendem Wechsel auf ein anderes Liquordrainagesystem.

Abbildung 8 stellt zur Veranschaulichung alle durchgeführten Operationen mit Implantation eines Liquordrainagesystems in einem Flusschema dar. Im weiteren Verlauf der Dissertation werden ausschließlich die 1. geplante Operation (primäre VR-Implantation und primäre VP-Shuntimplantation) sowie die 2. geplante Operation (sekundäre VP-Shuntanlage) betrachtet.

Abbildung 8: Flussdiagramm der Studienpopulation.

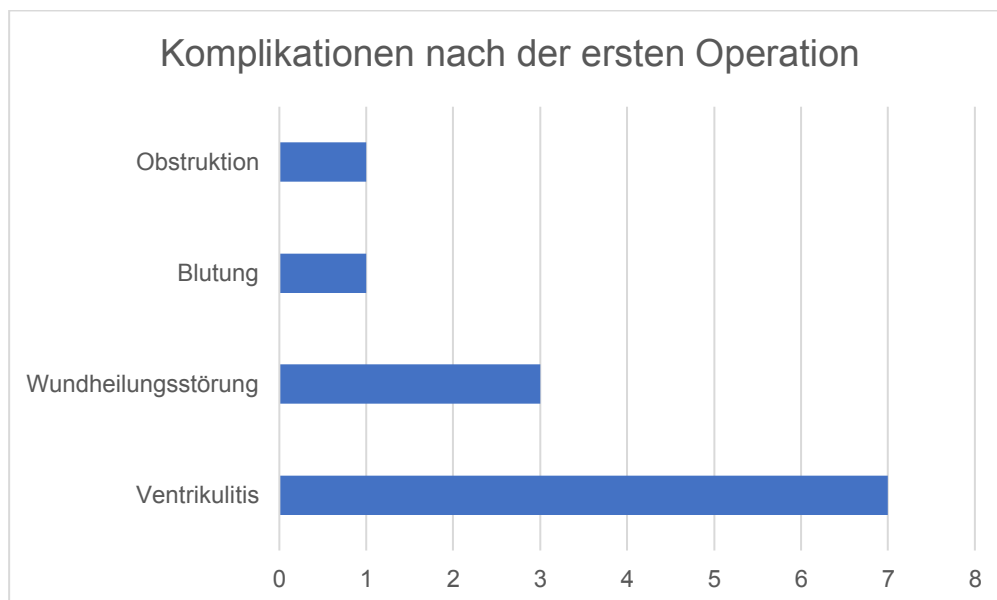


Anmerkung: Das Flusschema zeigt die Operationen der Studienpopulation. Abk. VR = Ventrikelreservoir, EVD = extraventrikuläre Drainage, VP-Shunt = Ventrikulo-peritonealer Shunt.

4.2 ERSTE GEPLANTE OPERATION

Die 1. geplante Operation (primäre VR-Implantation und primäre VP-Shuntimplantation) wurde durchschnittlich am 34. Lebensstag (SD ± 18 , MED 29, MIN 16, MAX 95) bei einem mittleren Gewicht von 1412 g (SD ± 588 , MED 1200, MIN 665, MAX 3040) durchgeführt. Somit betrug das Lebensalter bei einer Mehrheit der Frühgeborenen von 42,9 % (n = 15) 21–30 Tage. Nach Klassierung des OP-Gewichts wogen 50 % (n = 16) der Frühgeborenen zwischen 1001–1500 g und 25,7 % (n = 9) der Frühgeborenen wogen über 1500 g. Die OP-Dauer betrug im Mittel 29,3 Minuten (SD ± 14 , MED 26, MIN 12, MAX 67). Achtzehn Frühgeborene (60 %) wurden in einem Eingriffsraum des Mutter-Kind-Zentrums und 12 Neonaten (40 %) im Zentral-OP operiert. In 5 Fällen existierte hierzu keine Angabe. Bei dem verwendeten Liquordrainagesystem handelte es sich in 94,3 % um ein VR. Die Ventrikelkatheterspitze wurde in 74,3 % (n = 26) in den rechten und in 22,9 % (n = 8) in den linken Seitenventrikel implantiert. Es traten bei 13 Frühgeborenen (37,1 %) Komplikationen auf. Bei 21,2 % (n = 7) hatte der operative Eingriff eine Ventrikulitis zur Folge. In allen Fällen gelang ein Keimnachweis (Liquor- \pm Blutkultur). In absteigender Häufigkeitsreihenfolge (siehe Abbildung 9) traten folgende weitere Komplikationen auf: 8,6 % (n = 3) Wundheilungsstörung und des Weiteren jeweils 2,9 % (n = 1) Blutung und Obstruktion. Eine Komplikation trat im Durchschnitt nach 24 Tagen (SD ± 22 , MED 15,5, MIN 3, MAX 4) auf. Ein Neonat verstarb an den Folgen einer Ventrikulitis.

Abbildung 9: Klassifizierung der Komplikationen nach der ersten geplanten Operation.



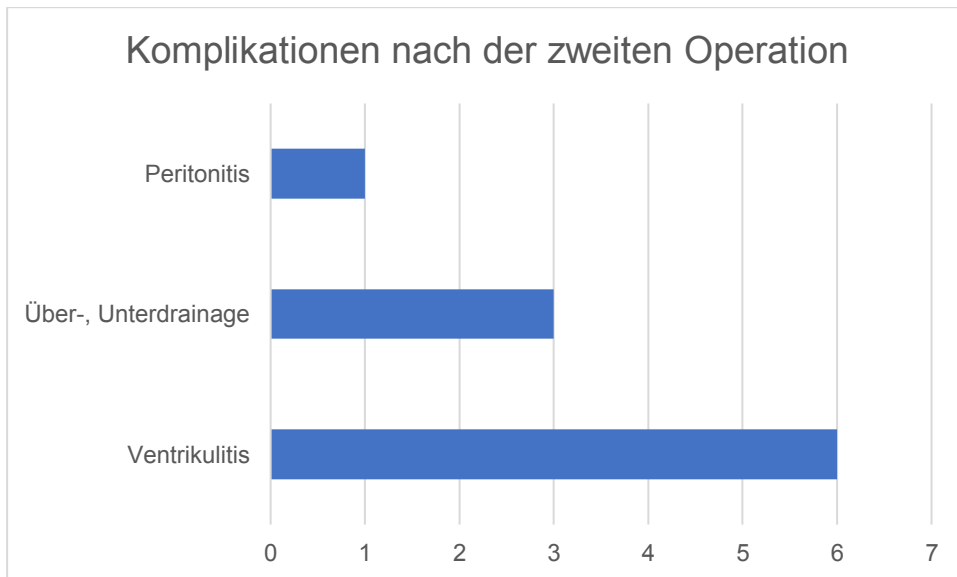
Anmerkung. Die Balken repräsentieren die Art der Komplikation. Die Hauptachse repräsentiert die absolute Häufigkeit der Komplikationen.

Der Abstand zwischen der Implantation eines VR und der eines VP-Shunts betrug durchschnittlich 45 Tage (SD $\pm 20,6$, MED 46, MIN 15, MAX 114). Die mittlere Liegedauer eines VR betrug 43,4 Tage (SD $\pm 25,8$, MED 44,5, MIN 9, MAX 114).

4.3 ZWEITE GEPLANTE OPERATION

Die 2. geplante Operation zur definitiven Liquorableitung mittels eines VP-Shunts wurde bei 26 Neonaten durchgeführt. Dies entsprach einer Konversionsrate von 78,8 %. Diese wurde im Durchschnitt am 80. LT (SD $\pm 17,3$, MED 80, MIN 46, MAX 131) mit einem mittleren Gewicht von 2295 g (SD $\pm 466,9$, MED 2345, MIN 1600, MAX 3400) durchgeführt. Nach Klassierung des OP-Gewichts wogen 41,7 % (n = 10) der Frühgeborenen über 2401 g, während jeweils 29,2 % (n = 7) unter 2000 g oder zwischen 2001–2400 g wogen. Die OP-Dauer betrug im Mittel 64,5 Minuten (SD ± 15 , MED 63,5, MIN 43, MAX 93). Bei allen Frühgeborenen wurde die 2. Operation im Zentral-OP durchgeführt. Die Ventrikelkatheterspitze wurde in 77,3 % (n = 17) in den rechten, sowie in 22,7 % (n = 5) in den linken Seitenventrikel implantiert. Es traten bei 38,5 % der Frühgeborenen (n = 10) Komplikationen auf. Bei 23 % (n = 6) hatte der operative Eingriff eine Ventrikulitis zur Folge. In allen Fällen gelang ein Keimnachweis (Liquor- \pm Blutkultur). In absteigender Reihenfolge traten (siehe Abbildung 10) folgende weitere Komplikationen auf: 11,5 % Über- oder Unterdrainage (n = 3) und 3,8 % (n = 1) Peritonitis. Eine Komplikation trat im Durchschnitt nach 20 Tagen (SD ± 18 , MED 17, MIN 1, MAX 61) auf. Daraus resultierten in der Folge in 5 Fällen ungeplante Device-Anlagen.

Abbildung 10: Klassifizierung der Komplikationen nach der zweiten geplanten Operation.



Anmerkung. Die Balken repräsentieren die Art der Komplikation. Die Hauptachse repräsentiert die absolute Häufigkeit der Komplikationen.

Im Folgenden wird eine Gegenüberstellung von Frühgeborenen mit primärer ($n = 2$) und sekundärer VP-Shuntanlage ($n = 26$) vorgenommen (siehe Tabelle 8). Die Neonaten der Gruppe 1 wurden im Mittel am 72,5. LT (SD $\pm 31,8$, MED 72,5, MIN 50, MAX 95) mit einem mittleren Gewicht von 2985 g (SD $\pm 77,8$, MED 2985, MIN 2930, MAX 3040) operiert. Die Neonaten der Gruppe 2 mit sekundärer VP-Shuntanlage wurden im Mittel am 80. LT (SD $\pm 17,3$, MED 80, MIN 46, MAX 131) und mit einem Gewicht von durchschnittlich 2295 g (SD $\pm 466,9$, MED 2345, MIN 1600, MAX 3400) operiert. Während die 1. Gruppe keine Komplikationen aufwies, trat in der 2. Gruppe bei 6 Neonaten eine Ventrikulitis auf.

Tabelle 8: Charakteristika der Neonaten mit primärer und sekundärer VP-Shuntanlage.

Primäre VP-Shuntanlage	MW	MED	MIN	MAX	SD
SSW	26	26	23	28	3,5
GG [g]	1075	1075	770	1380	431,3
GMH-IVH	3	3	2	4	1,4
1. OP LT	72,5	72,5	50	95	31,8
1. Gewicht [g]	2985	2985	2930	3040	77,8
Sekundäre VP-Shuntanlage	MW	MED	MIN	MAX	SD
SSW	26	26	24	29	2
GG [g]	898	895	600	1400	214
GMH-IVH	3	3	2	4	0,8
1. OP LT	35	30	18	74	17,3
1. Gewicht [g]	1313	1195	665	2740	449,3
2. OP LT	80	80	46	131	17,3
2. Gewicht [g]	2295	2345	1600	3400	466,9

Abk.: VP-Shunt = ventrikulo-peritonealer Shunt, SSW = Schwangerschaftswoche, GG = Geburtsgewicht, g = Gramm, GMH-IVH = Germinalmatrix- und intraventrikuläre Hämorrhagie, VP-Shunt = ventrikulo-peritonealer Shunt, LT = Lebenstag. MW = Mittelwert, MED = Median, MIN = Minimum, MAX = Maximum, SD = Standardabweichung.

Zum Zeitpunkt der Entlassung war mit 69,7 % (n = 23) ein Großteil der Neonaten mit einem VP-Shunt versorgt. Sechs Frühgeborene (18,8 %) wurden mit einem Reservoir entlassen. In 12,1 % der Fälle (n = 4) wurde kein Liquordrainagesystem benötigt, sodass diese Säuglinge ohne Device nach Hause entlassen wurden. Zwei Neonaten waren postoperativ aufgrund eines komplikativen Verlaufs mit Entstehung einer Ventrikulitis verstorben und wurden in der Auswertung der bei Entlassung vorhandenen Devices nicht erfasst.

4.4 VENTRIKULITIS

In der Gesamtkohorte entwickelten 12 von 35 (34,3 %) eine Ventrikulitis. Bei 2 von 35 (5,7 %) Frühgeborenen wurde eine rezidivierende Ventrikulitis diagnostiziert. Zusätzlich wurden in Abhängigkeit vom Liquordrainagesystem die Ventrikulitisepisoden betrachtet. Die Anzahl der VR-Ventrikulitisepisoden betrug 7 von 33 (21,2 %) und die Anzahl der VP-Shunt-Ventrikulitisepisoden 6 von 28 (21,4 %) (vgl. Tabelle 9). Hiervon war 1 Neonat sowohl mit VR als auch mit VP-Shunt betroffen, sodass insgesamt 13 infizierte Systeme zu verzeichnen waren.

Tabelle 9: Ventrikulitisfälle der Gesamtkohorte und Ventrikulitisepisoden in Abhängigkeit des Liquordrainagesystems.

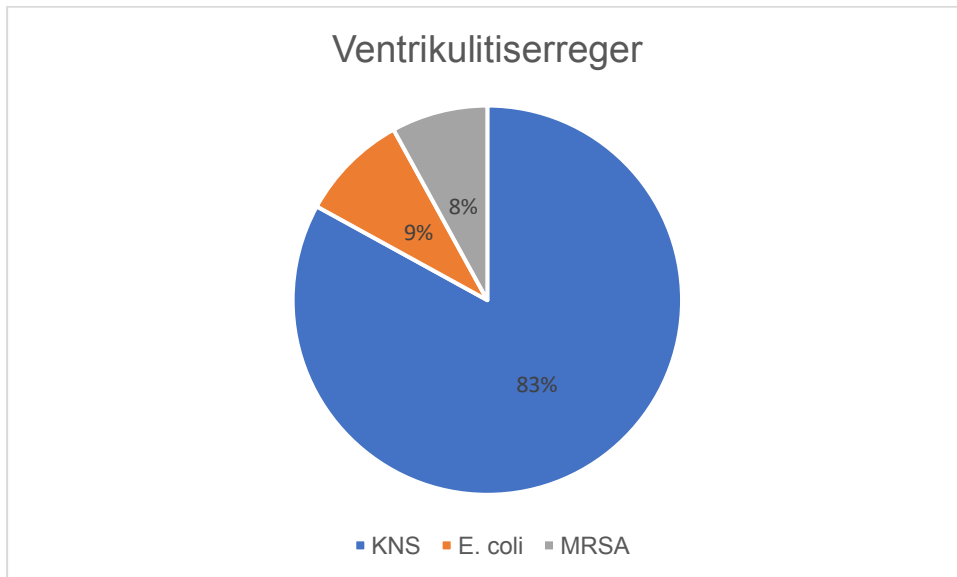
	Häufigkeit	Prozent
Gesamtkohorte (Anzahl der Fälle)		
Ventrikulitis	12	34,3
Keine Ventrikulitis	23	65,7
Gesamt	35	100
Ventrikelreservoir (Anzahl der Ventrikulitisepisoden)		
Ventrikulitis	7	21,2
Keine Ventrikulitis	26	78,8
Gesamt	33	100
VP-Shunt (Anzahl der Ventrikulitisepisoden)		
Ventrikulitis	6	21,4
Keine Ventrikulitis	22	78,6
Gesamt	28	100,0

Anmerkung. Absolute und prozentuale Häufigkeiten (%) von Ventrikulitisfällen in der Gesamtkohorte sowie von Ventrikulitisepisoden, differenziert nach dem verwendeten Liquordrainagesystem (Ventrikelreservoir vs. VP-Shunt). Abk.: VP-Shunt = ventrikulo-peritonealer Shunt.

Die Liquorkultur erbrachte für die 1. Ventrikulitis in 83,3 % (n = 10) den Nachweis von Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS) und in jeweils einem Fall (8,3 %) war ein *Escherichia coli* (*E. coli*) bzw. Methicillin-resistenter *Staphylokokkus aureus* (MRSA) ursächlich (vgl. Abbildung 11). Im Trachealsekret der jeweiligen Neonaten konnte MRSA ≤ 14 Tage präoperativ und ferner *E. coli* ≤ 21 Tage prä-infektionem nachgewiesen werden. Der sporadische Nachweis von KNS im Trachealsekret bei den übrigen Neonaten mit Ventrikulitis stand in keinem zeitlichen Zusammenhang zur Operation bzw. Infektion. Für das infizierte VR gelang der Keimnachweis in 4 Fällen in der Liquorkultur, in 2 Fällen sowohl in der Liquor- und der Blutkultur und ferner in einem Fall in der Liquorkultur und im intraoperativen Abstrich. Ein Keimnachweis bei einer VP-Shunt-Ventrikulitis gelang in 3 Fällen in der Liquorkultur, in einem Fall sowohl in der Liquor- als

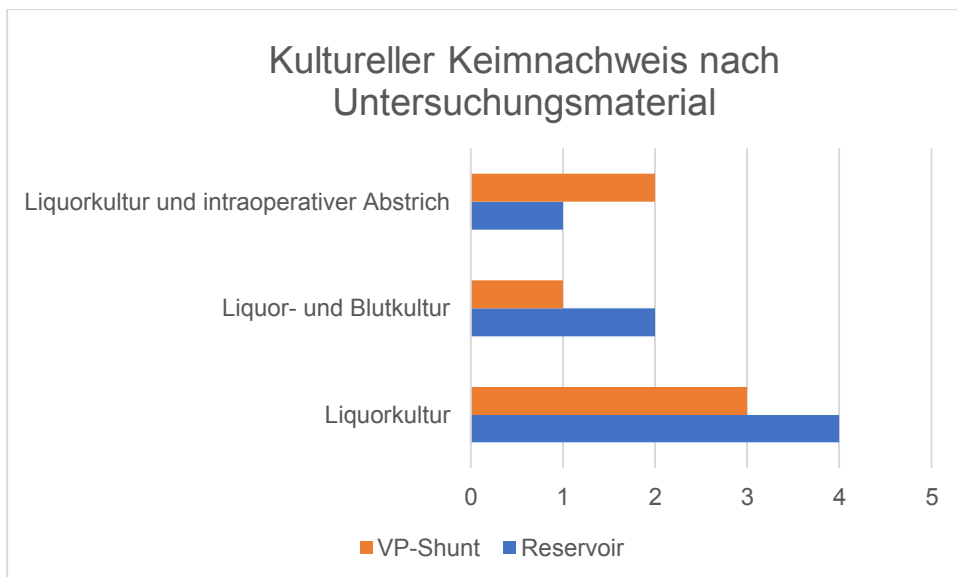
auch der Blutkultur und bei 2 Neonaten in der Liquorkultur und des Weiteren im intraoperativen Abstrich (vgl. Abbildung 12).

Abbildung 11: Relative Häufigkeiten bakterieller Erreger der 1. Ventrikulitis.



Anmerkung. Kreisdiagramm mit relativer Häufigkeit der Erreger. Sektoren repräsentieren die Erreger. Prozentuale Verteilung: KNS 83 %, E. coli 9 %, MRSA 8%. Abk.: KNS = Koagulase-negative Staphylokokken, MRSA = Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus, E. coli = Escherichia coli.

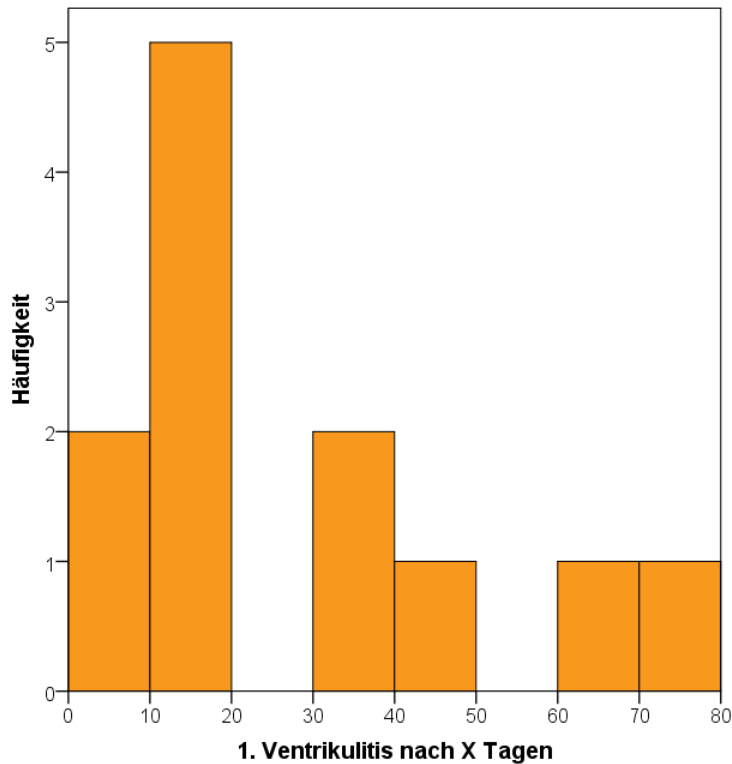
Abbildung 12: Absolute Häufigkeiten kultureller Keimnachweise bei VR und VP-Shunt.



Anmerkung. Balkendiagramm der absoluten Häufigkeiten des positiven Nachweises bei VR und VP-Shunt. Balken repräsentieren das Liquordrainagesystem. x-Achse gibt Anzahl der positiven Untersuchungsmaterialien an. Abk.: VP-Shunt = ventrikulo-peritonealer Shunt.

Die Diagnose der ersten Ventrikulitis wurde im Mittel nach 28,7 Tagen (SD ± 21 , MED 18,5, MIN 9, MAX 74, 95% KI 15,28–42,06) gestellt. Abbildung 13 verdeutlicht die Rechtsschiefe der Verteilung, da die Hälfte aller Ventrikulitis-Fälle bis 18 Tage nach der Operation registriert wurden.

Abbildung 13: Absolute Häufigkeiten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der 1. Ventrikulitis.



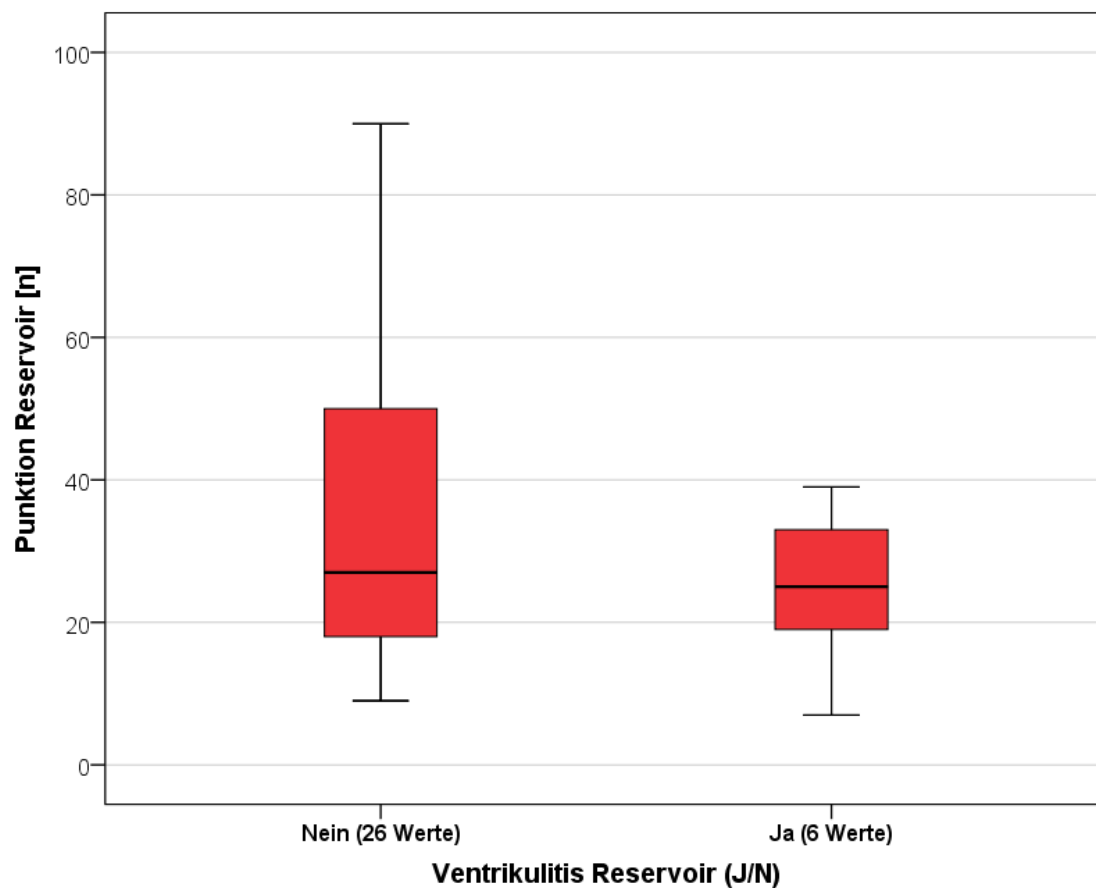
Anmerkung. Histogramm der absoluten Häufigkeiten der Diagnosestellung der 1. Ventrikulitis nach x Tagen postoperativ. Die Y-Achse zeigt die Häufigkeiten. MW 28,7 Tage (± 21). Gesamt n = 12.

Alle Neonaten wurden unmittelbar nach Diagnosestellung antibiotisch behandelt. Es wurden 85,7 % (n = 6) der infizierten VR und ferner alle VP-Shunts explantiert. Zwei Frühgeborene starben an den Folgen der Ventrikulitis.

4.5 LIQUORPUNKTIONEN

Bei 28,6 % (n = 10) der Neonaten waren präoperative Liquorpunktionen zur Druckentlastung indiziert. Durchschnittlich wurde das primär implantierte VR 29,4-mal (SD $\pm 22,7$, MED 18,9, MIN 7, MAX 82) punktiert. Sofern ein Wechsel des VR erfolgt war, wurde dies gesondert erfasst: Wie Abbildung 14 darstellt, wurden durchschnittlich 33,5 VR-Punktionen pro Neonat ermittelt (SD $\pm 21,4$, MED 27, MIN 7, MAX 90, P25 18,5, P75 45,5).

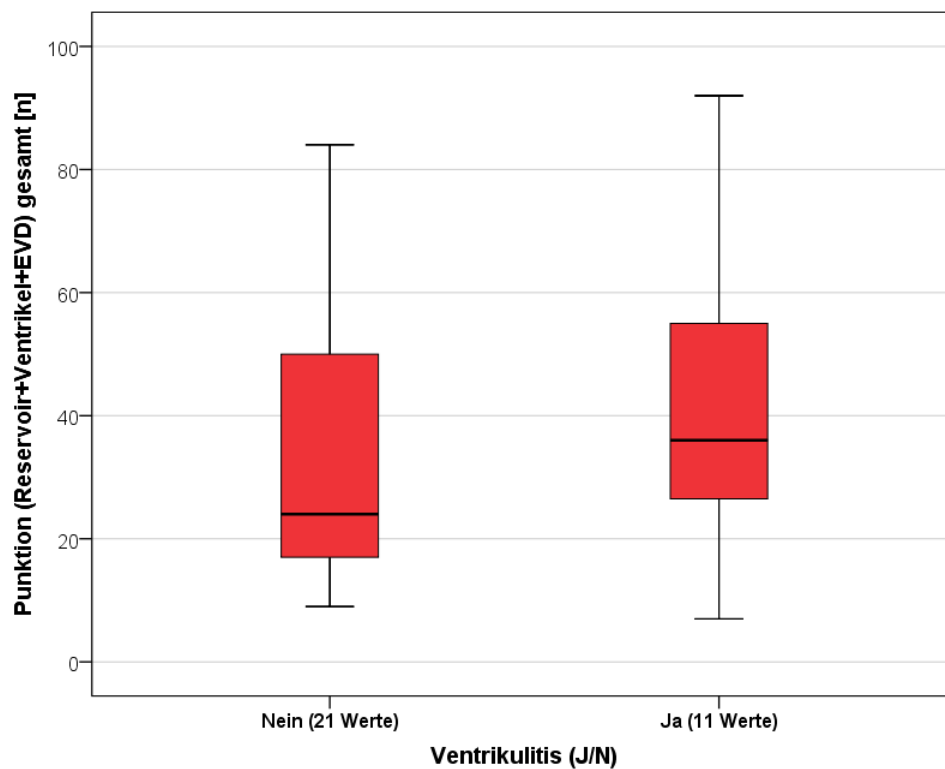
Abbildung 14: Punktzahlen (Reservoir) bei Ventrikulitis.



Anmerkung. Boxplot zur Darstellung der Punktzahlen bei Reservoir in Bezug auf Ventrikulitis (Ja/Nein). Die y-Achse zeigt die Anzahl der Reservoir-Punktionen. Nein: P25 18, MED 27, P75 50. Ja: P25 19, MED 25, P75 33.

Unter Hinzunahme aller im stationären Aufenthalt durchgeführten Punktionen (Lumbal-, Ventrikel-, VR-, EVD-Punktionen) pro Neonat, zeigten sich im Mittel 35,6 (SD $\pm 22,4$, MED 28,5, MIN 7, MAX 92, P25 19,5, P75 50,5) Interventionen. Die Punktionshäufigkeit betrug im Mittel alle 1,3 Tage (SD ± 1 , MED 1, MIN 0,76, MAX 3,2). Bis zum Auftreten einer Reservoir-Ventrikulitis wurden im Durchschnitt 30 Punktionen (SD ± 21 , MED 23, MIN 7, MAX 58) durchgeführt.

Abbildung 15: Punktionszahlen (Reservoir, Ventrikel, EVD) bei Ventrikulitis.



Anmerkung. Boxplot zur Darstellung der Punktionszahlen bei Reservoir-, Ventrikel- und EVD-Punktionen in Bezug auf die Entstehung einer Ventrikulitis (J/N). Nein: P25 17, MED 24, P75 50. Ja: P25 22, MED 36, P75 66. Abk. EVD = Externe Ventrikeldrainage.

Abbildung 15 verdeutlicht die Punktionszahlen der jeweiligen Subgruppe mit und ohne Ventrikulitis. Bei den Neonaten ohne Ventrikulitis wurden im Durchschnitt 31,9 Punktionen (SD $\pm 20,1$, MED 24, MIN 9, MAX 84, P25 17, P75 50) durchgeführt und bei den Frühgeborenen mit Ventrikulitis im Mittel 42,7 Punktionen (SD $\pm 25,8$, MED 36, MIN 7, MAX 92, P. 25 22, P. 75 66).

4.6 LIQUORPARAMETER

Der im Rahmen der Punktionen entnommene Liquor wurde laborchemisch analysiert (Normwerte Anhang 12.3). Für jeden Neonat wurden die existierenden Laborbefunde vom Zeitpunkt der VR-Implantation bis zur VR-Explantation tabellarisch erfasst. Zusätzlich wurden alle Einzelwerte der Individuen ohne Ventrikulitis in Mittelwert, Median, Minimum und Maximum für den jeweiligen Liquorparameter zusammengefasst.

In der betrachteten Subgruppe (Neonaten mit VR ohne Ventrikulitis) lag die Zellzahl im Liquor zwischen 0 und 80 Zellen/ μ l (MW 9,6, SD $\pm 11,6$). Die Proteinkonzentration variierte zwischen 435–4230 mg/l und betrug im Durchschnitt 1615 mg/l (SD ± 750). Die Glukosekonzentration im Liquor betrug durchschnittlich 31,7 mg/dl (SD $\pm 10,6$) und variierte zwischen 12–64 mg/dl. Die Laktatkonzentration betrug im Mittel 33,3 mg/dl

(SD $\pm 13,8$) und schwankte zwischen 2,1–79,3 mg/dl. Entsprechend ergab sich für den LGQ im Liquor ein Mittelwert von 1,2 (SD $\pm 0,7$) mit einer Schwankungsbreite von 0,2–3,6 (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Lagemaße der Liquorparameter der Neonaten nach VR-Implantation ohne Ventrikulitis.

	N	MW	SD	MED	MIN	MAX
Zellzahl [x/ μ l]	165	9,6	11,6	6	0,0	80,0
Protein [mg/l]	166	1615	750	1465	435	4230
Glukose [mg/dl]	165	31,7	10,6	31	12,0	64,0
Laktat [mg/dl]	164	33,3	13,8	32	2,1	79,3
LGQ	163	1,2	,7	1	,2	3,6

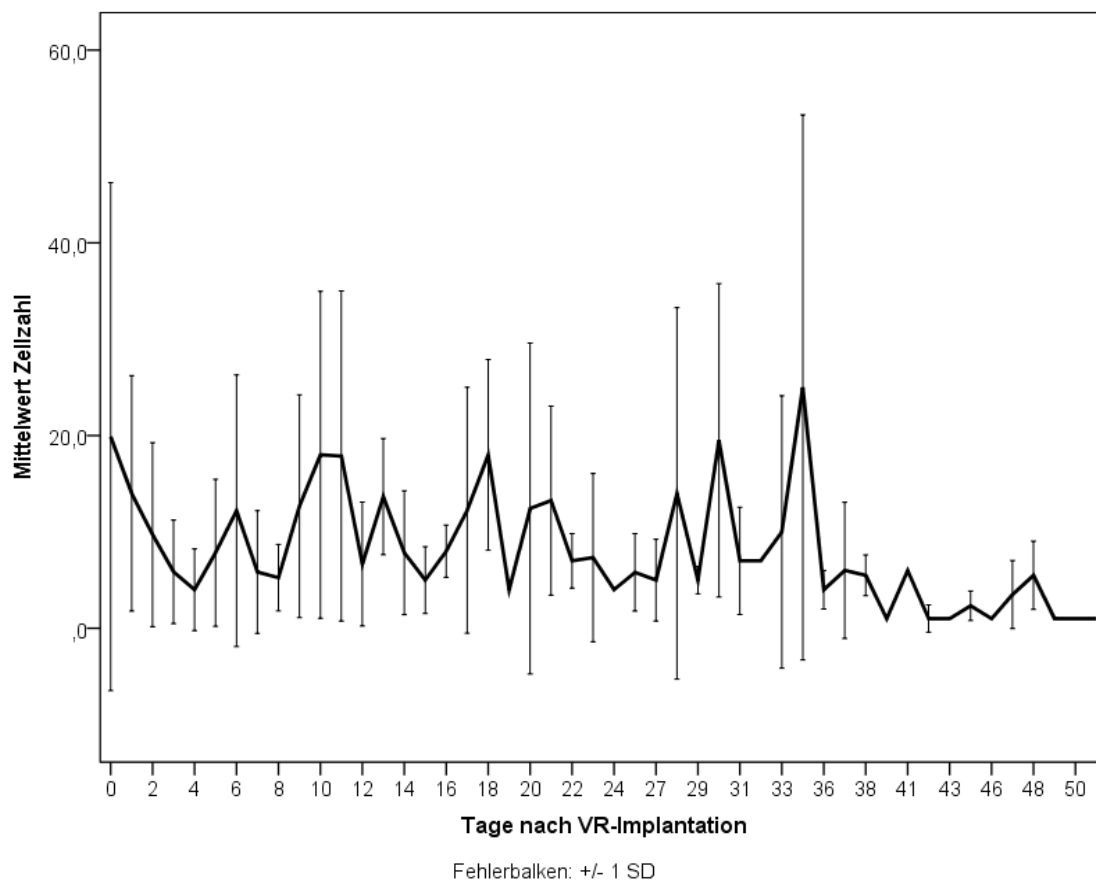
Abk. LGQ = Laktat-Glukose, Quotient, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, MED = Median, MIN = Minimum, MAX = Maximum

Ergänzend finden sich im Anhang die Lagemaße der Liquorparameter pro Neonat in tabellarischer Form. Es erfolgte zusätzlich die graphische Darstellung der Liquorparameter (in absoluten Zahlen) im zeitlichen Verlauf pro Neonat (siehe Anhang 12.4.1).

4.6.1 Liquorparameter nach VR-Implantation (ohne Ventrikulitis)

Die Liquorparameter der Frühgeborenen nach VR-Implantation ohne VR-Ventrikulitis wurden im zeitlichen Verlauf für die jeweiligen Parameter graphisch aufgetragen. Es wurden insgesamt 26 Fälle mit VR ohne Ventrikulitis erfasst. Eine Auswertung konnte bei 23 Neonaten durchgeführt werden, in 3 Fällen lagen keine Liquorparameter vor. Auf der x-Achse wurden die Tage vom Zeitpunkt der VR-Implantation (Tag 0) bis zur letzten erfassten Liquorentnahme (Tag 50/51) aufgetragen. Der Endpunkt der Liquorentnahmen wurde durch die elektive sekundäre VP-Shuntanlage bedingt. Auf der y-Achse wurde der jeweilige Liquorparameter aufgetragen, sodass 5 Abbildungen erstellt wurden. Hier wurden von 23 Neonaten die Mittelwerte des jeweiligen Liquorparameters zum VR-Punktionszeitpunkt X, unter der Angabe ± 1 Standardabweichung (SD), zusammengefasst dargestellt. Sofern nur ein einzelner Liquorparameter zum Messzeitpunkt x vorlag, konnte keine SD angegeben werden. Die entsprechende Tabelle zu den Abbildungen 16–20 findet sich in Anhang 12.4.2

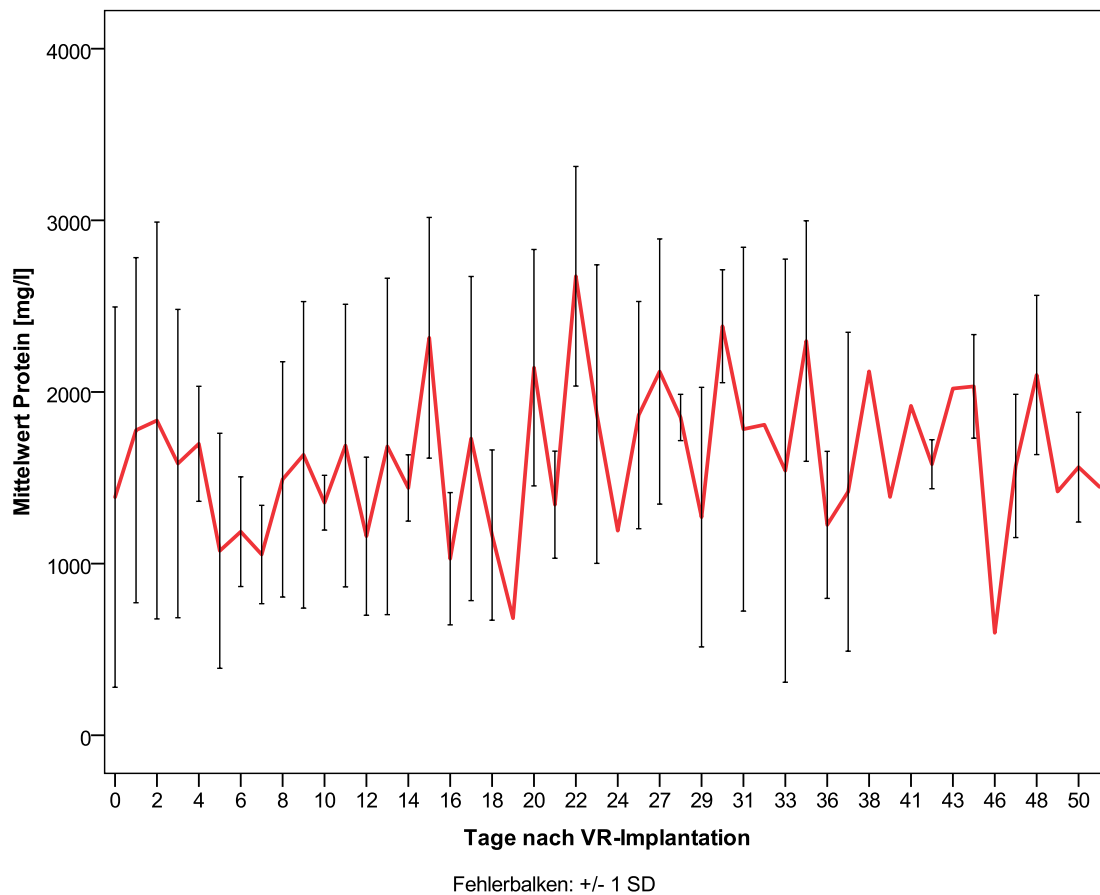
Abbildung 16: Zellzahl im Liquor bei Neonaten nach VR-Implantation.



Anmerkung. Darstellung der Mittelwerte (Fehlerbalken ± 1 SD) der Zellzahl/ μl im Liquor bei Neonaten nach VR-Implantation ohne Ventrikulitis im zeitlichen Verlauf. Abk.: VR = Ventrikelreservoir, SD = Standardabweichung.

Abbildung 16 zeigt die durchschnittliche Zellzahl/ μl (± 1 SD) im Liquor im zeitlichen Verlauf. Zum Zeitpunkt der VR-Implantation beträgt diese im Mittel 19,9 Zellen/ μl (SD $\pm 26,4$). Nach etwa der Hälfte des Betrachtungszeitraumes, am 26. postoperativen Tag, beträgt die Zellzahl im Durchschnitt 5,8 Zellen/ μl (SD ± 4). Ein linearer Abfall der Zellzahl kann nicht beobachtet werden. Es lassen sich zwischenzeitlich vereinzelt höhere Messwerte verzeichnen. Am 10. und 18. postoperativen Tag liegen 18 Zellen/ μl (SD ± 17 ; SD $\pm 9,9$) sowie am 30. postoperativen Tag 19,5 Zellen/ μl (SD $\pm 16,3$) im Liquor vor. Ein Maximum wird mit 25 Zellen/ μl (SD $\pm 28,3$) am 34. postoperativen Tag erreicht. Zusammenfassend zeigt sich, dass es trotz der einzelnen Schwankungen zu einem Absinken der Zellzahl im Liquor kommt. Ab dem 36. postoperativen Tag liegt die Zellzahl konstant unter 10 Zellen/ μl . Am Ende des Beobachtungszeitraumes wird eine Zellzahl von 1 Zelle/ μl (SD ± 0) im Liquor erfasst.

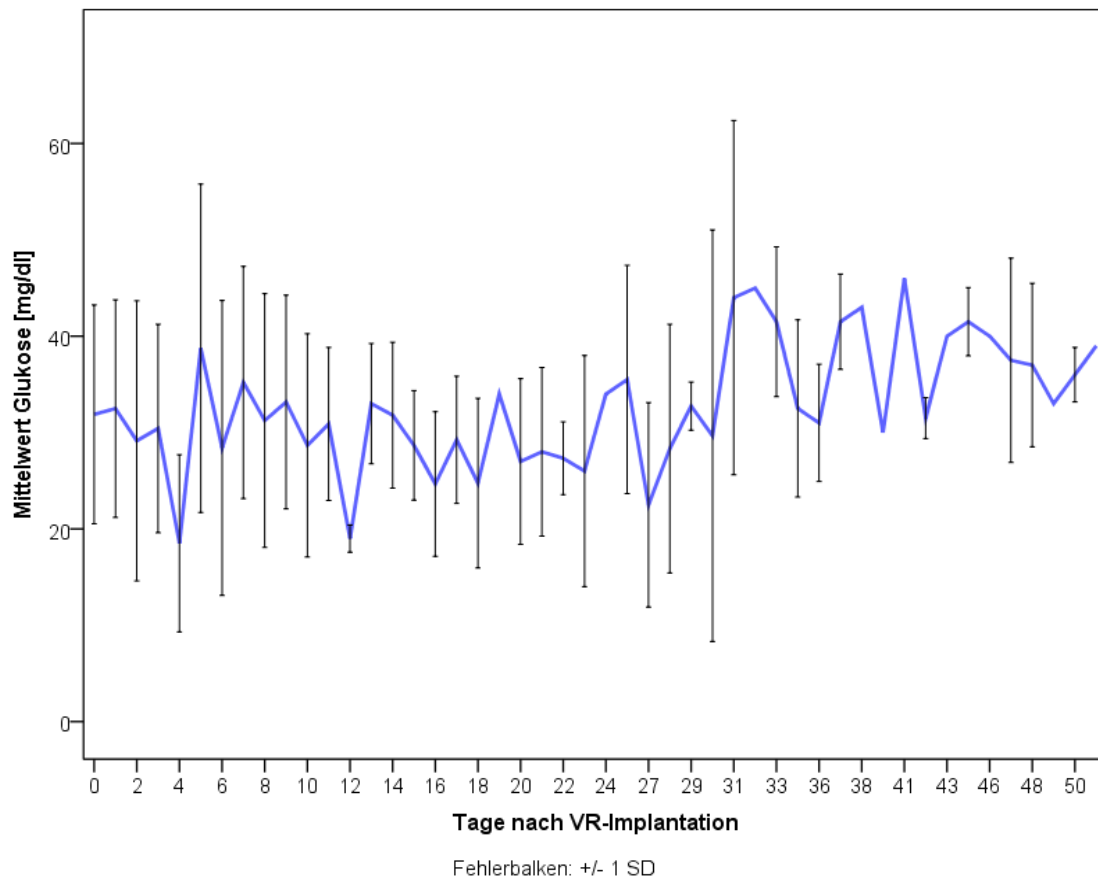
Abbildung 17: Proteinkonzentration im Liquor bei Neonaten nach VR-Implantation.



Anmerkung. Darstellung der Mittelwerte (Fehlerbalken ± 1 SD) der Proteinkonzentration (mg/l) im Liquor bei Neonaten nach VR-Implantation ohne Ventrikulitis im zeitlichen Verlauf. Abk.: VR = Ventrikelreservoir, SD = Standardabweichung.

Abbildung 17 zeigt die mittlere Proteinkonzentration (mg/l) (± 1 SD) im Liquor im zeitlichen Verlauf. Dieser unterliegt im Beobachtungszeitraum großen Schwankungen von maximal 2382,9 mg/l (SD $\pm 328,9$) am 30. postoperativen Tag und minimal 597 mg/l (46. postoperativer Tag). Zum Zeitpunkt der VR-Implantation beträgt das Liquor-Protein 1387,3 mg/l (SD $\pm 1107,8$) und steigt am 2. postoperativen Tag bis auf 1833,8 mg/l (SD $\pm 1156,1$) an. Während der 3 Messzeitpunkte an Tag 0, 1 und 2 ist eine breite Streuung mit Standardabweichungen von 1005,4–1156,1 mg/l zu verzeichnen. Ein stetes Absinken des Proteins kann nicht beobachtet werden. Am 48. postoperativen Tag kann letztmalig eine Proteinkonzentration > 2000 mg/l ($2099 \pm 463,9$ mg/l) konstatiert werden, insgesamt werden zehnmal Proteinkonzentrationen ≥ 2000 mg/l erfasst. An 39 % ($n = 20$) der Tage im gewählten Beobachtungszeitraum beträgt die Proteinkonzentration im Liquor < 1500 mg/l und in 37 % ($n = 19$) liegt diese zwischen ≥ 1500 –1999 mg/l. Am Ende des Beobachtungszeitraumes beträgt die Proteinkonzentration 1562 mg/l (SD $\pm 319,6$). Ab dem 42. postoperativen Tag beträgt die Standardabweichung < 500 mg/l, sodass von einer geringeren Streuung der Messwerte um die mittlere Proteinkonzentration im Liquor auszugehen ist.

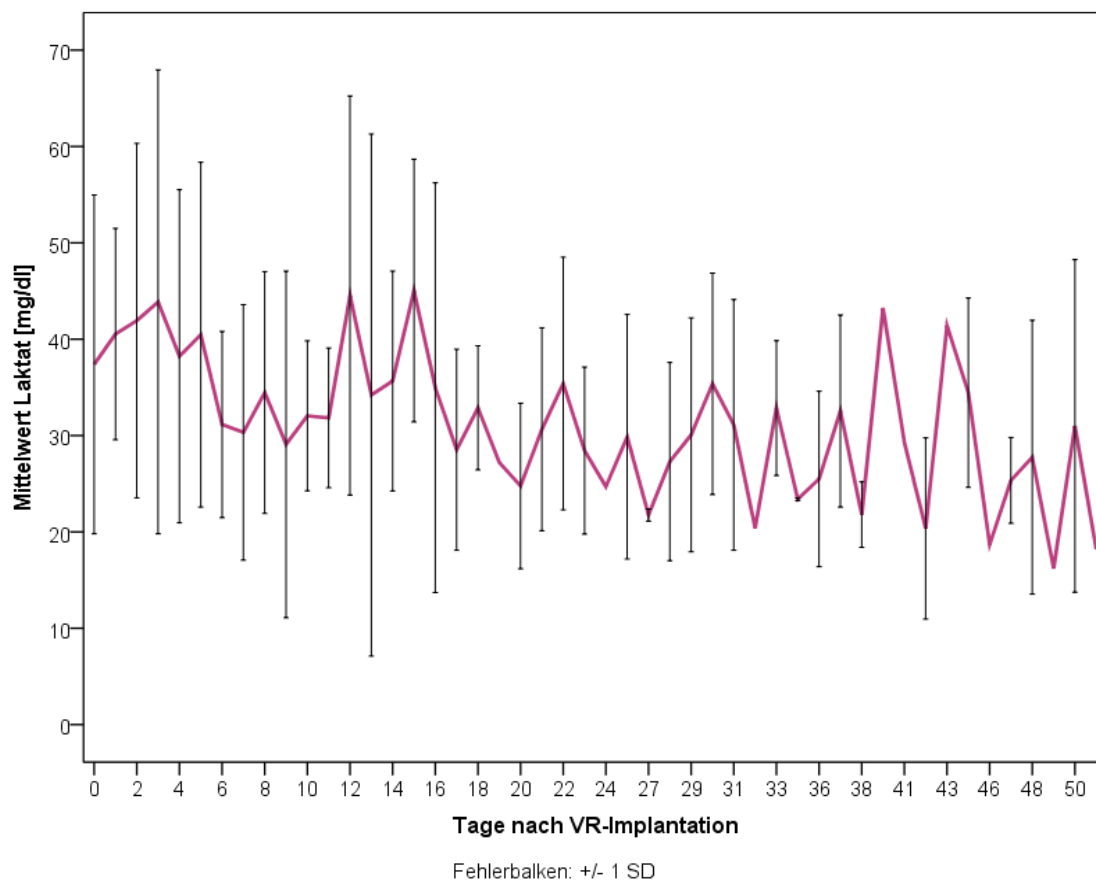
Abbildung 18: Glukosekonzentration im Liquor bei Neonaten nach VR-Implantation.



Anmerkung. Darstellung der Mittelwerte (Fehlerbalken ± 1 SD) der Glukosekonzentration (mg/dl) im Liquor bei Neonaten nach VR-Implantation ohne Ventrikulitis im zeitlichen Verlauf. Abk.: VR = Ventrikelreservoir, SD = Standardabweichung.

Abbildung 18 zeigt die mittlere Glukosekonzentration (mg/dl) (± 1 SD) im Liquor im zeitlichen Verlauf. Am Tag der VR-Implantation beträgt die Glukosekonzentration 31,9 mg/dl (SD $\pm 11,4$) und am Ende des Beobachtungszeitraumes 39 mg/dl. Es werden Glukosekonzentrationen von maximal 46 mg/dl (31. postoperativer Tag) und minimal 18,5 mg/dl (SD $\pm 9,2$) erreicht. In Zusammenschau der Messwerte ist die Liquor-Glukosekonzentration geringen Schwankungen unterlegen und steigt auf bis zu > 40 mg/dl im letzten Drittel des Beobachtungszeitraumes (31. postoperativer Tag) an. Einzelne Ausreißer unter < 20 mg/dl zeigen sich jeweils am 4. postoperativen und 12. postoperativen Tag.

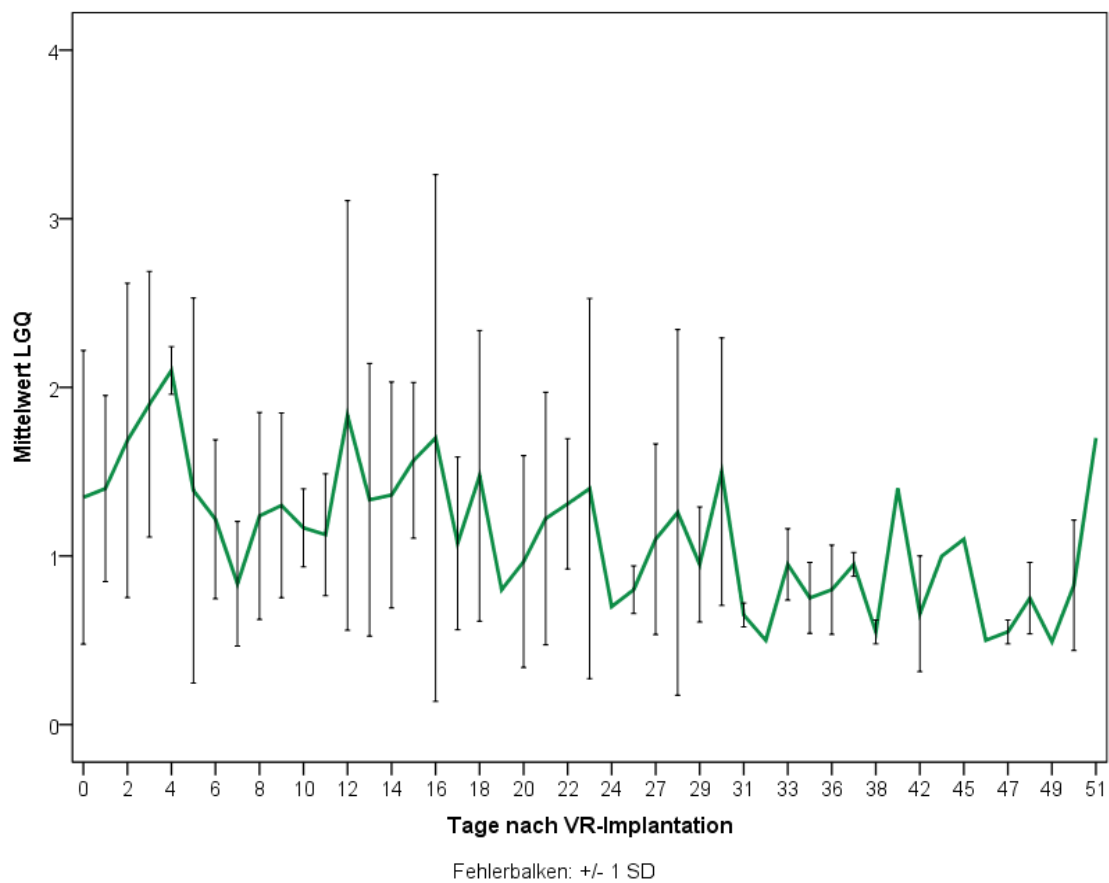
Abbildung 19: Laktatkonzentration im Liquor bei Neonaten nach VR-Implantation.



Anmerkung. Darstellung der Mittelwerte (Fehlerbalken ± 1 SD) der Laktatkonzentration (mg/dl) im Liquor bei Neonaten nach VR-Implantation ohne Ventrikulitis im zeitlichen Verlauf. Abk.: VR = Ventrikelreservoir, SD = Standardabweichung.

Abbildung 19 zeigt die mittlere Laktatkonzentration (mg/dl) (± 1 SD) im Liquor im zeitlichen Verlauf. Am Operationstag (Tag 0) beträgt die Laktatkonzentration im Mittel 37,4 mg/dl (SD $\pm 17,6$) und steigt bis zum 3. postoperativen Tag auf maximal 43,9 mg/dl (SD $\pm 24,1$) an. Es deutet sich in der gesamten Betrachtung ein leichtes Absinken der Laktatkonzentration im zeitlichen Verlauf an. Erneute Spitzen der Laktatkonzentration verzeichnen sich jeweils am 12. postoperativen Tag (44,5 mg/dl, SD $\pm 20,7$), am 15. postoperativen Tag (45,1 mg/dl, SD $\pm 13,6$) sowie am 39. (43,3 mg/dl) und 43. postoperativen Tag (41,4 mg/dl). Unter Auslassung dieser einzelnen erhöhten Messwerte, schwankt die Laktatkonzentration zwischen dem 6. und 16. postoperativen Tag zwischen 30–35 mg/dl und im zweiten Drittel des Beobachtungszeitraumes liegen 58,1 % (n = 18) der Messwerte < 30 mg/dl. Die minimale Laktatkonzentration wird am 49. postoperativen Tag mit 16,2 mg/dl erreicht.

Abbildung 20: Laktat-Glukose-Quotient im Liquor bei Neonaten nach VR-Implantation.



Anmerkung. Darstellung der Mittelwerte (Fehlerbalken ± 1 SD) des LGQ im Liquor bei Neonaten nach VR-Implantation ohne Ventrikulitis im zeitlichen Verlauf. Abk.: LGQ = Laktat-Glukose-Quotient, VR = Ventrikelreservoir, SD = Standardabweichung.

Abbildung 20 zeigt den mittleren Laktat-Glukose-Quotienten (± 1 SD) im Liquor im zeitlichen Verlauf. Am Tag der VR-Implantation beträgt der LGQ-Quotient 1,35 (SD $\pm 0,87$) und am 50. postoperativen Tag 0,83 (SD $\pm 0,39$). Der maximale LGQ beträgt 2,1 (SD $\pm 0,14$) am 4. postoperativen Tag. Der Minimalwert wird mit 0,49 am 49. postoperativen Tag erreicht. In Zusammenschau der Messwerte sinkt der LGQ im zeitlichen Verlauf, ist jedoch geringen Schwankungen unterlegen. Es zeigen sich erhöhte Werte unmittelbar postoperativ, bis zum Erreichen des Maximums am 4. Tag (2,1, SD $\pm 0,14$) und einzelne Erhöhungen am 12. Tag (1,83, SD $\pm 1,27$), 16. Tag (1,7, SD $\pm 1,56$) und ferner am 30. (1,5, SD $\pm 0,79$) und 39. Tag (1,4). Bis auf die einzelnen Erhöhungen zeigt sich in den meisten Fällen im zweiten Drittel des Beobachtungszeitraumes ein LGQ < 1 .

Aufgrund der kleinen Fallzahl ($n = 23$) wurde eine reine Deskription der Liquorparameter im zeitlichen Verlauf nach VR-Implantation vorgenommen. Zusammenfassend kam es zu einem leichten Absinken der Zellzahl und der Laktatkonzentration. Darüber hinaus kam es zu einem geringen Anstieg der Glukosekonzentration. Entsprechend der Entwicklung der Laktat- und Glukosekonzentration fiel der Laktat-Glukose-Quotient im

Beobachtungszeitraum auf ein niedrigeres Niveau ab. Die Proteinkonzentration schwankte im Verlauf stark. Eine rückläufige Tendenz konnte nicht beschrieben werden.

4.6.2 Vergleich der Liquorparameter (\pm Ventrikulitis)

Es erlitten insgesamt 7 Neonaten (21 %) eine VR-Ventrikulitis (siehe Tabelle 11). Exemplarisch wurden zusätzlich zu den in Kapitel 4.6.1 erläuterten Abbildungen (siehe Abbildung 16–20) die Liquorparameterverläufe von 3 Frühgeborenen mit VR-Ventrikulitis beigefügt. Für die verbleibenden 4 Fälle existierten nicht ausreichend viele Werte für eine graphische Darstellung. Der graphische Verlauf eines Frühgeborenen (Neo-ID 11) wird an dieser Stelle demonstriert. Die Abbildungen der beiden Fälle Neo-ID 10 und 21 finden sich im Anhang (siehe Anhang 12.4.3). Der jeweilige Liquorparameter bei den VR-Ventrikulitis-Fällen ist auf der y-Achse in absoluten Zahlen angegeben. Endpunkt der VR-Punktionen stellt hier die infektionsbedingte Explantation des Liquordrainagesystems dar. Die Verlaufparameter der Neonaten mit Infektion zeigten einen Anstieg der Proteinkonzentration und Zellzahl nebst Laktaterhöhung und Absinken der Glukosekonzentration. Der Laktat-Glukose-Quotient erhöhte sich ebenfalls im Rahmen einer Ventrikulitis. Eine divergierende Liquorzusammensetzung vor dem Tag der Diagnosestellung einer Ventrikulitis konnte, in Relation zu dem vorherigen Verlauf betrachtet, nicht beobachtet werden.

Tabelle 11: Übersicht der Neonaten mit VR-Ventrikulitis.

Neo-ID	10	11	14	17	19	21	31
Geschlecht	m	w	m	m	m	m	m
SSW	25	27	28	25	24	32	24
GG [g]	780	1040	1240	730	630	1170	600
Alter VR-OP [d]	29	26	18	29	19	29	36
Gewicht VR-OP [g]	1120	1200	1300	1020	800	2200	x
Diagnose Ventrikulitis [d]	33	42	34	12	9	74	19
Keim							
Liquorkultur	KNS	KNS		KNS	E. coli	KNS	KNS
Blutkultur			MRSA	KNS	E. coli		
intraop. Abstrich			MRSA				

Abk.: SSW =Schwangerschaftswoche, GG = Geburtsgewicht, g = Gramm, VR = Ventrikelreservoir, d = Tage, m = männlich, w = weiblich, KNS = Koagulase-negative Staphylokokken, MRSA = Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus, E.coli = Escherichia coli.

4.6.2.1 Verlauf Neo-ID 10

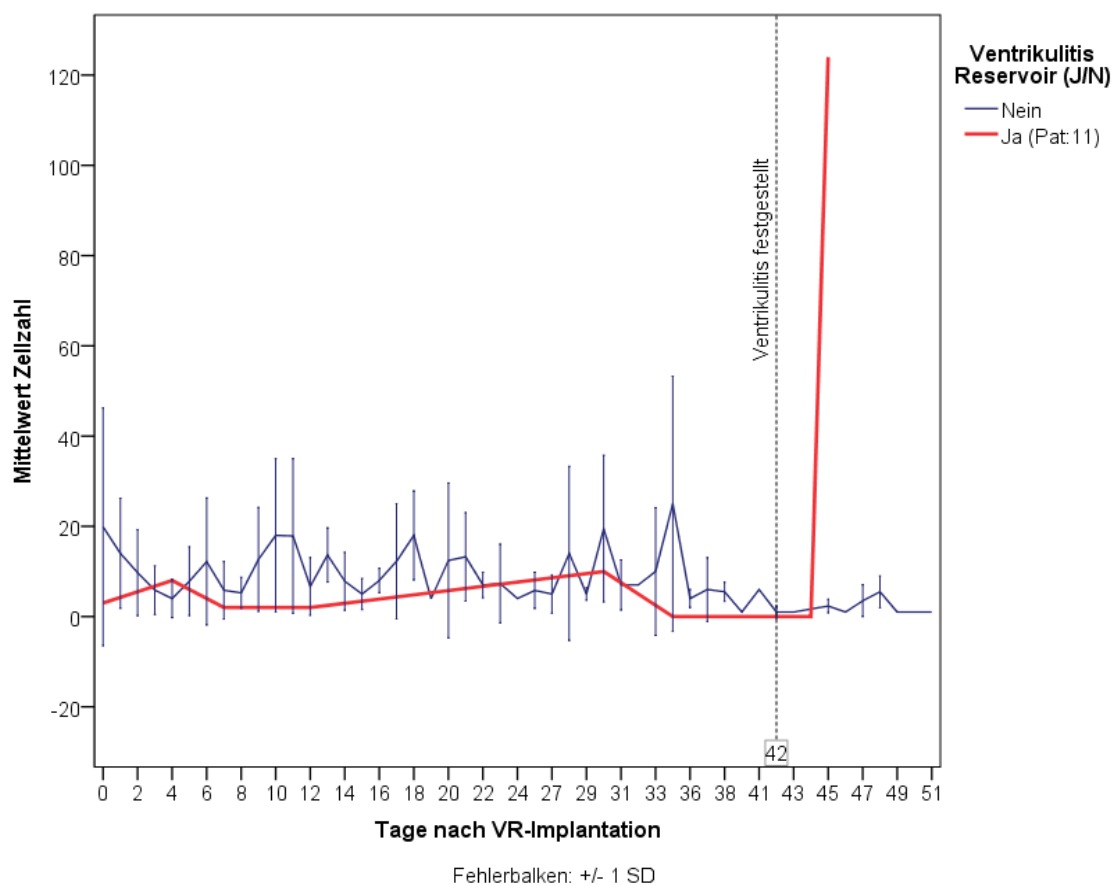
Die Betrachtung der Mittelwerte der infektionsfreien Subgruppe ergibt am Tag der diagnostizierten Ventrikulitis (Tag 33) eine Zellzahl von 10/ μ l (SD \pm 14,1), ein Liquor-Protein von 1541,6 mg/l (SD \pm 1232,6). Die Glukosekonzentration liegt bei 41,5 mg/dl (SD \pm 7,8) und die Laktatkonzentration bei 32,9 mg/dl (SD \pm 7,0), entsprechend ergibt der LGQ einen Wert von 0,95 (SD \pm 0,21). Der Neonat mit VR-Ventrikulitis am 33. postoperativen Tag (siehe Anhang 12.4.3) weist eine Zellzahl von 100/ μ l, eine Proteinkonzentration von 3300 mg/l, eine Glukosekonzentration von 1 mg/dl und eine

Laktatkonzentration von 75,8 mg/dl auf. Entsprechend beträgt der LGQ 75,8. Es existieren keine Messparameter unmittelbar vor der Diagnosestellung der Ventrikulitis, sodass keine Beurteilungen einer etwaig veränderten Liquorzusammensetzung beschrieben werden.

4.6.2.2 Verlauf Neo-ID 11

Die Betrachtung der Mittelwerte der infektionsfreien Subgruppe ergibt am Tag der diagnostizierten Ventrikulitis (Tag 42) eine Zellzahl von 1/ μ l (SD \pm 1,4), eine Proteinkonzentration von 1579,0 mg/l (SD \pm 142,8). Die Glukosekonzentration liegt bei 31,5 mg/dl (SD \pm 2,1) und die Laktatkonzentration bei 20,4 mg/dl (SD \pm 9,4). Entsprechend ergibt der LGQ einen Wert von 0,66 (SD \pm 0,34).

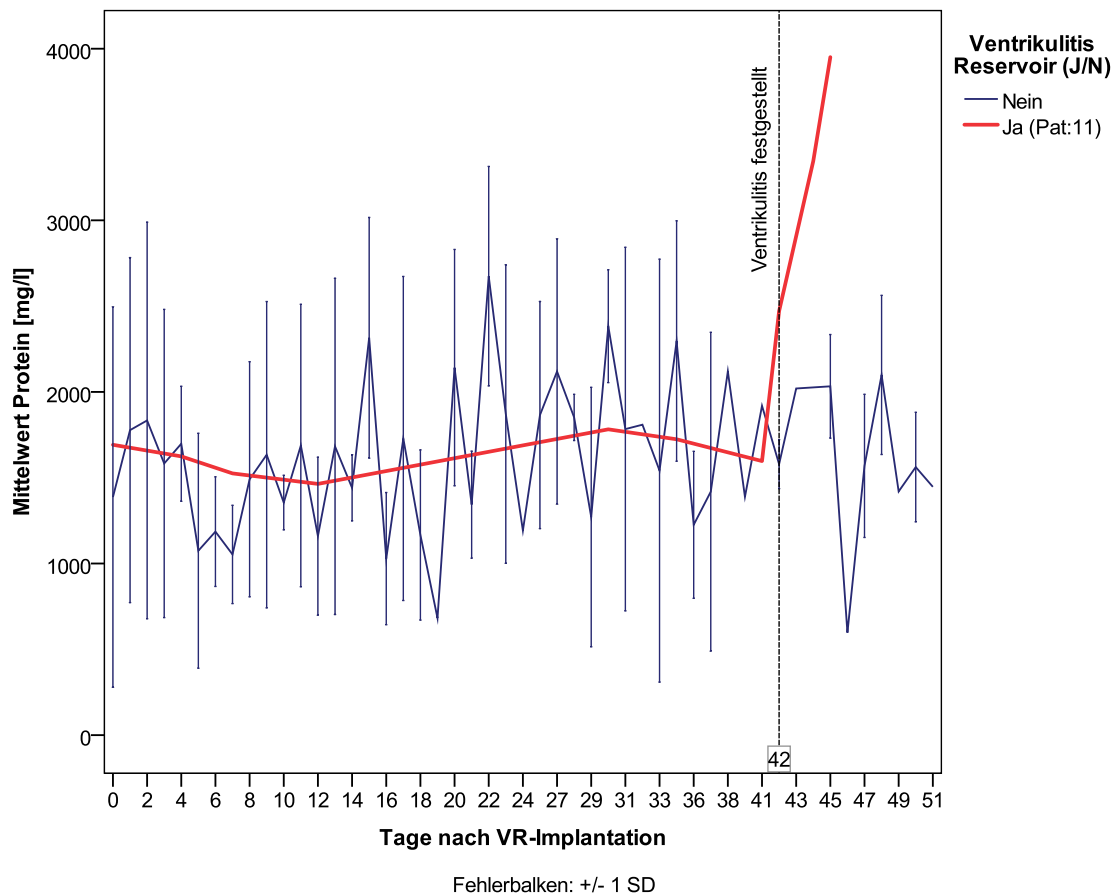
Abbildung 21: Zellzahl im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 11).



Anmerkung: Die Abbildung zeigt die absolute Zellzahl im Liquor (x/ μ l) bei Neo-ID 11 mit VR-Ventrikulitis im Vergleich zu den Mittelwerten (Fehlerbalken \pm 1 SD) der Zellzahl im Liquor bei 23 Neonaten nach VR-Implantation ohne Ventrikulitis im zeitlichen Verlauf. Abk.: VR = Ventrikelreservoir, SD = Standardabweichung.

Der Neonat mit VR-Ventrikulitis am 42. postoperativen Tag weist initial eine Zellzahl von 0/ μ l auf, jedoch kommt es am 45. postoperativen Tag zu einem Anstieg auf maximal 124 Zellen/ μ l (siehe Abbildung 21).

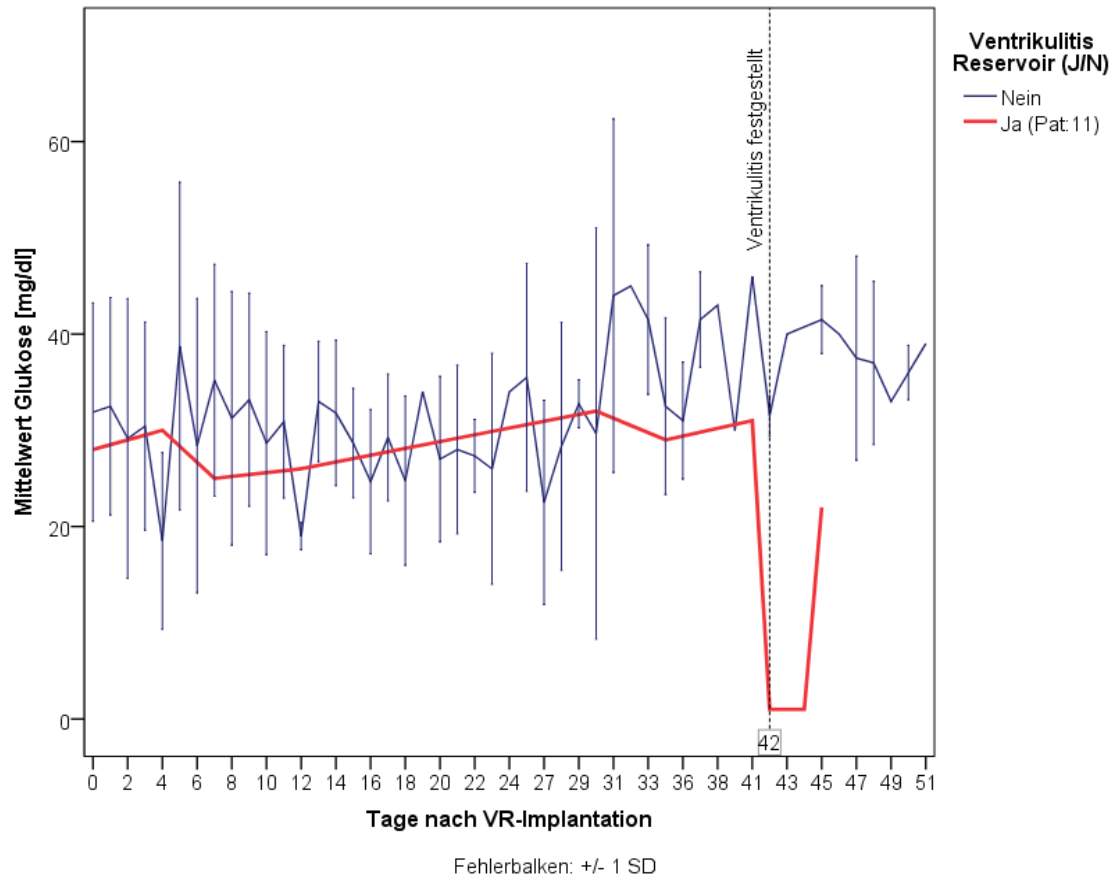
Abbildung 22: Proteinkonzentration im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 11).



Anmerkung: Die Abbildung zeigt die absolute Proteinkonzentration im Liquor (mg/l) bei Neo-ID 11 mit VR-Ventrikulitis im Vergleich zu den Mittelwerten (Fehlerbalken ± 1 SD) der Proteinkonzentration im Liquor bei 23 Neonaten nach VR-Implantation ohne Ventrikulitis im zeitlichen Verlauf. Abk.: VR = Ventrikelreservoir, SD = Standardabweichung.

Die Proteinkonzentration ist am Tag der Diagnosestellung der Infektion auf 2470 mg/l erhöht und steigt innerhalb von 8 Tagen auf maximal 4169 mg/l an (siehe Abbildung 22).

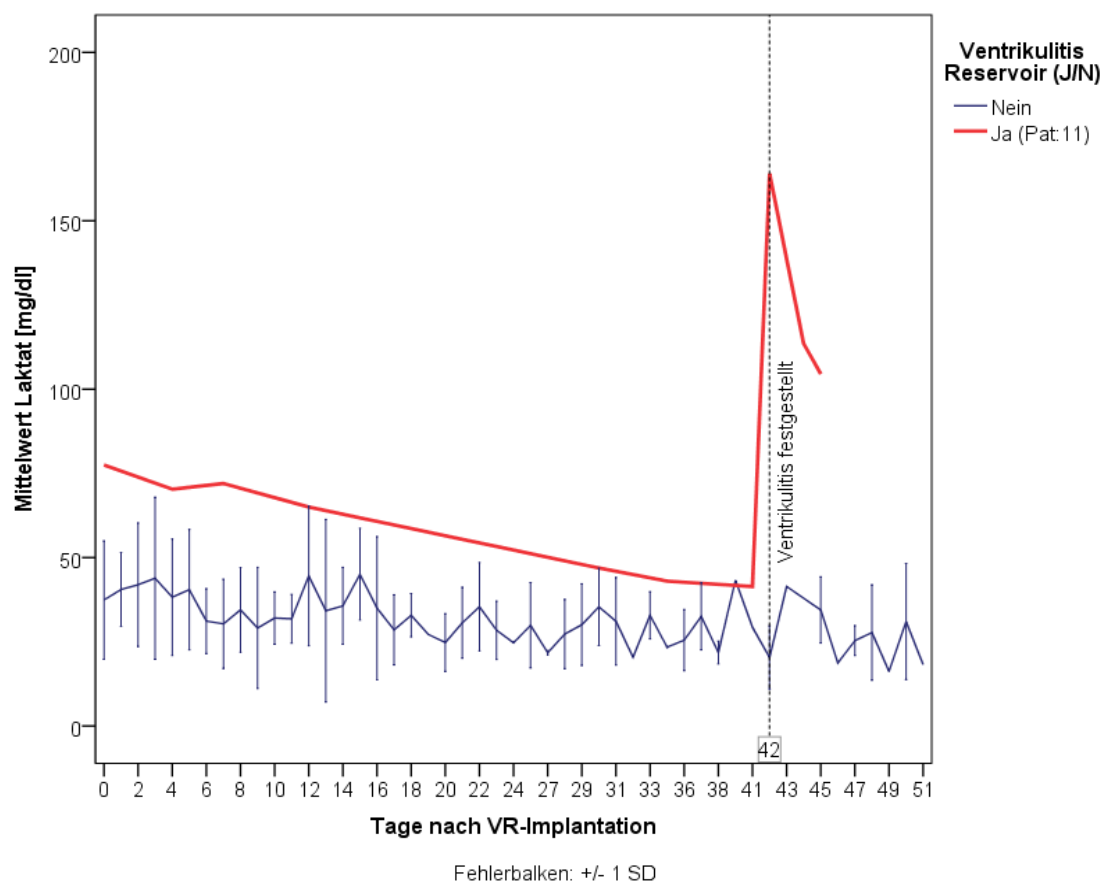
Abbildung 23: Glukosekonzentration im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 11).



Anmerkung: Die Abbildung zeigt die absolute Glukosekonzentration im Liquor (mg/dl) bei Neo-ID 11 mit VR-Ventrikulitis im Vergleich zu den Mittelwerten (Fehlerbalken ± 1 SD) der Glukosekonzentration im Liquor bei 23 Neonaten nach VR-Implantation ohne Ventrikulitis im zeitlichen Verlauf. Abk.: VR = Ventrikelreservoir, SD = Standardabweichung.

Die Glukosekonzentration liegt an Tag 42 bei 1 mg/dl. In dem vorangegangenen Beobachtungszeitraum bewegt sie sich zwischen 25–32 mg/dl. Unmittelbar vor der Infektion kommt es zu keinem Absinken der Liquorglukose. Drei Tage nach der Ventrikulitis steigt die Glukosekonzentration erneut auf 22 mg/dl an (siehe Abbildung 23).

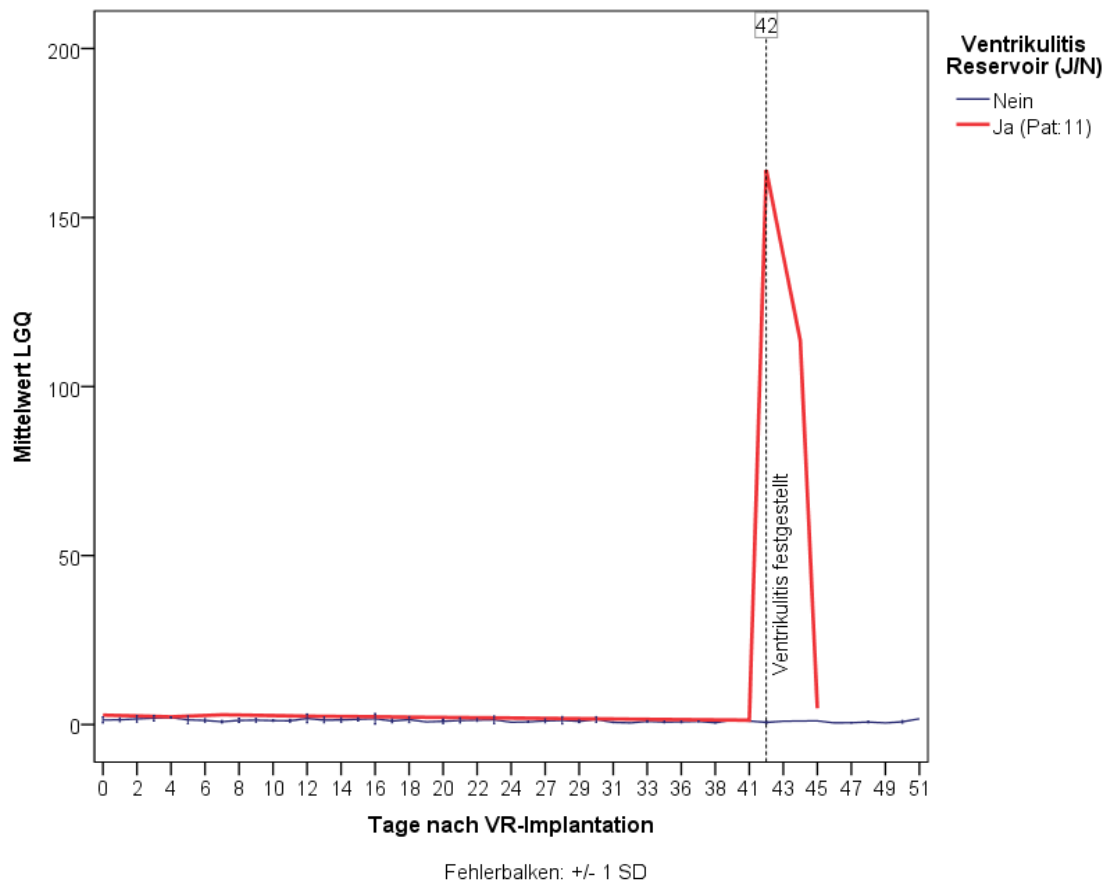
Abbildung 24: Laktatkonzentration im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 11).



Anmerkung: Die Abbildung zeigt das absolute Laktatkonzentration im Liquor (mg/dl) bei Neo-ID 11 mit VR-Ventrikulitis im Vergleich zu den Mittelwerten (Fehlerbalken ± 1 SD) der Laktatkonzentration im Liquor bei 23 Neonaten nach VR-Implantation ohne Ventrikulitis im zeitlichen Verlauf. Abk.: VR = Ventrikelreservoir, SD = Standardabweichung.

Abbildung 24 und 25 zeigen den Verlauf der Laktatkonzentration und des Laktat-Glukose-Quotienten. Bei Diagnosestellung der Ventrikulitis an Tag 42 liegt die Laktatkonzentration bei 164 mg/dl. Entsprechend verhält sich der LGQ mit einem Anstieg auf 164 (vgl. Graphik 18–19). Eine Veränderung der Liquorzusammensetzung vor der Infektion zeigt sich nicht. Die Laktatkonzentration liegt unmittelbar postoperativ erhöht vor (maximal 77 mg/dl) und fällt im weiteren Verlauf auf 40–50 mg/dl ab. Entsprechend errechnet sich im ersten Drittel des Beobachtungszeitraumes ein LGQ > 2 . Im weiteren Verlauf beläuft er sich auf 1,3–1,5. Am 45. postoperativen Tag zeigt sich ein langsames Absinken der Laktatkonzentration auf 104,5 mg/dl, entsprechend einem LGQ von 4,8.

Abbildung 25: Laktat-Glukose-Quotient im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 11).



Anmerkung: Die Abbildung zeigt den absolute LGQ im Liquor bei Neo-ID 11 mit VR-Ventrikulitis im Vergleich zu den Mittelwerten (Fehlerbalken ± 1 SD) des LGQ im Liquor bei 23 Neonaten nach VR-Implantation ohne Ventrikulitis im zeitlichen Verlauf. Abk.: LGQ = Laktat-Glukose-Quotient, VR = Ventrikelreservoir, SD = Standardabweichung.

4.6.2.3 Verlauf Neo-ID 21

Die Ventrikulitis wurde am 74. postoperativen Tag diagnostiziert. Für diesen Tag lagen zum Vergleich keine Liquorwerte der infektionsfreien Subgruppe vor. Messwerte wenige Tage vor der Infektion waren ebenfalls nicht vorliegend. Die Betrachtung der Mittelwerte am Ende des Beobachtungszeitraumes (50. postoperativer Tag) der infektionsfreien VR-Gruppe ergibt eine Zellzahl von 1 Zelle/ μ l (SD ± 0), eine Proteinkonzentration von 1562,0 mg/l (SD $\pm 319,6$). Die Glukosekonzentration liegt bei 36 mg/dl (SD $\pm 2,8$) und die Laktatkonzentration bei 31,0 mg/dl (SD $\pm 17,3$), entsprechend ergibt der LGQ einen Wert von 0,83 (SD $\pm 0,39$). Der Neonat mit VR-Ventrikulitis am 74. postoperativen Tag weist eine Zellzahl von 533/ μ l auf, die Proteinkonzentration beträgt 2460 mg/l, Glukosekonzentration 23 mg/dl und Laktatkonzentration 55,8 mg/dl, sowie ein LGQ von 2,4 (siehe Anhang 12.4.3).

4.6.3 Zwillingsmatch zum Vergleich der Liquorparameter (\pm Ventrikulitis)

Um die Veränderung der Liquorzusammensetzung im Rahmen einer Ventrikulitis anschaulich darstellen zu können, wurden die Liquorparameter der „Zwillingspärchen“ vergleichend betrachtet. Es konnten zwei „Zwillingspärchen“ gebildet werden, die sowohl die Kriterien (vgl. Kapitel 3.2) erfüllten und bei denen ausreichend viele Liquorparameter dokumentiert worden waren (vgl. Tabelle 12).

Tabelle 12: Eigenschaften der Zwillingspärchen (\pm Ventrikulitis).

Neo-ID/Zwillingsmatch	10	Match (10)	11	Match (11)
Geschlecht	m	m	w	w
SSW	25	25	27	27
GG [g]	780	790	1040	990
Alter VR-OP [d]	29	33	26	26
Gewicht VR-OP [g]	1120	840	1200	1195
PDA (J/N)	N	N	N	N
GMH-IVH Grad	4	3	4	3

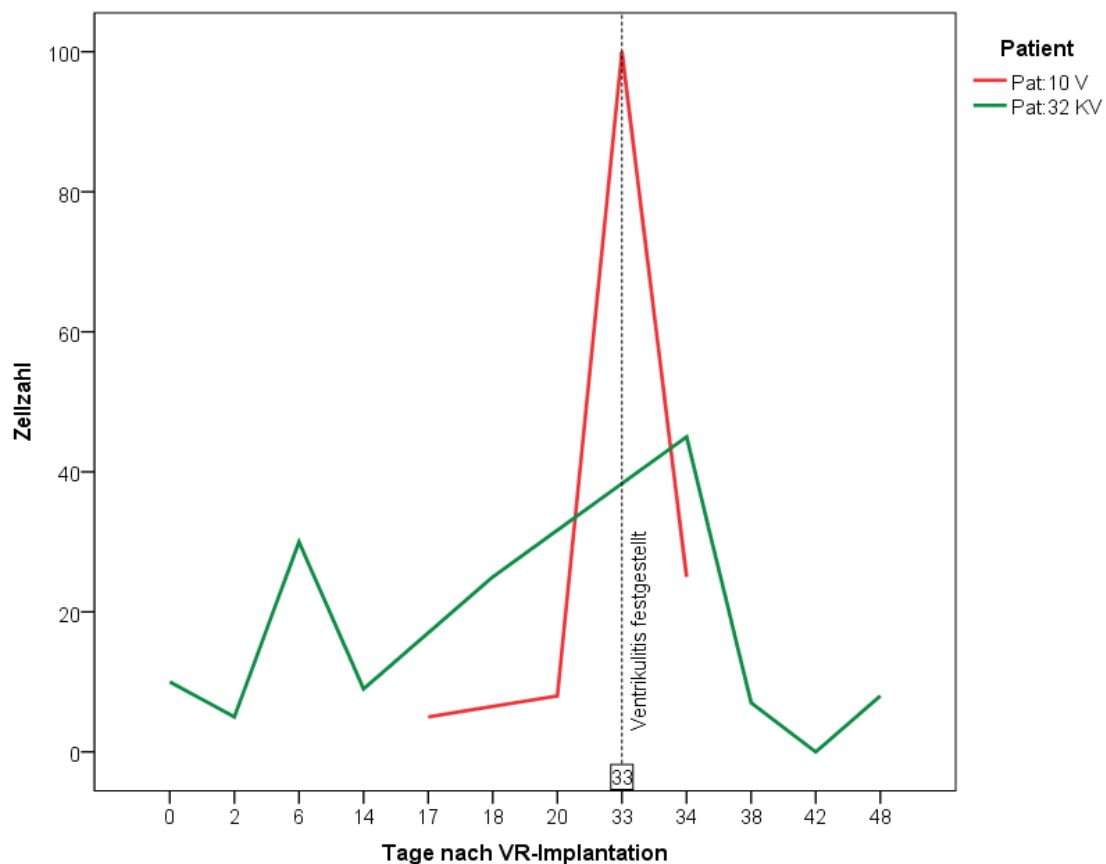
Abk.: SSW = Schwangerschaftswoche, GG = Geburtsgewicht, g = Gramm, d = Tag, J/N = Ja/Nein, VR = Ventrikelreservoir, PDA = Persistierender Ductus arteriosus Botalli, GMH-IVH = Germinalmatrix- und intraventrikuläre Hämorrhagie.

Es wurden pro Zwillingspärchen 5 Abbildungen erstellt, die jeweils einen Liquorparameter im zeitlichen Verlauf graphisch visualisieren. Das Individuum mit VR-Ventrikulitis (V = Ventrikulitis) ist an der roten, der Neonat ohne Ventrikulitis (KV = keine Ventrikulitis) anhand der grünen Verlaufskurve erkennbar. Auf der x-Achse ist Tag 0 als Operationstag (VR-Implantation) definiert. Der Endpunkt ergibt sich entweder aus der VR-Explantation (ungeplant) oder der sekundären VP-Shuntanlage (geplant). Der Tag der Diagnosestellung einer Ventrikulitis wurde mittels der eingerahmten Zahl (x Tage postoperativ) hervorgehoben. Auf der y-Achse wurden die einzelnen Liquorparameter in absoluten Zahlen aufgetragen.

4.6.3.1 Zwillingsmatch Neo-ID 10

Die Zellzahl des Frühgeborenen ohne Ventrikulitis unterliegt im zeitlichen Verlauf Schwankungen (Spannweite 0–46 Zellen/ μ l). Am 6. und 34. postoperativen Tag zeigen sich Spitzen mit 30, respektive 45 Zellen/ μ l. Für die Zellzahl des Individuums mit VR-Ventrikulitis liegt der erste Wert 17 Tage postoperativ mit 5 Zellen/ μ l vor. Die Diagnosestellung einer Ventrikulitis erfolgte nach 33 Tagen. Hier zeigt sich die Zellzahl deutlich erhöht mit 100 Zellen/ μ l. Vergleicht man jeweils die Zellzahl am 33. und 34. postoperativen Tag, zeigt sich eine Differenz von 55 Zellen/ μ l. Nach der Infektion kommt es rasch zu einem erneuten Absinken der Zellzahl auf 25 Zellen/ μ l (siehe Abbildung 26).

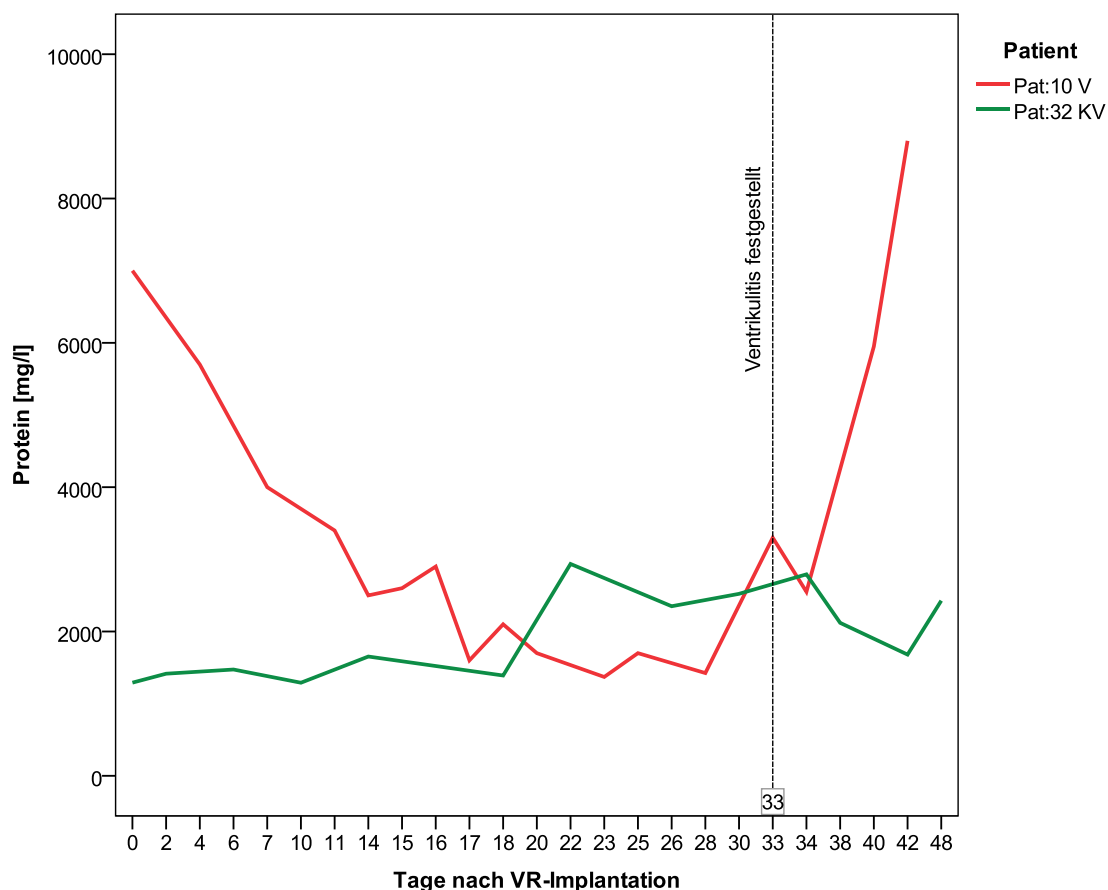
Abbildung 26: Zellzahl im Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 10).



Anmerkung. Verlauf der Zellzahl/ μ l im Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 10). Pat 32 KV = keine Ventrikulitis (grün), Pat 10 V = Ventrikulitis (rot), Zahl in Kästchen = Diagnosestellung Ventrikulitis. Abk.: VR = Ventrikelreservoir.

Die Proteinkonzentration im Liquor beläuft sich bei dem Frühgeborenen ohne Infektion zwischen 1290–2936 mg/l im postoperativen Verlauf. Zwischen dem 22. und 38. postoperativen Tag verzeichnet sich ein leichter Anstieg dieses Liquorparameters über 2000 mg/l. Der Neonat mit VR-Ventrikulitis zeigt einen U-förmigen Verlauf der Proteinkonzentration im Liquor. Unmittelbar postoperativ liegt eine hohe Proteinkonzentration vor (maximal 7000 mg/l), es kommt zu einem raschen Absinken auf minimal etwa 1370 mg/l nach 23 Tagen. Bei Diagnosestellung der Ventrikulitis zeigt sich eine Verdoppelung des Wertes auf 3300 mg/l und erreicht an Tag 42 maximal 8800 mg/l. Bei dem Zwillingssmatch liegt im Vergleich zum Diagnosezeitpunkt die Proteinkonzentration an Tag 34 bei 2792 mg/l, dies entspricht einer Differenz von 508 mg/l (siehe Abbildung 27).

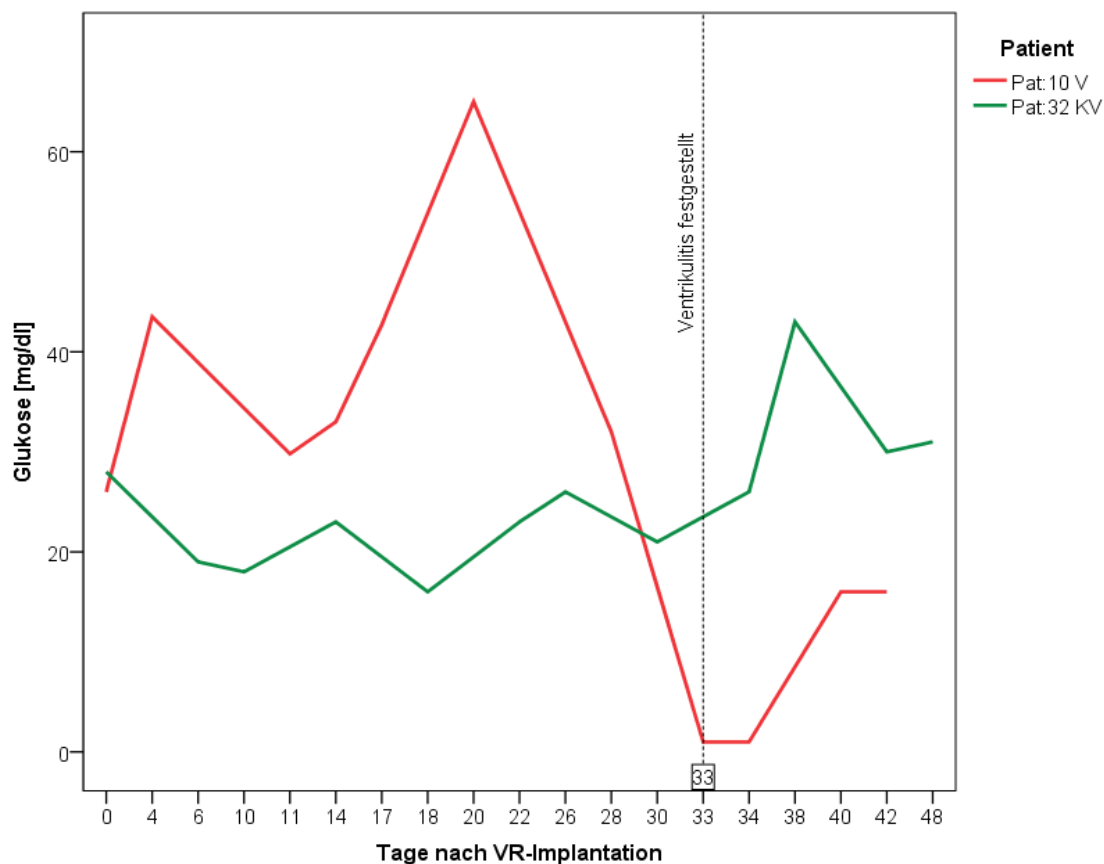
Abbildung 27: Proteinkonzentration im Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingssmatch Neo-ID 10).



Anmerkung. Verlauf Proteinkonzentration (mg/l) Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingssmatch Neo-ID 10). Pat 32 KV = keine Ventrikulitis (grün), Pat 10 V = Ventrikulitis (rot), Zahl in Kästchen = Diagnosestellung Ventrikulitis. Abk.: VR = Ventrikelreservoir.

Die Glukosekonzentration im Liquor liegt bei dem Frühgeborenen ohne VR-Ventrikulitis bei 18–43 mg/dl und steigt gegen Ende des Beobachtungszeitraumes allmählich an. Ab dem 20. postoperativen Tag zeigt sich kein Wert < 20 mg/dl. Der Neonat mit Infektion weist primär eine höhere Glukosekonzentration auf (> 20 mg/dl), welcher stärkeren Schwankungen ausgesetzt ist. Das Maximum wird am 20. postoperativen Tag mit 65 mg/dl erreicht. Am 33. postoperativen Tag wird die Ventrikulitis diagnostiziert, an diesem Tag zeigt sich im Liquor ein Abfall der Glukosekonzentration auf 1 mg/dl. Dies entspricht einer Differenz von 25 mg/dl zum Zwillingsmatch (Glukosekonzentration 26 mg/dl am 34. postoperativen Tag). Ab Tag 40 verzeichnet sich ein erneuter Anstieg auf 16 mg/dl (siehe Abbildung 28).

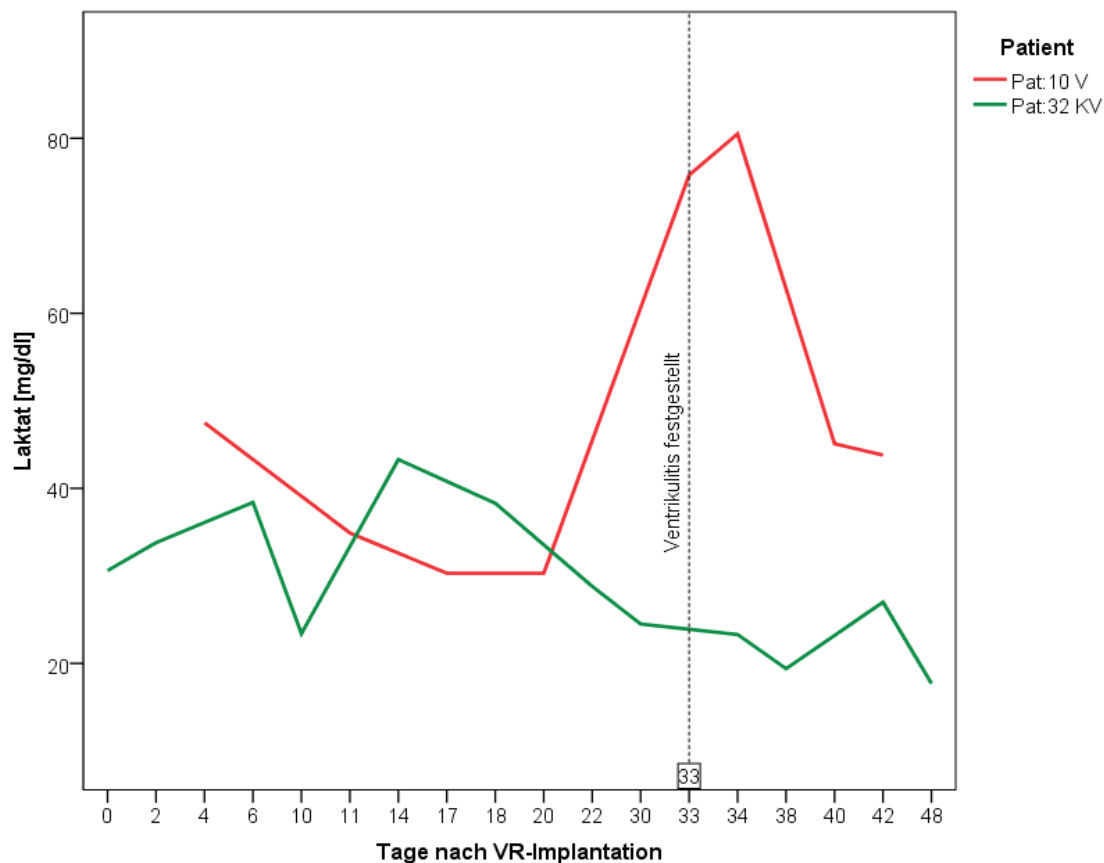
Abbildung 28: Glukosekonzentration im Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 10).



Anmerkung. Verlauf Glukosekonzentration (mg/dl) Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 10). Pat 32 KV = keine Ventrikulitis (grün), Pat 10 V = Ventrikulitis (rot), Zahl in Kästchen = Diagnosestellung Ventrikulitis. Abk.: VR = Ventrikelreservoir.

Die Laktatkonzentration im Liquor bewegt sich bei dem Frühgeborenen ohne Ventrikulitis zwischen 17,7–43,3 mg/dl. Bis zum 18. postoperativen Tag liegt die Laktatkonzentration > 30 mg/dl, mit einem Maximum von 43,3 mg/dl am 14. Tag. Ab Tag 22 sinkt das Niveau auf < 30 mg/dl. An Tag 34 beträgt die Laktatkonzentration 23,3 mg/dl. Bei dem Neonat mit VR-Ventrikulitis zeigt sich zu Beginn des Beobachtungszeitraumes ein höheres Niveau, beginnend mit 47,5 mg/dl, und sinkt auf 30,3 mg/dl an Tag 20 ab. Am 33. und 34. postoperativen Tag steigt die Laktatkonzentration auf 75,8, respektive 80,5 mg/dl. Dies entspricht im Vergleich zum Zwillingsmatch einer Differenz von 57,2 mg/dl (siehe Abbildung 28).

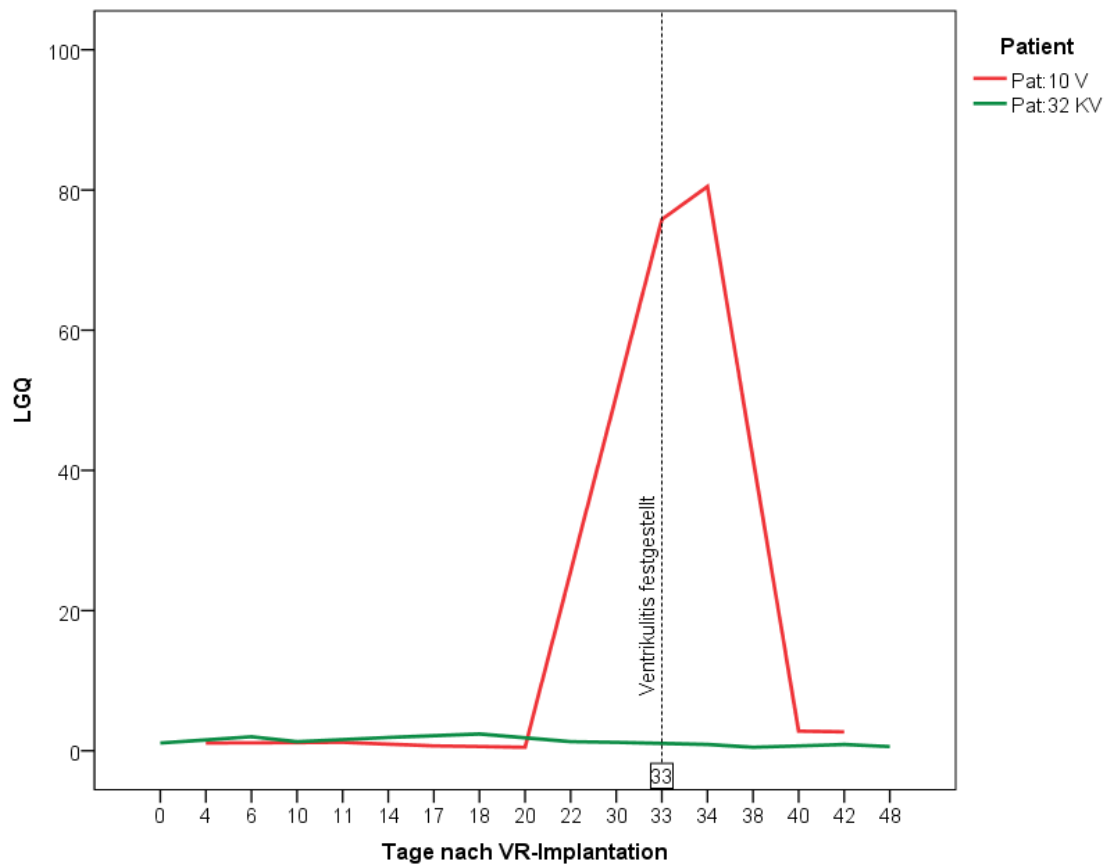
Abbildung 29: Laktatkonzentration im Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 10).



Anmerkung. Verlauf Laktatkonzentration (mg/dl) Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 10). Pat 32 KV = keine Ventrikulitis (grün), Pat 10 V = Ventrikulitis (rot), Zahl in Kästchen = Diagnosestellung Ventrikulitis. Abk.: VR = Ventrikelreservoir.

Der Laktat-Glukose-Quotient im Liquor liegt bei dem Neonat ohne VR-Infektion zwischen 0,5–2,4. In der ersten Hälfte des Beobachtungszeitraumes zeigen sich einzelne Werte ≥ 2 , ab Tag 34 gibt es keinen Wert > 1 . Hingegen zeigt sich zum Zeitpunkt der Ventrikulititsdiagnose an Tag 33 bei dem Neonat ein starker Anstieg auf 75,8, kommend von einem Basallevel zwischen 0,5–1,1. Das Maximum wird an Tag 34 mit 80,5 erreicht und zeigt an Tag 40 einen Wert von 2,8. (siehe Abbildung 30).

Abbildung 30: Laktat-Glukose-Quotient im Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 10).

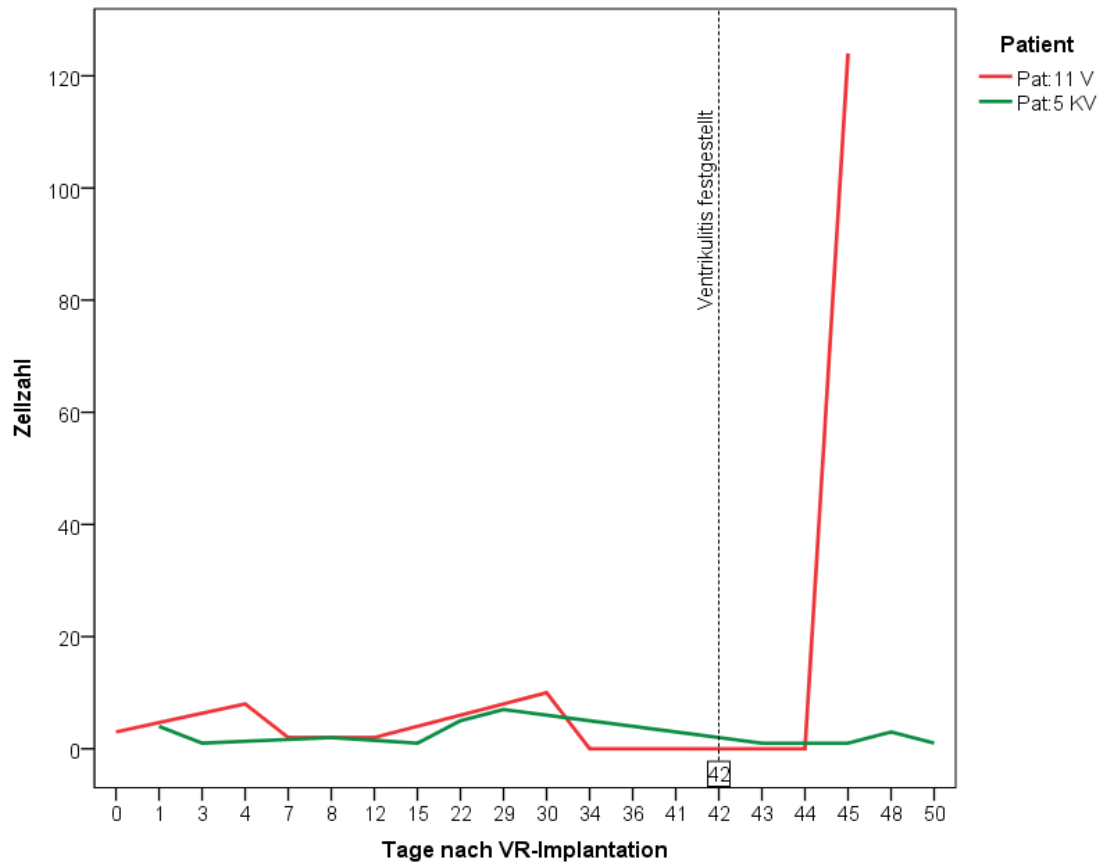


Anmerkung. Verlauf LGQ Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 10). Pat 32 KV = keine Ventrikulitis (grün), Pat 10 V = Ventrikulitis (rot), Zahl in Kästchen = Diagnosestellung Ventrikulitis. Abk.: LGQ = Laktat-Glukose-Quotient, VR = Ventrikelreservoir.

4.6.3.2 Zwillingsmatch Neo-ID 11

Die Zellzahl/ μl bei dem gesunden Neonat ist im gesamten Beobachtungszeitraum niedrig zwischen 1–7 Zellen/ μl . An Tag 43 zeigt sich 1 Zelle/ μl Liquor. Bei dem Frühgeborenen mit Ventrikulitis besteht ebenfalls eine niedrige Zellzahl zwischen 0–10 Zellen/ μl und steigt leicht verzögert an Tag 45 auf 124 Zellen/ μl an. Dies entspricht im Vergleich zum Zwilling einer Differenz von 123 Zellen/ μl (siehe Abbildung 31).

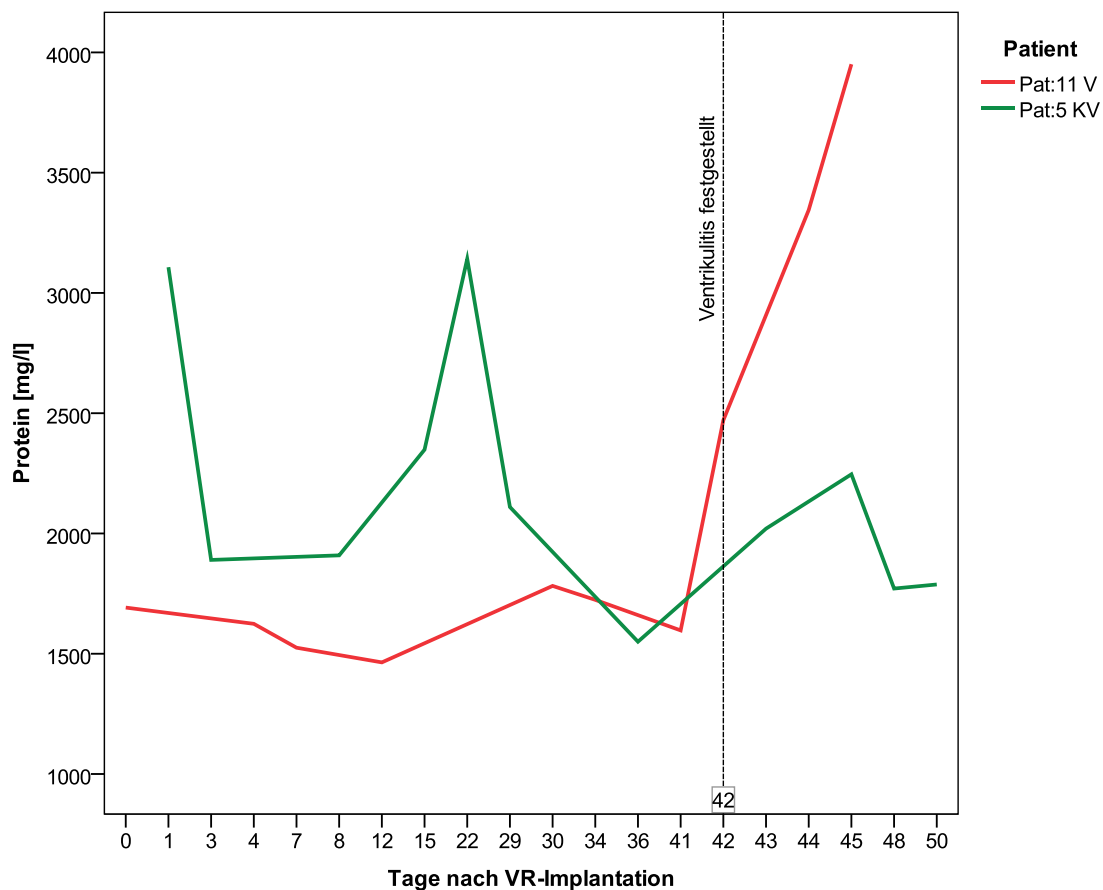
Abbildung 31: Zellzahl im Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 11).



Anmerkung. Verlauf Zellzahl/ μl im Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 11). Pat 5 KV = keine Ventrikulitis (grün), Pat 11 V = Ventrikulitis (rot), Zahl in Kästchen = Diagnosestellung Ventrikulitis. Abk.: VR = Ventrikelreservoir.

Die Proteinkonzentration im Liquor des gesunden Zwillings zeigt einzelne Ausreißer mit Maximalwerten von 3107 mg/dl, beziehungsweise 3141,6 mg/dl am 1. und 22. postoperativen Tag. Die restlichen Messwerte belaufen sich zwischen minimal 1550 mg/dl und 238,4 mg/dl. An Tag 43 beträgt die Proteinkonzentration 2020 mg/dl. Der Verlauf des Ventrikulitis-Falles ist im zeitlichen Verlauf kaum Schwankungen ausgesetzt (1464–1782 mg/dl). Am Tag der Infektion wird ein Anstieg von 1579 mg/dl auf 2470,8 mg/l verzeichnet, entsprechend einer Differenz von 450,8 mg/l im Vergleich zum gesunden Neonat. Die Proteinkonzentration steigt bis maximal 3950,9 mg/l am 45. postoperativen Tag. Dies entspricht im Vergleich zum gesunden Neonat einer Differenz von 1704,9 mg/dl (siehe Abbildung 32).

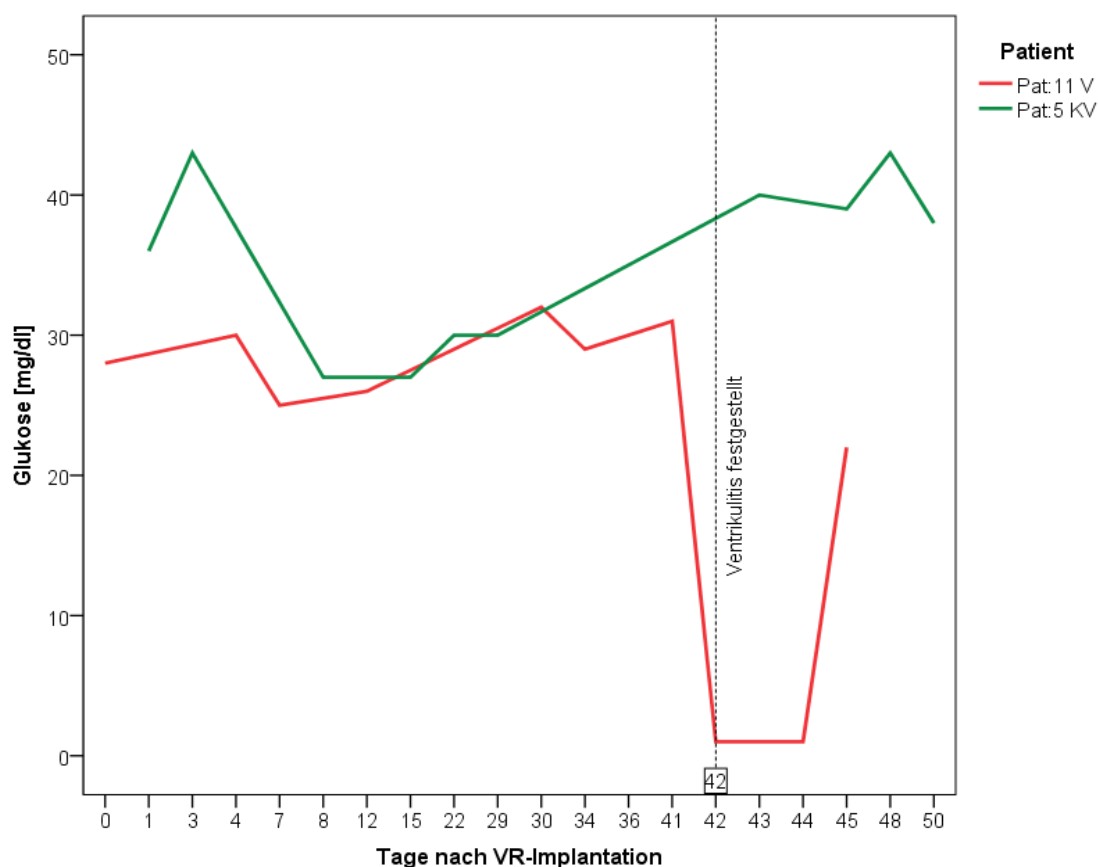
Abbildung 32: Proteinkonzentration im Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 11).



Anmerkung. Verlauf Proteinkonzentration (mg/l) im Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 11). Pat 5 KV = keine Ventrikulitis (grün), Pat 11 V = Ventrikulitis (rot), Zahl in Kästchen = Diagnosestellung Ventrikulitis. Abk.: VR = Ventrikelreservoir.

Die Glukosekonzentration liegt bei dem gesunden Match zwischen minimal 27 mg/dl und maximal 43 mg/dl und unterliegt nur geringen Schwankungen. Ab Tag 20 liegen alle Glukose-Messwerte ≥ 30 mg/dl. An Tag 43 beträgt diese 40 mg/dl. Bei dem Neonat mit Infektion befindet sich der Messparameter zwischen 25–32 mg/dl ohne wesentliche Schwankungen. Eine leicht steigende Tendenz ist zu beobachten. Am Tag der Infektion gibt es einen Abfall auf minimal 1 mg/dl (39 mg/dl Unterschied zum Match), ab Tag 45 wird ein erneuter Anstieg auf 22 mg/dl (siehe Abbildung 33) verzeichnet.

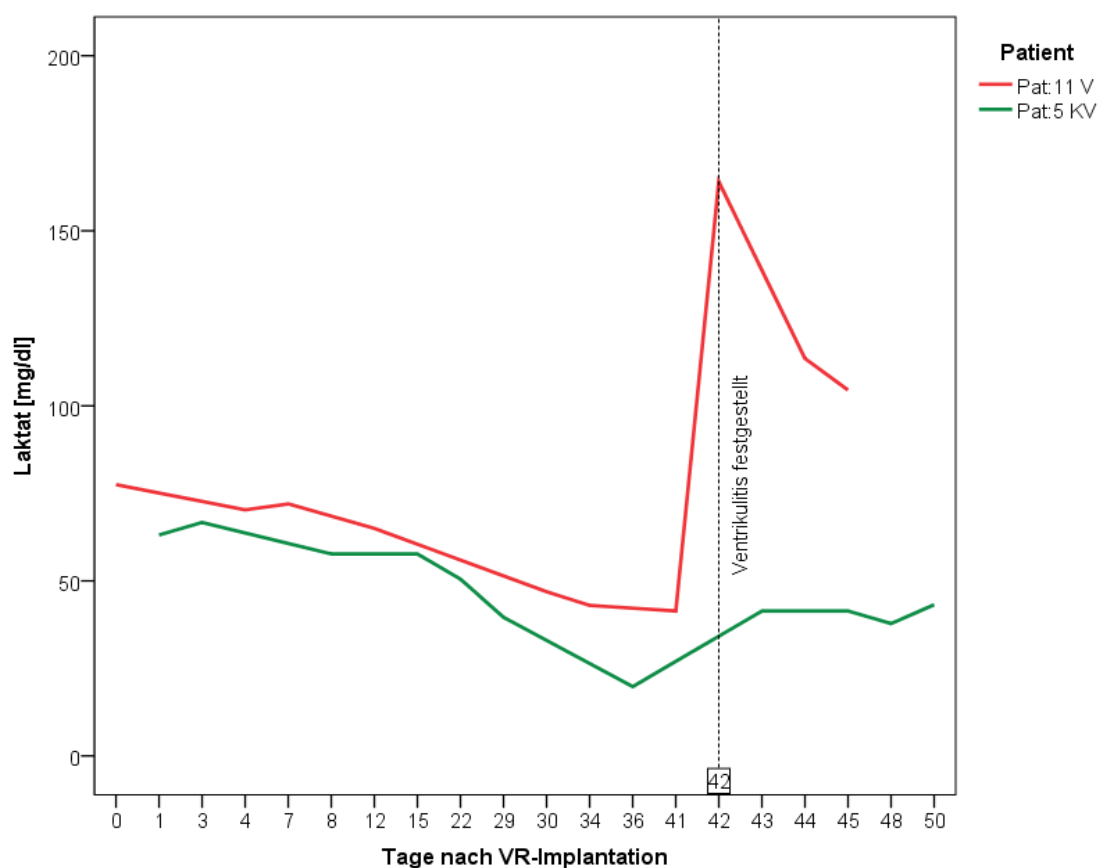
Abbildung 33: Glukosekonzentration im Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 11).



Anmerkung. Verlauf Glukosekonzentration (mg/dl) im Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 11). Pat 5 KV = keine Ventrikulitis (grün), Pat 11 V = Ventrikulitis (rot), Zahl in Kästchen = Diagnosestellung Ventrikulitis. Abk.: VR = Ventrikelreservoir.

Die Laktatkonzentration bei dem Match ist unmittelbar postoperativ auf einem erhöhten Niveau bis maximal 66,7 mg/dl (3. postoperativer Tag) und sinkt auf 37,8–41,4 mg/dl. Das Minimum wird an Tag 36 mit 19,8 mg/dl erreicht. Am 43. Tag liegt der Wert bei 41,4 mg/dl, entsprechend einer Differenz von 122,6 mg/dl im Hinblick auf den erkrankten Neonaten. Hier zeigt sich ebenfalls ein erhöhtes Ausgangsniveau der Laktatkonzentration bis maximal 77,5 mg/dl (Tag der VR-Implantation). Diese sinkt ab Tag 12 bis auf minimal 41,4 mg/dl (41. postoperativer Tag). Am Tag der Infektion ist ein Anstieg auf 164 mg/dl und ein Absinken auf 104,5 mg/dl drei Tage später zu verzeichnen (siehe Abbildung 34).

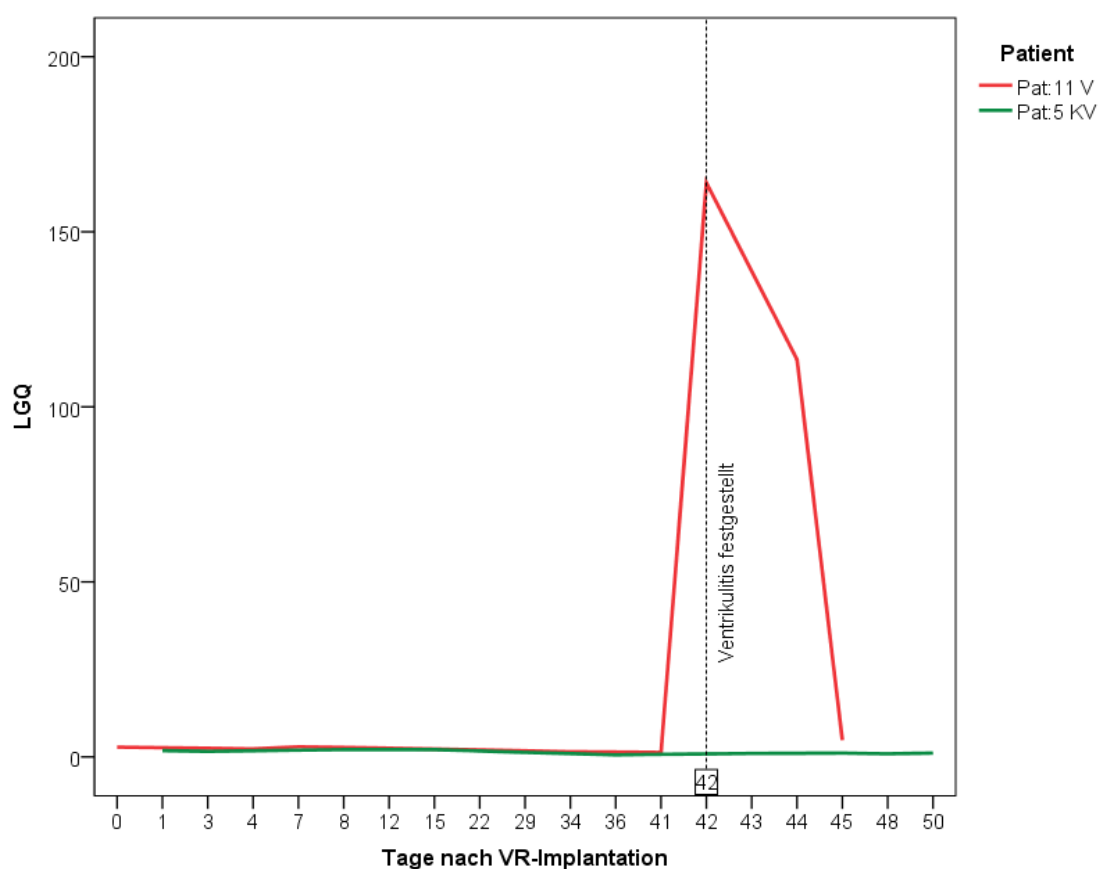
Abbildung 34: Laktatkonzentration im Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 11).



Anmerkung. Verlauf Laktatkonzentration (mg/dl) im Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 11). Pat 5 KV = keine Ventrikulitis (grün), Pat 11 V = Ventrikulitis (rot), Zahl in Kästchen = Diagnosestellung Ventrikulitis. Abk.: VR = Ventrikelreservoir.

Der LGQ des gesunden Frühgeborenen zeigt im zeitlichen Verlauf eine fallende Tendenz. Er bewegt sich zwischen 0,6–2,1. Während des letzten Drittels des Beobachtungszeitraumes beträgt der Quotient $\leq 1,1$. Die Messwerte des Neonaten mit Ventrikulitis zeigen innerhalb der ersten 12 postoperativen Tage Werte zwischen 2,3–2,8, anschließend beläuft sich der Quotient zwischen 1,3–1,5. Am Tag der Infektion war ein Anstieg auf 164 zu verzeichnen, welches dem 164-fachen des Zwillings entspricht (LGQ 1 an Tag 43), siehe Abbildung 35.

Abbildung 35: Laktat-Glukose-Quotient im Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 11).



Anmerkung. Verlauf LGQ im Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 11). Pat 5 KV = keine Ventrikulitis (grün), Pat 11 V = Ventrikulitis (rot), Zahl in Kästchen = Diagnosestellung Ventrikulitis. Abk.: LGQ = Laktat-Glukose-Quotient, VR = Ventrikelreservoir.

4.6.4 Vergleichende Beurteilung der Liquorzusammensetzung (\pm Ventrikulitis)

Die Liquorparameter der 7 Neonaten mit VR-Ventrikulitis werden in Tabelle 13 mit den Daten der Frühgeborenen ohne VR-Ventrikulitis vergleichend dargestellt. Es wurde eine erneute Unterteilung vorgenommen: Liquorwerte des zugeordneten Zwillings zum Zeitpunkt der Diagnose einer Ventrikulitis und dessen Liquorwerte während des gesamten Beobachtungszeitraumes als Mittelwert ± 1 SD. Zusätzlich wurden die Mittelwerte ± 1 SD der Neonaten ohne VR-Ventrikulitis am gleichen Tag der jeweiligen Ventrikulitisiagnose angegeben. Dies ermöglicht einen Vergleich der Veränderung der Liquorzusammensetzung im Rahmen einer Infektion.

Tabelle 13: Tabellarische Darstellung der Liquorparameter der Zwillingsspärcchen (\pm Ventrikulitis).

Neo-ID	Art der Liquorprobe	Zellzahl [x/ μ l]		Protein [mg/l]	
		absolut	MW \pm SD	absolut	MW \pm SD
10	Ventrikulitis	100		3300,0	
	Vergleichsgruppe (MW)		10 \pm 14,1		1541,6 \pm 1233
	Zwillingsmatch _a			2522,0	
	Zwillingsmatch (MW)		15,4 \pm 14,7		1949 \pm 597
11	Ventrikulitis	0		2470,8	
	Vergleichsgruppe (MW)		1 \pm 1,4		1579 \pm 142,8
	Zwillingsmatch _a	1		2020,0	
	Zwillingsmatch (MW)		2,7 \pm 2,1		2171 \pm 522
14	Ventrikulitis	103		1289,0	
	Vergleichsgruppe (MW)		25 \pm 28,3		2296,6 \pm 700,6
17	Ventrikulitis	267		1918,8	
	Vergleichsgruppe (MW)		6,7 \pm 6,4		1159,9 \pm 460,6
19	Ventrikulitis	600		4160,7	
	Vergleichsgruppe (MW)		12,7 \pm 11,6		1633,8 \pm 892,9
	Zwillingsmatch _a	7		3003,0	
21	Ventrikulitis	533		2460,0	
	Vergleichsgruppe (MW)		1 \pm 0		1562 \pm 319,6
31	Ventrikulitis				
	Vergleichsgruppe (MW)		4		682

Neo-ID	Art der Liquorprobe	Glukose [mg/dl]		Laktat [mg/dl]		LGQ	
		absolut	MW ± SD	absolut	MW ± SD	absolut	MW ± SD
10 _a	Ventrikulitis	1		75,8		75,8	
	Vergleichsgruppe (MW)		41,5 ±7,8		32,9 ±7		0,95 ±0,21
	Zwillingsmatch	21		24,5		1,2	
	Zwillingsmatch (MW)		25,3 ±7,3		29 ±8,1		1,3 ±0,6
11 _a	Ventrikulitis	1		164		164	
	Vergleichsgruppe (MW)		31,5 ±2,1		20,4 ±9,4		0,66 ±0,34
	Zwillingsmatch	40		41,4		1	
	Zwillingsmatch (MW)		35,3 ±6		47,2 ±13,6		1,4 ±0,5
14	Ventrikulitis	34		109		3,2	
	Vergleichsgruppe (MW)		32,5 ±9,2		23,4 ±0,1		0,75 ±0,21
17	Ventrikulitis	2		57		28,5	
	Vergleichsgruppe (MW)		19 ±1,4		44,5 ±20,7		1,83 ±1,27
19 _a	Ventrikulitis	1		96,5		95,5	
	Vergleichsgruppe (MW)		33,2 ±11,1		29,1 ±18		1,3 ±0,55
	Zwillingsmatch	15		33,6		2,2	
21 _c	Ventrikulitis	23		55,8		2,4	
	Vergleichsgruppe (MW)		36 ±2,8		31 ±17,3		0,83 ±0,39
31 _b	Ventrikulitis						
	Vergleichsgruppe (MW)		34		27,2		0,8

Anmerkung. Darstellung der Liquorparameter bei Zwillingspärchen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Ventrikulitis in absoluten Zahlen. Zusätzlich wurden die Mittelwerte (±1 SD) der Liquorparameter über den gesamten Beobachtungszeitraum der gesunden Vergleichsgruppe und des Zwillingsmatches ermittelt und aufgeführt.

Ventrikulitis: Liquorstatus des betreffenden Neonaten am Tag der Diagnosestellung der Ventrikulitis (absolute Zahlen). Vergleichsgruppe (MW): Mittelwerte des Liquorstatus aller Neonaten mit VR ohne Ventrikulitis am Tag der Diagnosestellung der Ventrikulitis des betreffenden Neonaten. Liquorstatus des zugeordneten Zwillings ohne Ventrikulitis am Tag der Diagnosestellung der Ventrikulitis des betreffenden Neonaten (absolute Zahlen). Zwillingsmatch (MW): Mittelwerte der Liquorparameter des zugeordneten Zwillings ohne Ventrikulitis. Abk.: MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, LGQ = Laktat-Glukose-Quotient.

^a Zwillings-Match: Neo-ID 10 Liquorprobe + 3 d & Neo-ID 11 Liquorprobe + 1 d & Neo-ID 19 Liquorprobe – 1 d der Diagnosestellung der Ventrikulitis.

^b Neo-ID 31: keine Liquordaten vorhanden.

^c Neo-ID 21: Liquorprobe der Vergleichsgruppe am 50. postoperativen Tag (Ende Beobachtungszeitraum) gewonnen.

Die Zellzahl zeigte sich bei 5 von 7 Neonaten am Tag der Diagnosestellung einer Ventrikulitis deutlich erhöht. Bei einem Neonaten lagen keine Liquorparameter vor. Im Vergleich zu den jeweiligen Mittelwerten der Vergleichsgruppe kam es mindestens zu einem vierfachen Anstieg der Zellzahl bei Diagnosestellung. Bei einem Neonaten kam es zu einem verzögerten Anstieg der Zellzahl. Die Proteinkonzentration zeigte sich bei den Neonaten mit Infektion leicht erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einer minimalen Differenz von 890 mg/l. In einem Fall lag die Proteinkonzentration etwa 1000 mg/l unterhalb der Vergleichsgruppe. Die Glukosekonzentration zeigte sich in 66,6 % der Fälle (n = 4) mit ≤ 2 mg/dl stark erniedrigt. In einem Fall zeigte sich eine Differenz von 13 mg/dl und bei einem weiteren lag die Glukosekonzentration um

1,5 mg/dl höher als der Mittelwert der Vergleichsgruppe. Die Laktatkonzentration lag in 66,6 % der Fälle (n = 4) über 75,8 mg/dl und damit deutlich über den Vergleichswerten. Bei den verbleibenden 33,3 % betrug die minimale Differenz 12,5 mg/dl. Sofern es zu starken Schwankungen der Laktat- und Glukosekonzentrationen kam, bildete sich dies auch im LGQ entsprechend ab. Bei nur diskreten Veränderungen zeigte sich zumindest im Vergleich zur gesunden Gruppe ein drei- bis vierfacher Anstieg.

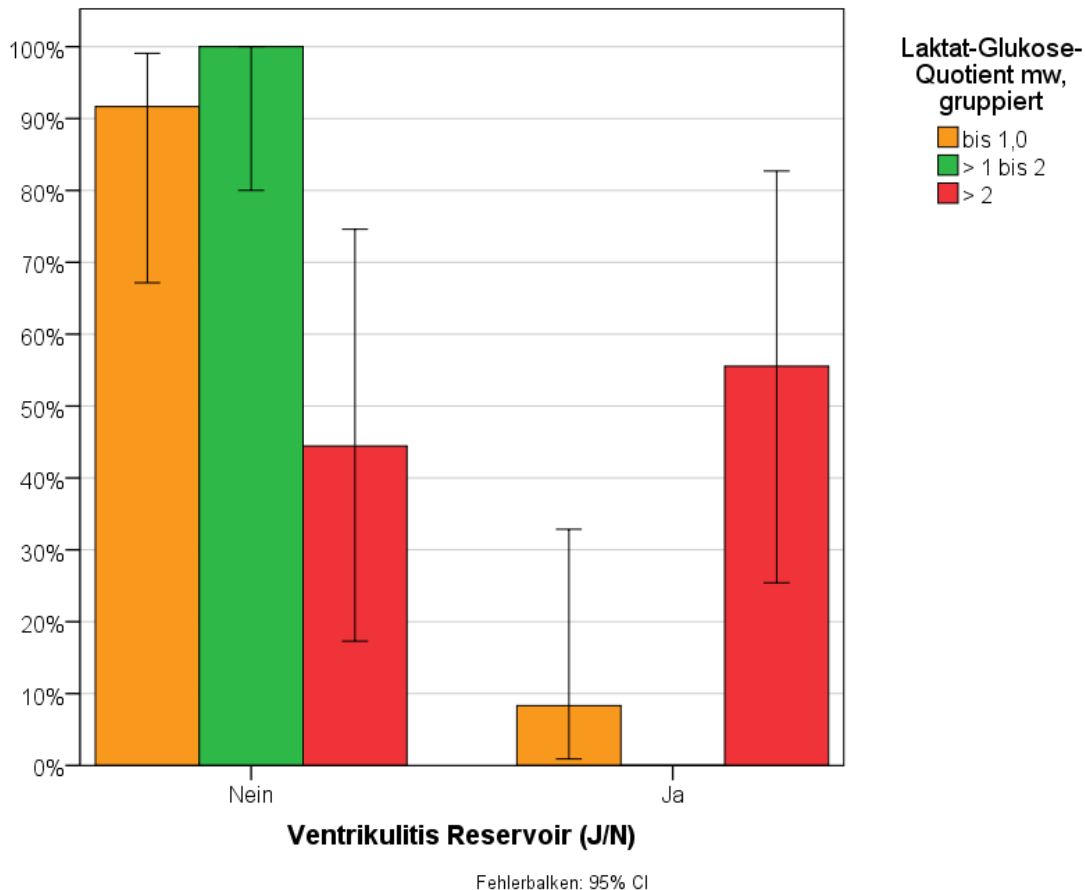
4.6.4.1 Einordnung der Liquorparameter basierend auf Expertenbefragung

Die Ergebnisse der Expertenbefragung im Hinblick auf zu erwartende Liquorveränderungen bei Ventrikulitis ergaben eine mittlere Zellzahl von 50/μl (MIN 10, MAX 100, MED 35), eine mittlere Proteinkonzentration von 969 mg/l (MIN 500, MAX 2000, MED 875), eine durchschnittliche Laktatkonzentration von 31 mg/dl (MIN 20, MAX 40 MED 30) und eine Glukosekonzentration von 24 mg/dl (MIN 0, MAX 40, MED 25). Eine zu erwartende relative Veränderung wurde im Mittel wie folgend angegeben: Anstieg der Zellzahl um das 9-fache, Anstieg der Proteinkonzentration um das 3,7-fache, Anstieg der Laktatkonzentration um das 2-fache und Reduktion der Glukosekonzentration um 50 % (siehe Anhang 12.2). Somit liegen diese Erwartungswerte in den Bereichen der Beobachtungen der Liquorparameter unseres Kollektivs.

4.6.5 Mittelwerte der Liquorparameter aller Neonaten

Es wurden die Mittelwerte der Liquorparameter aller Neonaten mit VR-Reservoir betrachtet (siehe Anhang 12.4.2). Betrug die mittlere Zellzahl > 20/μl, lag in 55,6 % der Fälle eine Ventrikulitis vor. Dieser Trend war hochsignifikant (Exakter Mantel-Haenszel-Test auf Vorliegen eines Trends; p = 0,002). Neonaten mit einer Ventrikulitis wiesen durchschnittlich eine erhöhte Proteinkonzentration im Liquor auf. Bei einer Proteinkonzentration bis 1200 mg/l wies keiner der Neonaten eine Infektion auf, während in der Ventrikulitisgruppe ausschließlich höhere Proteinkonzentration registriert wurden. Lag eine Proteinkonzentration > 2000 mg/l vor, wiesen 41,7 % der Frühgeborenen eine Ventrikulitis auf (Exakter Mantel-Haenszel-Test auf Vorliegen eines Trends; p = 0,022). Die durchschnittliche Höhe der Laktat- und Glukosekonzentrationen zeigte einen statistisch nicht signifikanten Trend (Exakter Mantel-Haenszel-Test auf Vorliegen eines Trends; p = 0,280 und p = 0,551). Bei einem LGQ > 2 lag bei 55,5 % eine Ventrikulitis vor und bei 44,4 % bestand keine Ventrikulitis. Dies entsprach einem signifikanten Unterschied zu den Frühgeborenen ohne Infektion (Exakter Mantel-Haenszel-Test auf Vorliegen eines Trends; p = 0,012). Bei einem mittleren LGQ von 1 oder > 1–2 lag in 91,7 %, respektive 100 % der Fälle keine Ventrikulitis vor (siehe Abbildung 36).

Abbildung 36: Mittelwert des Laktat-Glukose-Quotienten (LGQ) in Abhängigkeit von VR-Ventrikulitis.



Anmerkung. Balkendiagramm zur Darstellung des Mittelwerts (± 2 SD) des Laktat-Glukose-Quotienten (LGQ) in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Ventrikulitis nach VR-Implantation. Die y-Achse zeigt die prozentuale Häufigkeit an. Die x-Achse gibt an, ob eine Ventrikulitis im Reservoir vorhanden war (Ja/Nein). Der LGQ ist in drei Gruppen zusammengefasst: bis 1, > 1 bis 2 und > 2. Fehlerbalken entsprechen 95 % KI. Abk.: MW = Mittelwert, J/N = Ja/Nein, CI = Konfidenzintervall.

4.7 RISIKOFAKTORANALYSE VENTRIKULITIS NACH VENTRIKELRESERVOIR-ANLAGE

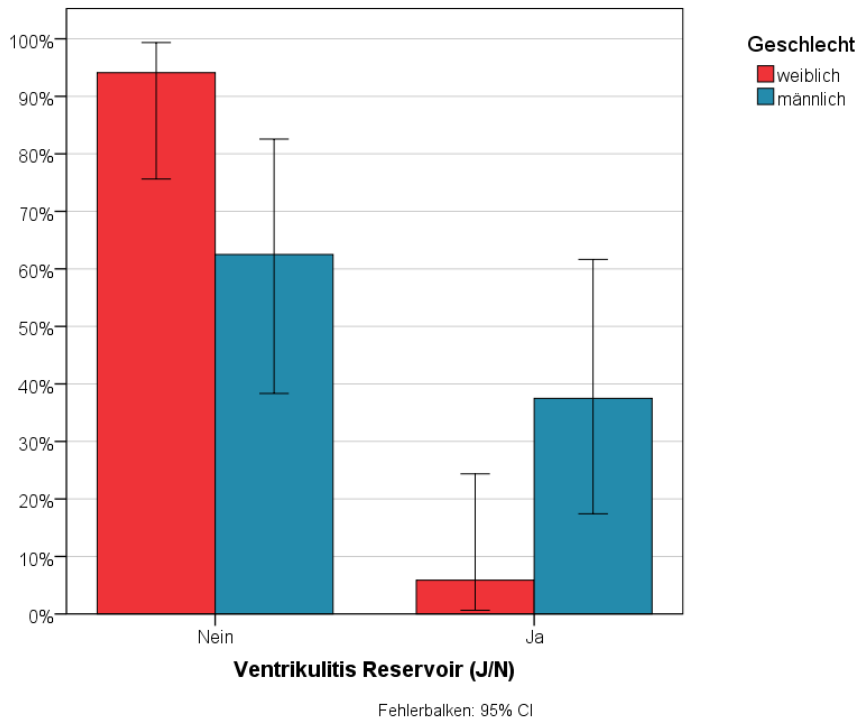
Es wurde initial eine orientierende Analyse auf das Vorliegen von signifikanten Merkmalen durchgeführt. Hierbei konnten Geschlecht, Geburtsgewicht und das Vorliegen eines PDA als wichtige Einflussfaktoren identifiziert werden. Im Folgenden sind n = 33 nach primärer VR-Anlage erfasst.

4.7.1 Geschlecht

Die Betrachtung des Risikofaktors Geschlecht verdeutlicht (siehe Abbildung 37), dass weibliche Neonaten signifikant seltener eine Ventrikulitis nach VR-Implantation erlitten (Exakter Test nach Fisher; $p = 0,039$). Während einer der insgesamt 17 weiblichen Neonaten eine Infektion aufwies, wurde bei 6 von 16 männlichen Frühgeborenen eine

Ventrikulitis diagnostiziert. Das relative Risiko für eine Infektion verringerte sich somit bei weiblichen Neonaten auf 15,7 % gegenüber den männlichen Frühgeborenen.

Abbildung 37: Auftreten einer Ventrikulitis nach VR-Implantation in Abhängigkeit vom Geschlecht.



Anmerkung. Balkendiagramm zur Darstellung des Auftretens einer VR-Ventrikulitis in Abhängigkeit des Geschlechts. Y-Achse: prozentuale Häufigkeit, x-Achse: Ventrikulitis im Reservoir (Ja/Nein), gruppiert nach Geschlecht (männlich/weiblich). Fehlerbalken entsprechen 95 % KI. Abk. MW = Mittelwert, J/N = Ja/Nein, CI = Konfidenzintervall.

4.7.2 Geburtsgewicht

Das Geburtsgewicht (bzw. die Perzentile) beeinflusste das Auftreten einer Ventrikulitis. Zur weiteren Analyse wurde eine Unterteilung in Neonaten unterhalb, sowie oberhalb der 50. Perzentile vorgenommen. Es wiesen 31,5 % der Frühgeborenen < 50. Perzentile Geburtsgewicht eine Ventrikulitis auf, während nur 11,8 % der schwereren Gewichtsguppe eine Infektion zeigten (Exakter Test nach Fisher; $p = 0,225$).

4.7.3 Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA)

Bei 19 (57,6 %) Neonaten nach VR-Implantation lag ein PDA vor. Hiervon entwickelte 1 Neonat eine Ventrikulitis, gleichzeitig lag bei 6 von 8 Frühgeborenen ohne PDA eine Ventrikulitis vor (siehe Tabelle 14).

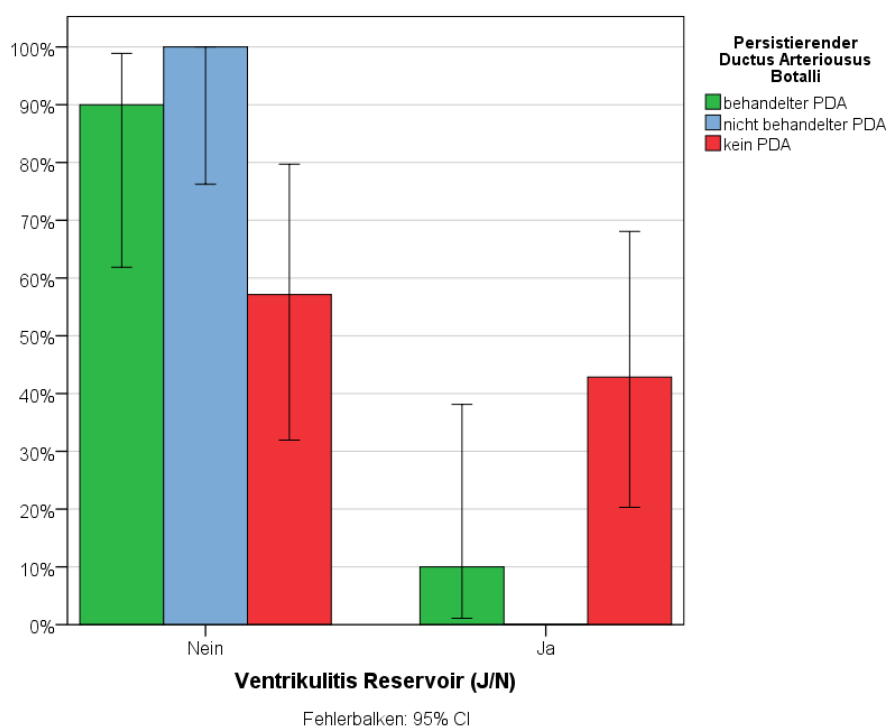
Tabelle 14: Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA) in Verbindung mit Ventrikulitis im Ventrikelreservoir.

		Ventrikulitis Reservoir (J/N)			
		Nein	Ja	Gesamt	
Persistierender Ductus arteriosus Botalli	ja	Anzahl	18	1	19
		Zeilen %	94,7 %	5,3 %	100 %
	nein	Anzahl	8	6	14
		Zeilen %	57,1 %	42,9%	100 %
Gesamt	Anzahl	26	7	33	
	Zeilen %	78,8 %	21,2 %	100 %	

Anmerkung. Kreuztabelle zur Häufigkeit von Ventrikulitis im Ventrikelreservoir in Abhängigkeit von einem persistierenden Ductus arteriosus botalli (PDA). Die Werte sind als absolute Häufigkeiten angegeben und die Gruppierung erfolgt nach PDA (vorhanden oder nicht vorhanden) und Ventrikulitis im Reservoir (Ja/Nein).

Tabelle 14 zeigt, dass Neonaten im hiesigen Kollektiv mit PDA signifikant seltener eine Ventrikulitis aufwiesen (Exakter Test nach Fisher; $p = 0,026$). Das relative Risiko für die Entstehung einer VR-Ventrikulitis bei Vorliegen eines PDA verringerte sich auf 12,3 % gegenüber den Neonaten ohne PDA. Ferner konnte gezeigt werden, dass allein das Vorliegen eines PDA die Ventrikulitis verhinderte und eine (Nicht-)Behandlung des PDA keinerlei Einfluss nahm (Exakter Test nach Fischer, $p = 0,039$), siehe Abbildung 38 und Tabelle 15.

Abbildung 38: Ventrikulitis nach VR-Implantation in Abhängigkeit von PDA-Behandlung und PDA-Vorhandensein.



Anmerkung. Das Balkendiagramm zeigt die prozentuale Häufigkeit des Auftretens von VR-Ventrikulitis nach Implantation. Die y-Achse gibt an, ob eine Ventrikulitis im Reservoir vorhanden war (Ja/Nein) und die Gruppierung erfolgte nach PDA-Behandlung (Ja/Nein) bzw. Nichtvorhandensein (kein PDA). Fehlerbalken entsprechen 95 % KI. Abk.: CI = Konfidenzintervall.

Tabelle 15: Häufigkeit von Ventrikulitis im Ventrikelreservoir in Abhängigkeit von der Behandlung eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli (PDA).

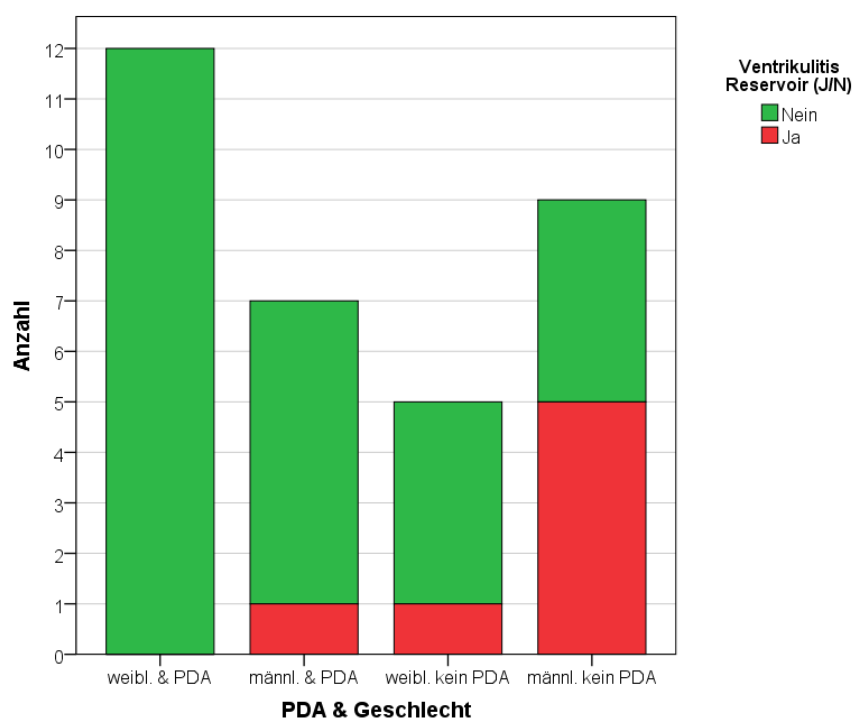
		Ventrikulitis Reservoir (J/N)			
		Nein	Ja	Gesamt	
Persistierender Ductus arteriosus Botalli	behandelter PDA	Anzahl	9	1	10
		Zeilen %	90 %	10 %	100 %
	nicht behandelter PDA	Anzahl	9	0	9
		Zeilen %	100 %	0 %	100 %
	kein PDA	Anzahl	8	6	14
		Zeilen %	57,1 %	42,9%	100 %
Gesamt	Anzahl	26	7	33	
	Zeilen %	78,8%	21,2 %	100 %	

Anmerkung. Die Kreuztabelle zeigt die Häufigkeit des Auftretens von Ventrikulitis im Ventrikelreservoir in Abhängigkeit von der Behandlung eines persistierenden Ductus arteriosus botalli (PDA). Die Werte sind als absolute Häufigkeiten angegeben und die Gruppierung erfolgt nach PDA-Behandlung (Ja/Nein) und Ventrikulitis im Reservoir (Ja/Nein).

Ergänzend wurde auch die Art der Therapie des PDA im Hinblick auf die Entstehung einer VR-Ventrikulitis geprüft. Ob ein operativer Ansatz oder eine medikamentöse Therapie gewählt wurde, spielte keine Rolle. Wenn kein PDA vorlag, trat bei 42,9 % eine Ventrikulitis nach VR-Implantation auf. Dieser Zusammenhang zeigte sich statistisch signifikant (Exakter Likelihood-Quotient-Test; $p = 0,044$).

Gleichzeitig waren 6 von 7 Frühgeborenen (85,7 %) mit VR-Ventrikulitis männlich, jedoch trat der PDA zu 70 % bei weiblichen Neonaten auf. Bei weiblichen Neonaten mit PDA zeigte sich kein Fall einer VR-Ventrikulitis. Bei männlichen Neonaten mit PDA wies nur 1 von 7 eine Ventrikulitis auf, während 5 von 9 männlichen Neonaten ohne PDA eine Ventrikulitis zeigten (siehe Abbildung 39), sodass nicht ausschließlich das weibliche Geschlecht als protektiver Faktor, sondern auch das Vorliegen eines PDA Einfluss nahm.

Abbildung 39: Absolute Anzahl der Fälle mit VR-Ventrikulitis nach Geschlecht und PDA-Status.



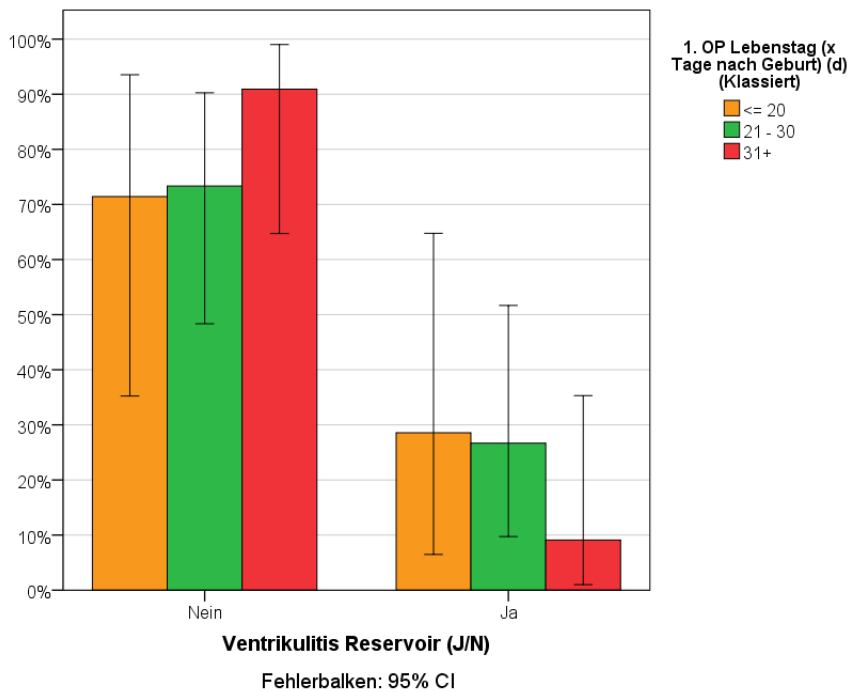
Anmerkung: Die Balkendiagramme zeigen die absolute Anzahl der Fälle mit VR-Ventrikulitis, gruppiert nach Geschlecht (männlich/weiblich) und PDA-Status (ja/nein). Auf der x-Achse sind die 4 Gruppen der Neonaten dargestellt: weiblich mit PDA, männlich mit PDA, weiblich ohne PDA und männlich ohne PDA.

4.7.4 Perioperative Daten

Im Hinblick auf die perioperativen Daten war ein schwacher Zusammenhang zwischen dem Lebensalter und dem Operationszeitpunkt erkennbar (Exakter Mantel-Haenszel-Test auf das Vorliegen eines Trends, $p = 0,391$). Neonaten < 30 LT waren somit insgesamt häufiger von einer Ventrikulitis betroffen als Neonaten jenseits des 31. LT. Wie Abbildung 40 verdeutlicht, trat in der älteren Gruppe (> 31 . LT) eine Ventrikulitis in 9,1 % der Fälle auf. Ein geringes Gestationsalter (SSW) und das Auftreten einer Ventrikulitis zeigte keinen Zusammenhang (Exakte Signifikanz (2-seitig), $p = 0,657$). Die Operationsdauer (Exakter Mantel-Haenszel-Test auf das Vorliegen eines Trends; $p = 1,000$) und der Operationsort (Chi-Quadrat-Test nach Pearson; $p = 1,000$) wiesen ebenfalls keinen statistischen Zusammenhang mit einer Ventrikulitis auf. Auch das

Gewicht am Operationstag zeigte keinen statistischen Zusammenhang im Hinblick auf das Infektionsrisiko (Exakter Test nach Fisher; $p = 1,000$).

Abbildung 40: VR-Ventrikulitis in Abhängigkeit vom Lebensalter.



Anmerkung. Das Balkendiagramm zeigt das Auftreten von VR-Ventrikulitis in Abhängigkeit vom Lebensalter, gruppiert nach OP-Lebenstag (≤ 20 , 21–30, > 31 Tage). Die x-Achse gibt an, ob eine Ventrikulitis im Reservoir vorhanden war (Ja/Nein) und der Fehlerbalken entspricht 95 % CI. Abk. CI = Konfidenzintervall.

Es zeigten sich eine geringe Anzahl an VR-Punktionen bei den Neonaten mit Ventrikulitis. Diese waren meist durch die infektionsbedingte Explantation des Device (vgl. MW $24,7 \pm 11,8$ vs. MW $35,5 \pm 22,8$) ausgelöst. Die Punktionsfrequenz zeigten keinen Zusammenhang zum Auftreten einer Ventrikulitis (Man-Whitney-Test, Exakte Signifikanz (2-seitig), $p = 0,805$).

Zusammenfassend ließen sich für das Auftreten einer VR-Ventrikulitis 3 Risikofaktoren identifizieren: Das Nichtvorhandensein eines PDA, das männliche Geschlecht und ein Geburtsgewicht < 50 . Perzentile.

Zur Erklärung dieser Ergebnisse wurde ein binäres logistisches Modell angewandt. Unter alleiniger Betrachtung der bivariaten Wirkungen wiesen das männliche Geschlecht ($p = 0,039$) und ein fehlender PDA ($p = 0,026$) jeweils eine signifikante Wirkung auf. Die Gewichtszentile verfehlte das Signifikanzniveau ($p = 0,172$). Wurden diese 3 Merkmale gemeinsam in das Modell aufgenommen, zeigte sich das Gesamtmodell hochsignifikant ($p = 0,006$, Nagelkerkes R-Quadrat 0,486), sodass anhand dieser 3 Variablen eine Prognose hinsichtlich des Auftretens einer VR-Ventrikulitis möglich war.

Tabelle 16: Einfluss von PDA, Geschlecht und Geburtsgewicht auf VR-Ventrikulitis-Risiko (binär-logistisches Regressionsmodell).

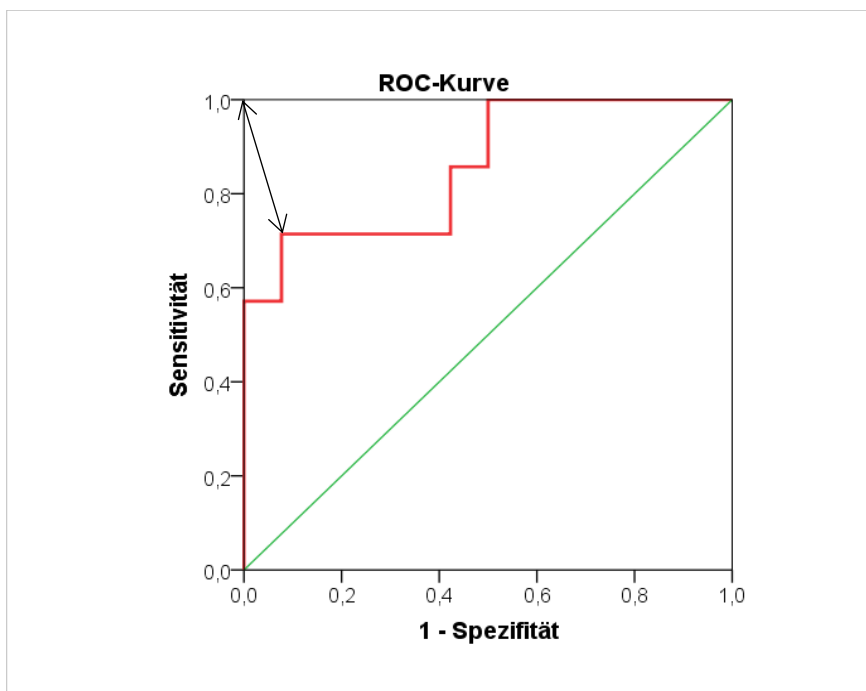
	Regressions- koeffizient B	Standard -fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% KI für EXP(B)	
							Unt. Wert	Oberer Wert
Geschlecht (m)	2,199	1,336	2,710	1	,100	9,018	,657	123,69 3
PDA (ja)	-2,526	1,255	4,052	1	,044	,080	,007	,936
Geburtsgewicht (Perz.)	-,030	,023	1,696	1	,193	,970	,927	1,015
Konstante	-,281	1,475	,036	1	,849	,755		

Anmerkung: Koeffizientenschätzung aus der Binär-Logistischen Regression. Signifikanzniveau p -Wert $\leq 5\%$ ($p \leq 0,05$). Abk.: Exp(B) =exponentiell transformierte Beta-Verteilung, df = Freiheitsgrade, KI = Konfidenzintervall.

Tabelle 16 veranschaulicht anhand des Regressionskoeffizienten B für das Gewicht, dass mit steigendem Geburtsgewicht die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer VR-Ventrikulitis abnimmt (negativer B-Wert). Als einzig noch signifikanter Einfluss zeigte sich das Vorhandensein eines PDA. Auch nach Aufnahme des Geschlechts in das Modell lag weiterhin eine protektive Wirkung des PDA vor. Bei der Interpretation der Signifikanzen muss berücksichtigt werden, dass insgesamt nur 7 Ventrikulitisfälle bei 35 Patient:innen vorlagen.

Mit Hilfe einer ROC-Analyse (siehe Abbildung 41) kann man den optimalen Schwellenwert für die Prognose einer VR-Ventrikulitis basierend auf dem binär-logistischem Modell bestimmen. Bei einem Prognosewert $> 0,4$ lässt sich eine zu erwartende Ventrikulitis diagnostizieren (Sensitivität 71,4 % und 1-Spezifität 11,5 %).

Abbildung 41: ROC-Analyse zur Prognose der VR-Ventrikulitis.



Anmerkung: ROC-Kurve aus dem logistischen Regressionsmodell (vgl. Tabelle 17). Bestimmung des optimalen Schwellenwerts für die Prognose der VR-Ventrikulitis. Eine Prognosewert $> 0,4$ ermöglicht eine Diagnose mit einer Sensitivität von 71,4 % und 1-Spezifität von 11,5 %. Die ROC-Kurve (rot) verdeutlicht die Beziehung zwischen Sensitivität und Spezifität. Die grüne Diagonale zeigt die „Ratewahrscheinlichkeit“, während der optimale Grenzwert durch den Punkt auf der ROC-Kurve mit dem geringsten Abstand zur linken oberen Ecke dargestellt wird. Abk.: ROC = Receiver Operating Characteristic, VR = Ventrikelreservoir.

4.7.5 NEC und GMH-IVH-Grad

Bei 5 Neonaten unseres Gesamtkollektivs trat eine NEC auf. Bei keinem dieser Frühgeborenen mit NEC ist es zu einer VR-Ventrikulitis gekommen. Dieser Zusammenhang war nicht signifikant (Exakter Test nach Fisher $p = 0,559$). Der GMH-IVH Grad wies keinen statistischen Zusammenhang auf (Exakter Mantel-Haenszel-Test auf das Vorliegen eines Trends, $p = 0,789$).

4.8 RISIKOFAKTORANALYSE VENTRIKULITIS NACH VP-SHUNTANLAGE

4.8.1 Lebensalter und Gewicht

Während bei der Reservoir-Anlage das Gewicht zum Operationszeitpunkt nicht entscheidend war, zeigte die Analyse einen starken Zusammenhang zwischen dem Gewicht bei VP-Shuntanlage und der Entstehung einer Ventrikulitis. Tabelle 17 stellt dar, dass bei 51,7 % der < 2000 g Frühgeborenen eine Ventrikulitis auftrat, während dies in der mittleren Gewichtsklasse bei 28,6 % der Fall war und bei Frühgeborenen > 2401 g keine Ventrikulitis-Fälle aufgetreten sind.

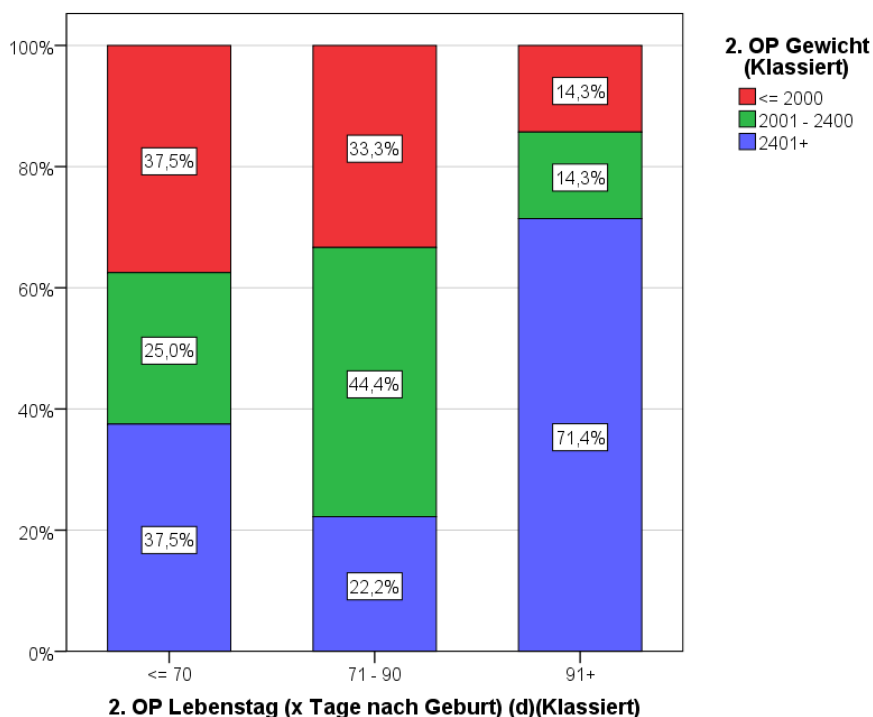
Tabelle 17: Zusammenhang zwischen Gewicht am Operationstag der VP-Shuntanlage und Ventrikulitis-Risiko – Kreuztabelle.

		Ventrikulitis Shunt (J/N)			Gesamt
		Nein	Ja		
VP-Shuntanlage Gewicht (klassiert)	≤ 2000 g	Anzahl	3	4	7
		Zeilen %	42,9 %	57,1 %	100 %
	2001–2400 g	Anzahl	5	2	7
		Zeilen %	71,4 %	28,6 %	100 %
	≥ 2401 g	Anzahl	10	0	10
		Zeilen %	100 %	0 %	100 %
Gesamt	Anzahl	18	6	24	
	Zeilen %	75 %	25 %	100 %	

Anmerkung. Die Kreuztabelle zeigt die Verteilung der Ventrikulitisfälle in Abhängigkeit vom Gewicht am Operationstag der VP-Shuntanlage (klassiert). Das Gewicht wurde in drei Klassen eingeteilt: ≤ 2000 g, 2001–2400 g und ≥ 2401 g. Abk.: VP-Shunt = Ventrikulo-peritonealer Shunt.

Je geringer das Gewicht bei VP-Shuntanlage, desto höher war somit die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer VP-Shunt-Ventrikulitis. Das Ergebnis zeigte einen hochsignifikanten Trend (Exakter Mantel-Haenszel-Test auf das Vorliegen eines Trends; $p = 0,010$). Das Lebensalter, singular betrachtet, schien keinen Einfluss zu nehmen. Wurde das Lebensalter in Zusammenhang mit dem Gewicht zum Zeitpunkt der VP-Shunt-Operation betrachtet, zeigte sich ein nicht signifikanter Zusammenhang (Exakter Mantel-Haenszel-Test auf das Vorliegen eines Trends; $p = 0,230$). Gleichzeitig (siehe Abbildung 42) waren in der jüngsten Kohorte auch diejenigen Neonaten aus der schwersten Gewichtsklasse vertreten.

Abbildung 42: Balkendiagramm Lebenstag und Gewicht zum Zeitpunkt der VP-Shuntanlage (klassiert).



Anmerkung. Balkendiagramm zu Lebenstag und Gewicht zum Zeitpunkt der VP-Shuntanlage. Das OP-Gewicht wurde in drei Gruppen klassifiziert: ≤ 2000 g, 2001–2400 g, ≥ 2401 g. Die y-Achse zeigt die relative Häufigkeit und die x-Achse den 2. OP-Lebenstag (Tage nach Geburt). Abk. d = Tage, VP-Shunt = Ventrikulo-peritonealer Shunt.

Neonaten mit einer VP-Shunt-Ventrikulitis wiesen bei Geburt ein durchschnittliches Gestationsalter von 26 SSW (SD ± 1) auf (vgl. 27 ± 2 SSW ohne Infektion; Mann-Whitney-U Test, Exakte Signifikanz (2-) seitig, $p = 0,069$). Ein geringes durchschnittliches Geburtsgewicht (766,7 g ± 70 vs. 949,5 g $\pm 239,3$) zeigte ebenfalls einen Zusammenhang (Mann-Whitney-U Test, Exakte Signifikanz (2-) seitig), $p = 0,058$.

4.8.2 Geschlecht

Die weiblichen Neonaten mit VP-Shunt wiesen eine geringgradig höhere Infektionsrate (26,7 %) als die männlichen Neonaten (15,4 %) auf. Der Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant (Exakter Test nach Fisher; $p = 0,655$).

4.8.3 NEC und GMH-IVH

Es wiesen 3 Frühgeborene (50 %) mit VP-Shunt eine NEC auf. Sofern eine NEC dokumentiert worden war, wiesen 75 % dieser Neonaten ebenfalls eine Ventrikulitis auf. Das Vorliegen einer NEC zeigte sich als statistisch signifikant (Exakter Test nach Fisher; $p = 0,022$). Ein Fall entwickelte nach VP-Shuntanlage eine Peritonitis (3,8 %), es kam jedoch zu keiner aufsteigenden Infektion mit ZNS-Affektion. Diejenigen Neonaten mit VP-Shunt und einer viertgradigen GMH-IVH wiesen in 16,7 % der Fälle eine Ventrikulitis

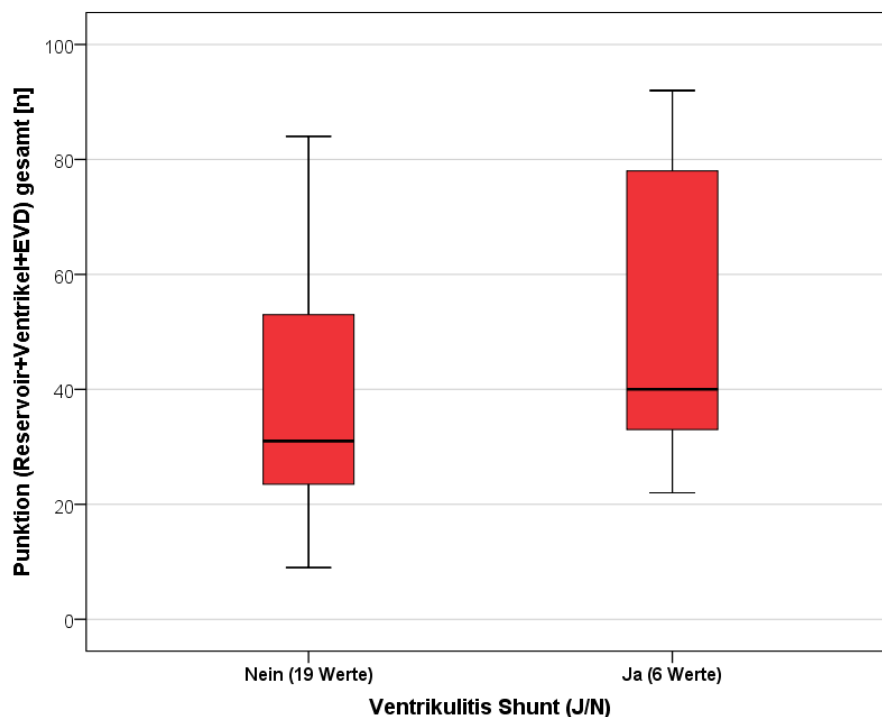
auf, während sich Frühgeborene mit einem geringeren Blutungsgrad (Grad II) in 33,3 % der Fälle eine Infektion aufwiesen. Somit bestand kein Zusammenhang zwischen einem hohen GMH-IVH-Grad und dem Auftreten einer Ventrikulitis (Exakter Mantel-Haenszel-Test auf Vorliegen eines Trends; $p = 0,564$).

4.8.4 Perioperative Daten

Die OP-Dauer nahm keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung einer Ventrikulitis (Exakter Mantel-Haenszel-Test auf das Vorliegen eines Trends; $p = 1,000$). Auch die Konnektion des VP-Shuntes an das präexistierende Reservoir zeigte keinen signifikanten Zusammenhang (Exakter Test nach Fisher; $p = 1,000$).

Es kann vermutet werden, dass höhere Punktionszahlen mit einer höheren Ventrikulitisrate der VP-Shunts assoziiert waren (vgl. Abbildung 43). Neonaten mit VP-Shunt-Ventrikulitis wurden durchschnittlich zuvor 50,8-mal punktiert (SD $\pm 27,7$ MED 40, MIN 22, MAX 92, P25 33, P75 78) und diejenigen ohne Infektion im Mittel 38,5-mal (SD $\pm 19,6$ MED 31, MIN 9, MAX 84, P25 23, P75 55). Die Punktionsfrequenz der VR beeinflusste die Infektionsrate des späteren VP-Shunts nicht (Mann-Whitney-U Test, exakte Signifikanz (2-)seitig 0,673).

Abbildung 43: Boxplot-Analyse der Punktionszahlen für VP-Shunt-Ventrikulitis (J/N).



Anmerkung. Die Boxplot-Analyse zeigt die Verteilung der Punktionszahlen (Reservoir-, Ventrikel- und EVD-Punktionen) in Abhängigkeit vom Auftreten einer VP-Shunt-Ventrikulitis. Die y-Achse gibt die Anzahl der durchgeführten Punktionen (insgesamt) an. Die x-Achse unterscheidet zwischen VP-Shunt-Ventrikulitis (Ja) und Nicht-Vorhandensein (Nein). Nein: P25 23, MED 31, P75 55. Ja: P25 33, MED 40, P75 78.

5 DISKUSSION

In dieser retrospektiven Arbeit wurde der klinische Verlauf von VLBW-Frühgeborenen (< 1500 g) mit posthämorrhagischem Hydrozephalus und der Notwendigkeit der Anlage eines Liquordrainagesystems untersucht. Es wurden Risikofaktoren im Hinblick auf die Entstehung einer Ventrikulitis und die damit einhergehenden Veränderungen der Liquorparameter analysiert. Hierzu wurden die klinischen Verläufe von 35 VLBW-Frühgeborenen ausgewertet. Es haben sich für die Neonaten mit VR wesentliche Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts und des Geburtsgewichts, sowie des Vorliegens eines PDA dargestellt. Für die Entstehung einer VP-Shunt-Ventrikulitis zeigte sich das Gewicht zum Operationszeitpunkt entscheidend. Sofern das Lebensalter und das Gewicht zum Operationszeitpunkt gemeinsam beurteilt wurde, war ein leichter Trend für die Entstehung einer Infektion bei jüngeren Neonaten erkennbar. Möglicher Risikofaktor könnte ebenfalls die vorangegangene VR-Punktionshäufigkeit sein. Die Belassung eines zuvor implantierten VR schien, ebenso wie Operationsdauer, keinen Einfluss zu nehmen. Zusätzlich wurde der zeitliche Verlauf der Liquorparameter der Neonaten mit VR dargestellt, um die im Rahmen einer Ventrikulitis auftretenden Veränderungen erfassen und mit einem komplikationsfreien Verlauf vergleichen zu können. Es konnte dargestellt werden, dass eine Ventrikulitis zu einem deutlichen Anstieg des Laktat-Glukose-Quotienten im Liquor führt.

5.1 DISKUSSION DER AUSWERTUNG

Die im Folgenden diskutierten Studien haben sich primär darauf fokussiert, ein einziges Liquordrainagesystem (VR, VSG oder VP-Shunt) zu untersuchen. Häufig diente die Studie der Überprüfung der Sicherheit eines Liquordrainagedevices, oder zur Gegenüberstellung zweier temporärer Drainagesysteme (Bock et al., 2018; Melo et al., 2017). Für VR wurde neben der Komplikationsrate häufig auch die Shunt-Konversionsrate, der Einfluss der VR-Punktionshäufigkeit auf das Infektionsrisiko und ferner der Operationsmodus näher betrachtet. Im Rahmen der Literaturrecherche konnte keine Studie gefunden werden, welche ein vergleichbares Kollektiv mit Frühgeborenen mit VR und VP-Shunt in Bezug auf die Infektionsrate nebst dessen Ätiologie untersucht haben. Es existieren Studien, die den Verlauf bei Kindern mit VP-Shunt untersuchen (Bokhary Aly & Kamal, 2008; Davis et al., 1999; Hanak et al., 2017). Reifgeborene bis zum 28. LT (per definitionem Neugeborene) sind jedoch kaum vergleichbar mit Frühgeborenen. Nur wenige Studien haben in der gleichen Breite diverse Variablen, welche mit einer Infektion assoziiert waren, untersucht. Auch die gleichzeitige Betrachtung der Liquorparameter wurde bislang kaum durchgeführt. Ebenfalls stellt die Hinzunahme des Laktat-Glukose-Quotienten ein Novum dar. Das Ziel dieser Arbeit war

es somit, mögliche Einfluss- und Risikofaktoren zu erarbeiten, sodass diese anhand von prospektiven Studien mit einem größeren Gesamtkollektiv reproduziert werden könnten.

Um einen Vergleich der Daten zu gewährleisten, wurde versucht, exakte Zeitpunkte festzulegen. Dieser Versuch umfasste die anthropometrischen und perioperativen Daten, sowie die Liquoranalysen und mikrobiologischen Befunde. Die Komorbiditäten wurden während des stationären Aufenthaltes zwischen Geburt und Entlassung erfasst, sodass in der retrospektiven Datenerhebung häufig nicht zu eruieren war, ob die Nebendiagnosen prä- oder postoperativ diagnostiziert wurden und in welchem zeitlichen Zusammenhang sie zur Diagnose der Ventrikulitis standen.

5.2 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

5.2.1 Kollektivbeschreibung und Nebendiagnosen

Das mittlere Gestationsalter betrug 26 SSW und das mittlere Geburtsgewicht 931 g. Dies ist mit der Kollektivzusammensetzung anderer Studien vergleichbar (Chu et al., 2014; Palpan Flores et al., 2020; Spader et al., 2015; van Lindert et al., 2019). Die Repräsentation der weiblichen (n = 17) und männlichen (n = 16) Neonaten war ausgeglichen. Insgesamt lag in 45,7 % der Fälle eine GMH-IVH Grad IV vor. Somit war ein Großteil der Neonaten von einer schweren Blutung betroffen. Hingegen gaben andere Autor:innen mit 15–16 % das Auftreten einer viertgradigen GMH-IVH an (Stoll et al., 2010; Vassilyadi et al., 2009). Dies könnte durch den langen Beobachtungszeitraum, welcher ebenfalls Frühgeborene während der 1990er Jahre inkludierte, zusammenhängen. Im Vergleich mit der präexistierenden Literatur zeigten die weiteren neonatologischen Komorbiditäten ähnliche Häufigkeiten. In dem in dieser Arbeit betrachteten Kollektiv wurde ein PDA bei 54,3 % (n = 19) diagnostiziert. In Abhängigkeit vom Gestationsalter und Geburtsgewicht variieren die Angaben zum Auftreten eines PDA zwischen 20–60 % (Dice & Bhatia, 2007). Eine NEC wiesen 14,3 % der Frühgeborenen auf. In der Literatur werden zwischen 4–19 % angegeben (Uauy et al., 1991). In dem Kollektiv von Kormanik et al. (2009) lag bei 31 % der Frühgeborenen eine NEC vor. Es wurden 94,3 % primär einer VR-Anlage und 5,7 % einer VP-Shuntanlage unterzogen. Dies ist vergleichbar mit dem Kollektiv von Wellons et al. (2009). Hier wurde primär bei 86 % eine temporäre Liquorableitung und bei 14 % ein VP-Shunt gewählt.

5.2.2 Perioperatives Management

Präoperative Liquorpunktionen erfolgten im hiesigen Kollektiv bei 28,6 % (n = 19). Andere Autor:innen gaben die Notwendigkeit einer präoperativen LP bei 8 % der

Neonaten an (Christian et al., 2016b). Die Implantation des VR wurde durchschnittlich am 34. LT (SD ± 18 , Spannweite 16.–95. LT) vorgenommen. In anderen Studien erfolgte die Operation in der Regel nach 28–39 Tagen (Palpan Flores et al., 2020) und ist somit vergleichbar. Das Gewicht zum Operationszeitpunkt ist mit 1412 g (SD ± 588 , Spannweite 665–3040) ebenfalls mit den Angaben von 1361 g (SD $\pm 485,8$) in der Literatur vergleichbar (Chu et al., 2014). Bei Bruinsma et al. (2000) wurde die Operationsdauer für VR- und VP-Shuntimplantationen im Mittel mit 45 Minuten (Spannweite 10–100) angegeben. Dies entspricht der durchschnittlichen Operationsdauer bei unseren Frühgeborenen mit 29,3 Minuten (SD ± 14 , Spannweite 12–67) für die VR-Implantation, beziehungsweise 64,5 Minuten (SD ± 15 , Spannweite 42–93) im Rahmen der VP-Shuntanlage. Die OP-Dauer wurde als Risikofaktor für eine Infektion gesehen (Choux et al., 1992). In der Auswertung der Daten zeigte sich jedoch in unserer Kohorte für die Operationsdauer von jeweils VR- und VP-Shuntimplantation kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 1,000$).

In der Studie von Bruinsma wurde jeder Patient in 2,8 Operationen unterzogen (Bruinsma et al., 2000). Dies ist vergleichbar mit unseren Ergebnissen: Es wurden elektiv 15,7 % der Frühgeborenen einmalig und 74,4 % zweimal operiert. Im Mittel wurden somit bei jedem Frühgeborenen 2 Operationen (SD ± 1 , Spannweite 1–6) durchgeführt. Die Konversionsrate von einem VR zu einem VP-Shunt betrug 78,8 % und ist mit Raten von 72–76 % anderer Autor:innen vergleichbar (Bock et al., 2018; Kormanik et al., 2009; Wellons et al., 2017).

Ein sekundärer VP-Shunt wurde im Durchschnitt am 79. Lebenstag (Spannweite 40–131) durchgeführt. Dies erfolgte somit 23 Tage später als in anderen Arbeiten. Hier wurde durchschnittlich am 56. LT (Spannweite 8–211) ein VP-Shunt bei Neonaten > 1500 g implantiert (Christian et al., 2016b). In einer Studie lag das mediane Alter bei Konversion zu einem VP-Shunt bei 92 Tagen (Kormanik et al., 2009). Während in unserem Kollektiv primär 2 VP-Shuntimplantationen (5,7 %) erfolgten, wurden bei Bock et al. (2018) 24 % der Neonaten primär mit einem VP-Shunt versorgt. Hier waren 4 % der Neonaten < 30 Tage alt und in 17 % der Fälle wurde die Operation innerhalb von 90 Tagen vollzogen. Eine Angabe über das Gewicht bei der Operation war nicht vorliegend. Die Operationen der Frühgeborenen verliefen ohne Komplikation, wurden im Mittel am 73. LT (SD ± 32 , Spannweite 50–95) mit einem mittleren Gewicht von 2985 g (SD $\pm 77,8$, Spannweite 2930–3040) durchgeführt. Ob neurochirurgische Voreingriffe einen Risikofaktor für die VP-Shuntanlage darstellen, konnte aufgrund der ungleichen Gruppengrößen nicht untersucht werden. Bock et al. (2018) illustrierten, dass Neonaten mit sekundärem VP-Shunt eine geringere Revisionsrate (0,9 versus 1,4 Revisionen) in einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren aufwiesen als solche, die einer primären

VP-Shuntimplantation unterzogen wurden. Christian et al. (2016b) konnten je nach initial gewählter neurochirurgischer Prozedur (VR vs. VP-Shunt) keinen Unterschied ($p = 0,2$) im Hinblick auf das Infektionsrisiko feststellen.

5.2.3 Liquorpunktionen

Es wurden bei 28,6 % ($n = 10$) der Neonaten präoperative Liquorpunktionen durchgeführt. Dies war vergleichbar mit Angaben über die Häufigkeit präoperativer Liquorpunktionen in britischen Kliniken von Zaben et al. (2015) mit 10–30 %. Eine Metaanalyse von Whitelaw und Lee-Kelland (2017) konnte keinen Zusammenhang (RR 1.73, 95 % KI 0,53–5,67) mit einem erhöhten Infektionsrisiko durch Liquorpunktionen präoperativ feststellen.

VR-Punktionen wurden 33,5-mal (SD $\pm 21,4$, Spannweite 7–90) durchgeführt, ähnliche Zahlen mit großer Spannweite wurden in einer anderen Studie mit 24-mal (Spannweite 2–82) angegeben (Kormanik et al., 2009). Die Punktionsfrequenz betrug in dem in dieser Arbeit betrachteten Kollektiv 1,3 Tage (SD ± 1 , Spannweite 0,76–3,2). Eine VR-Ventrikulitis wurde im Durchschnitt nach 30 Punktionspunktionen (SD ± 21 , Spannweite 7–58) konstatiert. Insgesamt wiesen die Neonaten mit Ventrikulitis eine geringere Punktionshäufigkeit auf, welches im Rahmen der durch die Infektion bedingten Explantation des Device erklärt werden kann. Die Forschung von Brouwer et al. (2007) zeigte keine Beziehung zwischen der Punktionshäufigkeit, welche interindividuell deutlich variierte (5–126 Punktionspunktionen), und dem Auftreten einer Infektion ($p = 0,093$). Auf der anderen Seite wiesen in einer Studie von Zaben et al. (2015) Frühgeborene mit mehr als 45 Punktionspunktionen ein größeres Infektionsrisiko (OR 4,5) auf. Dies wurde durch die mögliche Inokulation mit patienteneigener Standortflora begründet. Zudem zeigten hier auch jüngere Neonaten ein höheres Infektionsrisiko auf (OR 1,2). Die physiologische Unreife wurde als mögliche Erklärung aufgeführt. Jedoch schien die Punktionsrate einen größeren Einfluss auf das Infektionsrisiko zu nehmen (Zaben et al., 2015). In der retrospektiven Arbeit mit einem vergleichbaren Kollektiv ($n = 29$ Neonaten, MW 27 SSW und Geburtsgewicht 1070 g) von Kormanik et al. (2009) wurde ebenfalls das Risiko im Rahmen von Reservoirpunktionen im Hinblick auf die Entstehung einer Infektion beleuchtet. Eine punktionsbedingte Infektion wurde definiert, sofern im Rahmen der seriellen Liquorpunktionen 7 Tage postoperativ eine Ventrikulitis diagnostiziert wurde. Hier zeigten sich bei keinem der Frühgeborenen eine positive Liquorkultur. Der/die Autor:innen kamen zu dem Schluss, dass VR-Punktionen zu keinem erhöhten Infektionsrisiko beitragen (Kormanik et al., 2009). Die Betrachtung der Punktionsfrequenz in unserem Kollektiv wies keine relevante Assoziation zu der Entstehung einer VR- bzw. VP-Shunt-Ventrikulitis auf ($p = 0,805$ und $p = 0,673$).

5.2.4 Ventrikulitis

In der hiesigen Arbeit infizierten sich 21,2 % (n = 7) der VR und 21,4 % (n = 6) der VP-Shunts. In der Literatur variiert die Infektionsrate deutlich und die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen dieser Arbeit ist oftmals aufgrund der unterschiedlichen Kollektivzusammensetzung limitiert. Spader et al. (2015) gaben diesbezüglich eine Varianz von 5–39% an. In der retrospektiven Analyse der Autor:innen mit einem vergleichbaren Kollektiv traten Ventrikulitiden mit 10,5 % auf. Die VR-Ventrikulitisrate in der Arbeit von Jian et al. (2012), welche ebenfalls ein vergleichbares Kollektiv betrachtete, wurde mit 29 % angegeben. Die Infektionshäufigkeit des VP-Shunts für Neonaten war bei inhomogener Kollektivzusammensetzung diffiziler zu eruieren. Fulkerson et al. (2011) untersuchten ebenfalls Frühgeborene < 1500 g; hier wurde in 15,5 % der Fälle eine VP-Shuntinfektion dokumentiert. Bruinsma et al. (2000) untersuchten die Infektionsraten von Kindern < 6 Jahren nach VR- oder VP-Shuntimplantation und konnten feststellen, dass sich diese bei Frühgeborenen < 37 SSW mit 33,3 % höher beliefen als bei älteren Kindern (≥ 37 SSW) mit 25,8 %.

Die Diagnose der Ventrikulitis wurde im Mittel nach 28,7 Tagen (SD ±21, Spannweite 9–74) gestellt. Damit ist der Zeitraum der Infektion vergleichbar mit der präexistierenden Literatur. Bei Chu et al. (2014) wurden bis zum Auftreten einer Infektion im Median 19 Tage (Spannweite 7–63) verzeichnet. Hier variierte ebenfalls der Zeitpunkt der Infektion stark zwischen wenigen Tagen und mehreren Wochen. Bruinsma et al. (2000) werteten eine Infektion, welche innerhalb der ersten 9 Tage postoperativ auftrat, operationsassoziiert und verknüpfte alle Ventrikulitiden ≥ 10 Tage postoperativ mit den VR-Punktionen. Der Vergleich des Diagnosezeitpunkts einer Ventrikulitis in unserem Kollektiv konnte zeigen, dass im Median eine Infektion nach 19 Tagen auftritt. Somit ist zu postulieren, dass primär exogene Prozesse (Keiminokulation durch VR-Punktion) oder endogene Prozesse durch hämatogene Aussaat (Keimbesiedlung, anderer Infektionsfokus) ursächlich sein könnten, während die Operation selbst einen geringen Einfluss auf die Infektionsrate zu haben schien. Diese Annahme würde auch durch den fehlenden statistischen Zusammenhang zwischen Operationsdauer und -ort im Rahmen unserer Auswertung unterstützt werden.

In der Literatur wurde eine stattgehabte Shuntinfektion (RR 3,83; 95 % KI 2,40–6,13) als Risiko für eine erneute Infektion benannt (McGirt et al., 2003). Chu et al. (2014) konnte keinen Zusammenhang feststellen. Jedoch korrelierten die Revisionsoperationen stark mit der Infektionsrate. In dieser Arbeit wiesen lediglich 5,7 % der Frühgeborenen (n = 2) ein Rezidiv auf.

In der Liquorkultur konnten bei 83,3 % (n = 10) KNS und in jeweils 8,3% (n = 1) E. coli bzw. MRSA isoliert werden. Andere Studien zeigten ein ähnliches Keimspektrum. Chu

et al. (2014) wiesen in 36,4 % der Fälle *S. epidermidis* sowie jeweils bei 18,2 % *E. faecalis* und *E. coli* nach. Bruinsma et al. (2000) gaben bei 42,1 % der Neonaten mit Ventrikulitis *S. epidermidis* und zudem bei 14,7 % andere KNS als Auslöser an. In dem Kollektiv von Peros et al. (2020) waren 22,2 % der Ventrikulitiden durch KNS verursacht worden. Auch die Standortflora der Neonaten als potenzielle endogene Keimquelle wäre denkbar.

Um eine intraoperative Kontamination durch die Standortflora der Haut zu vermeiden, empfiehlt Faillace (1995) daher eine „No-Touch“ Technik, bei der die Inzisionsstellen der Haut nie in Berührung mit Shunt-Material kommen sollten. Die Einführung dieses Protokolls führte zu einer Reduktion der Infektionsrate pro Operation von 9,1 % auf 2,9 % (Faillace, 1995). In dem untersuchten Kollektiv waren die beiden Neonaten mit jeweils MRSA- und *E. coli*-Ventrikulitis unmittelbar vor Diagnosestellung der Ventrikulitis mit diesen beiden Keimen besiedelt. Andere Autor:innen nannten ebenfalls Keime der Hautflora (*Propionibacterium acnes* oder *E. coli*) als potenzielle Ventrikulitiserreger (Arnell et al., 2008; Gutiérrez-González et al., 2011). Im Rahmen des stationären Verlaufes wurden, unter anderem im Trachealsekret, KNS bei allen Frühgeborenen isoliert. Dieser Keimnachweis stand oft nicht in einem direkten zeitlichen Zusammenhang zu dem Auftreten einer Infektion. KNS besitzen die Fähigkeit, Adhärenz an Katheter- oder Kunststoffoberflächen auszubilden und können somit zu einer (katheterassoziierten) Sepsis führen. Gefährdet sind häufig immunkompromittierte Patient:innen. Diese nosokomiale Infektion wird entsprechend häufig auf NICUs nachgewiesen (Rupp & Archer, 1994). Bei Besiedlung mit KNS wäre aufgrund der Unreife des neonatalen Immunsystems ein hämatogener Übertragungsweg und Ausbildung einer Ventrikulitis denkbar. Gleichzeitig hat die Arbeit von Kormanik et al. (2009) unter anderem auch untersucht, ob eine Sepsis mit positiver Blutkultur mit einer VR-Infektion einhergeht. Hier zeigte sich bei den 45 % der Neonaten mit in der Blutkultur gesicherter Late-Onset-Sepsis bei negativer Liquorkultur keine ZNS-Affektion (Kormanik et al., 2009). Ein potenzieller Zusammenhang eines hämatogenen Übertragungswegs oder der Standortflora als Risikofaktor sollte in weiteren Studien überprüft werden.

5.2.5 VR-Ventrikulitis

Während das Geburtsgewicht < 50. Perzentile ($p = 0,225$) einen Zusammenhang in Bezug auf die VR-Ventrikulitis vermuten ließ, schien das Gewicht zum Operationszeitpunkt keinen Einfluss ($p = 1,000$) zu nehmen. Das Gestationsalter als signifikanter Risikofaktor konnte in unserem Kollektiv jedoch nicht aufgezeigt werden ($p = 0,657$). Gleichzeitig war das Lebensalter < 30 Tagen ($p = 0,391$) mit einer höheren VR-Ventrikulitisrate verbunden. Spader et al. (2015) konnten ebenfalls für das

Gestationsalter zum Operationszeitpunkt für jüngere Neonaten ein erhöhtes Infektionsrisiko feststellen ($p = 0,05$). Hier waren Neonaten < 26 SSW einem höheren Risiko exponiert als Neonaten > 33 SSW. Auch Zaben et al. (2015) konnten für jüngere Neonaten ein höheres Infektionsrisiko aufzeigen (OR 1,2). Beide begründeten die Ergebnisse mit der physiologischen Unreife der Neonaten und der damit einhergehenden Nebendiagnosen und dadurch wiederum vermehrtem Auftreten von Infektionen (Spader et al., 2015; Zaben et al., 2015). Spader et al. (2015) konnte jedoch keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer NEC oder Sepsis und einer Ventrikulitis finden, welches sich in dem hiesigen Kollektiv im Hinblick auf die NEC widerspiegelte. Für die Operationsdauer und den Operationsort konnte in diesem Kollektiv hingegen kein Zusammenhang ($p = 1,000$) beobachtet werden. Ähnliches konnte auch durch van Lindert et al. (2019) mit dem Ansatz der VR-Implantation in Lokalanästhesie auf der NICU gezeigt werden. Bei einer gesamten Infektionsrate von 14 % konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konstatiert werden. Jedoch war das Risiko, an einer Ventrikulitis zu erkranken in der lokalanästhesierten NICU-Kohorte mit 15 % geringer als in der OP-Saal-Kohorte (23 %) (van Lindert et al., 2019). Die Operationsdauer wirkte sich ebenfalls nicht negativ auf die Entstehung einer Infektion aus (Bruinsma et al., 2000).

5.2.5.1 Männliches Geschlecht und VR-Ventrikulitis

Auffällig war, dass weibliche Neonaten signifikant seltener eine Ventrikulitis nach VR-Implantation erlitten (Exakter Test nach Fisher; $p = 0,039$) mit einer Reduktion des relativen Risikos für eine Infektion auf 15,7 % gegenüber den männlichen Frühgeborenen. Spader et al. (2015) konnte in Bezug auf Risikofaktoren keinen Geschlechterunterschied feststellen. Ebenso zeigte sich für die Ventrikulitisrate beider neurochirurgischen Eingriffe zusammengenommen das Geschlecht ($p = 0,5$) als nicht entscheidend (Christian et al., 2016b). Interessant wäre an dieser Stelle eine gesonderte Beurteilung der Infektionsrate durch die Autor:innen je nach Operationsverfahren gewesen.

In der Literatur bereits als „Male Disadvantage“ vorbeschrieben, konnte in dem Review von Dickinson et al. (2017) subsumiert werden, dass der Outcome in Bezug auf die Mortalität bei männlichen LBW-Neonaten schlechter als bei weiblichen LBW-Neonaten war. Bisher existieren wenige Arbeiten, welche die zugrundeliegenden pathophysiologischen Ursachen dieser Annahme unterstützen. Die Arbeit von Stark et al. (2008), welche in dem Review zitiert wurde, konnte demonstrieren, dass der mikrovaskuläre Blutfluss bei männlichen Neonaten der 24.–28. SSW stärker ausgeprägt war als bei den weiblichen Frühgeborenen. Dies führte zu der Annahme, dass dadurch eine arterielle Hypotension begünstigt würde, welche zu Zirkulations-, beziehungsweise

Perfusionsproblemen führt und damit zusätzlich als erschwerender Faktor bei einer bereits vulnerablen Gruppe (Frühgeburtlichkeit) hinzukommt (Stark et al., 2008).

Shim et al. (2017) betrachtete retrospektiv das Outcome von 2228 VLBW-Neonaten < 30. SSW und konnte feststellen, dass zwar die Morbidität, nicht aber die Mortalität der männlichen Neonaten, erhöht war. Jedoch konnte für das Auftreten einer GMH-IVH kein Unterschied festgestellt werden. Komplikationen nach neurochirurgischen Eingriffen in der Neonatalperiode wurden nicht untersucht. Andere Studien konnten keinerlei Geschlechterunterschied feststellen (Battin et al., 1998; Vanhaesebrouck et al., 2004). Vielmehr schien das Gestationsalter, sowie das Geburtsgewicht entscheidend (Battin et al., 1998). Letztlich bleibt zu klären, ob für männliche Neonaten tatsächlich eine erhöhte Morbidität besteht und ob im Hinblick auf die Entstehung einer VR-Ventrikulitis von einer „Male Disadvantage“ gesprochen werden kann. Bei der Gesamtbetrachtung des Ventrikulitisrisikos konnte kein statistisch signifikanter Geschlechterunterschied mehr festgestellt werden ($p = 0,489$), jedoch lag das Verhältnis der Ventrikulitiden zuungunsten der männlichen Frühgeborenen (41,2 % vs. 27,8 %). Letztlich konnte in vorangegangenen Studien keine hinreichende ätiopathogenetische Erklärung für die scheinbare Suszeptibilität männlicher Neonaten geklärt werden. Es existieren hierzu Studien am Tiermodell, aus denen hervorgeht, dass Geschlechterunterschiede bezogen auf das hormonelle Milieu und damit einhergehender vermehrter Organreife bestehen (Ingermarsson, 2003). Am Mausmodell konnte durch Lingappan et al. (2016) gezeigt werden, dass männliche Tiere verstärkt Inflammationsprozesse aufweisen und die pulmonale Angiogenese und Alveolenbildung eher gestört wird. Dies könnte bedeuten, dass weibliche Tiere weniger Lungen- oder Gehirnschädigung aufweisen. Passend wäre die erhöhte Inzidenz einer BPD, IVH und PVL bei männlichen Neonaten. Ein direkter Rückschluss auf eine erhöhte Ventrikulitisrate der männlichen Neonaten dieser Arbeit bieten diese Ergebnisse jedoch nicht. Möglicherweise könnten männliche Frühgeborene durch verstärkte Inflammationsprozesse insgesamt anfälliger für das Auftreten einer Infektion sein. Da sich in dem untersuchten Kollektiv darüber hinaus auch kein Zusammenhang zwischen einem hohen GMH-IVH-Grad und dem Auftreten einer VR-Ventrikulitis ($p = 0,789$) oder VP-Shunt Infektion ($p = 0,564$) gezeigt hat, kann dies auch nicht als Erklärungsansatz für das vermehrte Auftreten einer Infektion dienen.

In diesem Kollektiv wiesen männliche Neonaten eine längere endotracheale Beatmungsdauer (MW 21 SD ± 18 vs. 16 SD ± 14 Tage) auf, welche möglicherweise durch das höhere Risiko für männliche Neonaten der Lungenunreife erklärbar wäre. Die endotracheale Intubationsdauer könnte potenziell ein Risiko für nosokomiale Infektionen darstellen. Die Mehrzahl der Ventrikulitiden (83,3 %) wurden durch KNS ausgelöst, welche im Rahmen des stationären Settings bei allen Neonaten, überwiegend im

Trachealsekret, isoliert werden konnten. Vermehrte Inflammationsprozesse bei männlichen Neonaten könnten die Ventrikulitisrate möglicherweise negativ beeinflussen. Interessant wären Studien, die den Transfer der Erkenntnisse im Tiermodell auf die Neonaten überprüfen und auch im Hinblick auf das Ventrikulitisrisiko untersuchen.

5.2.5.2 PDA und VR-Ventrikulitis

Es wiesen 19 (57,6 %) Neonaten mit VR-Implantation einen PDA auf. Neonaten mit PDA zeigten signifikant seltener eine Ventrikulitis ($p = 0,026$). Ein PDA ist in der fetalen Zirkulation ein Shunt zwischen der Pulmonalarterie und der Aorta zur Umgehung des Lungenkreislaufs (Hamrick et al., 2020; Sallmon et al., 2016). Im Rahmen der postnatalen Adaptation verschließt sich dieser bei Reifgeborenen, bei Frühgeborenen < 29. SSW jedoch nur in 13–36 % der Fälle (Clyman et al., 2012). Sofern diese Verbindung bestehen bleibt, führt der Links-Rechts-Shunt zu einer Minderperfusion des Körperkreislaufs und kann somit ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer NEC oder GMH-IVH darstellen (Khanfer-Larocque et al., 2019). Warum jedoch ein PDA scheinbar protektiv für eine VR-Ventrikulitis ist, kann anhand der präexistierenden Literatur nicht erklärt werden. Auch die Tatsache, dass das (Nicht)-Behandeln keinen Unterschied machte ($p = 0,037$), deutet darauf hin, dass sich der Effekt nicht zufällig durch die medikamentöse oder operative Therapie des PDA ergibt. Da häufig komplexe zeitliche und pathophysiologische Zusammenhänge zwischen den einzelnen Komponenten bestehen, lässt sich keine Aussage über einen Kausalzusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines PDA und dem Auftreten einer VR-Ventrikulitis treffen, sondern lediglich das simultane Auftreten von PDA und VR-Ventrikulitis beschreiben.

5.2.6 VP-Shunt und Ventrikulitis

Eine VP-Shunt assoziierte Ventrikulitis war umso wahrscheinlicher, je geringer das Gewicht am Operationstag war ($p = 0,010$). Da in der jüngsten Klasse (≤ 70 Tage) bereits mehr als ein Drittel der höchsten Gewichtsklasse vertreten waren, konnte in dieser Analyse für das Alter kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p = 0,230$). Der für die VR-Gruppe statistisch signifikant beschriebene Geschlechterunterschied ließ sich im Rahmen der VP-Shuntimplantation nicht mehr nachweisen ($p = 0,655$). In der Literatur finden sich hierzu variable Angaben. Eine Studie zeigte eine leichte Assoziation mit weiblichem Geschlecht und Ventrikulitis (OR 1,2, 95 % KI 1.0–1.4) (Simon et al., 2013), während eine andere Studie ein leicht erhöhtes relatives Risiko für männliche Neonaten ergab (McGirt et al., 2003). Insgesamt wurden die Shunt-Implantationen zu einem späteren Zeitpunkt (MW 79, SD ± 20) als die VR-Implantation (MW 34, SD ± 18) durchgeführt. Möglicherweise sind männliche Neonaten während der ersten Lebenswochen vulnerabler als weibliche Neonaten. Die Ergebnisse

von Shim et al. (2017) deuten darauf hin, dass bei männlichen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter ≤ 25 SSW eine höhere kombinierte Morbidität vorlag, als bei den weiblichen Neonaten. Der OR der männlichen Neonaten sank graduell mit steigendem Gestationsalter und verlor nach der 26. Schwangerschaftswoche an Signifikanz (Shim et al., 2017). Diese Überlegung könnte das Ergebnis, dass bei dem Vorliegen eines jüngeren Lebensalters ein schwacher Trend ($p = 0,391$) für das Auftreten einer VR-Ventrikulitis vorliegt, unterstützen. Zusätzlich sind mehr männliche Neonaten von dieser Komplikation betroffen. Einschränkend ist jedoch zu sagen, dass das Kollektiv von Shim et al. (2017) ein jüngeres (korrigiertes) Gestationsalter als die hiesigen Neonaten zum Operationszeitpunkt aufwies. Zusätzlich schienen in dieser Analyse das Gestationsalter ($p = 0,069$) und das Geburtsgewicht ($p = 0,058$) einen gewissen Einfluss auf das Infektionsrisiko zu nehmen. McGirt et al. (2003) konnten in Ihrem Review von VP-Shuntkomplikationen im Kindesalter ebenfalls zeigen, dass das Infektionsrisiko für Frühgeborene signifikant erhöht war ($p = 0,0001$, RR 4,81, 95 % KI 2,19–10,87).

Die beiden Fälle einer primären VP-Shuntanlage zeigten keine Komplikationen. Das Alter zum Operationszeitpunkt unterschied sich von der Gruppe mit primärer VP-Shuntanlage (MW 72,5, SD $\pm 31,8$) kaum von derjenigen mit sekundärer VP-Shuntanlage (MW 80, SD $\pm 17,3$). Jedoch wiesen die Neonaten der 1. Gruppe ein minimales Gewicht von 2930 g auf (MW 2985, SD $\pm 77,8$), während in der 2. Gruppe 7 der 25 (28 %) operierten Frühgeborenen < 2000 g wogen. Dies unterstützt die Resultate, dass das Gewicht zum Operationspunkt einen wichtigen Einflussfaktor darstellt. Sofern ein adäquates Gewicht vorliegt, scheint ebenfalls eine primäre VP-Shuntanlage möglich. Eine größere Vergleichsgruppe wäre zur Überprüfung unserer Beobachtungen sinnvoll.

Es konnte gezeigt werden, dass bei Neonaten, bei denen eine NEC diagnostiziert worden ist, die Wahrscheinlichkeit an einer VP-Shunt-Ventrikulitis zu erkranken, statistisch signifikant erhöht war ($p = 0,022$). Die abdominelle Lage des Katheters könnte im Rahmen von abdominellen Infektionen, wie dem Auftreten einer NEC, eine Shuntinfektion begünstigen. Limitierend ist jedoch, dass der Zeitpunkt der NEC in Zusammenhang mit der Operation und der Ventrikulitis nicht bekannt war. Eine retrospektive Analyse von Pierro et al. (1993) verglich die Rate des Auftretens einer Shunt-Malfunktion (Infektion oder Obstruktion) und die Mortalität bei Neonaten mit und ohne NEC. Die Subgruppe mit NEC wies häufiger eine Shunt-Malfunktion ($p = 0,001$), sowie eine -infektion ($p = 0,03$) auf. Des Weiteren war die Mortalität in dieser Gruppe ebenfalls erhöht ($p < 0,001$) und es wurden mehr Todesfälle operationsbedingt verzeichnet ($p = 0,006$). Das Ausmaß der NEC nebst der gewählten Behandlung beeinflusste weder die Morbidität noch die Mortalität nach VP-Shunt-Insertion (Pierro et

al., 1993). Die Autor:innen empfehlen daher bei Neonaten mit NEC eine alternative Liquordrainage zum VP-Shunt.

Whitelaw und Aquilina (2011) kamen zu dem Schluss, dass eine verzögerte VP-Shuntimplantation mit einer Risikoreduktion für shuntassoziierte Infektionen, Revisionen und die Notwendigkeit einer permanenten Liquorableitung assoziiert waren. Da in diesem Kollektiv vorrangig das Gewicht zum Operationszeitpunkt entscheidend war, sollte das Erreichen von > 2000 g, respektive > 2400 g, abgewartet werden.

5.2.7 Liquoranalyse

Im Hinblick auf unsere Studienpopulation zeigen die Liquorparameter aufgrund der stattgehabten GMH-IVH deutliche Abweichungen von bisher bekannten Referenzwerten, welches die Diagnosestellung einer Ventrikulitis zusätzlich erschwert.

Eine Arbeit von Rodriguez et al. (1990) analysierte die Liquorzusammensetzung während der ersten 12 Lebenswochen von 43 VLBW-Neonaten (MED 27 SSW und GG 1002 g). Ausschluss aus der Studie war das Vorliegen einer GMH-IVH, sowie einer zerebralen Infektion. Die Liquorparameter setzten sich unter der Angabe des Medians folgendermaßen zusammen: Die Leukozytenzahl betrug 5 Zellen/mm³ (Spannweite 0–44 Zellen/mm³). Deren Differenzierung zeigte 7 % polymorphkernige Leukozyten (bis zu 66 %) and 85 % mononukleäre Leukozyten. Die Proteinkonzentration betrug 1420 mg/l (Spannweite 450–3700 mg/l) und die Glukosekonzentration 60 mg/dl (Spannweite 29–217 mg/dl) (siehe Anhang 12.4.2). Das Kollektiv wurde erneut in zwei Subgruppen unterteilt (< 1000 g und 1001–1500 g). Hier konnte kein Unterschied in Leukozytenzahl und Zusammensetzung und Glukose- und Proteinkonzentration dokumentiert werden. Die absolute Leukozytenzahl schien sich über die 12 Wochen des Beobachtungszeitraumes nicht wesentlich zu verändern. Es konnte aber gezeigt werden, dass Neonaten < 28 SSW signifikant höhere Protein- und Glukosekonzentrationen aufwiesen (Rodriguez et al., 1990). Ursächlich könnte eine erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke für Makromoleküle bei unreiferen Neonaten sein (Adinolfi, 2008).

In diesem Kollektiv wiesen alle Neonaten eine chemische Ventrikulitis auf, sodass im Vergleich zu dem Kollektiv von Rodriguez et al. (1990) eine leicht veränderte Zusammensetzung vorlag: Zellzahl 0–80 Zellen/µl (MW 9,6, SD ±11,6), Proteinkonzentration 435–4230 mg/l (MW 1615 mg/l, SD ±750), Glukosekonzentration 12–64 mg/dl (MW 31,7, SD ±10,6), Laktatkonzentration 2,1–79,3 mg/dl (MW 33,3, SD ±13,8). Entsprechend für den LGQ 0,2–3,6 (MW 1,2, SD ±0,7). Es konnte über die 50 bzw. 51 Tage Beobachtungszeitraum ein Absinken der Zellzahl konstatiert werden, während Rodriguez et al. (1990) keine Veränderung über 90 Tage sahen.

Die Zellzahl stellte in diesem Kollektiv in 83,3 % der Fälle am Tag der diagnostizierten Infektion einen verlässlichen Parameter dar, bei dem verbleibenden Fall war der Wert erst mit geringer Latenz verändert, dann jedoch ebenfalls deutlich auffällig mit > 100 Zellen/ μ l Liquor. Aufgrund der starken Proteinschwankungen im zeitlichen Verlauf und auch im Hinblick auf den Vergleichswert der gesunden Gruppe, schien dieser Parameter zur Beurteilung einer Infektion in unserem Kollektiv nicht absolut sicher. Dennoch differierte die Proteinkonzentration infektionsbedingt im Kontrast zum gesunden Vergleichskollektiv zwischen 758,9–1759 mg/l am Tag der Ventrikulitisiagnose. In manchen Fällen lag eine geringe Latenz von wenigen Tagen bis zum Erreichen eines Maximum vor. Die Betrachtung der Laktat- und Glukosekonzentrationen ergab in 66,6 % eine divergente Messung im Vergleich zur Kontrollgruppe, sodass beide Parameter hilfreich zur Diagnosestellung waren. Andere Autor:innen haben bereits den Glukose-Quotienten (Liquor/Plasma) als sensitives (92,9 %) und spezifisches (92,9 %) diagnostisches Kriterium zur Detektion einer bakteriellen Infektion (Meningitis) untersucht (Tamune et al., 2014). Wenn ein LGQ-Anstieg um mindestens das Drei- bis Vierfache zu verzeichnen war, lag eine Infektion vor. Bei den Fällen, bei denen der Unterschied zur Vergleichsgruppe nur diskret war, lag die Zellzahl deutlich erhöht vor.

Bei einem Ventrikulitis-Fall durch MRSA zeigte sich die Liquorzusammensetzung insgesamt weniger stark auffällig. Eine Infektion durch *S. aureus* ist charakterisiert durch eine initial nur milde inflammatorische Antwort (Pfausler et al., 2004), welches sich mit unseren Beobachtungen deckt. Die übrigen ZNS-Affektion durch KNS und *E. coli* zeigten eine eindeutige Inflammationsreaktion im Liquor.

Auch andere Autor:innen beschäftigten sich mit der veränderten Liquorzusammensetzung durch eine chemische und infektiöse Ventrikulitis.

Bajaj et al. (2012) evaluierten die Liquorparameter bei 52 Frühgeborenen mit VR (MED SSW 26, MW GG 796 g). Es wurden die Liquorveränderungen von bis zu 7 seriellen Punktionen bei Neonaten mit und ohne Ventrikulitis verglichen. Es bestand hier eine Infektionsrate von 9,6 % (positive Liquorkultur und passende Symptome). Es konnte gezeigt werden, dass unmittelbar postoperativ höhere Proteinlevel und Neutrophile im Liquor zu finden waren, diese sich aber im zeitlichen Verlauf normalisierten (Bajaj et al., 2012). In dieser Arbeit erfolgte keine Leukozytendifferenzierung im Liquor, aber es konnte eine sinkende Zellzahl (siehe Kapitel 4.6.1) im zeitlichen Verlauf gezeigt werden. Die Proteinkonzentration im Liquor unterlag im zeitlichen Verlauf starken Schwankungen, allenfalls ließ sich eine leicht sinkende Tendenz nachweisen. Nach 48 Tagen postoperativ (VR-Implantation) betrug die Proteinkonzentration durchschnittlich < 2000 mg/l. Der Vergleich der Neonaten mit und ohne Infektion in der

Studie verdeutlichte, dass in beiden Gruppe eine große Varianz hinsichtlich aller Liquorparameter vorlag. Unabhängig davon, ob eine Infektion vorlag oder nicht, wichen die Liquorparameter gleichermaßen deutlich von den „konventionellen“ Normwerten ab. Dies entspricht den Resultaten dieser Arbeit. Nach drei Wochen konnte ein Absinken der Neutrophilen (%), sowie nach einer Woche ein Absinken der Proteinkonzentration beobachtet werden. Das unterstützt die Annahme, dass die veränderte Liquorzusammensetzung auch durch die stattgehabte intrazerebrale Blutung und eine Manipulation im Rahmen der VR-Implantation beeinflusst wird. Die Zellzahl zeigte sich in beiden Subgruppen nicht wesentlich unterschiedlich, jedoch gab es einen prozentualen Anstieg der Neutrophilen. Der Proteingehalt im Liquor lag insgesamt höher bei der Ventrikulitissubgruppe. Unsere Daten zeigen ebenfalls, dass sich die Zellzahl, bis auf eine Ausnahme, am Tag der Diagnosestellung stark erhöht (Differenz zwischen dem Mittelwert der Vergleichsgruppe und der Zellzahl zum Zeitpunkt der Ventrikulitisiagnose 78–647 Zellen/ μ l). Mit einer Sensitivität von nahezu 90 % konnte bei höheren Cut-off-Werten für Leukozytenzahl $> 42 \text{ mm}^3$ and Proteingehalt $> 2500 \text{ mg/l}$ eine Ventrikulitis diagnostiziert werden (Bajaj et al., 2012).

Pfausler et al. (2004) untersuchte bei 13 erwachsenen Patient:innen mit stattgehabter intrazerebraler Blutung und der Notwendigkeit einer EVD-Anlage mögliche laborchemische Prädiktoren für die Diagnosestellung einer Ventrikulitis. Es wurde zusätzlich ein Zellindex gebildet: (Leukozyten (Liquor) / Erythrozyten (Liquor)) / (Leukozyten (Blut) / Erythrozyten (Blut)). Die mittlere Liegedauer der EVD betrug 14,3 Tage (Spannweite 6–35) und es wurden täglich Blut- und Liquorproben asserviert. In 7 Fällen lag eine Ventrikulitis mit dem Nachweis von *S. aureus* vor. Der Zellindex erlaubte bereits drei Tage zuvor eine statistisch signifikante Vorhersage einer Ventrikulitis (Tag - 3 ($p = 0,03$), Tag - 2 ($p = 0,03$) und Tag - 1 ($p = 0,012$)) sowie einen hochsignifikanten Unterschied am Tag der Diagnosestellung einer Infektion ($p = 0,001$) (Pfausler et al., 2004). In unserem Kollektiv lagen bei den 7 VR-Fällen keine Liquorparameter 3 Tage vor Diagnosestellung vor, um eine ähnliche Vorhersagekraft der Zellzahl zu überprüfen. Am Tag der Infektion war die Zellzahl jedoch mindestens um das 4-fache zur Vergleichsgruppe erhöht (ausschließlich des Falls mit MRSA-Ventrikulitis).

Pfisterer et al. (2003) beurteilten ebenfalls laborchemische Parameter auf ihre Vorhersagekraft im Rahmen einer Ventrikulitisdiagnose. Hierzu wurden 130 Patient:innen zwischen 6 Monaten und 79 Jahren nach EVD-Anlage untersucht. Wenn eine positive Liquorkultur vorlag, bestand zur Höhe der Zellzahl im Liquor ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,05$), passend zu unseren Ergebnissen. Das CRP ($p = 0,61$) und die Leukozyten ($p = 0,86$) im Blut korrelierten jedoch nicht mit einer Ventrikulitis. Als Einschränkung nennen die Autor:innen, dass eine Liquorpleozytose

unmittelbar nach neurochirurgischen Eingriffen besteht und ferner im Rahmen der chemischen Ventrikulitis nach stattgehabter intrazerebraler Blutung auftritt. Daher empfehlen die Autor:innen eine tägliche Liquorentnahme, sodass intraindividuelle Veränderungen schneller detektiert werden können (Pfisterer et al., 2003).

Letztlich sollten aufgrund der starken intra- und interindividuellen Schwankungen alle Liquorparameter gemeinsam beurteilt werden. Auch die klinikinterne Expertenbefragung (Anhang 12.2) hat ergeben, dass die Spannweite groß ist. Die Betrachtung des hiesigen Kollektivs hat gezeigt, dass sich in einzelnen Fällen die Zellzahl und die Proteinkonzentration noch nachträglich erhöhen können. Bei akutem Verdacht einer Diagnose sollten daher die Glukose- und Laktatkonzentration auf Veränderungen beurteilt werden. Die Hinzunahme des Laktat-Glukose-Quotienten könnte hilfreich sein, sofern dieser im Verlauf ermittelt wird und für den jeweiligen Neonaten ein „Grundniveau“ bekannt ist. Wichtig scheint nicht allein der absolute Wert des jeweils betrachteten Parameters, wie Glukose- oder Laktatkonzentration, darzustellen, sondern vielmehr die inter- und intraindividuelle Veränderung der Liquorzusammensetzung. Diese sollten im Kontext mit dem klinischen Erscheinungsbild, den Entzündungszeichen im Blut und den mikrobiologischen Befunden betrachtet werden. Um diese Erkenntnisse zu validieren und ihre Reproduzierbarkeit zu überprüfen, sollten anhand einer größeren Studienpopulation von VLBW-Neonaten mit VR nach GMH-IVH Liquoranalysen vollzogen werden. Es gilt zu beachten, dass Liquorproben unter Einhaltung eines initial festgelegten Protokolls asserviert werden, um eine Vergleichbarkeit zum Entnahmezeitpunkt und im zeitlichen Verlauf zu gewährleisten. Des Weiteren sollte neben dem LGQ auch die Bestimmung eines Zellindex erwogen werden.

5.3 EVALUATION DER SICHERHEIT DER LIQUORDRAINAGESYSTEME

Zusammenfassend können beide operative Ansätze in Bezug auf die Entstehung einer Ventrikulitis als gleich sicher bei ähnlicher Infektionsrate beurteilt werden. Eine VR-Implantation gilt als sicherer Ansatz zur temporären Liquordrainage bis optimale Voraussetzungen zur VP-Shuntimplantation gelten. Wichtig im Rahmen der stationären Versorgung ist, dass die jeweiligen Risikofaktoren der beiden Liquordrainagesysteme beachtet werden. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangen Christian et al. (2016b). Es wurden 91 Frühgeborene (MED SSW 27 und GG 1123 g) untersucht und die primäre VR-Anlage versus VP-Shuntimplantation 29, respektive 56 Tage, nach der Geburt vorgenommen. Die Infektionsrate beider Gruppen war gleich hoch. Insgesamt belief sich diese auf 10,5 %. Die primäre VR-Anlage zeigte keinen Nachteil hinsichtlich des Outcomes bezogen auf ein späteres Shunt-Versagen, das Infektionsrisiko oder

Revisionsoperationen. Das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Operation und zuvor durchgeführte Operationen wurden jedoch von den Autor:innen als Risikofaktoren angesehen (Christian et al., 2016b).

Für das VR gilt, dass die Einflussnahme auf das Geburtsgewicht nicht möglich ist, jedoch könnte zunächst durch präoperative Liquorpunktionen der Operationszeitpunkt für das VR jenseits des 30. Lebensstages abgewartet werden, da in der Literatur präoperative Liquorpunktionen zu keinem erhöhten Infektionsrisiko beitragen. Da sich auch der Operationsort nicht negativ auf die Entstehung einer VR-Ventrikulitis auswirkt, könnte künftig auch eine Implantation auf der NICU in Lokalanästhesie erwogen werden. Generell sollte ein Protokoll zur Standardisierung der Behandlung etabliert werden. Dies hat sich in anderen Studien als vielversprechender Ansatz zur Reduktion von Infektionen erwiesen (Kormanik et al., 2009; van Lindert et al., 2019). Gleichzeitig sollten VR-Punktionen unter aseptischen Bedingungen durchgeführt und der asservierte Liquor immer mit einer parallelen Blutentnahme (Blutbild, CRP und IL-6 sowie Serumglukose) analysiert werden.

Bezogen auf die VP-Shunts wäre es von Vorteil, dass auf das Lebensalter und das Gewicht zum Operationszeitpunkt geachtet wird. Ein Gewicht über 2000 g, besser sogar über 2400 g, wäre idealerweise anzustreben. Die statistische Auswertung ergab kein erhöhtes Risiko der VP-Shunts an das präexistierende VR. Jedoch ist, aufgrund einer potenziellen Keimbesiedlung eines Fremdkörpers, ein vollständiger Systemwechsel empfehlenswert. Da ein sekundärer VP-Shunt geringere Revisionsraten aufzuweisen scheint (Bock et al., 2018), wirkt der Ansatz einer temporären VR-Anlage vor der definitiven Shunt-Versorgung sinnvoll.

5.4 LIMITATIONEN UND METHODISCHE EINSCHRÄNKUNGEN

Die hier vorliegende Studie umfasst mit 35 VLBW-Frühgeborenen eine relativ kleine Fallzahl. Diese ergibt sich aus den strengen Einschlusskriterien mit Frühgeborenen < 1500 g Geburtsgewicht und aus der Tatsache, dass es sich um eine monozentrische Studie handelte. Aufgrund der besonderen Studienpopulation wiesen viele andere Arbeiten eine kleine und sehr variable Kollektivgröße auf (Chu et al., 2014). In dieser Arbeit konnten statistisch signifikante Ergebnisse gewonnen und potenzielle Risikofaktoren für die Entstehung einer Ventrikulitis benannt werden. Um jedoch ableitbare Ergebnisse für eine große Gesamtheit zu gewinnen, ist eine deutlich größere Studienpopulation notwendig. Hier könnten die Ergebnisse dieser Arbeit in weiteren Studien exploriert und die gezeigten Trends auf ihre Gültigkeit überprüft werden. Als eine weitere Limitation dieser Arbeit kann die gewählte Methodik der retrospektiven Datenerhebung genannt werden. Hierdurch konnten Kausalzusammenhänge in Bezug

auf die Entstehung einer Ventrikulitis nahegelegt, jedoch nicht final nachgewiesen werden. Mögliche Confounder könnten ebenfalls nicht hinreichend erfasst worden sein.

Zusammenfassend ist die Aussagekraft der hier vorliegenden und ausgewerteten Daten im Kontext der genannten Einschränkungen zu betrachten. Es gab kein spezifisches Behandlungsprotokoll, nach dem sich die Versorgung der Frühgeborenen mit PHH richtete. Die jeweiligen Interventionen fanden zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Hinblick auf das (korrigierte) Lebensalter statt. Daher könnte die Vergleichbarkeit des stationären Verlaufes zwischen den Individuen begrenzt sein. Der Erhebungszeitraum erstreckte sich über 20 Jahre (von 1999 bis 2019), in dem sich ein technisch-medizinischer Fortschritt vollzog. Hiervon profitierte besonders die Neonatologie mit einer Reduktion der Mortalität und Morbidität der Frühgeborenen (Singer, 2012). Somit ist von einem divergenten Wissens- und Kenntnisstand während des Beobachtungszeitraums auszugehen, welcher wiederum in einem Unterschied der medizinischen Versorgung resultieren könnte. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Brouwer et al. (2007), bei denen die 2. Subgruppe, welche 5 Jahre später behandelt wurde, weniger Infektionen nach VR-Implantation aufwies (Brouwer et al., 2007). Besonders die älteren Datensätze existierten lediglich in Form von Papierakten und waren teils inkomplett. Hierdurch besteht die Möglichkeit, dass es trotz großer Sorgfalt bei der Auswertung vereinzelt zu Verzerrungen kommen konnte. Aufgrund der geringen Fallzahl war eine gesonderte Auswertung nach Behandlungszeitraum nicht möglich.

Bei Neonaten handelt es sich aufgrund der entwicklungsphysiologisch bedingten Unreife um eine besondere Studienpopulation. Nicht alle der in der Literatur aufgeführten postoperativen Infektionsraten sind altersspezifisch und umfassen häufig Daten von Kindern jenseits der Neonatalperiode, sowie von erwachsenen Patient:innen. Zusätzlich bestehen durch die Frühgeburtlichkeit weitere Komorbiditäten, wie ein ANS, eine NEC oder nosokomiale Infektionen. Letztere können häufig auch durch multiresistente Erreger hervorgerufen werden. Diese stellen zusätzliche Herausforderungen auf der Intensivstation im Hinblick des Gebrauches antibiotischer Präparate dar und könnte letztlich möglicherweise Einfluss auf die postoperative Entstehung einer Ventrikulitis nehmen (Fussen & Lemmen, 2016).

Als besonders anfällig für Mess- und Interpretationsfehler sind die Labormessungen der Liquorparameter zu nennen. Zu dem Messzeitpunkt waren die jeweiligen Labormethoden intern und extern validiert, sodass die Resultate als plausibel einzustufen sind. Über die Präanalytik, wie beispielsweise die Lagerung oder der Transport der Proben, lässt sich rückblickend keine Aussage mehr treffen. Auch wurden die Liquorproben zu unterschiedlichen Zeitpunkten und in nicht einheitlicher Frequenz entnommen, sodass hierdurch intra- und interindividuelle Schwankungen auftreten

könnten. Hilfreich wäre die konsequente Bestimmung der Blutglukose gewesen, um diese in Relation mit der Liquorglukose setzen zu können, da eine Hypoglykämie auch zu einem erniedrigten Glukoselevel im Liquor führt und somit in einer falsch-niedrigen Liquorglukose resultieren könnte. Auch eine Leukozytose bzw. Leukopenie wirkt sich auf die Zellzahl im Liquor aus, sodass eine parallele Blutentnahme zur Liquorpunktion empfehlenswert wäre, um die Ergebnisse in Relation miteinander setzen zu können.

Nichtsdestotrotz spiegeln die Ergebnisse der hiesigen Studie die Datenlage anderer, retrospektiver Studien wider (Bajaj et al., 2012; Christian et al., 2016b; Chu et al., 2014; Spader et al., 2015). Besonders die Trends der Liquoranalysen mit der Veränderung des LGQ haben gezeigt, dass eine weitere Investigation mit größerer Studienpopulation hilfreich wäre, um die von uns vorgeschlagenen Parameter auf ihre Vorhersagekraft zu prüfen.

5.5 BEDEUTUNG DER STUDIE

Diese Studie liefert trotz der kleinen Fallzahl von 35 Neonaten, durch die Erfassung vieler Variablen, Ansätze für weitere Forschungsfragen. Bisher hat keine im Rahmen der Literaturrecherche entdeckte Studie die hier untersuchten Parameter zusammengeführt und evaluiert. Einerseits wurden mit VR- und VP-Shuntanlage zwei verschiedene Operationsverfahren im Hinblick auf ihre Komplikationsrate und Risikofaktoren dargestellt. Auch die perioperativen Faktoren nebst den anthropometrischen Daten wurden hierfür miterfasst. Zudem wurden die Neonaten mit VR im Hinblick auf die Liquorzusammensetzung im zeitlichen Verlauf und die Reservoirpunktionen betrachtet. Herausstechend war die Einbeziehung des LGQ in die Diagnosestellung einer Ventrikulitis. Hierdurch könnte eine Ventrikulitis früher, beziehungsweise sensitiver diagnostiziert werden. Zusammenfassend wäre in Folgeprojekten ein prospektiver Ansatz unter Betrachtung der gleichen Parameter und zusätzlich die Einführung eines Behandlungsprotokolls zur Vereinheitlichung sinnvoll.

5.6 UNBEANTWORTETE FRAGESTELLUNGEN UND AUSBLICK

Die frühzeitige Detektion und Verhütung einer Ventrikulitis in einer Population, welche durch ihre Frühgeburtlichkeit und präexistierenden Komorbiditäten bereits als suszeptibel anzusehen ist, kommt eine entscheidende Bedeutung zu. Dies könnte beispielsweise durch die Optimierung des perioperativen Managements und, sofern möglich, durch die Reduktion von Risikofaktoren erreicht werden.

Unbeantwortet ist geblieben, ob eine strukturierte Erfassung der kindlichen Standortflora und die Ausarbeitung des antibiotischen Regimes während des stationären Aufenthaltes

weitere Erkenntnisse hinsichtlich eines Infektionsrisikos beziehungsweise hinsichtlich dessen Reduktion durch großzügige antibiotische Behandlung liefert oder ob hierdurch nur eine weitere Selektion resistenter Keime stattfinden würde.

Spannend wäre ebenfalls zu untersuchen, ob die statistisch signifikante Assoziation zwischen PDA und VR-Ventrikulitis für andere Studienpopulationen reproduziert werden kann. Ferner sollte der Einfluss weiterer Nebendiagnosen im zeitlichen Bezug zur Operation und Infektion untersucht werden.

Zusätzlich sollten die Liquorparameter im zeitlichen Verlauf nebst des Laktat-Glukose-Quotienten im Liquor bei größeren Kollektiven erfasst werden, um die Vorhersagekraft und Übertragbarkeit der im Rahmen dieser Dissertation erhobenen Parameter zu prüfen. Hier sollte standardisiert zu festen Zeitpunkten Liquor laborchemisch analysiert werden, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewähren. Die Hinzunahme der Serumglukose und ergänzend die eines Zellindex wäre ebenfalls sinnvoll.

Ein längerer Nachbeobachtungszeitraum sollte ebenfalls strukturiert erfolgen, um die Anzahl von Revisionsoperationen und die Notwendigkeit einer permanenten Liquorableitung hinreichend beurteilen zu können. Auch die Evaluation im Hinblick auf das neurologische Outcome wäre sinnvoll.

Die CNS (Congress of Neurological Surgeons) hat im Jahr 2020 die im Rahmen eines systematischen Reviews aktualisierten Guidelines zur Hydrozephalusbehandlung von Kindern aus dem Jahr 2014 veröffentlicht (Bauer et al., 2020). Es besteht eine Level I Empfehlung zur Verwendung eines antibakteriell imprägnierten Shunts (AIS). Diese sind den bisher verwendeten Systemen aus Silikon vorzuziehen und sollen das Risiko einer Infektion reduzieren. Die im Review zitierte Metaanalyse von Klimo et al. (2014) konnte zeigen, dass in der Gruppe mit den herkömmlich verwendeten Silikon-Systemen im Vergleich zur Gruppe mit den AIS eine Infektion 1,96-mal wahrscheinlicher auftrat (RR 0,51 (95 % KI 0,29–0,89, $p < 0,001$)). Daher sollte die Empfehlung der CNS bei der Behandlung von Neonaten mit PHH in Betracht gezogen werden.

Zudem existieren weitere interventionelle Therapieansätze, respektive Clot-Lyse oder DRIFT (Drainage, Irrigation, fibrinolytische Therapie) sowie NEL (neuroendoskopische Lavage). Eine NEL beschreibt einen neuroendoskopischen Eingriff über das Vorderhorn des Seitenventrikels und Auswaschen der Koagel mit Ringer Laktat Lösung. Bei der DRIFT werden Katheter rechtsfrontal und links okzipital inseriert und Tissue Plasminogen Activator injiziert. Nach 8 Stunden wird eine Irrigation vorgenommen.

Im Rahmen von mehreren Studien konnten vielversprechende Ansätze bezüglich des periinterventionellen Risikoprofils und der Reduktion der Notwendigkeit einer permanenten Liquorableitung verzeichnet werden (d’Arcangues et al., 2018; Honeyman

et al., 2021; M. Schulz et al., 2014). NEL verhinderte in 43 % der Fälle die sekundäre Shunt-Implantation (d'Arcangues et al. 2018). Dies zeigte sich auch in der Forschung von Honeyman et al. (2021): nach NEL mit Ventrikulostomie betrug das relative Risiko 0,5 eine temporäre Liquorableitung zu benötigen (KI: 0,315–0,794; $p = 0,0033$). Zu Komplikationen kam es in 19,2 % der Fälle, hiervon lagen in 7,7 % der Fälle Infektionen vor. Auch M. Schulz et al. (2014) konnten zeigen, dass Neonaten mit NEL eine geringere Anzahl von insgesamt notwendigen Eingriffen (MED 2 vs. 3,5 pro Patient:in, $p = 0,08$) aufwies und es zu keinen relevanten, verfahrensbedingten Komplikationen kam.

Bezüglich des neurologischen Outcomes scheint die Clot-Lyse positive Ergebnisse zu liefern (Luyt et al., 2020). Keine der bisher etablierten Therapieansätze konnte eine Verbesserung des neurologischen Outcomes erzielen, wie ein systematisches Review von Mazzola et al. (2014) zeigte. Hingegen wies die Forschung von Luyt et al. (2020) darauf hin, dass die Überlebensrate ohne schwere kognitive Behinderungen 66 % in der DRIFT-Gruppe und 35 % in der Standardbehandlungsgruppe betrug (adjustiert $p = 0,003$). Dieses Ergebnis unterstützt einerseits die Notwendigkeit von strukturierten langjährigen neuro-pädiatrischen Nachkontrollen, andererseits die erneute Prüfung einer Anwendung dieser operativ-perioperativen Technik.

Die NEL befindet sich noch im Stadium der klinischen Testung, jedoch zeigen bisher publizierte Studien vielversprechende Ergebnisse. In der rezenten Publikation von Mediratta et al. (2022) wurde aufgrund mangelnder RCTs und standardisierter Behandlungsprotokolle für die NEL mittels eines Mixed-Methods-modifiziertem Delphi-Konsensprozess in Großbritannien ein Studienprotokoll erarbeitet. Die Ergebnisse der Ausführung dieser Protokolle stehen aus und sollten für die künftige PHH-Behandlung berücksichtigt werden. Das TROPHY Register dient der internationalen, multizentrischen und prospektiven Datenerhebung der PHH-Therapie. Ein Statusbericht von Thomale et al. (2021) verzeichnet bei den teilnehmenden Zentren eine Zunahme der durchgeführten NEL in einem Zeitraum von 2 Jahren von 39 % auf 66 %.

Zusammenfassend ist es sinnvoll, diese in der neurochirurgischen Anwendung bekannten Techniken für die Behandlung des PHH kontrolliert in den Blick zu nehmen. Die neue Level III Empfehlung des CNS besagt, dass die NEL eine praktikable und sichere Option zur Entfernung von intraventrikulären Gerinnseln ist und die Rate der Shunt-Implantationen senken kann. Die künftigen Ergebnisse von prospektiven Registerstudien (z.B. DELPHI-Protokoll, TROPHY-Register) können ggf. weitere Hinweise hinsichtlich des Stellenwerts der NEL erbringen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Liquordrainagesysteme zur Behandlung des neonatalen posthämorrhagischen Hydrozephalus (PHH) sind häufig mit infektiösen Komplikationen vergesellschaftet. Aufgrund ihrer unspezifischen Symptomatik ist die Ventrikulitis bei Neugeborenen schwer zu detektieren. Insbesondere die Interpretation der Liquorparameter ist durch die Hämorrhagie bedingte chemische Ventrikulitis erschwert. Daher sollten hier Risikofaktoren für die Entstehung einer Ventrikulitis identifiziert und mögliche Prädiktoren in der Liquorzusammensetzung ermittelt werden. Im Rahmen dieser monozentrischen, retrospektiven Studie wurde der klinische Verlauf von 35 Frühgeborenen (Geburtsgewicht < 1500 g) mit PHH und Liquordrainagesystem (VR oder VP-Shunt) untersucht. Bei 94,2 % der Neugeborenen wurde primär ein VR implantiert und bei 5,7 % ein VP-Shunt. Die Konversionsrate zu einer definitiven Liquorableitung betrug 78,8 % mit einer durchschnittlichen Liegedauer des VR von 43,4 Tagen (SD $\pm 25,8$). 69,7 % der Neonaten wurden mit VP-Shunt, sowie 18,5 % mit VR entlassen. Präoperative Liquorpunktionen wurden bei 28,6 % durchgeführt. Pro Neonat erfolgten durchschnittlich 33,5 VR-Punktionen (SD $\pm 22,4$), entsprechend einer Punktionsfrequenz alle 1,3 Tage. Eine Ventrikulitis trat bei 34,3 % der Frühgeborenen auf, davon 83 % mit Koagulase-negativen Staphylokokken. Bei der Betrachtung der Liquordrainagesysteme infizierten sich 21,4 % der Neonaten mit VR und 21,2 % mit VP-Shunt. Die Diagnose erfolgte im Durchschnitt nach 28,7 Tagen postoperativ (SD ± 21); 50 % der Infektionen wurden bis zum 18. postoperativen Tag verzeichnet. Als Risikofaktoren für die VR-Ventrikulitis konnten das männliche Geschlecht ($p = 0,039$), das Nichtvorhandensein eines PDA ($p = 0,026$) und ein niedriges Geburtsgewicht ($p = 0,172$) eruiert werden. Anhand dieser drei Variablen war eine Prognose hinsichtlich des Auftretens einer VR-Ventrikulitis möglich ($p = 0,006$, Nagelkerkes R-Quadrat 0,486). Keinen signifikanten Einfluss zeigten hingegen das Gewicht zum OP-Zeitpunkt sowie der Grad der Germinalmatrix- und intraventrikuläre Hämorrhagie (GMH-IVH). Im Liquor zeigte sich ein mindestens 4-facher Anstieg der Zellzahl, ein Eiweißanstieg um etwa 700–1700 mg/l sowie einer Erhöhung des Laktat-Glukose-Quotienten (LGQ) um mindestens das 3-fache. Als Risikofaktor für eine VP-Shunt-Ventrikulitis konnte lediglich ein geringes Gewicht zum Operationszeitpunkt ($p = 0,010$) identifiziert werden. Hingegen hatten Operationsdauer, Konnektion des VP-Shuntes an ein präexistierendes VR und Punktionsfrequenz des Reservoirs keinen Einfluss auf das Infektionsrisiko. Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit für beide operative Verfahren ein ähnliches Infektionsrisiko und identifiziert spezifische Risikofaktoren für eine postoperative Ventrikulitis. Zur Detektion einer Ventrikulitis kann neben der Zellzahl bei Neonaten der LGQ als weiterer prädiktiver Parameter herangezogen werden.

7 SUMMARY

The standard therapy for neonatal post-hemorrhagic hydrocephalus (PHH) involves the placement of a cerebrospinal fluid drainage system. Cerebrospinal fluid drainage systems are often associated with infectious complications. Due to their nonspecific symptoms, ventriculitis in neonates is difficult to detect, particularly the interpretation of cerebrospinal fluid parameters is complicated by chemical ventriculitis caused by hemorrhage. This study aimed to identify risk factors for the development of ventriculitis and determine potential predictors in cerebrospinal fluid composition. In this monocentric retrospective study, the clinical course of 35 preterm infants (birth weight < 1500 g) with PHH and cerebrospinal fluid drainage system (VR or VP shunt) was examined. Perinatal and perioperative data, cerebrospinal fluid parameters, and microbial findings were collected. In 94,2 % of newborns, a VR was primarily implanted, and a VP shunt was implanted in 5,7 %. The conversion rate to a definitive cerebrospinal fluid diversion was 78,8 %, with an average duration of VR placement of 43,4 days (SD \pm 25,8). 69,7 % of neonates were discharged with a VP shunt, and 18,5 % with a VR. Preoperative cerebrospinal fluid punctures were performed in 28,6 % of cases. On average, each neonate underwent 33,5 VR punctures (SD \pm 22,4), corresponding to a puncture frequency of every 1,3 days. Ventriculitis occurred in 34,3 % of premature infants, with 83 % of those cases involving coagulase-negative Staphylococci. When considering the cerebrospinal fluid drainage systems, 21,4% were infected with VR and 21,2% with VP-shunts. The diagnosis was made on average 28,7 days postoperatively (SD \pm 21), with 50 % of infections occurring by the 18th postoperative day. Risk factors for VR ventriculitis included male gender ($p = 0,039$), absence of patent ductus arteriosus (PDA) ($p = 0,026$), and low birth weight ($p = 0,172$). Based on these three variables, a prognosis regarding the occurrence of VR ventriculitis was possible ($p = 0,006$, Nagelkerke's R-square 0,486). However, weight at the time of surgery and the degree of germinal matrix and intraventricular hemorrhage (GMH-IVH) did not show a significant influence. In the cerebrospinal fluid, there was at least a 4-fold increase in cell count, a protein increase of approximately 700–1700 mg/L, and a change in the lactate-glucose quotient (LGQ) of at least 3-fold. For VP shunt ventriculitis, only low weight at the time of surgery ($p = 0,010$) was identified as a risk factor. On the other hand, the duration of surgery, connection of the VP shunt to a preexisting VR, and reservoir puncture frequency did not have an impact on the infection risk. In summary, this study demonstrates a similar infection risk for both surgical procedures and identifies specific risk factors for postoperative ventriculitis. In addition to the cell count, the lactate-glucose quotient can be used as a further parameter to detect ventriculitis.

8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A. cerebri media	Arteria cerebri media
ANS	Akutes Atemnotsyndrom
AIS	Antibakteriell imprägnierter Shunt
APGAR-Score	Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
cCT	Kraniale Computertomographie
CNS	Congress of Neurological Surgeons
CRIB-Score	Clinical Risk Index for Babies
CRP	C-reaktives Protein
CSF	Cerebrospinal fluid
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschallmedizin
DRIFT	Drainage, Irrigation und fibrinolytische Therapie
E. coli	Escherichia Coli
ELBW	Extremely Low Birth Weight
EVD	Extraventrikuläre Drainage
GMH-IVH	Germinalmatrix- und intraventrikuläre Hämorrhagie
ICP	Intrakranieller Druck
IL-6	Interleukin-6
IQR	Interquartilsabstand (interquartile range)
KI	Konfidenzintervall
KNS	Koagulase-negative Staphylokokken
KU	Kopfumfang
LBW	Low Birth Weight
LP	Lumbalpunktion
MAX	Maximum
MED	Median
MIN	Minimum

MRSA	Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus
NEL	Neuroendoskopische Lavage
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NICU	Neonatale Intensivstation
OR	Odds Ratio
P	Perzentile
P25/P50/P75	25./50./75. Perzentile
PHH	Posthämorrhagischer Hydrozephalus
PHI	Periventrikuläre Hämorrhagische Venöse Infarzierung
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RCT	Randomized Controlled Trial
RI	Resistance Index
ROP	Retinopathy of Prematurity
RR	Relatives Risiko
S. aureus	Staphylokokkus aureus
SD	Standard Deviation (\pm)
SSW	Schwangerschaftswoche
VA-Shunt	Ventrikulo-arterialer Shunt
VI	Ventrikelindex
VLBW	Very Low Birth Weight
VP-Shunt	Ventrikulo-peritonealer Shunt
VR	Ventrikelreservoir
VSG	Ventrikulo-subgalealer Shunt
WHO	Weltgesundheitsorganisation

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Darstellung der Blutungsausdehnung im Großhirn im Frontalschnitt.....	4
Abbildung 2: Schädelsonographie im Frontalschnitt mit Darstellung einer GMH-IVH III.....	6
Abbildung 3: Liquorräume des Gehirns.	7
Abbildung 4: Ventrikelreservoir bei einem Neonat.	11
Abbildung 5: VP-Shunt und VA-Shunt bei einem Erwachsenen.....	13
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Geburtsgewichte innerhalb der Studienpopulation.	25
Abbildung 7: Boxplot zur Darstellung der Liegedauer (d) der weiblichen und männlichen Neonaten.....	27
Abbildung 8: Flussdiagramm der Studienpopulation.....	31
Abbildung 9: Klassifizierung der Komplikationen nach der ersten geplanten Operation.....	32
Abbildung 10: Klassifizierung der Komplikationen nach der zweiten geplanten Operation.....	33
Abbildung 11: Relative Häufigkeiten bakterieller Erreger der 1. Ventrikulitis. .	36
Abbildung 12: Absolute Häufigkeiten kultureller Keimnachweise bei VR und VP-Shunt.....	36
Abbildung 13: Absolute Häufigkeiten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der 1. Ventrikulitis.....	37
Abbildung 14: Punktionszahlen (Reservoir) bei Ventrikulitis.....	38
Abbildung 15: Punktionszahlen (Reservoir, Ventrikel, EVD) bei Ventrikulitis..	39
Abbildung 16: Zellzahl im Liquor bei Neonaten nach VR-Implantation.....	41
Abbildung 17: Proteinkonzentration im Liquor bei Neonaten nach VR-Implantation.....	42
Abbildung 18: Glukosekonzentration im Liquor bei Neonaten nach VR-Implantation.....	43

Abbildung 19: Laktatkonzentration im Liquor bei Neonaten nach VR- Implantation.....	44
Abbildung 20: Laktat-Glukose-Quotient im Liquor bei Neonaten nach VR- Implantation.....	45
Abbildung 21: Zellzahl im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 11).....	47
Abbildung 22: Proteinkonzentration im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 11).....	48
Abbildung 23: Glukosekonzentration im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 11).....	49
Abbildung 24: Laktatkonzentration im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 11).....	50
Abbildung 25: Laktat-Glukose-Quotient im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 11).....	51
Abbildung 26: Zellzahl im Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 10).	53
Abbildung 27: Proteinkonzentration im Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 10).	54
Abbildung 28: Glukosekonzentration im Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 10).	55
Abbildung 29: Laktatkonzentration im Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 10).	56
Abbildung 30: Laktat-Glukose-Quotient im Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 10).	57
Abbildung 31: Zellzahl im Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 11).	58
Abbildung 32: Proteinkonzentration im Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 11).	59
Abbildung 33: Glukosekonzentration im Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 11).	60

Abbildung 34: Laktatkonzentration im Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 11).	61
Abbildung 35: Laktat-Glukose-Quotient im Liquor nach VR-Implantation mit und ohne Ventrikulitis (Zwillingsmatch Neo-ID 11).	62
Abbildung 36: Mittelwert des Laktat-Glukose-Quotienten (LGQ) in Abhängigkeit von VR-Ventrikulitis.	66
Abbildung 37: Auftreten einer Ventrikulitis nach VR-Implantation in Abhängigkeit vom Geschlecht.	67
Abbildung 38: Ventrikulitis nach VR-Implantation in Abhängigkeit von PDA-Behandlung und PDA-Vorhandensein.	69
Abbildung 39: Absolute Anzahl der Fälle mit VR-Ventrikulitis nach Geschlecht und PDA-Status.	70
Abbildung 40: VR-Ventrikulitis in Abhängigkeit vom Lebensalter.	71
Abbildung 41: ROC-Analyse zur Prognose der VR-Ventrikulitis.	73
Abbildung 42: Balkendiagramm Lebenstag und Gewicht zum Zeitpunkt der VP-Shuntanlage (klassiert).	75
Abbildung 43: Boxplot-Analyse der Punktionszahlen für VP-Shunt-Ventrikulitis (J/N).	76
Abbildung 44: Darstellung der angegebenen Liquorveränderungen pro Expert:in.	134
Abbildung 45: Zeitlicher Verlauf der Zellzahl im Liquor nach VR-Implantation. ...	136
Abbildung 46: Zeitlicher Verlauf der Proteinkonzentration im Liquor nach VR-Implantation.	137
Abbildung 47: Zeitlicher Verlauf der Glukosekonzentration im Liquor nach VR-Implantation.	138
Abbildung 48: Zeitlicher Verlauf der Laktatkonzentration im Liquor pro Neonat nach VR-Implantation.	139
Abbildung 49: Zeitlicher Verlauf des LGQ im Liquor pro Neonat nach VR-Implantation.	140

Abbildung 50: Zellzahl im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 10).....	151
Abbildung 51: Proteinkonzentration im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 10).....	152
Abbildung 52: Glukosekonzentration im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 10).....	153
Abbildung 53: Laktatkonzentration im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 10).....	154
Abbildung 54: LGQ im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 10).	155
Abbildung 55: Zellzahl im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 21).....	156
Abbildung 56: Mittelwert der Proteinkonzentration im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 21).....	157
Abbildung 57: Glukosekonzentration im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 21).....	158
Abbildung 58: Laktatkonzentration im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 21).....	159
Abbildung 59: LGQ im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 21).	160

10 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Vergleich der Blutungsschweregrade nach Papile et al. (1978) und DEGUM (1998).	5
Tabelle 2: Einschlusskriterien.....	20
Tabelle 3: Zielparameter.....	21
Tabelle 4: Kriterien Zwillingspärchen.	22
Tabelle 5: APGAR-Score.....	26
Tabelle 6: GMH-IVH-Schweregrade (Maximalausdehnung).....	28
Tabelle 7: Nebendiagnosen des Kollektivs.	29
Tabelle 8: Charakteristika der Neonaten mit primärer und sekundärer VP-Shuntanlage.....	34
Tabelle 9: Ventrikulitidfälle der Gesamtkohorte und Ventrikulitisepisoden in Abhängigkeit des Liquordrainagesystems.	35
Tabelle 10: Lagemaße der Liquorparameter der Neonaten nach VR-Implantation ohne Ventrikulitis.....	40
Tabelle 11: Übersicht der Neonaten mit VR-Ventrikulitis.	46
Tabelle 12: Eigenschaften der Zwillingspärchen (\pm Ventrikulitis).....	52
Tabelle 13: Tabellarische Darstellung der Liquorparameter der Zwillingspärchen (\pm Ventrikulitis).....	63
Tabelle 14: Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA) in Verbindung mit Ventrikulitis im Ventrikelreservoir.	68
Tabelle 15: Häufigkeit von Ventrikulitis im Ventrikelreservoir in Abhängigkeit von der Behandlung eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli (PDA).....	69
Tabelle 16: Einfluss von PDA, Geschlecht und Geburtsgewicht auf VR-Ventrikulitis-Risiko (binär-logistisches Regressionsmodell).	72
Tabelle 17: Zusammenhang zwischen Gewicht am Operationstag der VP-Shuntanlage und Ventrikulitis-Risiko – Kreuztabelle.	74
Tabelle 18: Relative Häufigkeit der klinischen Symptome einer Ventrikulitis.	133

Tabelle 19: Keimnacheis (J/N) im Rahmen einer Ventrikulitis.	133
Tabelle 20: Laborchemische Veränderungen im Rahmen einer Ventrikulitis.	133
Tabelle 21: Liquorveränderung (absolute Zahlen) im Rahmen einer Ventrikulitis.	133
Tabelle 22: Liquorveränderung (x-fache) im Rahmen einer Ventrikulitis.	134
Tabelle 23: Referenzwerte Liquorparameter (Labor Berlin).	135
Tabelle 24: Liquorparameter bei Frühgeborenen (\pm Ventrikulitis) in der Literatur.	135
Tabelle 25: Lagemaße der Zellzahl/ μ l Liquor pro Neonat.	141
Tabelle 26: Lagemaße des Proteinkonzentration (mg/l) im Liquor pro Neonat.	142
Tabelle 27: Lagemaße der Glukosekonzentration (mg/dl) im Liquor pro Neonat.	143
Tabelle 28: Lagemaße der Laktatkonzentration (mg/dl) im Liquor pro Neonat.	144
Tabelle 29: Lagemaße des LGQ im Liquor pro Neonat.	145
Tabelle 30: Liquorparameter aller Neonaten pro Tag nach VR-Implantation.	146

11 LITERATURVERZEICHNIS/QUELLENANGABEN

- Adinolfi, M. (2008). Neurological handicap and permeability of the blood-cerebrospinal fluid barrier during fetal life to maternal antibodies and hormones. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 18(2), 243–246.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1976.tb03637.x>
- Al-Abdi, S. & Al-Aamri, M. (2014). A systematic review and meta-analysis of the timing of early intraventricular hemorrhage in preterm neonates: Clinical and research implications. *Journal of Clinical Neonatology*, 3(2), 76.
<https://doi.org/10.4103/2249-4847.134674>
- AQUA Institut. (2013). Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2012: 16/1 Geburtshilfe Qualitätsindikatoren. In www.aqua-institut.de (Nr. 24/2013020004). Abgerufen am 31. Juli 2022, von https://sqq.de/downloads/Bundesauswertungen/2012/bu_Gesamt_16N1-GEBH_2012.pdf
- Arnell, K., Cesarini, K., Lagerqvist-Widh, A., Wester, T. & Sjölin, J. (2008). Cerebrospinal fluid shunt infections in children over a 13-year period: anaerobic cultures and comparison of clinical signs of infection with *Propionibacterium acnes* and with other bacteria. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 1(5), 366–372. <https://doi.org/10.3171/ped/2008/1/5/366>
- Bajaj, M., Lulic-Botica, M. & Natarajan, G. (2012). Evaluation of cerebrospinal fluid parameters in preterm infants with intraventricular reservoirs. *Journal of Perinatology*, 32(10), 786–790. <https://doi.org/10.1038/jp.2011.190>
- Ballabh, P. (2010). Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatric Research*, 67(1), 1–8.
<https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e3181c1b176>
- Ballabh, P. (2014). Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. *Clinics in Perinatology*, 41(1), 47–67. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.09.007>

- Bateman, G. A. (2013). Hypertensive slit ventricle syndrome: pseudotumor cerebri with a malfunctioning shunt? *Journal of Neurosurgery*, 119(6), 1503–1510.
<https://doi.org/10.3171/2013.7.jns13390>
- Battin, M., Ling, E., Whitfield, M., Mackinnon, M. & Effer, S. (1998). Has The Outcome for Extremely Low Gestational Age (ELGA) Infants Improved Following Recent Advances in Neonatal Intensive Care? *American Journal of Perinatology*, 15(08), 469–477. <https://doi.org/10.1055/s-2007-994068>
- Bauer, D. F., Baird, L. C., Klimo, P., Mazzola, C. A., Nikas, D. C., Tamber, M. S. & Flannery, A. M. (2020). Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Treatment of Pediatric Hydrocephalus: Update of the 2014 Guidelines. *Neurosurgery*, 87(6), 1071–1075.
<https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa434>
- Baumeister, F. A. M., Pohl-Koppe, A., Hofer, M., Kim, J. O. & Weiss, M. (2000). IL-6 in CSF during Ventriculitis in Preterm Infants with Posthemorrhagic Hydrocephalus. *Infection*, 28(4), 234–236.
<https://doi.org/10.1007/s150100070043>
- Behrman, R. E., Butler, A. S., & Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes (Hrsg.) (2007). *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. National Academies Press (US). <https://doi.org/10.17226/11622>
- Berger, R., Abele, H., Bahlmann, F., Bedei, I., Doubek, K., Felderhoff-Müser, U., Fluhr, H., Garnier, Y., Grylka-Baeschlin, S., Helmer, H., Herting, E., Hoopmann, M., Hösli, I., Hoyme, U., Jendreizeck, A., Krentel, H., Kuon, R., Lütje, W., Mader, S., Surbek, D. (2019). Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, February 2019) – Part 1 with Recommendations on the Epidemiology, Etiology, Prediction, Primary and Secondary Prevention of Preterm Birth. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 79(08), 800–812. <https://doi.org/10.1055/a-0903-2671>

- Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M. Z., Chou, D., Moller, A. B., Narwal, R., Adler, A., Vera Garcia, C., Rohde, S., Say, L. & Lawn, J. E. (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*, 379(9832), 2162–2172. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60820-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60820-4)
- Bock, H. C., Feldmann, J. & Ludwig, H. C. (2018). Early surgical management and long-term surgical outcome for intraventricular hemorrhage–related posthemorrhagic hydrocephalus in shunt-treated premature infants. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 22(1), 61–67. <https://doi.org/10.3171/2018.1.peds17537>
- Bokhary Aly, M. & Kamal, H. (2008). Ventriculo-Peritoneal Shunt Infections in Infants and Children. *Libyan Journal of Medicine*, 3(1), 20–22. <https://doi.org/10.3402/ljm.v3i1.4746>
- Brodbelt, A. & Stoodley, M. (2007). CSF pathways: a review. *British Journal of Neurosurgery*, 21(5), 510–520. <https://doi.org/10.1080/02688690701447420>
- Brouwer, A. J., Groenendaal, F., van den Hoogen, A., Verboon-Maciolek, M., Hanlo, P., Rademaker, K. J. & de Vries, L. S. (2007). Incidence of infections of ventricular reservoirs in the treatment of post-haemorrhagic ventricular dilatation: a retrospective study (1992-2003). *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 92(1), F41–F43. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.096339>
- Browd, S. R., Gottfried, O. N., Ragel, B. T. & Kestle, J. R. (2006). Failure of Cerebrospinal Fluid Shunts: Part II: Overdrainage, Loculation, and Abdominal Complications. *Pediatric Neurology*, 34(3), 171–176. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2005.05.021>
- Bruinsma, N., Stobberingh, E., Herpers, M., Vles, J., Weber, B. & Gavilanes, D. (2000). Subcutaneous ventricular catheter reservoir and ventriculoperitoneal drain-

- related infections in preterm infants and young children. *Clinical Microbiology and Infection*, 6(4), 202–206. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2000.00052.x>
- Cardoso, E. R. & Del Bigio, M. R. (1989). Age-related changes of cerebral ventricular size. *Acta Neurochirurgica*, 97(3–4), 135–138.
<https://doi.org/10.1007/bf01772825>
- Casey, A., Kimmings, E., Kleinlugtebeld, A., Taylor, W., Harkness, W. & Hayward, R. (1997). The Long-Term Outlook for Hydrocephalus in Childhood. *Pediatric Neurosurgery*, 27(2), 63–70. <https://doi.org/10.1159/000121229>
- Chollat, C. & Marret, S. (2018). Magnesium sulfate and fetal neuroprotection: overview of clinical evidence. *Neural Regeneration Research*, 13(12), 2044.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.241441>
- Choux, M., Genitori, L., Lang, D. & Lena, G. (1992). Shunt implantation: reducing the incidence of shunt infection. *Journal of Neurosurgery*, 77(6), 875–880.
<https://doi.org/10.3171/jns.1992.77.6.0875>
- Christian, E. A., Jin, D. L., Attenello, F., Wen, T., Cen, S., Mack, W. J., Krieger, M. D. & McComb, J. G. (2016a). Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000–2010. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 17(3), 260–269.
<https://doi.org/10.3171/2015.7.peds15140>
- Christian, E. A., Melamed, E. F., Peck, E., Krieger, M. D. & McComb, J. G. (2016b). Surgical management of hydrocephalus secondary to intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 17(3), 278–284. <https://doi.org/10.3171/2015.6.peds15132>
- Chu, J. K., Sarda, S., Falkenstrom, K., Boydston, W. & Chern, J. J. (2014). Ventricular access device infection rate: a retrospective study and review of the literature. *Child's Nervous System*, 30(10), 1663–1670. <https://doi.org/10.1007/s00381-014-2522-4>
- Clyman, R. I., Couto, J. & Murphy, G. M. (2012). Patent Ductus Arteriosus: Are Current Neonatal Treatment Options Better or Worse Than No Treatment at All?

- Seminars in Perinatology*, 36(2), 123–129.
<https://doi.org/10.1053/j.semperi.2011.09.022>
- d’Arcangues, C., Schulz, M., Bühner, C., Thome, U., Krause, M. & Thomale, U. W. (2018). Extended Experience with Neuroendoscopic Lavage for Posthemorrhagic Hydrocephalus in Neonates. *World Neurosurgery*, 116, e217–e224. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.04.169>
- Davis, S. E., Levy, M. L., McComb, J. G. & Masri-Lavine, L. (1999). Does Age or other Factors Influence the Incidence of Ventriculoperitoneal Shunt Infections? *Pediatric Neurosurgery*, 30(5), 253–257. <https://doi.org/10.1159/000028806>
- Deeg, K. H., Staudt, F. & v. Rohden, L. (1999). Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen. *Ultraschall in der Medizin*, 20(04), 165–170. <https://doi.org/10.1055/s-1999-8898>
- De Vries, L., Liem, K., Van Dijk, K., Smit, B., Sie, L., Rademaker, K. & Gavilanes, A. (2002). Early versus late treatment of posthaemorrhagic ventricular dilatation: results of a retrospective study from five neonatal intensive care units in The Netherlands. *Acta Paediatrica*, 91(2), 212–217. <https://doi.org/10.1080/080352502317285234>
- De Vries, L. S., Groenendaal, F., Liem, K. D., Heep, A., Brouwer, A. J., van ’t Verlaat, E., Benavente-Fernández, I., van Straaten, H. L., van Wezel-Meijler, G., Smit, B. J., Govaert, P., Woerdeman, P. A. & Whitelaw, A. (2018). Treatment thresholds for intervention in posthaemorrhagic ventricular dilation: a randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 104(1), F70–F75. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-314206>
- Desplanches, T., Blondel, B., Morgan, A. S., Burguet, A., Kaminski, M., Lecomte, B., Marchand-Martin, L., Rozé, J. C., Sagot, P., Truffert, P., Zeitlin, J., Ancel, P. Y. & Fresson, J. (2019). Volume of Neonatal Care and Survival without Disability at 2 Years in Very Preterm Infants: Results of a French National Cohort Study.

- The Journal of Pediatrics*, 213, 22–29.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.06.001>
- Dice, J. E. & Bhatia, J. (2007). Patent Ductus Arteriosus: An Overview. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 12(3), 138–146.
<https://doi.org/10.5863/1551-6776-12.3.138>
- Dickinson, C., Kandasamy, Y. & Vu, H. (2017). Sex Difference in Mortality for Premature and Low Birth Weight Neonates: A Systematic Review. *American Journal of Perinatology*, 35(08), 707–715. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1608876>
- Donn, S. M. & Bowerman, R. A. (1985). Unilateral germinal matrix hemorrhage in the newborn. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 4(5), 251–253.
<https://doi.org/10.7863/jum.1985.4.5.251>
- Dorner, R. A., Burton, V. J., Allen, M. C., Robinson, S. & Soares, B. P. (2018). Preterm neuroimaging and neurodevelopmental outcome: a focus on intraventricular hemorrhage, post-hemorrhagic hydrocephalus, and associated brain injury. *Journal of Perinatology*, 38(11), 1431–1443. <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0209-5>
- Dykes, F. D., Dunbar, B., Lazarra, A. & Ahmann, P. A. (1989). Posthemorrhagic hydrocephalus in high-risk preterm infants: Natural history, management, and long-term outcome. *The Journal of Pediatrics*, 114(4), 611–618.
[https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(89\)80707-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(89)80707-3)
- Emerson, P., Fujimura, M., Howat, P., Howes, D., Keeling, J., Robinson, R. O., Salisbury, D. & Tizard, J. P. (1977). Timing of intraventricular haemorrhage. *Archives of Disease in Childhood*, 52(3), 183–187.
<https://doi.org/10.1136/adc.52.3.183>
- Faillace, W. J. (1995). A no-touch technique protocol to diminish cerebrospinal fluid shunt infection. *Surgical Neurology*, 43(4), 344–350.
[https://doi.org/10.1016/0090-3019\(95\)80060-t](https://doi.org/10.1016/0090-3019(95)80060-t)

- Fam, M. D., Zeineddine, H. A., Eliyas, J. K., Stadnik, A., Jesselson, M., McBee, N., Lane, K., Cao, Y., Wu, M., Zhang, L., Thompson, R. E., John, S., Ziai, W., Hanley, D. F. & Awad, I. A. (2017). CSF inflammatory response after intraventricular hemorrhage. *Neurology*, 89(15), 1553–1560.
<https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004493>
- Flood, K. & Malone, F. D. (2012). Prevention of preterm birth. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 17(1), 58–63. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2011.08.001>
- Fukui, M. B., Williams, R. L. & Mudigonda, S. (2001). CT and MR imaging features of pyogenic ventriculitis. *American Journal of Neuroradiology*, 22(8), 1510–1516.
<http://www.ajnr.org/content/22/8/1510.full.pdf>
- Fulkerson, D. H., Vachhrajani, S., Bohnstedt, B. N., Patel, N. B., Patel, A. J., Fox, B. D., Jea, A. & Boaz, J. C. (2011). Analysis of the risk of shunt failure or infection related to cerebrospinal fluid cell count, protein level, and glucose levels in low-birth-weight premature infants with posthemorrhagic hydrocephalus. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 7(2), 147–151.
<https://doi.org/10.3171/2010.11.peds10244>
- Fussen, R. & Lemmen, S. (2016). Multiresistente Erreger auf der Intensivstation. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 111(8), 743–754.
<https://doi.org/10.1007/s00063-016-0223-3>
- Gairdner, D. & Pearson, J. (1971). A growth chart for premature and other infants. *Archives of Disease in Childhood*, 46(250), 783–787.
<https://doi.org/10.1136/adc.46.250.783>
- George, R., Leibrock, L. & Epstein, M. (1979). Long-term analysis of cerebrospinal fluid shunt infections. *Journal of Neurosurgery*, 51(6), 804–811.
<https://doi.org/10.3171/jns.1979.51.6.0804>
- Gilard, V., Tebani, A., Bekri, S. & Marret, S. (2020). Intraventricular Hemorrhage in Very Preterm Infants: A Comprehensive Review. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 2447. <https://doi.org/10.3390/jcm9082447>

- Gutiérrez-González, R., Boto, G. R. & Pérez-Zamarrón, Á. (2011). Cerebrospinal fluid diversion devices and infection. A comprehensive review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 31(6), 889–897.
<https://doi.org/10.1007/s10096-011-1420-x>
- Hambleton, G. & Wigglesworth, J. S. (1976). Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant. *Archives of Disease in Childhood*, 51(9), 651–659.
<https://doi.org/10.1136/adc.51.9.651>
- Hamrick, S. E. G., Sallmon, H., Rose, A., Porras, D., Shelton, E. L., Reese, J. & Hansmann, G. (2020). Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics*, 146(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1209>
- Hanak, B. W., Bonow, R. H., Harris, C. A. & Browd, S. R. (2017). Cerebrospinal Fluid Shunting Complications in Children. *Pediatric Neurosurgery*, 52(6), 381–400.
<https://doi.org/10.1159/000452840>
- Hanlo, P., Peters, R., Gooskens, R., Heethaar, R., Keunen, R., van Huffelen, A., Tulleken, C. & Willemse, J. (1995). Monitoring intracranial dynamics by transcranial Doppler—a new Doppler index: Trans systolic time. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 21(5), 613–621. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(94\)00147-6](https://doi.org/10.1016/0301-5629(94)00147-6)
- Harris, L. & Munakomi, S. (2022). Ventriculitis. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. Abgerufen am 06.01.2023, von ULR
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544332/>
- Honeyman, S. I., Boukas, A., Jayamohan, J. & Magdum, S. (2021). Neuroendoscopic lavage for the management of neonatal post-haemorrhagic hydrocephalus: a retrospective series. *Child's Nervous System*, 38(1), 115–121.
<https://doi.org/10.1007/s00381-021-05373-8>
- Horan, T. C., Andrus, M. & Dudeck, M. A. (2008). CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American Journal of Infection Control*, 36(5), 309–332.
<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002>

- Inder, T. E., Perlman, J.M. & Volpe, J. J. (2018). Preterm intraventricular hemorrhage/posthemorrhagic hydrocephalus. In J. J. Volpe et. al. (Hrsg.) *Volpe's Neurology of the Newborn* (S. 637-698). Amsterdam: Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.06.001>
- Ingermarsson, I. (2003). Gender aspects of preterm birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 110, 34–38.
[https://doi.org/10.1016/s1470-0328\(03\)00022-3](https://doi.org/10.1016/s1470-0328(03)00022-3)
- Jian, L., Hang-song, S., Zheng-lang, L., Li-sheng, Y., Heng, W. & Nu, Z. (2012). Implantation of Ommaya reservoir in extremely low weight premature infants with posthemorrhagic hydrocephalus: a cautious option. *Child's Nervous System*, 28(10), 1687–1691. <https://doi.org/10.1007/s00381-012-1847-0>
- Kaiser, A. M. & Whitelaw, A. G. L. (1986). Normal Cerebrospinal Fluid Pressure in the Newborn. *Neuropediatrics*, 17(2), 100–102. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1052509>
- Kazan, S., Gra, A., Uar, T., Korkmaz, E., Ongun, H. & Akyuz, M. (2005). Hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in preterm and low–birth weight infants: analysis of associated risk factors for ventriculoperitoneal shunting. *Surgical Neurology*, 64, S77–S81.
<https://doi.org/10.1016/j.surneu.2005.07.035>
- Kennedy, C. R., Ayers, S., Campbell, M. J., Elbourne, D., Hope, P. & Johnson, A. (2001). Randomized, Controlled Trial of Acetazolamide and Furosemide in Posthemorrhagic Ventricular Dilatation in Infancy: Follow-Up at 1 Year. *Pediatrics*, 108(3), 597–607. <https://doi.org/10.1542/peds.108.3.597>
- Kestle, J. R. W., Garton, H. J. L., Whitehead, W. E., Drake, J. M., Kulkarni, A. V., Cochrane, D. D., Muszynski, C. & Walker, M. L. (2006). Management of shunt infections: a multicenter pilot study. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 105(3), 177–181. <https://doi.org/10.3171/ped.2006.105.3.177>
- Khanafer-Larocque, I., Soraisham, A., Stritzke, A., Al Awad, E., Thomas, S., Murthy, P., Kamaluddeen, M., Scott, J. N. & Mohammad, K. (2019). Intraventricular

- Hemorrhage: Risk Factors and Association With Patent Ductus Arteriosus Treatment in Extremely Preterm Neonates. *Frontiers in Pediatrics*, 7. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00408>
- Kinoshita, Y., Okudera, T., Tsuru, E., & Yokota, A. (2001). Volumetric analysis of the germinal matrix and lateral ventricles performed using MR images of postmortem fetuses. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 22(2), 382–388.
- Kitchen, W. J., Singh, N., Hulme, S., Galea, J., Patel, H. C. & King, A. T. (2011). External ventricular drain infection: improved technique can reduce infection rates. *British Journal of Neurosurgery*, 25(5), 632–635. <https://doi.org/10.3109/02688697.2011.578770>
- Klimo, P., Thompson, C. J., Baird, L. C. & Flannery, A. M. (2014). Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 7: Antibiotic-impregnated shunt systems versus conventional shunts in children: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 14(1), 53–59. <https://doi.org/10.3171/2014.7.peds14327>
- Kormanik, K., Praca, J., Garton, H. J. L. & Sarkar, S. (2009). Repeated tapping of ventricular reservoir in preterm infants with post-hemorrhagic ventricular dilatation does not increase the risk of reservoir infection. *Journal of Perinatology*, 30(3), 218–221. <https://doi.org/10.1038/jp.2009.154>
- Kumar, R., Singhi, P., Dekate, P., Singh, M., & Singhi, S. (2015). Meningitis Related Ventriculitis – Experience from a Tertiary Care Centre in Northern India. *Indian Journal of Pediatrics*, 82(4), 315–320. <https://doi.org/10.1007/s12098-014-1409-4>
- Leijser, L. M., Miller, S. P., van Wezel-Meijler, G., Brouwer, A. J., Traubici, J., van Haastert, I. C., Whyte, H. E., Groenendaal, F., Kulkarni, A. V., Han, K. S., Woerdeman, P. A., Church, P. T., Kelly, E. N., van Straaten, H. L., Ly, L. G. & de Vries, L. S. (2018). Posthemorrhagic ventricular dilatation in preterm infants.

- When best to intervene? *Neurology*, 90(8), e698–e706.
<https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004984>
- Levene, M. I. (1981). Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound. *Archives of Disease in Childhood*, 56(12), 900–904. <https://doi.org/10.1136/adc.56.12.900>
- Levy, M. L., Masri, L. S. & McComb, J. G. (1997). Outcome For Preterm Infants with Germinal Matrix Hemorrhage and Progressive Hydrocephalus. *Neurosurgery*, 41(5), 1111–1118. <https://doi.org/10.1097/00006123-199711000-00015>
- Lingappan, K., Jiang, W., Wang, L. & Moorthy, B. (2016). Sex-specific differences in neonatal hyperoxic lung injury. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 311(2), L481–L493.
<https://doi.org/10.1152/ajplung.00047.2016>
- Liu, L., Oza, S., Hogan, D., Chu, Y., Perin, J., Zhu, J., Lawn, J. E., Cousens, S., Mathers, C. & Black, R. E. (2016). Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet*, 388(10063), 3027–3035.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31593-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31593-8)
- Liquordiagnostik: Liquor-Status. (o. D.). Labor Berlin. Abgerufen am 10. Januar 2023, von <https://www.laborberlin.com/unsere-leistungen/leistungsverzeichnis-detail/?id=3154>
- Luyt, K., Jary, S. L., Lea, C. L., Young, G. J., Odd, D. E., Miller, H. E., Kmita, G., Williams, C., Blair, P. S., Hollingworth, W., Morgan, M., Smith-Collins, A. P., Walker-Cox, S., Aquilina, K., Pople, I. & Whitelaw, A. G. (2020). Drainage, irrigation and fibrinolytic therapy (DRIFT) for posthaemorrhagic ventricular dilatation: 10-year follow-up of a randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 105(5), 466–473.
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-318231>
- Mallucci, C. L., Jenkinson, M. D., Conroy, E. J., Hartley, J. C., Brown, M., Moitt, T., Dalton, J., Kearns, T., Griffiths, M. J., Culeddu, G., Solomon, T., Hughes, D. &

- Gamble, C. (2020). Silver-impregnated, antibiotic-impregnated or non-impregnated ventriculoperitoneal shunts to prevent shunt infection: the BASICS three-arm RCT. *Health Technology Assessment*, 24(17), 1–114.
<https://doi.org/10.3310/hta24170>
- Mazzola, C. A., Choudhri, A. F., Auguste, K. I., Limbrick, D. D., Rogido, M., Mitchell, L. & Flannery, A. M. (2014). Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 2: Management of posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 14(1), 8–23. <https://doi.org/10.3171/2014.7.peds14322>
- McCarthy, K. D., & Reed, D. J. (1974). The effect of acetazolamide and furosemide on cerebrospinal fluid production and choroid plexus carbonic anhydrase activity. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 189(1), 194–201. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4207244/>
- McGirt, M. J., Zaas, A., Fuchs, H. E., George, T. M., Kaye, K. & Sexton, D. J. (2003). Risk Factors for Pediatric Ventriculoperitoneal Shunt Infection and Predictors of Infectious Pathogens. *Clinical Infectious Diseases*, 36(7), 858–862.
<https://doi.org/10.1086/368191>
- Mediratta, S., Chari, A., Aquilina, K., Mallucci, C., Sivakumar, G., James, G., Jalloh, I., Kitchen, J., Kirkman, M. A., de Lacy, P., Leach, P., Magdum, S. A., Dawes, W. & Lo, W. B. (2022). A standardised protocol for neuro-endoscopic lavage for post-haemorrhagic ventricular dilatation: A Delphi consensus approach. *Child's Nervous System*, 38(11), 2181–2187. <https://doi.org/10.1007/s00381-022-05632-2>
- Melo, J. R. T., Passos, R. K. & Carvalho, M. L. C. M. D. (2017). Cerebrospinal fluid drainage options for posthemorrhagic hydrocephalus in premature neonates. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 75(7), 433–438. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20170060>

- Murphy, D. J. (2007). Epidemiology and environmental factors in preterm labour. *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 21(5), 773–789.
<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2007.03.001>
- Murray, C. J. L., Vos, T., Lozano, R., Naghavi, M., Flaxman, A. D., Michaud, C., Ezzati, M., Shibuya, K., Salomon, J. A., Abdalla, S., Aboyans, V., Abraham, J., Ackerman, I., Aggarwal, R., Ahn, S. Y., Ali, M. K., AlMazroa, M. A., Alvarado, M., Anderson, H. R., . . . Lopez, A. D. (2012). Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380(9859), 2197–2223. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61689-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61689-4)
- Mutch, L. (1995). Randomised trial of early tapping in neonatal post haemorrhagic ventricular dilatation: results at 30 months. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 72(3), F211–F211.
<https://doi.org/10.1136/fn.72.3.f211>
- Ommaya, A. (1963). Subcutaneous Reservoir and Pump for Sterile Access to Ventricular Cerebrospinal Fluid. *The Lancet*, 282(7315), 983–984.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(63\)90681-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(63)90681-0)
- Paff, M., Alexandru-Abrams, D., Muhonen, M. & Loudon, W. (2018).
Ventriculoperitoneal shunt complications: A review. *Interdisciplinary Neurosurgery*, 13, 66–70. <https://doi.org/10.1016/j.inat.2018.04.004>
- Palpan Flores, A., Saceda Gutiérrez, J., Brin Reyes, J. R., Sierra Tamayo, J. & Carceller Benito, F. (2020). Risk factors associated with conversion of an Ommaya reservoir to a permanent cerebrospinal fluid shunt in preterm posthemorrhagic hydrocephalus. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 25(4), 417–424. <https://doi.org/10.3171/2019.11.peds19320>
- Papile, L. A., Burstein, J., Burstein, R. & Koffler, H. (1978). Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of Pediatrics*, 92(4), 529–534.
[https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(78\)80282-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(78)80282-0)

- Parodi, A., Govaert, P., Horsch, S., Bravo, M. C. & Ramenghi, L. A. (2020). Cranial ultrasound findings in preterm germinal matrix haemorrhage, sequelae and outcome. *Pediatric Research*, 87(1), 13–24. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0780-2>
- Perlman, J. M. & Volpe, J. J. (1986). Intraventricular Hemorrhage in Extremely Small Premature Infants. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 140(11), 1122. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1986.02140250048034>
- Peros, T., van Schuppen, J., Bohte, A., Hodiamont, C., Aronica, E. & de Haan, T. (2020). Neonatal bacterial meningitis versus ventriculitis: a cohort-based overview of clinical characteristics, microbiology and imaging. *European Journal of Pediatrics*, 179(12), 1969–1977. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03723-3>
- Pfausler, B., Engelhardt, K., Kemmler, G., Mohsenipour, I., Schmutzhard, E. & Beer, R. (2004). Cell index – a new parameter for the early diagnosis of ventriculostomy (external ventricular drainage)-related ventriculitis in patients with intraventricular hemorrhage? *Acta Neurochirurgica*, 146(5), 477–481. <https://doi.org/10.1007/s00701-004-0258-8>
- Pfisterer, W., Mühlbauer, M., Czech, T. & Reinprecht, A. (2003). Early diagnosis of external ventricular drainage infection: results of a prospective study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(7), 929–932. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.7.929>
- Pierro, A., Manalang, L., May, P., Cooke, R., Cudmore, R. & Lloyd, D. (1993). Necrotizing enterocolitis complicating the management of posthemorrhagic hydrocephalus. *Journal of Pediatric Surgery*, 28(8), 982–985. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(93\)90497-9](https://doi.org/10.1016/0022-3468(93)90497-9)
- Pople, I. K., Bayston, R. & Hayward, R. D. (1992). Infection of cerebrospinal fluid shunts in infants: a study of etiological factors. *Journal of Neurosurgery*, 77(1), 29–36. <https://doi.org/10.3171/jns.1992.77.1.0029>
- Poryo, M., Boeckh, J. C., Gortner, L., Zemlin, M., Duppré, P., Ebrahimi-Fakhari, D., Wagenpfeil, S., Heckmann, M., Mildenerger, E., Hilgendorff, A., Flemmer, A.

- W., Frey, G. & Meyer, S. (2018). Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Human Development*, 116, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.08.010>
- Pulido-Rivas, P., Martínez-Sarries, F. J., Ochoa, M., & Sola, R. G. (2007). Tratamiento de la hidrocefalia secundaria a hemorragia intraventricular en el prematuro. Revisión bibliográfica [Treatment of hydrocephalus secondary to intraventricular haemorrhage in preterm infants. A review of the literature]. *Revista de Neurologia*, 44(10), 616–624. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17523121/>
- Punt, J. (2001). Neurosurgical management of hydrocephalus. In Levene, M. I., Chervenak, F. A. & Whittle, M. (Hrsg.), *Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery* (3. Aufl., S. 753–773). Churchill Livingstone.
- Radic, J. A. E., Vincer, M. & McNeely, P. D. (2015). Outcomes of intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in a population-based cohort of very preterm infants born to residents of Nova Scotia from 1993 to 2010. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 15(6), 580–588. <https://doi.org/10.3171/2014.11.peds14364>
- Rahman, N., Murshid, W. R., Jamjoom, Z. A., & Jamjoom, A. (1993). Neurosurgical management of intraventricular haemorrhage in preterm infants. *The Journal of the Pakistan Medical Association*, 43(10), 195–200. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8114247/>
- Renier, D., Lacombe, J., Pierre-Kahn, A., Sainte-Rose, C. & Hirsch, J. F. (1984). Factors causing acute shunt infection. *Journal of Neurosurgery*, 61(6), 1072–1078. <https://doi.org/10.3171/jns.1984.61.6.1072>
- Richard, E., Cinalli, G., Assis, D., Pierre-Kahn, A., & Lacaze-Masmonteil, T. (2001). Treatment of post-haemorrhage ventricular dilatation with an Ommaya's reservoir: management and outcome of 64 preterm infants. *Child's Nervous System*, 17(6), 334–340. <https://doi.org/10.1007/s003810000418>
- Robel-Tillig, E. (2010). Perinatale Hirnschädigungen bei Frühgeborenen. In G. Jorch, & A. Hübler (Hrsg.), *Neonatologie* (S. 490-493). Stuttgart: Thieme.

- Robinson, S. (2012). Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 9(3), 242–258. <https://doi.org/10.3171/2011.12.peds11136>
- Rodriguez, A. F., Kaplan, S. L. & Mason, E. O. (1990). Cerebrospinal fluid values in the very low birth weight infant. *The Journal of Pediatrics*, 116(6), 971–974. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)80663-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)80663-8)
- Rupp, M. E., & Archer, G. L. (1994). Coagulase-negative staphylococci: pathogens associated with medical progress. *Clinical Infectious Diseases*, 19(2), 231–245. <https://doi.org/10.1093/clinids/19.2.231>
- Rymarczuk, G. N., Keating, R. F., Coughlin, D. J., Felbaum, D., Myseros, J. S., Oluigbo, C., Yadav, B., Sharma, K. & Magge, S. N. (2019). A Comparison of Ventriculoperitoneal and Ventriculoatrial Shunts in a Population of 544 Consecutive Pediatric Patients. *Neurosurgery*, 87(1), 80–85. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz387>
- Sakka, L., Coll, G. & Chazal, J. (2011). Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 128(6), 309–316. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2011.03.002>
- Sallmon, H., Koehne, P. & Hansmann, G. (2016). Recent Advances in the Treatment of Preterm Newborn Infants with Patent Ductus Arteriosus. *Clinics in Perinatology*, 43(1), 113–129. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.11.008>
- Schleußner, E. (2013). The Prevention, Diagnosis and Treatment of Premature Labor. *Deutsches Ärzteblatt international*, 110(13), 227-236. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0227>
- Schmeißer M, Schumann S. (2020). *Kurzlehrbuch Neuroanatomie*. Stuttgart: Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-004-132208>
- Schmid, M. B., Reister, F., Mayer, B., Hopfner, R. J., Fuchs, H. & Hummler, H. D. (2013). Prospective Risk Factor Monitoring Reduces Intracranial Hemorrhage Rates in Preterm Infants. *Deutsches Ärzteblatt international*, 110(29-30), 489-496. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0489>

- Schulz, M., Bühner, C., Pohl-Schickinger, A., Haberl, H. & Thomale, U. W. (2014). Neuroendoscopic lavage for the treatment of intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in neonates. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 13(6), 626–635. <https://doi.org/10.3171/2014.2.peds13397>
- Schulz, R. (o. D.). *Ventilsysteme im Vergleich*. http://www.leben-mit-hydrocephalus.de/Roland_Schulz_Shunttechnologie.pdf. Aufgerufen am 31.07.2022
- Shim, S. Y., Cho, S. J., Kong, K. A. & Park, E. A. (2017). Gestational age-specific sex difference in mortality and morbidities of preterm infants: A nationwide study. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06490-8>
- Shooman, D., Portess, H. & Sparrow, O. (2009). A review of the current treatment methods for posthaemorrhagic hydrocephalus of infants. *Cerebrospinal Fluid Research*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/1743-8454-6-1>
- Simon, T. D., Mayer-Hamblett, N., Whitlock, K. B., Langley, M., Kestle, J. R. W., Riva-Cambrin, J., Rosenfeld, M. & Thorell, E. A. (2013). Few Patient, Treatment, and Diagnostic or Microbiological Factors, Except Complications and Intermittent Negative Cerebrospinal Fluid (CSF) Cultures During First CSF Shunt Infection, Are Associated With Reinfection. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 3(1), 15–22. <https://doi.org/10.1093/jpids/pit050>
- Singer, D. (2012). Langzeitüberleben von Frühgeborenen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 55(4), 568–575. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1453-z>
- Sokratous, G., Hadfield, O., Van Tonder, L., Hennigan, D., Ellenbogen, J., Pettorini, B. & Mallucci, C. (2020). Management of paediatric hydrocephalous with Miethke fixed pressure gravitational valves. The Alder Hey Children’s Hospital experience. *Child’s Nervous System*, 36(9), 2021–2025. <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04520-x>
- Spader, H. S., Hertzler, D. A., Kestle, J. R. W. & Riva-Cambrin, J. (2015). Risk factors for infection and the effect of an institutional shunt protocol on the incidence of

- ventricular access device infections in preterm infants. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 15(2), 156–160. <https://doi.org/10.3171/2014.9.peds14215>
- Stark, M. J., Clifton, V. L. & Wright, I. M. R. (2008). Sex-Specific Differences in Peripheral Microvascular Blood Flow in Preterm Infants. *Pediatric Research*, 63(4), 415–419. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000304937.38669.63>
- Stoll, B. J., Hansen, N. I., Bell, E. F., Shankaran, S., Laptook, A. R., Walsh, M. C., Hale, E. C., Newman, N. S., Schibler, K., Carlo, W. A., Kennedy, K. A., Poindexter, B. B., Finer, N. N., Ehrenkranz, R. A., Duara, S., Sánchez, P. J., O’Shea, T. M., Goldberg, R. N., Van Meurs, K. P., . Higgins, R. D. (2010). Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 126(3), 443–456. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2959>
- Takashima, S. & Tanaka, K. (1978). Development of Cerebrovascular Architecture and Its Relationship to Periventricular Leukomalacia. *Archives of Neurology*, 35(1), 11–16. <https://doi.org/10.1001/archneur.1978.00500250015003>
- Tamber, M. S., Klimo, P., Mazzola, C. A. & Flannery, A. M. (2014). Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 8: Management of cerebrospinal fluid shunt infection. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 14(Supplement_1), 60–71. <https://doi.org/10.3171/2014.7.peds14328>
- Tamune, H., Takeya, H., Suzuki, W., Tagashira, Y., Kuki, T., Honda, H. & Nakamura, M. (2014). Cerebrospinal fluid/blood glucose ratio as an indicator for bacterial meningitis. *The American Journal of Emergency Medicine*, 32(3), 263–266. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.11.030>
- Thomale, U. W., Auer, C., Spennato, P., Schaumann, A., Behrens, P., Gorelyshev, Bock, H. C. (2021). TROPHY registry — status report. *Child’s Nervous System*, 37(11), 3549–3554. <https://doi.org/10.1007/s00381-021-05258-w>
- Thomale, U. W., Gebert, A. F., Haberl, H. & Schulz, M. (2012). Shunt survival rates by using the adjustable differential pressure valve combined with a gravitational

- unit (proGAV) in pediatric neurosurgery. *Child's Nervous System*, 29(3), 425–431. <https://doi.org/10.1007/s00381-012-1956-9>
- Tsiantos, A., Victorin, L., Relier, J., Dyer, N., Sundell, H., Brill, A. & Stahlman, M. (1974). Intracranial hemorrhage in the prematurely born infant. *The Journal of Pediatrics*, 85(6), 854–859. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(74\)80360-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(74)80360-4)
- Tunkel, A. R., Hasbun, R., Bhimraj, A., Byers, K., Kaplan, S. L., Scheld, W. M., van de Beek, D., Bleck, T. P., Garton, H. J. & Zunt, J. R. (2017). 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clinical Infectious Diseases*, 64(6), e34–e65. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw861>
- Uauy, R. D., Fanaroff, A. A., Korones, S. B., Phillips, E. A., Phillips, J. B., Wright, L. L., & National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (1991). Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: Biodemographic and clinical correlates. *The Journal of Pediatrics*, 119(4), 630–638. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)82418-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)82418-7)
- Uptodate. (o. D.). *Classification of prematurity categorized by birth weight or gestational age*. Abgerufen am 2. Januar 2023, von <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PEDS%2F119362#!>
- van de Beek, D., Drake, J. M. & Tunkel, A. R. (2010). Nosocomial Bacterial Meningitis. *New England Journal of Medicine*, 362(2), 146–154. <https://doi.org/10.1056/nejmra0804573>
- van Lindert, E. J., Liem, K. D., Geerlings, M. & Delye, H. (2019). Bedside placement of ventricular access devices under local anaesthesia in neonates with posthaemorrhagic hydrocephalus: preliminary experience. *Child's Nervous System*, 35(12), 2307–2312. <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04361-3>
- Vanhaesebrouck, P., Allegaert, K., Bottu, J., Debauche, C., Devlieger, H., Docx, M., François, A., Haumont, D., Lombet, J., Rigo, J., Smets, K., Vanherreweghe, I., Overmeire, B. V. & Reempts, P. V. (2004). The EPIBEL Study: Outcomes to

- Discharge From Hospital for Extremely Preterm Infants in Belgium. *Pediatrics*, 114(3), 663–675. <https://doi.org/10.1542/peds.2003-0903-l>
- Vassilyadi, M., Tataryn, Z., Shamji, M. F. & Ventureyra, E. C. (2009). Functional Outcomes among Premature Infants with Intraventricular Hemorrhage. *Pediatric Neurosurgery*, 45(4), 247–255. <https://doi.org/10.1159/000228982>
- Vernet, O., Campiche, R. & de Tribolet, N. (1993). Long-term results after ventriculoatrial shunting in children. *Child's Nervous System*, 9(5), 253–255. <https://doi.org/10.1007/bf00306265>
- Volpe, J. J. (1998). Brain injury in the premature infant: Overview of clinical aspects, neuropathology, and pathogenesis. *Seminars in Pediatric Neurology*, 5(3), 135–151. [https://doi.org/10.1016/s1071-9091\(98\)80030-2](https://doi.org/10.1016/s1071-9091(98)80030-2)
- Volpe, J. J., Herscovitch, P., Perlman, J. M., & Raichle, M. E. (1983). Positron Emission Tomography in the Newborn: Extensive Impairment of Regional Cerebral Blood Flow with Intraventricular Hemorrhage and Hemorrhagic Intracerebral Involvement. *Pediatrics*, 72(5), 589 – 601. <https://doi.org/10.1542/peds.72.5.589>
- Wagner, W., Kling, J. & Tzanova, I. (2021). Hydrozephaluschirurgie. In B. Zwißler, R. Rossaint, C. Werner, J. Engelhard (Hrsg.), *Chirurgie für Anästhesisten* (S. 33–41). Berlin: Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-53338-3_4
- Wall, M., McDermott, M. P., Kiebertz, K. D., Corbett, J. J., Feldon, S. E., Friedman, D. I., Katz, D. M., Keltner, J. L., Schron, E. B. & Kupersmith, M. J. (2014). Effect of Acetazolamide on Visual Function in Patients With Idiopathic Intracranial Hypertension and Mild Visual Loss. *Journal of the American Medical Association*, 311(16), 1641. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3312>
- Ward, R. & Beachy, J. C. (2003). Neonatal complications following preterm birth. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 110(20), 8–16. [https://doi.org/10.1016/s1470-0328\(03\)00012-0](https://doi.org/10.1016/s1470-0328(03)00012-0)
- Weller, R. O. & Shulman, K. (1972). Infantile hydrocephalus: clinical, histological, and ultrastructural study of brain damage. *Journal of Neurosurgery*, 36(3), 255–265. <https://doi.org/10.3171/jns.1972.36.3.0255>

- Wellons, J. C., Shannon, C. N., Holubkov, R., Riva-Cambrin, J., Kulkarni, A. V., Limbrick, D. D., Kestle, J. (2017). Shunting outcomes in posthemorrhagic hydrocephalus: results of a Hydrocephalus Clinical Research Network prospective cohort study. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 20(1), 19–29. <https://doi.org/10.3171/2017.1.peds16496>
- Wellons, J. C., Shannon, C. N., Kulkarni, A. V., Simon, T. D., Riva-Cambrin, J., Whitehead, W. E., Oakes, W. J., Drake, J. M., Luerssen, T. G., Walker, M. L., Kestle, J. R. W. (2009). A multicenter retrospective comparison of conversion from temporary to permanent cerebrospinal fluid diversion in very low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 4(1), 50–55. <https://doi.org/10.3171/2009.2.peds08400>
- Whitelaw, A. (2001). Neonatal Hydrocephalus - clinical assessment and non-surgical treatment. In Levene, M. I., Chervenak, F. A. & Whittle, M. (Hrsg.), *Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery* (3. Aufl., S. 739–761). Churchill Livingstone.
- Whitelaw, A. & Aquilina, K. (2011). Management of posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 97(3), F229–F233. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.190173>
- Whitelaw, A., Christie, S. & Pople, I. (1999). Transforming Growth Factor- β 1: A Possible Signal Molecule for Posthemorrhagic Hydrocephalus? *Pediatric Research*, 46(5), 576–576. <https://doi.org/10.1203/00006450-199911000-00014>
- Whitelaw, A. & Lee-Kelland, R. (2017). Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(4), i–26. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000216.pub2>
- World Health Organisation. (2022, 14. November). *Preterm birth*. Abgerufen am 2. Januar 2023, von <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
- Zaben, M., Finnigan, A., Bhatti, M. I. & Leach, P. (2015). The initial neurosurgical interventions for the treatment of posthaemorrhagic hydrocephalus in preterm

infants: A focused review. *British Journal of Neurosurgery*, 30(1), 7–10.

<https://doi.org/10.3109/02688697.2015.1096911>

Zeitlin, J., Mohangoo, A. D., Delnord, M., Cuttini, M., & Euro-Peristat Scientific Committee (2013). The second European Perinatal Health Report: documenting changes over 6 years in the health of mothers and babies in Europe. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 67(12), 983–985.

<https://doi.org/10.1136/jech-2013-203291>

Zemlin, M., Berger, A., Franz, A.R., Gille, C., Härtel, C., Küster, H., Müller, A., Pohlandt, F., Simon, A., & Merz, W. (2019). Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen. Leitlinie der GNPI, DGPI, DGKJ und DGGG. (S2k-Level, AWMF-Leitlinien-Register-Nr. 024/008, April 2018). *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, 223(3), 130-144.

12 ANHANG

12.1 DATENERHEBUNGSBOGEN

Basisdaten:

- Patienten-ID/Kennnummer
- Geschlecht (m/w/d)
- Verstorben (J/N)
- Liegedauer gesamt (d)
- Liegedauer Intensivstation (d)
- Verlegung in externe Klinik (J/N)
- Schwangerschaftswoche (SSW + X Tage)
- Hypotrophie (J/N)
- Geburtsgewicht (g)
- Körperlänge (cm)
- Kopfumfang (cm)
- Gewicht (g) bei Entlassung
- Körperlänge (cm) bei Entlassung
- Kopfumfang (cm) bei Entlassung

Geburtsanamnese:

- Mütterliche Infektion (J/N)
- Geburtsmodus (Spontanpartus/Sectio)
- Geburtsklinik
- Antibiotikum pränatal (J/N)
- Lungenreife (J/N/inkomplett)
- Mehrlingsgeburt (J/N)
- Anzahl der Mehrlinge (n)

Kreißsaal/ Aufnahme­daten:

- APGAR-Score
- pH-Nabelarterie (mol/l)
- Base-Excess (mmol/l)
- Blutzucker (mg/dl)
- Temperatur (°C)
- Fehlbildung (J/N)
- CRIB-Score
- Aufnahme Blutdruck (mmHg)
- Reanimation Kreißsaal (J/N)
- Intubation Kreißsaal (J/N)
- Beatmung gesamt (d)
- Beatmung (CPAP) (d)
- Katecholamine (J/N)
- Surfactant (J/N)
- Pneumothorax (J/N)
- Anzahl der Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen (n)
- CRP/IL-6 Erhöhung bei Aufnahme (J/N)
- Postpartal (Beginn 48h) antibiotische Therapie (J/N)

Nebendiagnosen:

- Periventrikuläre Leukomalazie (PVL) (J/N)
- Epilepsie (passager / permanent) (J/N)
- Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA) (J/N)
- Ductusligatur (OP) (J/N)
- Medikamentöser PDA-Verschluss (J/N)
- Atemnotsyndrom (ANS) Grad I-IV
- Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) (J/N)
- Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)/ Perforation (J/N)
- Darm-OP (J/N)
- Retinopathia Praematurorum (RPM) Grad I-V
- Hernia inguinalis (J/N)
- Hämatologie (Anämie/Thrombozytopenie/Bizytopenie/Panzytopenie)
- Sepsis (J/N)
- Nosokomiale Infektion (J/N)

Hauptdiagnose und Therapie:

- GMH-IVH Erstdiagnose Lebenstag (x Tage nach Geburt) (d)
- GMH-IVH Grad Erstdiagnose links
- GMH-IVH Erstdiagnose rechts
- GMH-IVH Progredienz (J/N)
- GMH-IVH Grad maximal Lebenstag (x Tage nach Geburt) (d)
- GMH-IVH Grad maximal links
- GMH-IVH Grad maximal rechts
- Medikamentöse Therapie Posthämorrhagischer Hydrocephalus (PHH) (J/N)
- Punktion (Ventrikel/ Lumbal) (J/N)
- Reservoir (J/N)
- VP-Shunt (J/N)
- EVD (J/N)

OP-Daten/ perioperative Daten/ Komplikationen:

- OPs geplant (n)
- OPs ungeplant (n)
- Neurochirurgische OPs (Liquordrainagesystem-Implantationen) gesamt
- Liquordrainagesystem-Wechsel insgesamt (n)
- Explantation Reservoir bei VP-Shuntanlage (J/N)
- OP Liquordrainagesystem Anlage vor 1. geplanten OP (n)
- OP Liquordrainagesystem Anlage zwischen 1. und 2. geplanten OP (n)
- OP Liquordrainagesystem Anlage nach 2. geplanter OP (n)
- Liquordrainagesystem bei Entlassung (Reservoir/ VP-Shunt/ ...)
- 1. OP Lebenstag (x Tage nach Geburt) (d)
- 1. OP Gewicht (g)
- 1. OP KU (cm)
- 1. OP System der Liquorableitung
- 1. OP Lage Ventrikelkatheterspitze
- 1. OP Eingriffsort (OP-Saal)
- 1. OP Team (Neurochirurgie/ Kinderchirurgie)
- 1. OP-Dauer (min)
- 1. OP perioperative Antibiotika-Prophylaxe (J/N)
- 1. OP Komplikation (J/N)
- 1. OP Komplikation nach X Tagen (d)
- 1. OP Keimnachweis (J/N)
- 1. OP Keimnachweis Material (Liquor / Blutkultur/ Abstrich intraoperativ)
- 1. Antibiotikatherapie bei Komplikation(J/N)

- 1. Liegedauer Shunt-System (d)
- Zeitliche Latenz zwischen 1. und 2. OP (d)
- 2. OP (idem zu 1. OP)
- Ventrikulitis (J/N)
- Ventrikulitis mehrfach (J/N)
- Ventrikulitis Reservoir (J/N)
- Ventrikulitis Shunt (J/N)

Liquorpunktionen und Parameter:

- Liquormenge (ml) pro Punktion
- Punktionsdruck (mmHg) pro Punktion
- Anzahl Reservoir-Punktionen (n)
- Punktion bis Infektion (n)
- Punktionsfrequenz
- Zellzahl (x/ μ l),
- Protein (mg/l)
- Laktat (mg/dl)
- Glukose (mg/dl)
- Laktat-Glukose-Quotient (LGQ)

12.2 FRAGEBOGEN (VENTRIKULITIS)

Definition Ventrikulitis

KLINISCHE SYMPTOME

(Zutreffendes bitte ankreuzen, Mehrfachnennung möglich)

- Fieber > 38°C
- Hypothermie < 36,5°C
- Apnoen
- Rekapillarierungszeit > 2 Sekunden, blass-graues Hautkolorit
- Erbrechen
- Trinkschwäche
- Berührungsempfindlichkeit, Hyperexzitabilität
- Krampfanfall
- _____

1. LABORCHEMIE

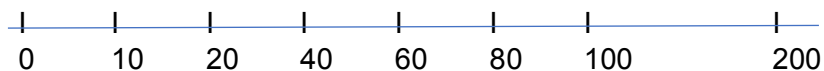
(Zutreffendes bitte ankreuzen, Mehrfachnennung möglich)

- Leukozytose
- IT-Quotient > 0,2
- CRP-Erhöhung (> 5 mg/l)
- IL-6-Erhöhung (> 150 ng/l)
- _____

2. LIQUOR

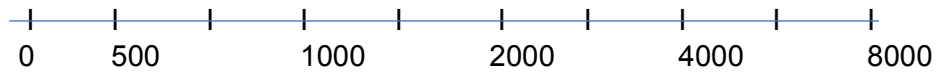
(Anhand des Zahlenstrahls bitte nur je einen pathologischen Wert markieren)

- Zellzahl x/ μ l [0–4]



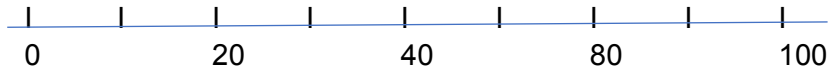
Anstieg um das _____-fache vom Ausgangswert

- Protein x mg/l [150–450]



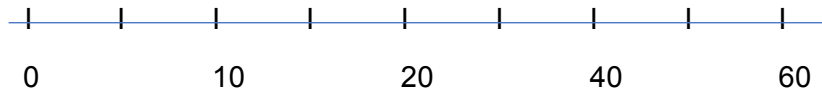
Anstieg um das _____-fache vom Ausgangswert

- Laktat x mg/dl [10–22]



Anstieg um das _____-fache vom Ausgangswert

- Glukose x mg/dl [40–70]



Abfall um das _____-fache vom Ausgangswert

3. KEIMNACHWEIS

(Zutreffendes bitte ankreuzen)

- Liquor

ja

nein

- Blutkultur

ja

nein

Sonstige _____

12.2.1 Fragebogen (Ventrikulitis) Auswertung

Es haben 10 Fachärzt:innen für Pädiatrie mit der Zusatzbezeichnung Neonatologie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Vivantes Neukölln, Berlin an der Befragung im September 2020 teilgenommen.

12.2.1.1 Klinische Symptome und Keimnachweis Ventrikulitis

Tabelle 18: Relative Häufigkeit der klinischen Symptome einer Ventrikulitis.

Klinische Symptome	ja (%)	nein (%)
Fieber > 38°C	90	10
Hypothermie < 36,5°C	80	20
Apnoen	90	10
Rekapillarierungszeit > 2 Sekunden, blass-graues Hautkolorit	70	30
Erbrechen	90	10
Trinkschwäche	90	10
Berührungsempfindlichkeit, Hyperexzitabilität	90	10
Krampfanfall	90	10
Freitext	Lethargie, Irritabilität, gespannte Fontanelle	

Tabelle 19: Keimnachweis (J/N) im Rahmen einer Ventrikulitis.

Keimnachweis	ja (%)	nein (%)
Liquorkultur	100	0
Blutkultur	50	50
Freitext	Abstrich Fremdmaterial (Katheterspitze)	

12.2.1.2 Laborchemische Befunde Ventrikulitis

Tabelle 20: Laborchemische Veränderungen im Rahmen einer Ventrikulitis.

Parameter	ja (%)	nein (%)
Leukozytose	80	20
IT-Quotient > 0,2	20	80
CRP-Erhöhung (> 5 mg/l)	100	0
IL-6-Erhöhung (> 150 ng/l)	80	20
Freitext	Procalcitonin Erhöhung	

Tabelle 21: Liquorveränderung (absolute Zahlen) im Rahmen einer Ventrikulitis.

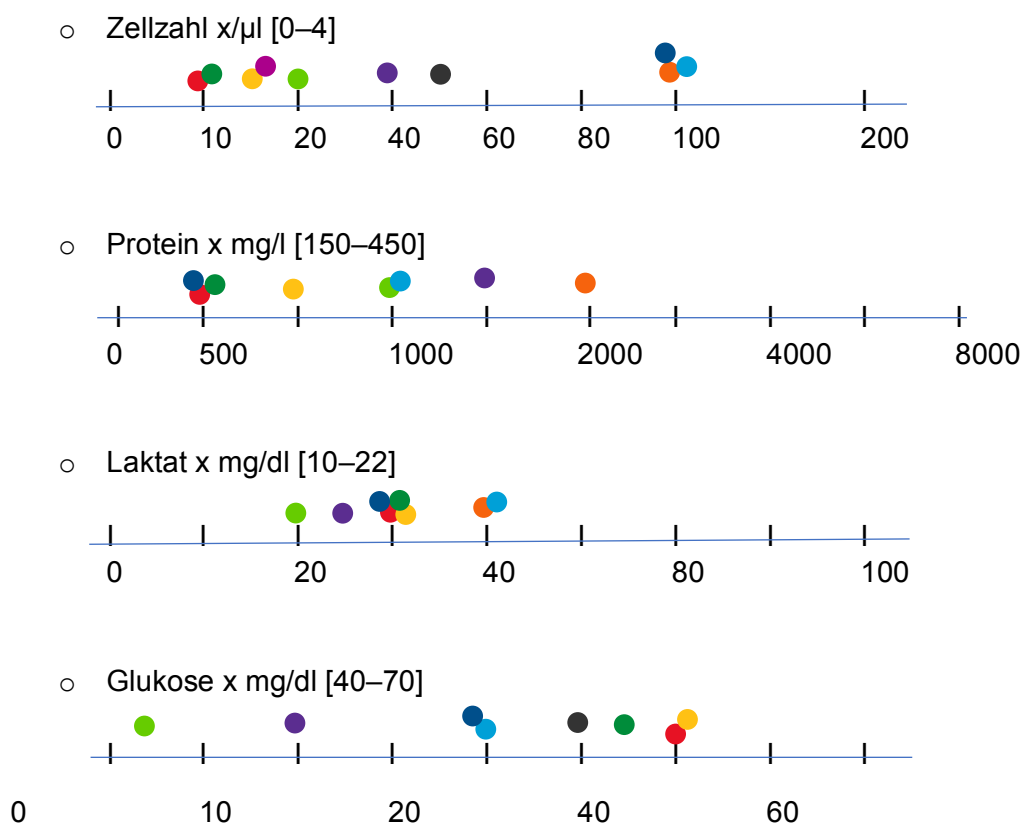
n	MIN	MAX	MED	MW
---	-----	-----	-----	----

Liquorveränderung (absolute Zahlen)					
Zellzahl x/μl [0–4]	10	10	100	35	48
Protein x mg/l [150–450]	8	500	2000	875	969
Laktat x mg/dl [10–22]	8	20	40	30	31
Glukose x mg/dl [40–70]	8	0	40	25	24

Tabelle 22: Liquorveränderung (x-fache) im Rahmen einer Ventrikulitis.

Liquorveränderung (x-fache)	n	MIN	MAX	MED	MW
Zellzahl x/μl [0–4]	8	1,5	50	2,5	9
Protein x mg/l [150–450]	8	1,5	10	3	3,7
Laktat x mg/dl [10–22]	8	1,5	3	2	2
Glukose x mg/dl [40–70]	5	0,3	0,75	0,5	0,5

Abbildung 44: Darstellung der angegebenen Liquorveränderungen pro Expert:in.



Anmerkung: Jeder Punkt auf der Abbildung repräsentiert die Angabe einer befragten Person der Expertenbefragung in Bezug auf ihre erwarteten Liquorveränderungen im Rahmen einer Ventrikulitis.

12.3 REFERENZWERTE LIQUORPARAMETER

Tabelle 23: Referenzwerte Liquorparameter (Labor Berlin).

Referenzbereich		Einheit		
Zellzahl	Erwachsene	0–4	Zellen/ μ l	
	Neugeborene	0–15		
	Frühgeborene	0–16		
Protein	Erwachsene	150–	mg/l	
	Kinder	450		
Glukose	Erwachsene	40–70	mg/dl	
	Kinder			
Laktat	bis 3. LT	10–60	mg/dl	
	bis 10. LT	10–40		
	bis 1 Monat	10–25		
	Kinder	10–22		
	Erwachsene			

Anmerkung. Liquordiagnostik (o. D.).

Tabelle 24: Liquorparameter bei Frühgeborenen (\pm Ventrikulitis) in der Literatur.

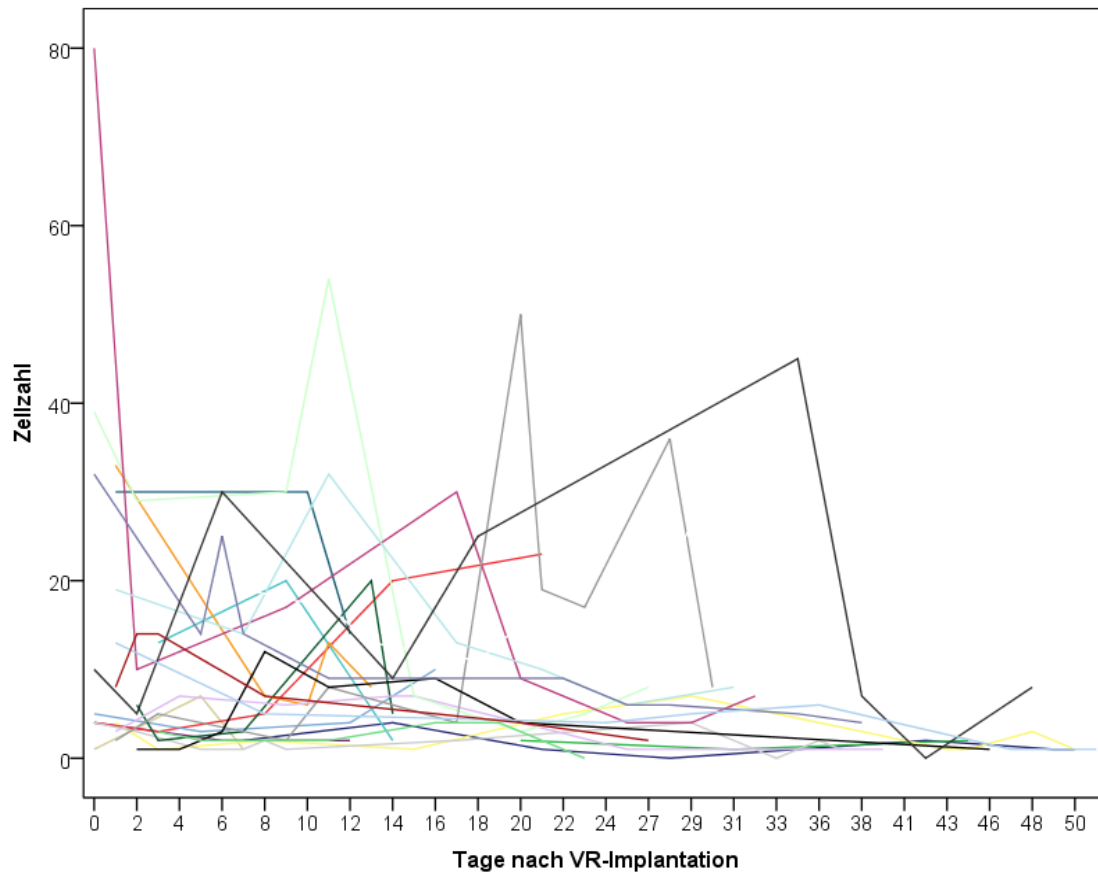
Parameter	Einheit		mit Ventrikulitis	ohne Ventrikulitis	P-Wert
Leukozyten	mm^{-3}	MW \pm SD	1814 \pm 3689	356 \pm 1668	0,25
		Median (Range)	273 (22–12000)	28 (0–24200)	
Protein	mg/dl	MW \pm SD	659 \pm 462	361 \pm 470	0,06
		Median (Range)	555 (223–1657)	225 (23–3777)	
Glukose	mg/dl	MW \pm SD	18 \pm 6	26 \pm 15	0,1
		Median(Range)	20 (1–22)	24 (1–162)	

Anmerkung. Quelle: modifiziert nach Bajaj et al (2021).

12.4 VR-LIQUORPARAMETER (TABELLEN UND ABBILDUNGEN)

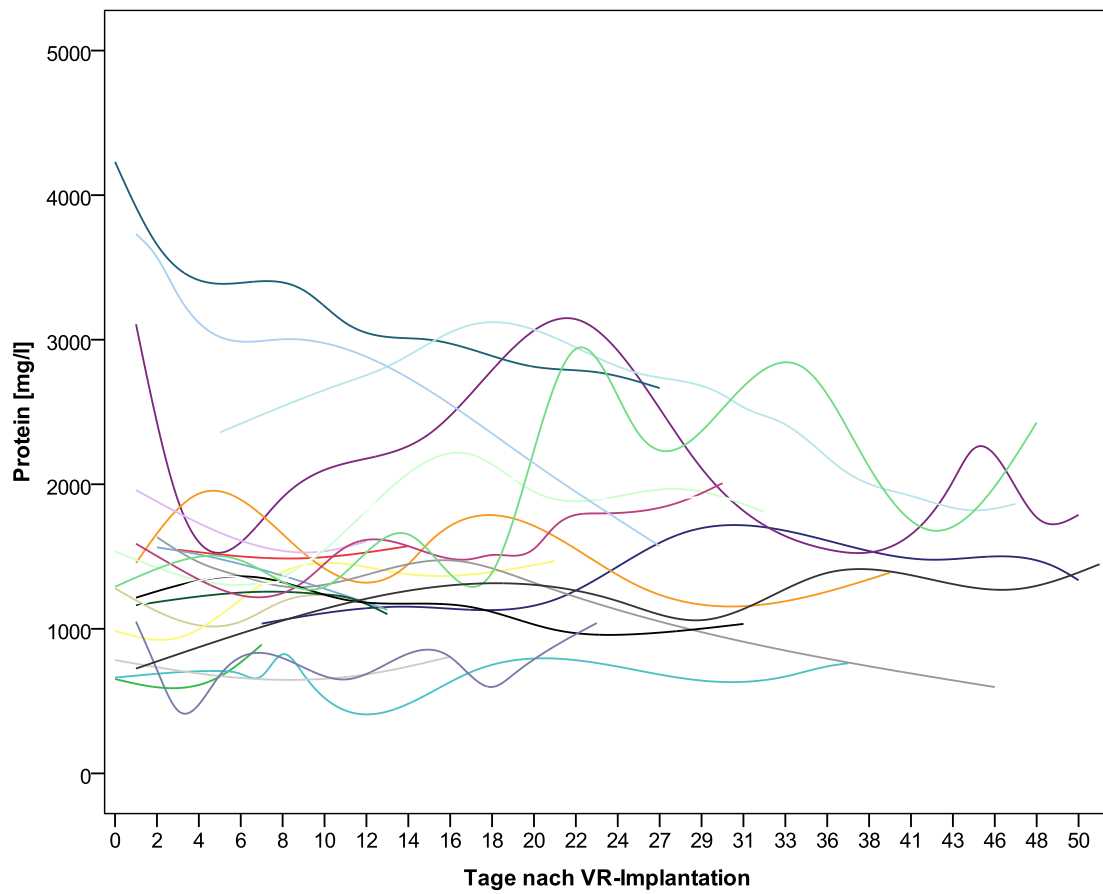
12.4.1 Liquorparameter ohne Ventrikulitis im zeitlichen Verlauf nach VR-OP

Abbildung 45: Zeitlicher Verlauf der Zellzahl im Liquor nach VR-Implantation.



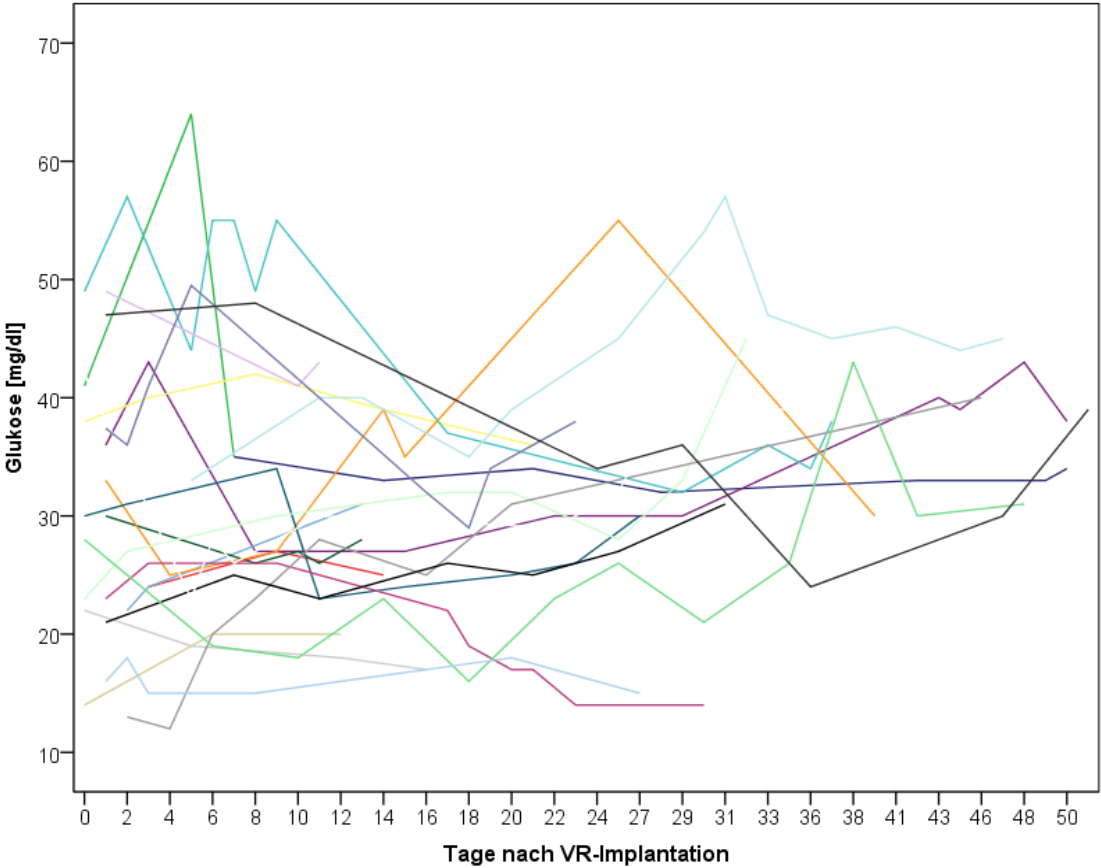
Anmerkung: Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf der Liquor-Zellzahl/ μ l im Liquor nach VR-Implantation bei einzelnen Neugeborenen. Die x-Achse gibt die Tage nach der Operation an, die y-Achse die Zellzahl/ μ l im Liquor.

Abbildung 46: Zeitlicher Verlauf der Proteinkonzentration im Liquor nach VR-Implantation.



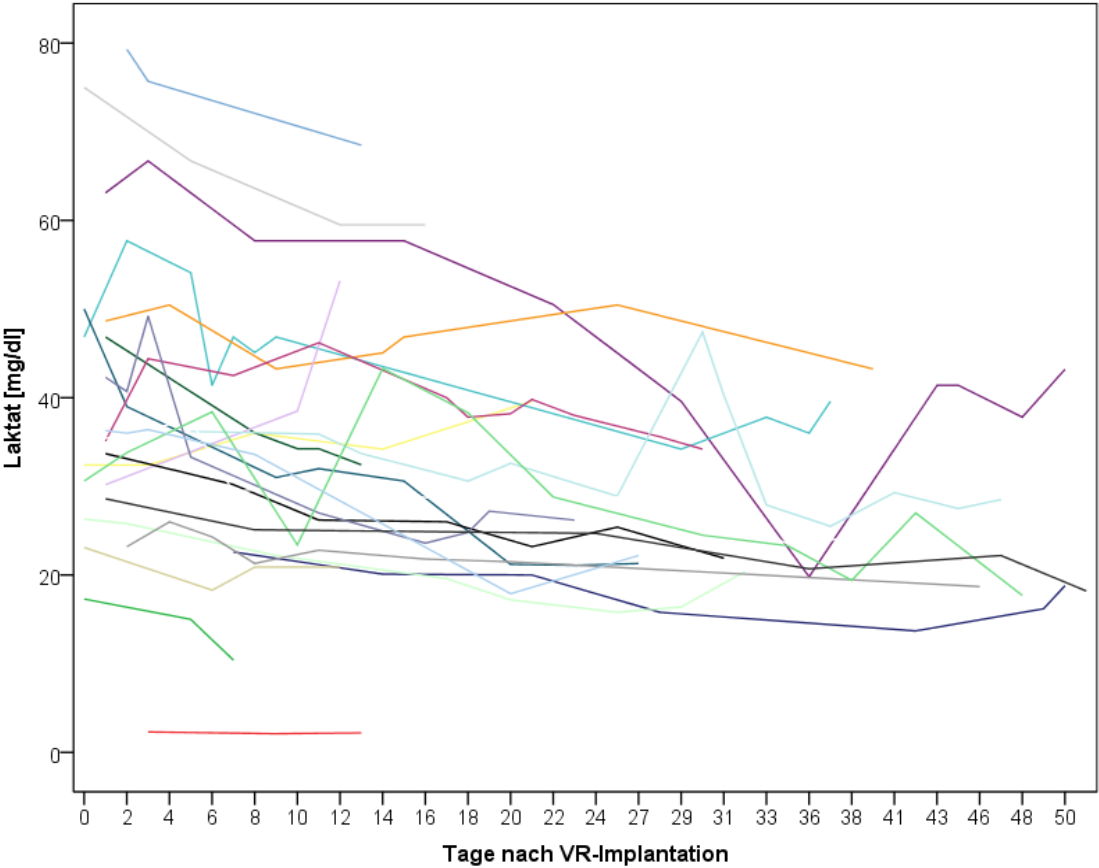
Anmerkung: Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf der Proteinkonzentration (mg/l) im Liquor nach VR-Implantation bei einzelnen Neugeborenen. Die x-Achse gibt die Tage nach der Operation an, die y-Achse die Proteinkonzentration im Liquor (mg/l).

Abbildung 47: Zeitlicher Verlauf der Glukosekonzentration im Liquor nach VR-Implantation.



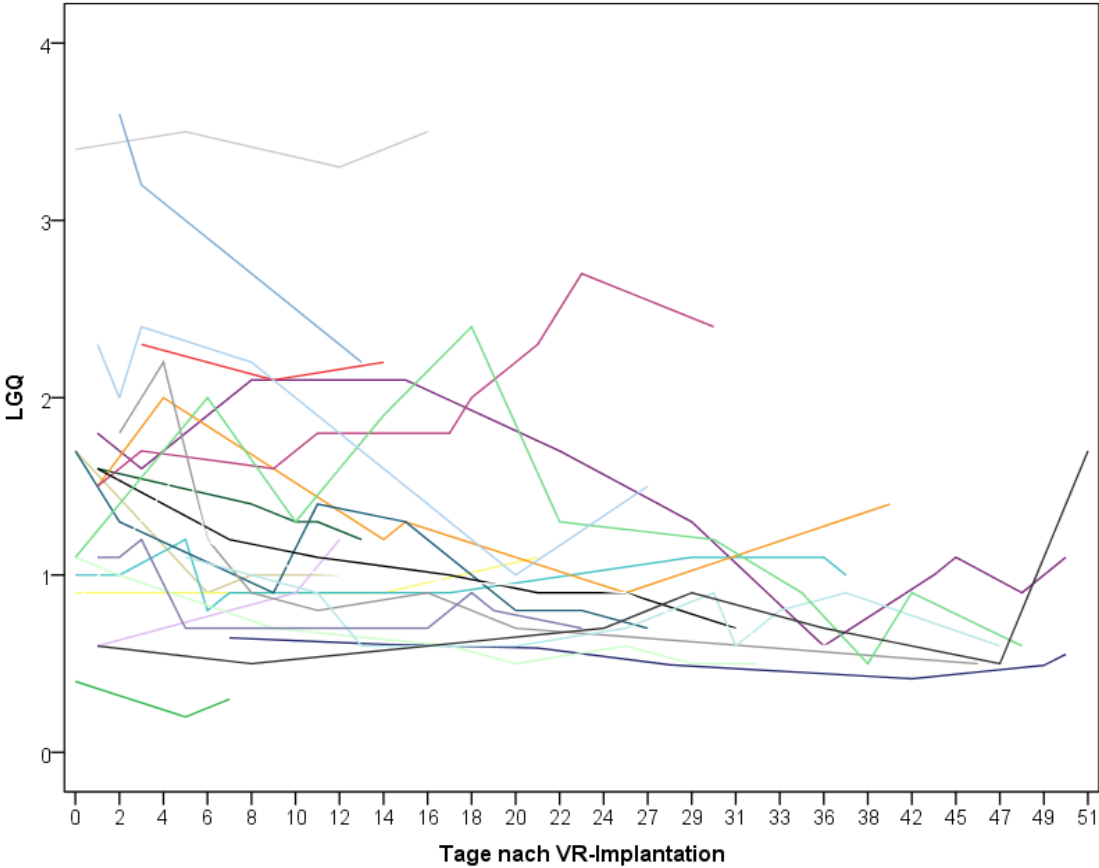
Anmerkung: Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf der Glukosekonzentration (mg/dl) im Liquor nach VR-Implantation bei einzelnen Neugeborenen. Die x-Achse gibt die Tage nach der Operation an, die y-Achse die Glukosekonzentration im Liquor (mg/dl).

Abbildung 48: Zeitlicher Verlauf der Laktatkonzentration im Liquor pro Neonat nach VR-Implantation.



Anmerkung: Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf der Laktatkonzentration (mg/dl) im Liquor nach VR-Implantation bei einzelnen Neugeborenen. Die x-Achse gibt die Tage nach der Operation an, die y-Achse die Laktatkonzentration im Liquor (mg/dl).

Abbildung 49: Zeitlicher Verlauf des LGQ im Liquor pro Neonat nach VR-Implantation.



Anmerkung: Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf des LGQ im Liquor nach VR-Implantation bei einzelnen Neugeborenen. Die x-Achse gibt die Tage nach der Operation an, die y-Achse den LGQ im Liquor (mg/dl).

12.4.2 Liquorparameter der Neonaten ohne Ventrikulitis

Die Tabelle 26–30 enthält eine tabellarische Darstellung der Lagemaße der verschiedenen Liquorparameter (Zellzahl, Protein, Glukose, Laktat, LGQ) in der Studienpopulation (n = 35). Für jeden Parameter wurden die erfassten Werte als Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum erfasst. In Tabelle 31 werden die durchschnittlichen Liquorparameter aller Neonaten zu verschiedenen Operationszeitpunkten (Tag 0–51) dargestellt.

Tabelle 25: Lagemaße der Zellzahl/ μ l Liquor pro Neonat.

Zellzahl/ μ l	IDNR	Gültige N	MW	SD	MED	MIN	MAX
	1	7	1,6	1,3	1	0,0	4,0
	2	3	1,7	,6	2	1,0	2,0
	3	3	3,0	3,5	1	1,0	7,0
	4	4	2,5	1,0	2	2,0	4,0
	5	11	2,7	2,1	2	1,0	7,0
	6	5	11,0	9,7	5	3,0	23,0
	7	0					
	8	3	11,7	9,1	13	2,0	20,0
	9	12	1,8	1,3	2	0,0	4,0
	12	4	5,5	3,1	5	3,0	10,0
	13	5	7,2	7,3	5	2,0	20,0
	15	5	13,4	11,3	8	6,0	33,0
	16	7	4,6	2,8	6	1,0	7,0
	18	3	24,7	9,2	30	14,0	30,0
	20	8	21,9	18,9	19	3,0	54,0
	22	8	20,1	25,7	10	4,0	80,0
	23	10	15,1	16,1	8	2,0	50,0
	24	8	4,9	4,3	4	1,0	12,0
	25	7	14,6	8,8	13	6,0	32,0
	26	0					
	27	13	13,7	7,2	12	4,0	31,0
	28	11	12,1	8,9	9	4,0	32,0
	30	6	2,5	1,5	3	0,0	4,0
	32	9	15,4	14,7	9	0,0	45,0
	33	7	5,0	4,0	5	1,0	13,0
	35	6	8,2	5,0	8	2,0	14,0
	Gesamt	165	9,6	11,6	6	0,0	80,0

Tabelle 26: Lagemaße des Proteinkonzentration (mg/l) im Liquor pro Neonat.

Protein [mg/l]	IDNR	Gültige N	MW	SD	MED	MIN	MAX
	1	7	1326	213	1336	1036	1657
	2	0					
	3	3	738	132	670	653	890
	4	4	1178	95	1190	1050	1280
	5	11	2171	522	2020	1550	3142
	6	5	1233	250	1378	938	1469
	7	0					
	8	3	1536	43	1547	1488	1572
	9	12	704	50	689	642	824
	12	4	737	68	734	674	807
	13	3	1412	243	1541	1133	1564
	15	5	1196	63	1220	1101	1256
	16	7	1521	206	1455	1295	1935
	18	3	1701	227	1605	1537	1960
	20	8	3200	528	3058	2665	4230
	22	8	1784	287	1876	1423	2206
	23	11	1622	206	1564	1325	2007
	24	8	1310	309	1350	597	1634
	25	7	1130	140	1150	964	1352
	26	0					
	27	13	2466	439	2533	1819	3103
	28	9	1591	321	1709	1064	1945
	30	9	740	200	682	435	1050
	32	13	1949	597	1680	1290	2936
	33	7	1163	244	1192	725	1447
	35	6	2889	854	3157	1573	3731
	Gesamt	166	1615	750	1465	435	4230

Tabelle 27: Lagemaße der Glukosekonzentration (mg/dl) im Liquor pro Neonat.

Glukose [mg/dl]	IDNR	Gültige N	MW	SD	MED	MIN	MAX
	1	7	33,4	1,0	33	32,0	35,0
	2	0					
	3	3	46,7	15,3	41	35,0	64,0
	4	4	18,5	3,0	20	14,0	20,0
	5	11	35,3	6,0	36	27,0	43,0
	6	5	39,0	2,2	39	36,0	42,0
	7	0					
	8	3	25,3	1,5	25	24,0	27,0
	9	12	45,1	9,3	47	32,0	57,0
	12	4	19,0	2,2	19	17,0	22,0
	13	3	25,7	4,7	24	22,0	31,0
	15	5	27,4	1,7	27	26,0	30,0
	16	7	34,9	10,1	33	25,0	55,0
	18	3	44,3	4,2	43	41,0	49,0
	20	8	27,9	3,9	28	23,0	34,0
	22	8	31,3	6,5	31	23,0	45,0
	23	11	19,7	4,9	19	14,0	26,0
	24	8	24,0	9,3	24	12,0	40,0
	25	7	25,4	3,2	25	21,0	31,0
	26	0					
	27	13	43,8	6,7	45	33,0	57,0
	28	9	32,0	6,6	30	23,0	42,0
	30	9	37,4	5,9	37	29,0	49,5
	32	12	25,3	7,3	25	16,0	43,0
	33	7	36,9	8,7	36	24,0	48,0
	35	6	16,2	1,5	16	15,0	18,0
	Gesamt	165	31,7	10,6	31	12,0	64,0

Tabelle 28: Lagemaße der Laktatkonzentration (mg/dl) im Liquor pro Neonat.

Laktat [mg/dl]	IDNR	Gültige N	MW	SD	MED	MIN	MAX
1		7	18,2	3,1	19	13,7	22,6
2		0					
3		3	14,2	3,5	15	10,4	17,3
4		4	20,8	2,0	21	18,3	23,1
5		11	47,2	13,6	43	19,8	66,7
6		5	34,9	3,0	34	32,4	39,6
7		0					
8		3	2,2	,1	2	2,1	2,3
9		11	44,2	7,3	45	34,2	57,7
12		4	65,2	7,4	63	59,5	75,0
13		3	74,5	5,5	76	68,5	79,3
15		5	36,8	5,8	34	32,4	46,9
16		7	46,9	3,1	47	43,3	50,5
18		3	40,6	11,6	39	30,2	53,2
20		8	30,8	10,1	31	21,1	50,0
22		8	20,5	4,1	20	15,8	26,3
23		11	39,3	3,8	38	34,2	46,2
24		8	22,5	2,2	22	18,7	26,0
25		7	26,7	4,1	26	21,9	33,7
26		0					
27		13	32,6	6,1	31	25,5	47,4
28		10	29,9	4,5	30	23,5	37,5
30		9	32,7	9,2	27	23,6	49,2
32		12	29,0	8,1	28	17,7	43,3
33		6	23,3	3,7	23	18,2	28,6
35		6	30,4	8,2	35	17,9	36,4
Gesamt		164	33,3	13,8	32	2,1	79,3

Tabelle 29: Lagemaße des LGQ im Liquor pro Neonat.

LGQ	IRDN	Gültige N	MW	SD	MED	MIN	MAX
	1	7	,5	,1	1	,4	,6
	2	0					
	3	3	,3	,1		,2	,4
	4	4	1,2	,4	1	,9	1,7
	5	11	1,4	,5	1	,6	2,1
	6	5	,9	,1	1	,9	1,1
	7	0					
	8	3	2,2	,1	2	2,1	2,3
	9	12	1,0	,1	1	,8	1,2
	12	4	3,4	,1	3	3,3	3,5
	13	3	3,0	,7	3	2,2	3,6
	15	5	1,4	,2	1	1,2	1,6
	16	7	1,4	,3	1	,9	2,0
	18	3	,9	,3	1	,6	1,2
	20	8	1,1	,4	1	,7	1,7
	22	8	,7	,2	1	,5	1,1
	23	11	2,0	,4	2	1,5	2,7
	24	8	1,1	,6	1	,5	2,2
	25	7	1,1	,3	1	,7	1,6
	26	0					
	27	11	,8	,2	1	,6	1,1
	28	10	1,0	,3	1	,6	1,6
	30	9	,9	,2	1	,7	1,2
	32	11	1,3	,6	1	,5	2,4
	33	7	,8	,4	1	,5	1,7
	35	6	1,9	,5	2	1,0	2,4
	Gesamt	163	1,2	,7	1	,2	3,6

Tabelle 30: Liquorparameter aller Neonaten pro Tag nach VR-Implantation.

Tage nach VR-Implantation		Zellzahl [x/ μ l]	Glukose [mg/dl]	Protein [mg/l]	Laktat [mg/dl]	LGQ
0	N	9	9	9	9	9
	Mittelwert	19,9	31,9	1387,3	37,4	1,35
	Standardabweichung	26,4	11,4	1107,8	17,6	0,87
1	N	8	9	9	9	9
	Mittelwert	14,0	32,5	1777,3	40,5	1,40
	Standardabweichung	12,2	11,3	1005,4	11,0	0,55
2	N	7	7	8	8	7
	Mittelwert	9,7	29,1	1833,8	41,9	1,69
	Standardabweichung	9,6	14,5	1156,1	18,4	0,93
3	N	7	7	7	7	7
	Mittelwert	5,9	30,4	1582,9	43,9	1,90
	Standardabweichung	5,4	10,8	898,2	24,1	0,79
4	N	2	2	2	2	2
	Mittelwert	4,0	18,5	1698,1	38,2	2,10
	Standardabweichung	4,2	9,2	335,1	17,3	0,14
5	N	6	6	6	6	6
	Mittelwert	7,8	38,8	1074,7	40,5	1,39
	Standardabweichung	7,6	17,0	684,7	17,9	1,14
6	N	5	5	5	5	5
	Mittelwert	12,2	28,4	1185,9	31,1	1,22
	Standardabweichung	14,1	15,3	319,6	9,7	0,47
7	N	6	5	5	6	5
	Mittelwert	5,8	35,2	1053,0	30,3	0,84
	Standardabweichung	6,4	12,0	286,6	13,3	0,37
8	N	8	8	8	8	8
	Mittelwert	5,3	31,3	1490,8	34,5	1,24
	Standardabweichung	3,5	13,2	685,4	12,6	0,61
9	N	6	6	6	5	6
	Mittelwert	12,7	33,2	1633,8	29,1	1,30
	Standardabweichung	11,6	11,1	892,9	18,0	0,55
10	N	2	3	3	3	3
	Mittelwert	18,0	28,7	1355,1	32,0	1,17
	Standardabweichung	17,0	11,6	159,5	7,8	0,23

11	N	8	9	8	8	8
	Mittelwert	17,9	30,9	1687,6	31,8	1,13
	Standardabweichung	17,1	7,9	823,5	7,2	0,36
12	N	3	2	3	3	3
	Mittelwert	6,7	19,0	1159,9	44,5	1,83
	Standardabweichung	6,4	1,4	460,6	20,7	1,27
13	N	3	3	3	4	3
	Mittelwert	13,7	33,0	1682,7	34,2	1,33
	Standardabweichung	6,0	6,2	980,1	27,1	0,81
14	N	6	5	5	4	5
	Mittelwert	7,8	31,8	1440,8	35,7	1,36
	Standardabweichung	6,4	7,6	193,1	11,4	0,67
15	N	3	3	3	3	3
	Mittelwert	5,0	28,7	2315,7	45,1	1,57
	Standardabweichung	3,5	5,7	701,2	13,6	0,46
16	N	4	3	3	3	3
	Mittelwert	8,0	24,7	1028,5	35,0	1,70
	Standardabweichung	2,7	7,5	385,4	21,3	1,56
17	N	4	4	5	3	4
	Mittelwert	12,3	29,3	1728,6	28,5	1,08
	Standardabweichung	12,8	6,6	944,3	10,4	0,51
18	N	2	4	3	4	4
	Mittelwert	18,0	24,8	1166,3	32,9	1,48
	Standardabweichung	9,9	8,8	495,9	6,4	0,86
19	N	1	1	1	1	1
	Mittelwert	4,0	34,0	682,0	27,2	0,80
	Standardabweichung					
20	N	7	6	6	6	6
	Mittelwert	12,4	27,0	2141,4	24,8	0,97
	Standardabweichung	17,2	8,6	688,8	8,6	0,63
21	N	4	4	4	4	4
	Mittelwert	13,3	28,0	1343,4	30,7	1,22
	Standardabweichung	9,8	8,8	312,0	10,5	0,75

22	N	2	3	3	3	3
	Mittelwert	7,0	27,3	2674,3	35,4	1,31
	Standardabweichung	2,8	3,8	639,7	13,1	0,39
23	N	3	3	3	3	3
	Mittelwert	7,3	26,0	1871,1	28,4	1,40
	Standardabweichung	8,7	12,0	869,7	8,7	1,13
24	N	1	1	1	1	1
	Mittelwert	4,0	34,0	1192,0	24,7	0,70
	Standardabweichung					
26	N	5	6	6	5	5
	Mittelwert	5,8	35,5	1865,2	29,9	0,80
	Standardabweichung	4,0	11,8	662,1	12,7	0,14
27	N	2	2	2	2	2
	Mittelwert	5,0	22,5	2119,2	21,8	1,10
	Standardabweichung	4,2	10,6	772,4	0,6	0,57
28	N	3	3	4	3	3
	Mittelwert	14,0	28,3	1851,4	27,3	1,26
	Standardabweichung	19,3	12,9	134,8	10,3	1,08
29	N	4	4	3	3	4
	Mittelwert	5,0	32,8	1270,7	30,1	0,95
	Standardabweichung	1,4	2,5	756,3	12,1	0,34
30	N	2	3	3	3	3
	Mittelwert	19,5	29,7	2382,9	35,4	1,50
	Standardabweichung	16,3	21,4	328,9	11,5	0,79
31	N	3	2	2	2	2
	Mittelwert	7,0	44,0	1783,4	31,1	0,65
	Standardabweichung	5,6	18,4	1059,8	13,0	0,07
32	N	1	1	1	1	1
	Mittelwert	7,0	45,0	1809,0	20,4	0,50
	Standardabweichung					
33	N	2	2	2	2	2
	Mittelwert	10,0	41,5	1541,6	32,9	0,95
	Standardabweichung	14,1	7,8	1232,6	7,0	0,21

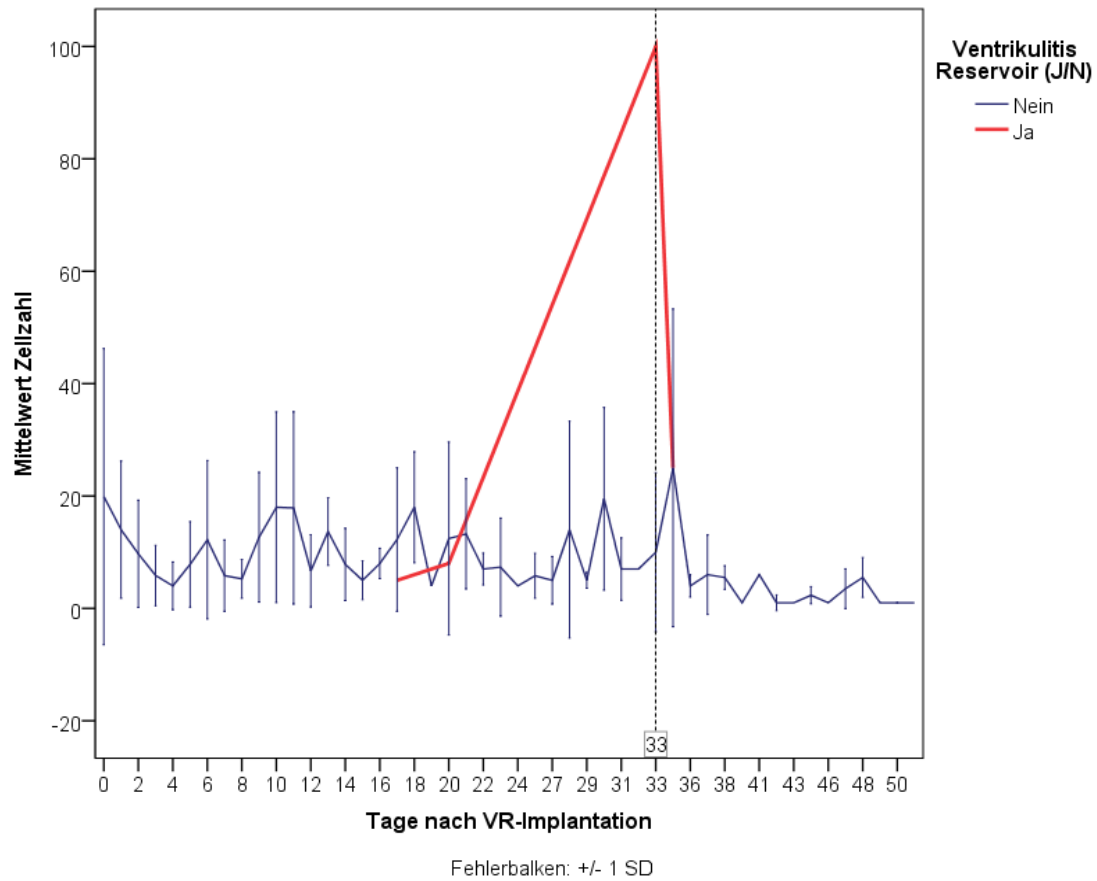
	N	2	2	2	2	2
34	Mittelwert	25,0	32,5	2296,6	23,4	0,75
	Standardabweichung	28,3	9,2	700,6	0,1	0,21
	N	3	3	3	3	3
36	Mittelwert	4,0	31,0	1225,7	25,5	0,80
	Standardabweichung	2,0	6,1	428,4	9,1	0,26
	N	2	2	2	2	2
37	Mittelwert	6,0	41,5	1418,9	32,6	0,95
	Standardabweichung	7,1	4,9	928,9	10,0	0,07
	N	2	1	1	2	2
38	Mittelwert	5,5	43,0	2120,0	21,8	0,55
	Standardabweichung	2,1			3,4	0,07
	N	1	1	1	1	1
39	Mittelwert	1,0	30,0	1388,5	43,3	1,40
	Standardabweichung					
	N	1	1	1	1	
41	Mittelwert	6,0	46,0	1919,2	29,3	
	Standardabweichung					
	N	2	2	2	2	2
42	Mittelwert	1,0	31,5	1579,0	20,4	0,66
	Standardabweichung	1,4	2,1	142,8	9,4	0,34
	N	1	1	1	1	1
43	Mittelwert	1,0	40,0	2020,0	41,4	1,00
	Standardabweichung					
	N	3	2	2	2	1
45	Mittelwert	2,3	41,5	2032,6	34,5	1,10
	Standardabweichung	1,5	3,5	301,8	9,8	
	N	1	1	1	1	1
46	Mittelwert	1,0	40,0	597,0	18,7	0,50
	Standardabweichung					
	N	2	2	2	2	2
47	Mittelwert	3,5	37,5	1569,1	25,4	0,55
	Standardabweichung	3,5	10,6	417,3	4,5	0,07

	N	2	2	2	2	2
48	Mittelwert	5,5	37,0	2099,0	27,8	0,75
	Standardabweichung	3,5	8,5	463,9	14,2	0,21
	N	1	1	1	1	1
49	Mittelwert	1,0	33,0	1420,0	16,2	0,49
	Standardabweichung					
	N	2	2	2	2	2
50	Mittelwert	1,0	36,0	1562,0	31,0	0,83
	Standardabweichung	0,0	2,8	319,6	17,3	0,39
	N	1	1	1	1	1
51	Mittelwert	1,0	39,0	1447,0	18,2	1,70
	Standardabweichung					
	N	165	165	166	164	163
Insgesamt	Mittelwert	9,6	31,7	1615,4	33,3	1,23
	Standardabweichung	11,6	10,6	750,4	13,8	0,69

Anmerkung: Liquorparameter aller Neonaten pro Tag nach VR-Implantation unter der Angabe des Mittelwertes (± 1 SD) Standardabweichung pro Tag nach VR-Implantation (Tag 0–51).

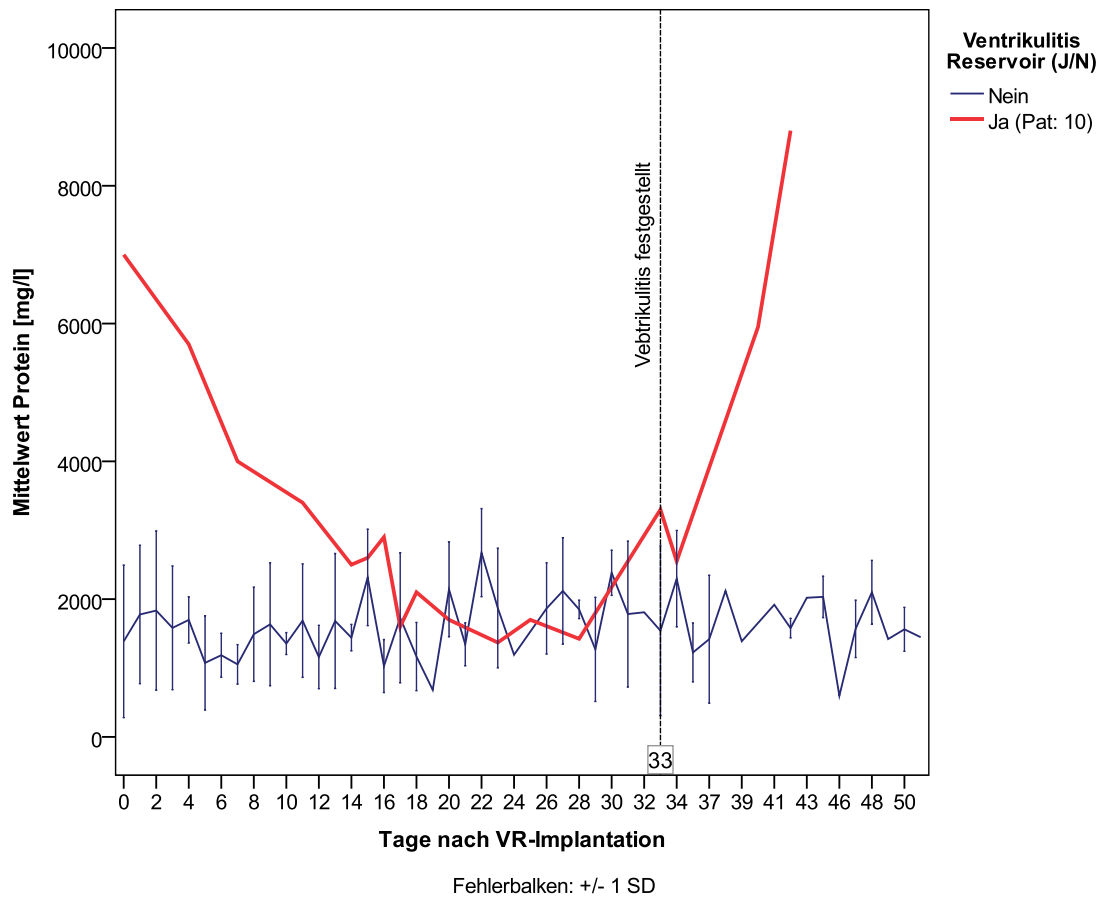
12.4.3 Liquorparameter Zwillings-Match im zeitlichen Verlauf (\pm Ventrikulitis)

Abbildung 50: Zellzahl im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 10).



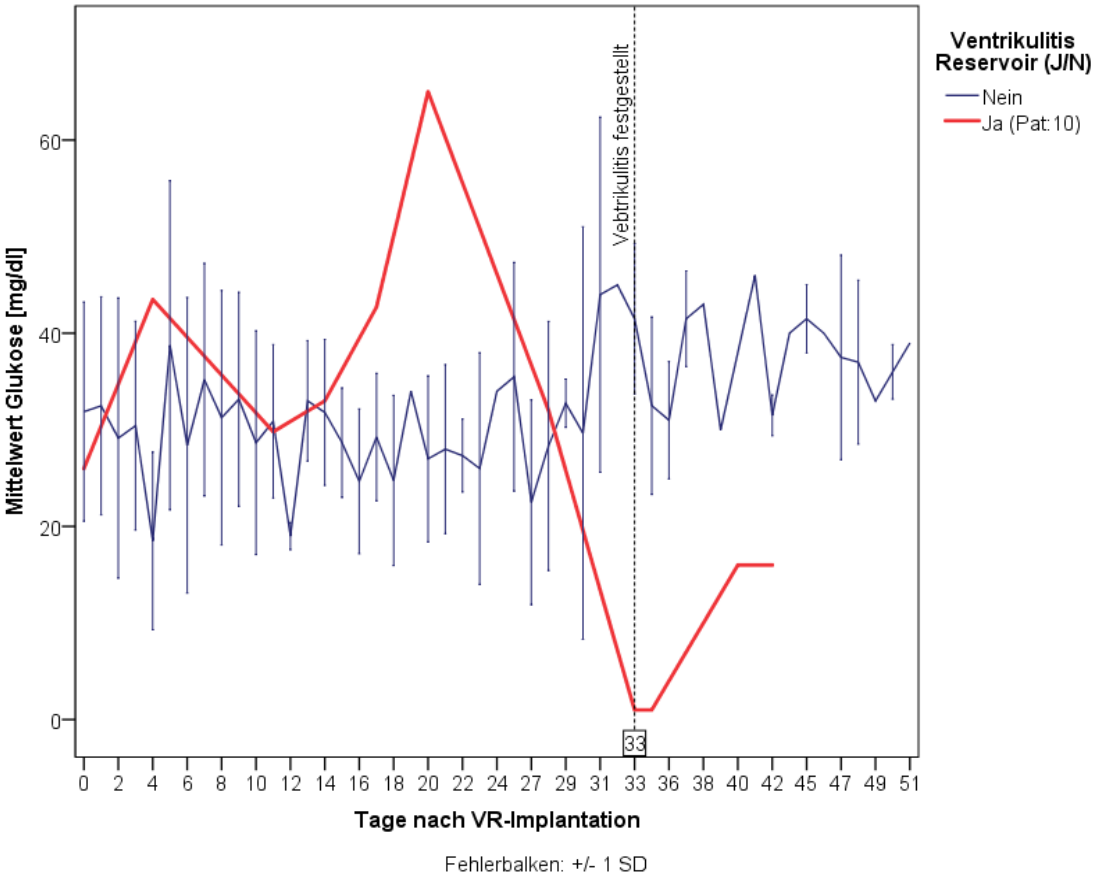
Anmerkung. Die Abbildung zeigt die absolute Zellzahl/ μ l bei Neo-ID 10 mit VR-Ventrikulitis im Vergleich zu den Mittelwerten (Fehlerbalken ± 1 SD) der Zellzahl im Liquor bei 23 Neonaten nach VR-Implantation ohne Ventrikulitis im zeitlichen Verlauf.

Abbildung 51: Proteinkonzentration im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 10).



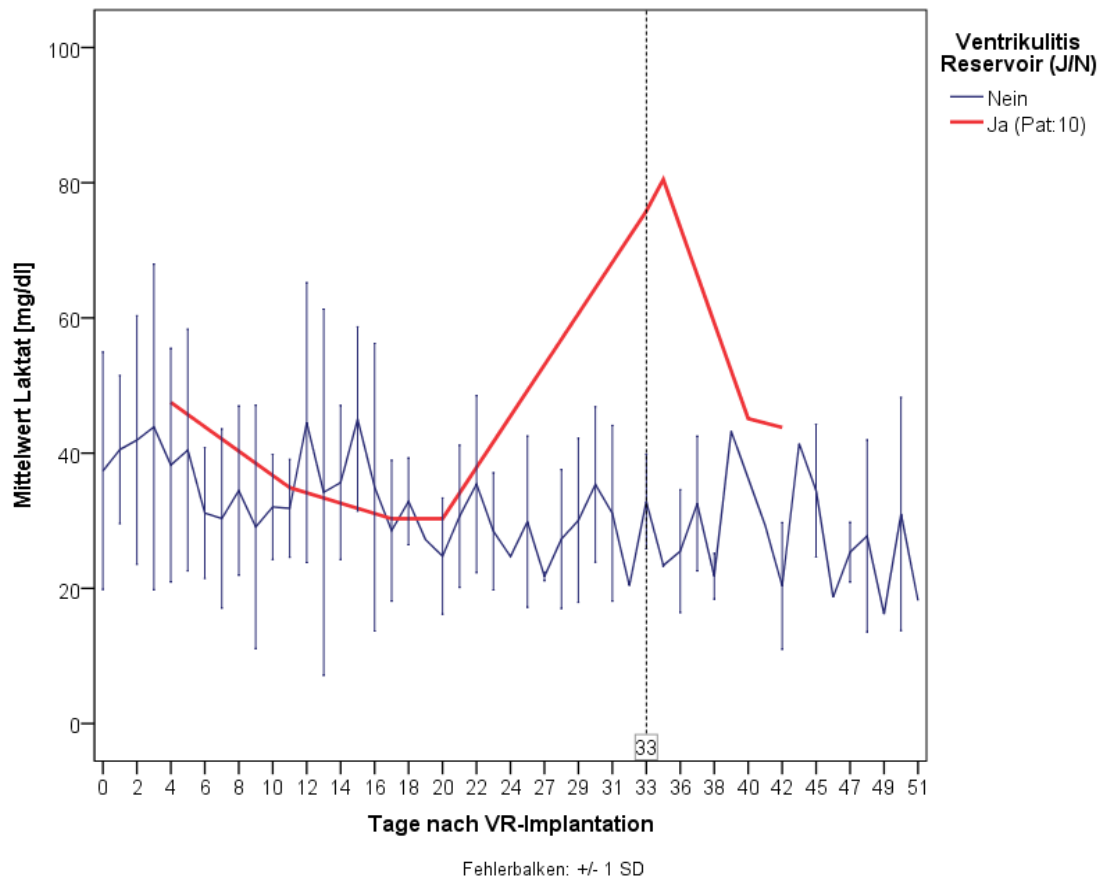
Anmerkung. Die Abbildung zeigt die absolute Proteinkonzentration (mg/l) im Liquor bei Neo-ID 10 mit VR-Ventrikulitis im Vergleich zu den Mittelwerten (Fehlerbalken ± 1 SD) der Proteinkonzentration im Liquor bei 23 Neonaten nach VR-Implantation ohne Ventrikulitis im zeitlichen Verlauf.

Abbildung 52: Glukosekonzentration im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 10).



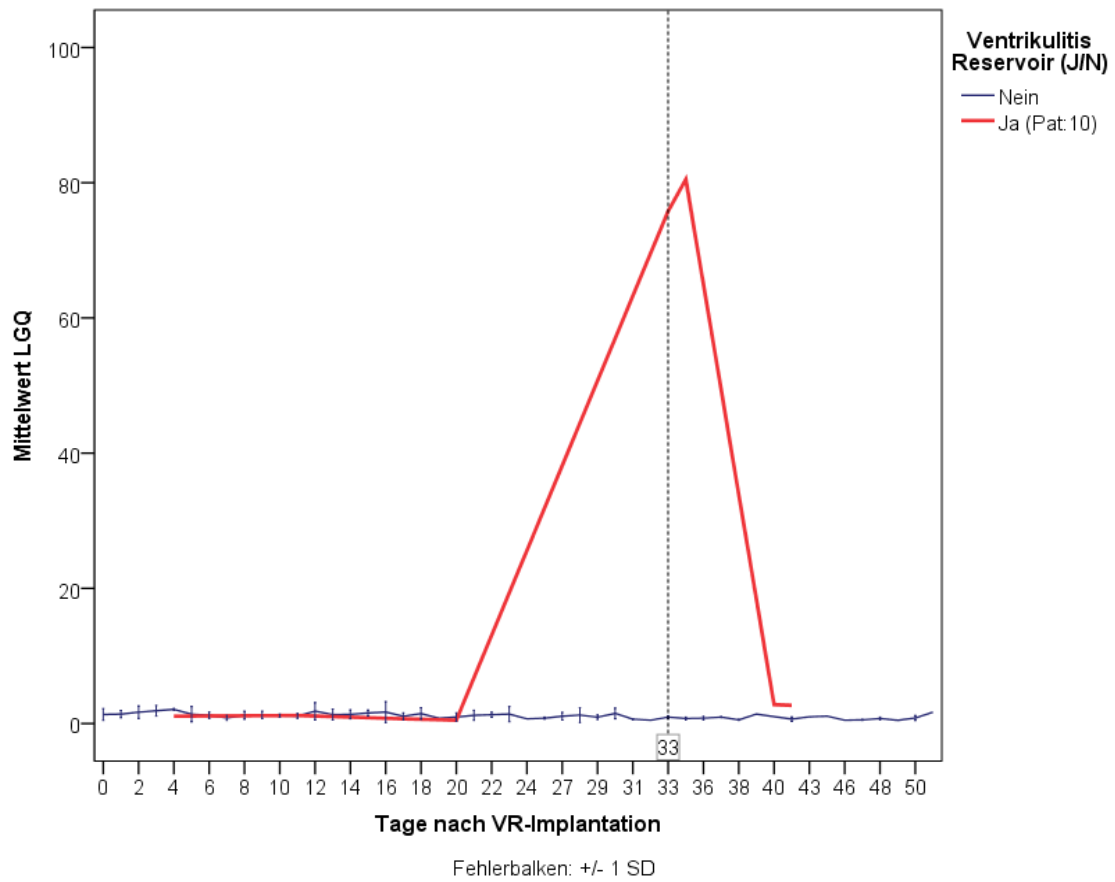
Anmerkung. Die Abbildung zeigt die absolute Glukosekonzentration (mg/dl) im Liquor bei Neo-ID 10 mit VR-Ventrikulitis im Vergleich zu den Mittelwerten (Fehlerbalken ± 1 SD) der Glukosekonzentration im Liquor bei 23 Neonaten nach VR-Implantation ohne Ventrikulitis im zeitlichen Verlauf.

Abbildung 53: Laktatkonzentration im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 10).



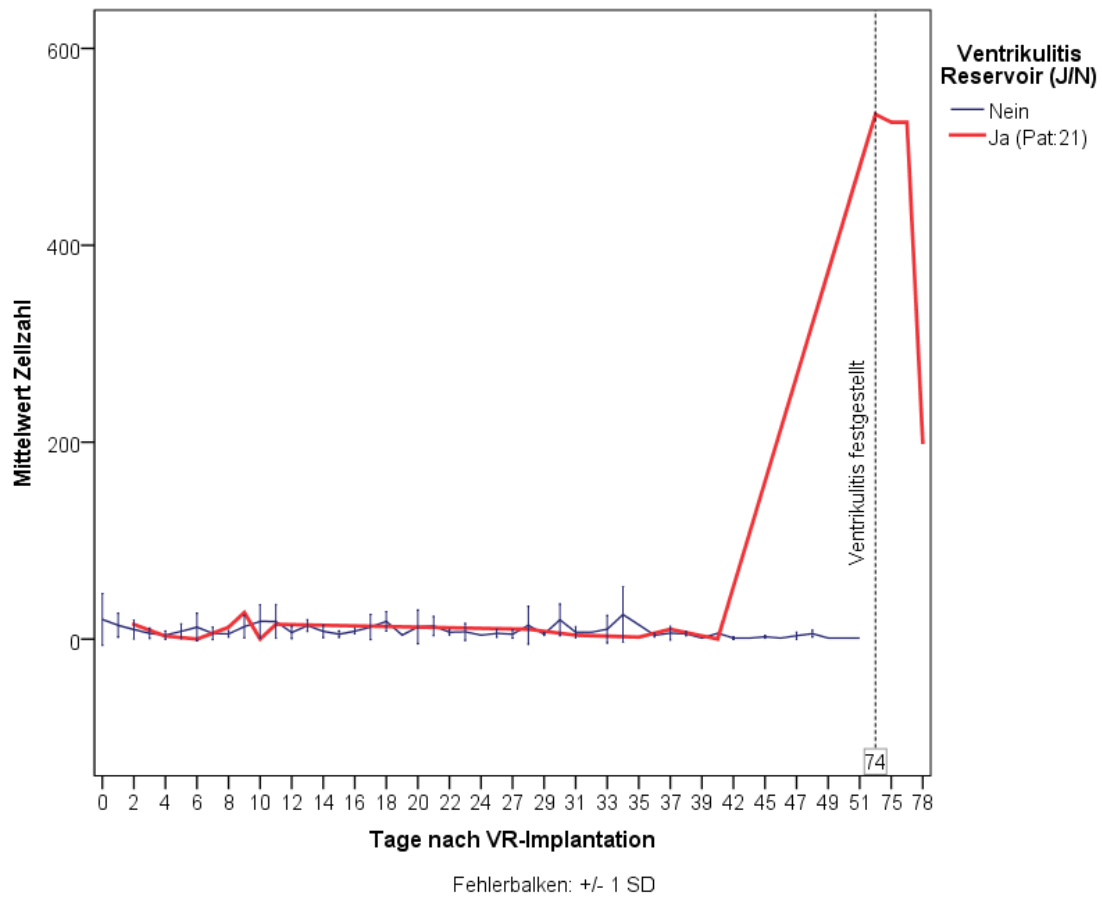
Anmerkung. Die Abbildung zeigt die absolute Laktatkonzentration (mg/dl) im Liquor bei Neo-ID 10 mit VR-Ventrikulitis im Vergleich zu den Mittelwerten (Fehlerbalken ± 1 SD) der Laktatkonzentration im Liquor bei 23 Neonaten nach VR-Implantation ohne Ventrikulitis im zeitlichen Verlauf.

Abbildung 54: LGQ im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 10).



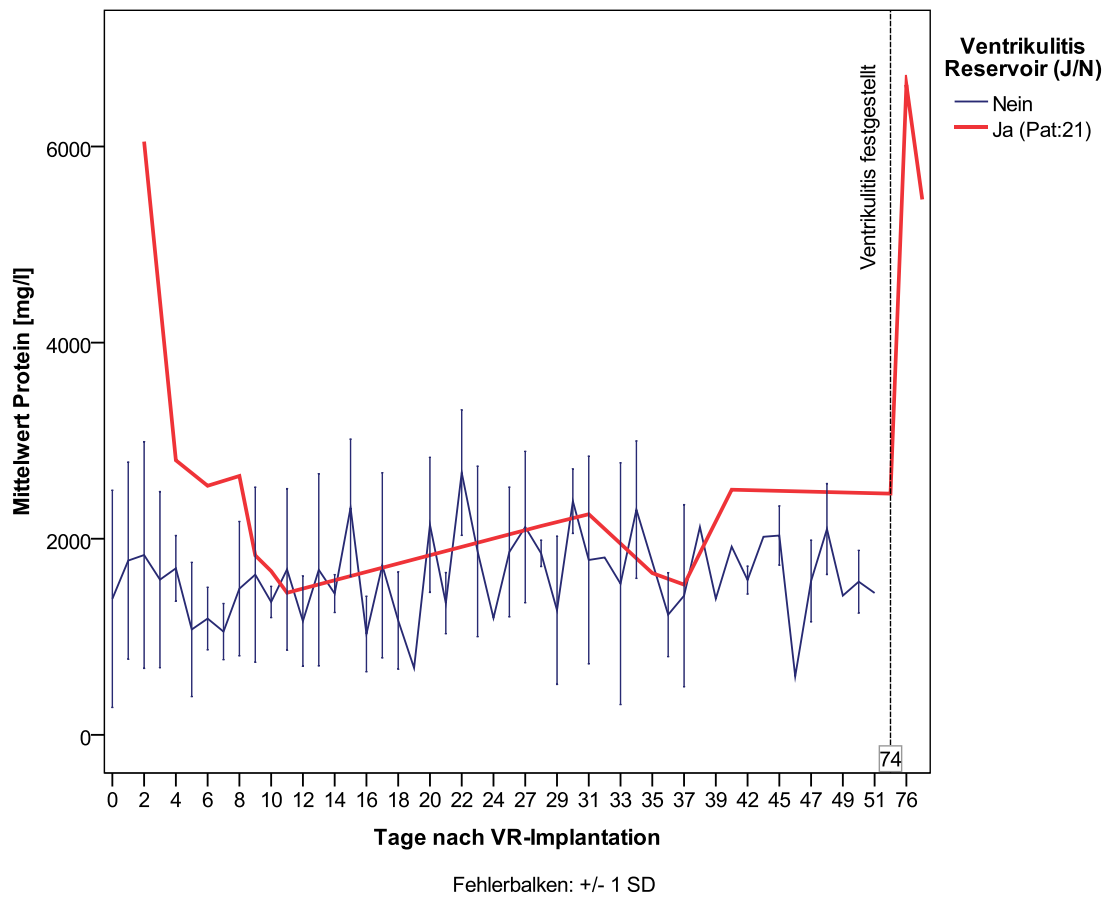
Anmerkung. Die Abbildung zeigt den absoluten LGQ im Liquor bei Neo-ID 10 mit VR-Ventrikulitis im Vergleich zu den Mittelwerten (Fehlerbalken \pm 1SD) des LGQ im Liquor bei 23 Neonaten nach VR-Implantation ohne Ventrikulitis im zeitlichen Verlauf.

Abbildung 55: Zellzahl im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 21).



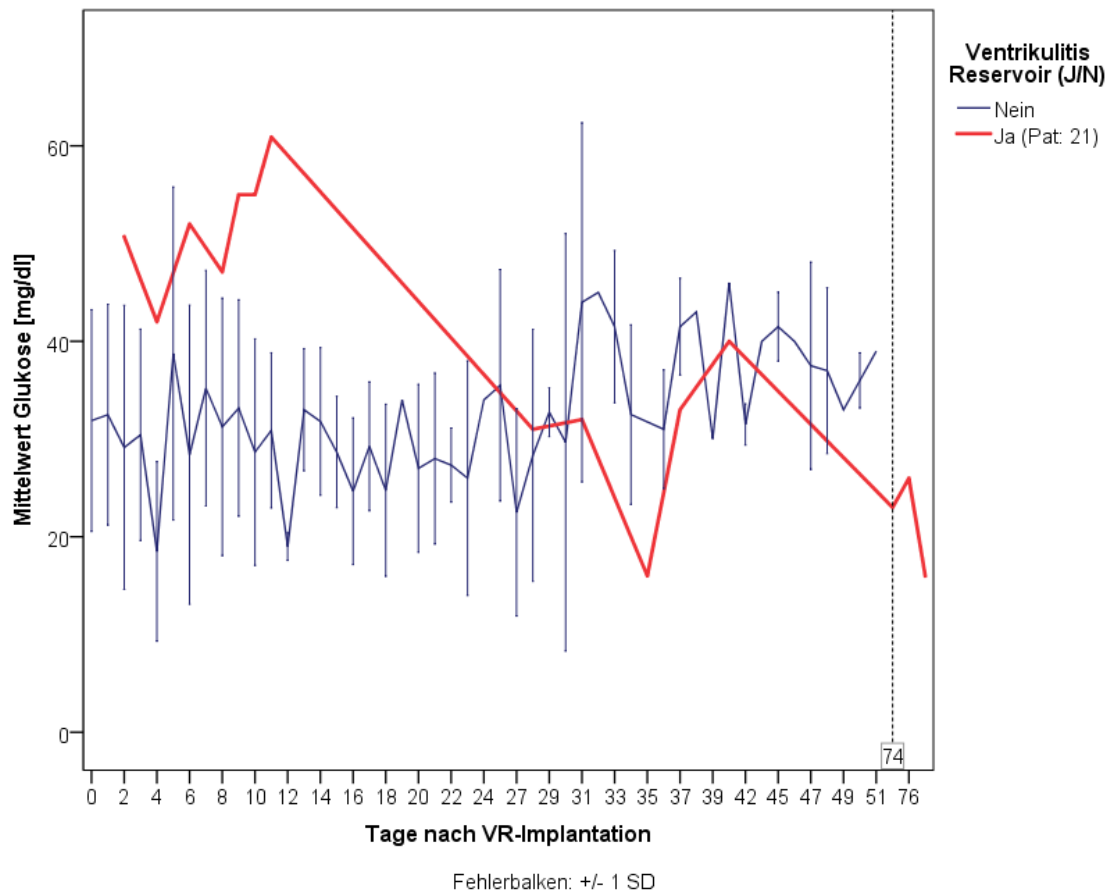
Anmerkung. Die Abbildung zeigt die absolute Zellzahl/ μl im Liquor bei Neo-ID 21 mit VR-Ventrikulitis im Vergleich zu den Mittelwerten (Fehlerbalken ± 1 SD) der Zellzahl im Liquor bei 23 Neonaten nach VR-Implantation ohne Ventrikulitis im zeitlichen Verlauf.

Abbildung 56: Mittelwert der Proteinkonzentration im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 21).



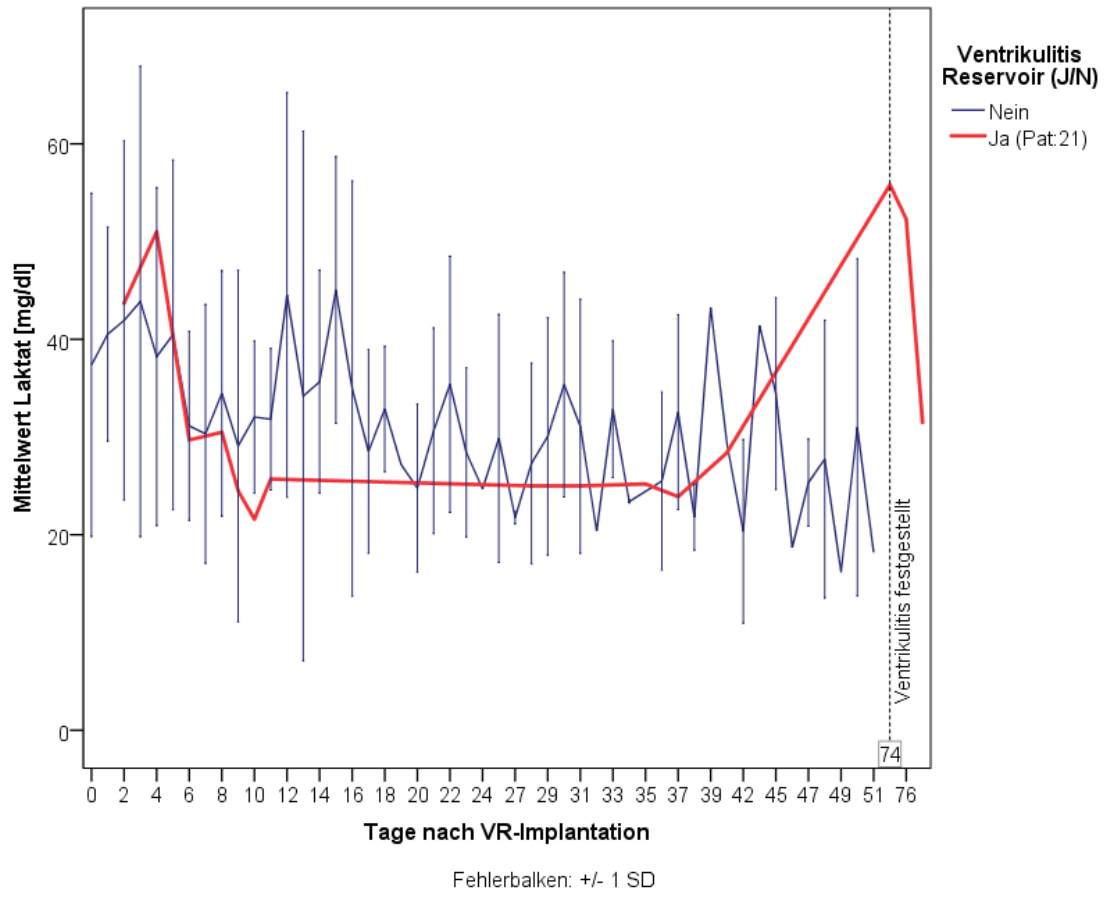
Anmerkung. Die Abbildung zeigt die absolute Proteinkonzentration (mg/l) im Liquor bei Neo-ID 21 mit VR-Ventrikulitis im Vergleich zu den Mittelwerten (Fehlerbalken ± 1 SD) der Proteinkonzentration im Liquor bei 23 Neonaten nach VR-Implantation ohne Ventrikulitis im zeitlichen Verlauf.

Abbildung 57: Glukosekonzentration im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 21).



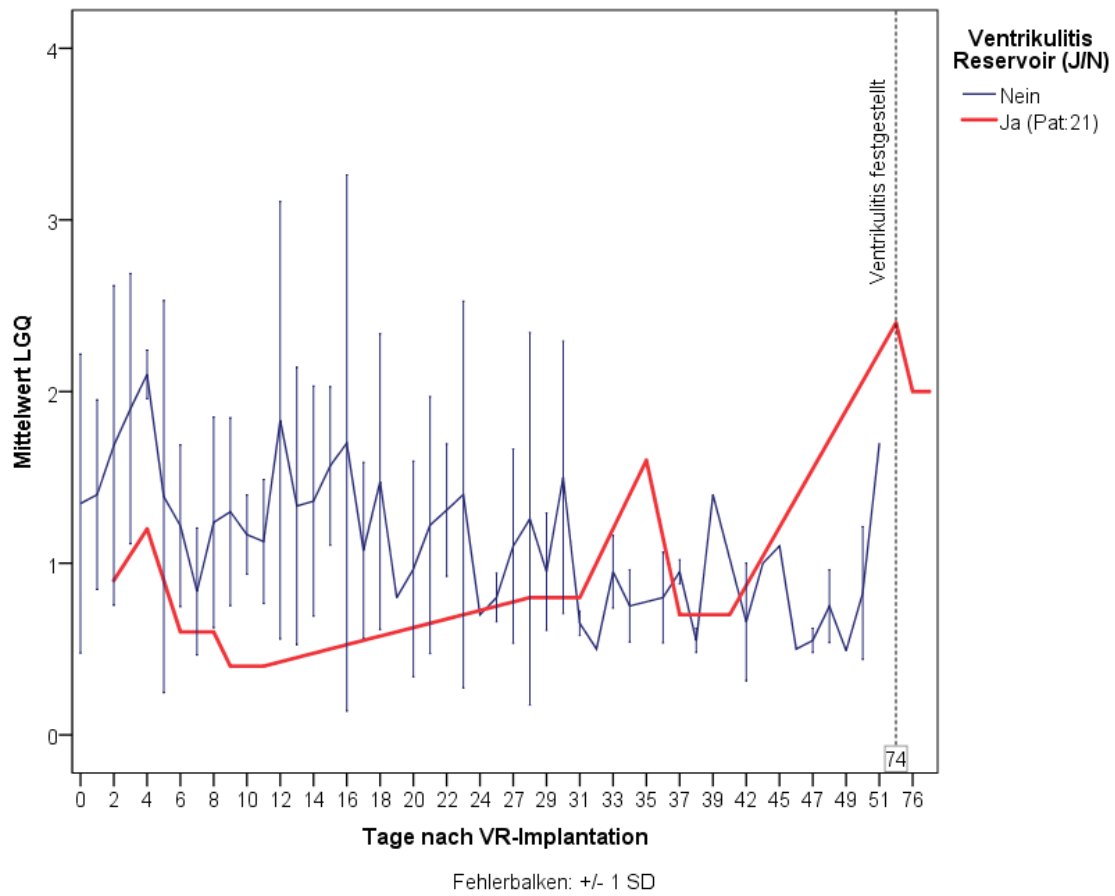
Anmerkung. Die Abbildung zeigt die absolute Glukosekonzentration (mg/dl) im Liquor bei Neo-ID 21 mit VR-Ventrikulitis im Vergleich zu den Mittelwerten (Fehlerbalken ± 1 SD) der Glukosekonzentration im Liquor bei 23 Neonaten nach VR-Implantation ohne Ventrikulitis im zeitlichen Verlauf.

Abbildung 58: Laktatkonzentration im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 21).



Anmerkung. Die Abbildung zeigt die absolute Laktatkonzentration (mg/dl) im Liquor bei Neo-ID 21 mit VR-Ventrikulitis im Vergleich zu den Mittelwerten (Fehlerbalken ± 1 SD) der Laktatkonzentration im Liquor bei 23 Neonaten nach VR-Implantation ohne Ventrikulitis im zeitlichen Verlauf.

Abbildung 59: LGQ im Liquor bei VR-Ventrikulitis vs. ohne Ventrikulitis (Neo-ID 21).



Anmerkung. Die Abbildung zeigt den absoluten LGQ im Liquor bei Neo-ID 21 mit VR-Ventrikulitis im Vergleich zu den Mittelwerten (Fehlerbalken ± 1 SD) des LGQ im Liquor bei 23 Neonaten nach VR-Implantation ohne Ventrikulitis im zeitlichen Verlauf.

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Andreas Jödicke für die freundliche Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit sowie die geduldige und großzügige Unterstützung im Verlauf ihrer Fertigstellung.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. med. Stefanie Maurer bedanken, ohne deren Zutun ich nicht Teil dieses Dissertationsprojektes geworden wäre sowie die produktiven Gespräche und fachlichen Anregungen im Hinblick auf die Umsetzung der Doktorarbeit.

Für die beratende Unterstützung bei der statistischen Auswertung danke ich herzlich Herrn Dr. rer. nat. Johannes Gladitz.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Rainer Rossi, der die Bereitstellung der Patientenakten ermöglicht hat und von dessen Anregungen aus neonatologischer Sicht ich profitiert habe. Ein besonderes Dankeschön an Kathrin Lehmann für die tatkräftige Unterstützung beim Ausfindigmachen der archivierten Akten.

Ein herzlicher Dank gebührt meinen Eltern, meiner Schwester und meinen Großeltern für ihre vielfältige Ermutigung und stetige Unterstützung während meiner Studienzeit und der Arbeit an dieser Dissertation. Ich möchte meiner Schwester Kerstin Spath einen ausdrücklichen Dank aussprechen für ihre äußerst hilfreichen Korrekturvorschläge. Weiterhin möchte ich meine aufrichtige Dankbarkeit gegenüber Frau Dr. med. Marlene Hanisch zum Ausdruck bringen, die mich liebevoll begleitet und mit vielen konstruktiven Anregungen im Zusammenhang mit meiner Doktorarbeit unterstützt hat. Abschließend möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Hannes Sallmon für seine wertvollen Beiträge und ermutigende Unterstützung in der abschließenden Phase dieser Arbeit herzlich danken.