

Aus der Klinik für Neurochirurgie
(Prof. Dr. med. V. Rhode)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Neurochirurgische Therapie von
Frühgeborenen mit perinataler
intraventrikulärer Blutung und
konsekutivem posthämorrhagischem
Hydrozephalus**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Jacqueline Feldmann

aus

Duderstadt

Göttingen 2019

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
Referent/in: Prof. Dr. med. Hans-Christoph Ludwig
Ko-Referent/in: PD Dr. med. Steffi Dreha-Kulaczewski
Drittreferent/in: Prof. Dr. mult. Thomas Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 27.02.2020

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Neurochirurgische Therapie von Frühgeborenen mit perinataler intraventrikulärer Blutung und konsekutivem posthämorrhagischem Hydrozephalus" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Überlegungen und Fragestellung	1
1.2 Frühgeburtlichkeit	2
1.3 Geschichte	3
1.4 Perinatalzentren	3
1.5 Ursachen der Frühgeburt	5
1.6 Folgekomplikationen	5
1.6.1 Säuglings- und Kleinkindalter	6
1.6.2 Schulzeit	6
1.6.3 Adoleszenz	7
1.6.4 Erwachsenenalter	7
1.7 Folgeerkrankungen	7
1.7.1 Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)	8
1.7.2 Terminale Matrixblutung	9
1.7.3 Hydrozephalus	10
1.8 Langzeitüberleben	12
1.9 Therapie	12
1.9.1 Rickham-Kapsel	13
1.9.2 Liquorshunt-System	14
1.10 Outcome	18
2 Methoden und Patienten	19
2.1 Patienten	19
2.2 Datenerhebung	22
2.2.1 Datensicherheit	22
2.3 Statistische Auswertung	22
3 Ergebnisse	24
3.1 Das Patientenkollektiv	24
3.2 Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)	27
3.3 Therapie mittels VAD oder VPS	28
3.4 Revisionen	32
3.5 Revisions-freies Shunt-Überleben	38

3.6	Die Referenzgruppe und Vergleich zum Patientenkollektiv	51
3.7	Outcome	59
3.8	Zusammenfassung der Ergebnisse	62
4	Diskussion.....	63
4.1	Das Patientenkollektiv	64
4.2	Intraventrikuläre Hämorrhagie.....	64
4.3	Therapie mittels VAD oder VPS	66
4.4	Revisionen	68
4.5	Outcome	73
4.6	Ausblick	77
5	Zusammenfassung	80
6	Anhang	83
7	Literaturverzeichnis	89

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Sonnenuntergangsphänomen und Makrozephalus	11
Abbildung 2: VAD	14
Abbildung 3: Neurochirurgisches Management eines VADs	14
Abbildung 4: Neurochirurgisches Management eines ventrikuloperitonealen Shunts (VPS)	16
Abbildung 5: Shuntkomplikationen, membranöses Überwachsen (links), Rausrutschen, Füllung mit Blut (unten) und Aszites durch abdominelle Malresorption (oben)	17
Abbildung 6: FOHR-Wert-Bestimmung anhand einer T2-gewichteten MRT-Aufnahme ohne Kontrastmittel	21
Abbildung 7: Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs (N=99)	24
Abbildung 8: Einteilung des Patientenkollektivs (N=99) nach dem Gestationsalter	26
Abbildung 9: Perinatale Hämorrhagie des Patientenkollektivs (N=99)	27
Abbildung 10: Perinatale IVH-Grad in Korrelation zum Gestationsalter des Patientenkollektivs (N=99)	28
Abbildung 11: Postpartales Alter des Patientenkollektivs (N=99) bei initialem neurochirurgischen Management mit primärer VPS- oder primärer vorübergehenden VAD-Versorgung	29
Abbildung 12: Operationszeiten des VADs mit Gegenüberstellung der Schnitt-Naht-Zeit und der Saalzeit	30
Abbildung 13: Operationszeiten des VPS mit Gegenüberstellung der Schnitt-Naht-Zeit und der Saalzeit	31
Abbildung 14: Mittlere Anzahl an Shuntrevisionen in Korrelation zum Gestationsalter bei Geburt aus dem Patientenkollektiv (N=99)	32
Abbildung 15: Mittlere Anzahl an Shuntrevisionen in Korrelation zur Initialtherapie mit VPS oder VAD aus dem Patientenkollektiv (N=99)	33
Abbildung 16: Prozentualer Anteil der nicht revidierten, einmalig revidierten und mehrfach revidierten VPS-Anlagen für ein definiertes zeitliches Intervall und den gesamten Untersuchungszeitraum der Frühgeborenen mit PHHC	34
Abbildung 17: Revisionen von VADs im Patientenkollektiv	35
Abbildung 18: Revisionsdiagnose VPS (N=70)	36
Abbildung 19: Revidierte Shuntteile (N=70)	37
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Analyse des Revisions-freien Shunt-Überlebens (RFSS) der Frühgeborenen mit IVH-bedingtem PHHC (N=95)	39
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Analyse des Revisions-freien Shunt-Überlebens (RFSS) der Frühgeborenen mit IVH-bedingtem PHHC (N=95) hinsichtlich des Gestationsalters bei Geburt	41
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Analyse des Revisions-freien Shunt-Überlebens (RFSS) der Frühgeborenen mit IVH-bedingtem PHHC (N=95) bezüglich des postpartalen Alters bei VPS-Implantation <3 Monate/ ≥3 Monate	43
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Analyse des Revisions-freien Shunt-Überlebens (RFSS) der Frühgeborenen mit IVH-bedingtem PHHC (N=95) hinsichtlich des IVH-Grades	45
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Analyse des Revisions-freien Shunt-Überlebens (RFSS) der Frühgeborenen mit IVH-bedingtem PHHC (N=95) bezüglich der initialen neurochirurgischen Therapie	47
Abbildung 25: Konversion von Rickham-Kapsel (N=76) in einen permanenten VPS in Abhängigkeit von den Tagen nach VAD-Implantation	48
Abbildung 26: Revisions-freies Shunt-Überleben frühgeborener und reifgeborener VPS-Kinder	50

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Analyse des Revisions-freien Shunt-Überlebens (RFSS) der 153 VPS-versorgten Kinder mit einem Hydrozephalus anderer Ätiologie (Referenzgruppe)	53
Abbildung 28: Prozentualer Anteil der nicht revidierten, einmalig revidierten und mehrfach revidierten VPS-Anlagen für ein definiertes zeitliches Intervall und den gesamten Untersuchungszeitraum der Referenzgruppe (N=153)	54
Abbildung 29: Vergleich der mittleren Anzahl an Shuntrevisionen des Patientenkollektivs (N=95) nach Gestationsalter bei Geburt und der Referenzgruppe (N=153)	55
Abbildung 30: Vergleich der mittleren Anzahl an Shuntrevisionen für ein definiertes zeitliches Intervall und den gesamten Untersuchungszeitraum des Patientenkollektivs (N=95) und der Referenzgruppe (N=153)	56
Abbildung 31: Vergleich des prozentualen Anteils an Shuntrevisionen für ein definiertes zeitliches Intervall und den gesamten Untersuchungszeitraum des Patientenkollektivs (N=95) und der Referenzgruppe (N=153)	57
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Analyse mit Korrelation des Revisions-freien Shunt-Überlebens (RFSS) der Frühgeborenen mit IVH-bedingtem PHHC (N=95) und den Kindern mit Hydrozephalus anderer Ätiologie (N=153)	58
Abbildung 33: Aktueller Status (N=74)	59
Abbildung 34: Aktueller Status nach IVH-Grad (N=74)	60
Abbildung 35: Aktuelle Einrichtung (N=65)	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientenkollektiv: Basisdaten von 99 Frühgeborenen mit IVH-bedingtem PHHC	25
Tabelle 2: Darstellung der RFSS-Analysen und Log-rank (Mantel-Cox)-Test für verschiedene Kriterien mit möglicher Auswirkung auf das Patientenkollektiv (N=95) der Frühgeborenen mit IVH-bedingtem PHHC	38
Tabelle 3: Referenzgruppe: 153 Frühgeborene mit einem Hydrozephalus anderer Ätiologie mit VPS-Versorgung	52

Abkürzungsverzeichnis

CSF	Zerebrospinalflüssigkeit
FOHR	Fronto occipital horn ratio
Follow-up	Untersuchungszeitraum
g	Gramm
GG	Geburtsgewicht
HCRN	Hydrozephalus Clinical Research Network
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
Max	Maximum
Min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
OP	Operation
PHHC	Posthämorrhagischer Hydrozephalus
PHVD	Posthämorrhagische ventrikuläre Dilatation
PK	Peritonealkatheter
PVHI	Periventrikuläre venöse hämorrhagische Infarzierung
RFSS	Revisions-freies Shunt-Überleben
SSW	Schwangerschaftswoche
V	Ventil
VAD	Ventricular access device
VK	Ventrikelkatheter
VPS	Ventrikuloperitonealer Shunt
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrale Nervensystem

1 Einleitung

Jährlich werden weltweit 15 Millionen Babys zu früh geboren. Laut einer Statistik der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aus dem Jahr 2016 handelt es sich bei jeder zehnten Geburt um eine Frühgeburt (Preterm birth 2016). Ein Großteil dieser Kinder kommt zwischen der 32. Schwangerschaftswoche und vor der 37. Schwangerschaftswoche zur Welt. Dennoch werden 1,6 Millionen Babys zwischen der 28. und der 32. Schwangerschaftswoche geboren und 780.000 vor der 28. Schwangerschaftswoche (Althabe et al. 2012; Abbott 2015). Die Überlebensraten hängen auch vom Grad der wirtschaftlichen Entwicklung der einzelnen Länder ab. In Ländern mit einem niedrigen Einkommen versterben 90% der Frühgeborenen, wobei in Ländern mit hohem Einkommen der identische prozentuale Anteil an frühgeborenen Kindern überlebt. Demzufolge gilt die Frühgeburt als zweithäufigste Todesursache bei Kindern unter fünf Jahren (Abbott 2015). Generell steigen die Frühgeburtenzahlen in Europa, aufgrund des steigenden Alters der werdenden Mütter und der Zunahme von künstlichen Befruchtungen, weiter an (Singer 2012). Die Verringerung der Komplikationsschwere bei einer Frühgeburt basiert auf der Weiterentwicklung der Medizin, sodass mittlerweile mehr als 90 Prozent der Frühchen auf Neugeborenen-Intensivstationen überleben (Abbott 2015).

1.1 Überlegungen und Fragestellung

Die Frühgeburt geht mit unterschiedlichen Folgeerkrankungen einher, von denen die neurochirurgisch relevanten Krankheitsbilder der perinatalen intraventrikulären Hämorrhagie (IVH) und die für eine Untergruppe daraus resultierende posthämorrhagische ventrikuläre Dilatation (PVHD) und/oder der progressive posthämorrhagische Hydrozephalus (PHHC) betrachtet werden. Für diese Dissertation ergibt sich die Fragestellung, ob das primäre Krankheitsbild der frühgeburtlichen IVH oder der konsekutive posthämorrhagische Hydrozephalus Auswirkungen auf das chirurgische und neurologische Outcome der Patienten im Vergleich zu den pädiatrischen Patienten mit einem Hydrozephalus anderer Ätiologie haben. Zur Beantwortung der Fragen wird auf das Patientengut der Universitätsmedizin Göttingen zurückgegriffen. Die Therapie von Frühgeborenen mit Hydrozephalus infolge einer Matrixblutung ist von essenzieller Bedeutung für die weiterführende Versorgung und neurologische Entwicklung der Patienten. Fraglich ist, ob die Entwicklung geeigneter Behandlungskonzepte durch Liquorableitungen und die intensivmedizinische Betreuung der Frühgeborenen zu einer Verbesserung des Outcomes geführt haben. Nur 25% der

Frühgeborenen mit IVH entwickeln eine posthämorrhagische ventrikuläre Dilatation (PVHD) die eine Behandlung erfordert (Mansour et al. 2017). Dieser Eindruck soll anhand der folgenden retrospektiven Arbeit mittels des institutionellen Patientenkollektivs und der Referenzgruppe verdeutlicht werden. In diesem Zusammenhang werden in der vorliegenden Untersuchung die Therapiemaßnahmen einer vorerst temporären Liquorableitung durch Implantation einer Punktionskapsel und einer primär permanenten Liquorableitung durch dauerhafte Shuntversorgung betrachtet. Außerdem werden die Anzahl und die Ursachen der operativen Revisionen analysiert. Bis heute gibt es keine evidenzbasierten Leitlinien bezüglich des chirurgischen Managements mit Indikationsstellung, Modalitäten und Zeitpunkt der Operation bei Frühgeborenen mit IVH-bedingtem PHHC (Brouwer et al. 2012). Deshalb wird der genaue Implantationszeitpunkt im Hinblick auf die folgenden Revisionen betrachtet. Einen weiteren wichtigen Aspekt für die Belastbarkeit von frühgeborenen Kindern stellt die zeitliche Länge der Operation (OP) hinsichtlich der temporären- und permanenten Shuntversorgung dar. Das Outcome der Frühgeborenen wird einerseits mittels des aktuellen Status und der schulischen Laufbahn bestimmt, andererseits wird eine Korrelation zu den Ausprägungsgraden der intraventrikulären Hämorrhagie hergestellt.

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der neurochirurgischen Therapie von 99 frühgeborenen Kindern mit perinataler intraventrikulären Blutung und konsekutivem posthämorrhagischem Hydrozephalus. Die Patienten wurden in den Jahren 1995 bis 2015 in der Abteilung für Neurochirurgie der Universitätsmedizin Göttingen operativ versorgt und in den darauffolgenden Jahren im Sozialpädiatrischen Zentrum durch Kontrolluntersuchungen beobachtet. In der Regel wurden die Kinder zehn Tage nach der Operation entlassen und stellten sich nach drei Monaten erstmalig wieder vor mit anschließenden jährlichen Verlaufskontrollen. Daraus entwickelte sich diese retrospektive Auswertung bezüglich der Therapiemaßnahmen, des Outcomes der Frühgeborenen, der Ausprägungsgrade der intraventrikulären Hämorrhagie und des konsekutiven posthämorrhagischen Hydrozephalus im Vergleich zu den pädiatrischen Patienten mit einem Hydrozephalus anderer Ätiologie.

1.2 Frühgeburtlichkeit

Zunächst wird zwischen einem normalgewichtigen (reifen) Neugeborenen und einem Frühgeborenen unterschieden. Im Durchschnitt dauert eine Schwangerschaft 37-40 Schwangerschaftswochen (SSW) post menstruationem mit einem Geburtsgewicht (GG) über 2500 g.

Die Frühgeborenen werden unterteilt in:

1. Low Birth Weight (LBW): <37. SSW und einem GG <2500 g
2. Very Low Birth Weight (VLBW): <32. SSW und einem GG <1500 g
3. Extremely Low Birth Weight (ELBW): <27. SSW und einem GG <1000 g (Singer 2012).

Das Risiko für neurologische Schäden, meistens bedingt durch Hirnblutungen, korreliert mit abnehmendem GG (Singer 2012). Der Fortschritt in der Neonatologie führt zu immer größeren Überlebenschancen, sodass die Sterblichkeit bei Frühgeborenen der 24. und 25. SSW gleichbleibend bei 15-30% liegt. Unter der 24. SSW steigt die Sterblichkeitsrate auf über 50% an (Singer 2012).

1.3 Geschichte

Maßgebend für das Fortschreiten vor der 32. SSW oder einem GG <1500 g war die erfolgreiche Behandlung des Atemnotsyndroms mittels Surfactant im Jahre 1991 (MacWilliams 2006). Die interdisziplinäre Kommunikation zwischen den Neonatologen und der Geburtshilfe spielte in den folgenden Jahren hinsichtlich des Zusammenhangs der mütterlichen Infektionen/intrauterinen Mangelversorgung und des Outcomes der Frühgeborenen eine entscheidende Rolle (Dammann et al. 2005). Mit Hilfe der entstandenen Perinatalzentren konnte eine Optimierung der intensivmedizinischen Betreuung der Frühgeborenen durch die Verkürzung der langen Transportwege erzielt werden und somit eine wesentliche Verbesserung der Prognose. Die Minimierung des Risikos einer gefährlichen Hirnblutung wurde durch die nicht mehr benötigte Verlegung der Kinder aus dem Kreißsaal in eine weiterentfernte Kinderklinik detektiert (Singer 2012).

1.4 Perinatalzentren

Die seit den 90er-Jahren entstandenen qualifizierten Perinatalzentren haben einen positiven Einfluss auf das Überleben von extrem frühgeborenen Kindern und deren hohen Überlebensraten in Deutschland. Ziel solcher Zentren ist die Vermeidung langer Transportwege und eine gezieltere Betreuung von Mutter und Kind (Singer 2012). Im Allgemeinen profitieren die Frühgeborenen <1250 g oder <29. SSW von höheren Geburtenzahlen in den versorgenden Perinatalzentren. Deshalb forderten die Krankenkassen,

dass Krankenhäuser mit geringeren Behandlungszahlen Beschränkungen hinnehmen müssen. Im Bundesausschuss von Ärzten, Krankenhäusern und Krankenkassen (G-BA) wurde im Herbst 2005 beschlossen, dass die Krankenhäuser für die neonatologische Versorgung in vier Stufen eingeteilt werden.

1. Level 1: Perinatalzentrum für die Versorgung von Patienten mit höchstem Risiko.
2. Level 2: Perinatalzentrum für die intermediäre Versorgung von Patienten mit hohem Risiko.
3. Level 3: Perinataler Schwerpunkt für die Versorgung von Neugeborenen, bei denen eine postnatale Therapie, durch eine Neugeborenenmedizin in Krankenhäusern mit Geburts- und Kinderklinik absehbar ist.
4. Level 4: Geburtskliniken, in denen nur noch reife Neugeborene ohne bestehendes Risiko zur Welt kommen sollen.

Die Ziele des neonatologischen Versorgungskonzepts sollen die Struktur-, Prozess-, und Ergebnisqualität der Früh- und Reifgeborenen sichern und somit eine Reduzierung der Sterblichkeitsrate und die damit verbundenen frühkindlichen Behinderungen erreichen (G-BA: Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Neugeborenen 2005). Im Dezember 2008 beschloss der G-BA, dass mindestens 14 Fälle in spezialisierten Krankenhäusern behandelt werden müssen. Demzufolge fielen ungefähr 80 der 400 Krankenhäuser aus der neonatologischen Versorgung heraus. Die Fallzahl von 14 sollte im Juni 2010 auf 30 zu behandelnde Früh- und Neugeborene erhöht werden. Dies wurde jedoch aus Evidenzmangel nicht eingeführt. Dementsprechend bleibt die momentane Fallzahl von 14 Neugeborenen bestehen (G-BA: BSG-Urteil zur Mindestmenge für die Versorgung von Früh- und Neugeborenen 2012). Seit 2015 sind alle Perinatalzentren (Level 1 und 2) verpflichtet, ihre Ergebnisse in der Versorgung von Frühgeborenen unter einem Geburtsgewicht von 1500 g auf einer zentralen Internetplattform (www.perinatalzentren.org) (Perinatalzentren) zu veröffentlichen (G-BA: Qualitätssicherung www.perinatalzentren.org 2015). Die Universitätsmedizin Göttingen gehört zu den Perinatalzentren Level 1 mit einer Fallzahl von momentan 69, welche seit 2010 ihre Qualitätsergebnisse auf der Internetplattform zur Verfügung stellt (Perinatalzentren Göttingen).

In einer medizinischen Studie aus dem Jahr 2006 wurde anhand einer neonatalen Datenerhebung in Baden-Württemberg 2003/2004 die Mortalitätsrate der fünf größten Perinatalzentren (Freiburg, Heidelberg, Tübingen, Ulm und Stuttgart) mit den übrigen deutschen Kliniken verglichen. Dabei betrug die Mortalitätsrate in den Perinatalzentren für

Frühgeborene vor der 26. SSW 15% im Vergleich zu den anderen Kliniken mit 33,3%. Die Rate für Hirnblutungen III.- und IV. Grades lag bei Frühchen unter der 26. SSW bei 30,2% in den Kliniken und bei 18,6% in den Zentren. Nach der 26. SSW gab es keine signifikanten Differenzen (Hummler et al. 2006; Singer 2012).

1.5 Ursachen der Frühgeburt

Auslöser einer Frühgeburt können externale oder internale Faktoren sein. Zum einen können Umweltfaktoren, Mehrlingsgeburten und künstliche Reproduktion eine Rolle spielen. Zum anderen können bei der Mutter vorzeitige Wehen, ein Blasensprung, intrauterine Infektionen, Plazentaablösung und Cervixinsuffizienzen zu einer Verkürzung der Schwangerschaft führen. Darüber hinaus ist eine genetische Komponente zu verzeichnen (Behrman et al. 2007).

1.6 Folgekomplikationen

Ein Teil der Gehirnentwicklung bei Frühgeborenen findet außerhalb des Mutterleibs statt, wo das Gehirn vermehrt den Einflüssen aus der Umwelt und der Gravitation ausgesetzt ist. Laut Ghislaine Dehaene-Lambertz von der INSERM-CEA Cognitive Neuroimaging Unit in Paris sind die kindlichen Neurone bis dahin noch nicht in der Lage, die unterschiedlichen Eindrücke zu verarbeiten (Abbott 2015). Somit spielen viele differente Faktoren in der intensivmedizinischen Versorgung der Frühgeborenen eine enorme Rolle. In der Schweiz wurde eine neue Magnetresonanztomographie (MRT)-Studie von Petra Hüppis Kooperationspartnern entwickelt, die eine Verbindung der Neuronen im Gehirn anhand der Gegenüberstellung von 52 Früh- und Reifgeborenen darstellt. Demzufolge fanden sie bei den zu früh geborenen Kindern noch nicht vollständig organisierte Hirngebiete mit verschlungenen Nervenbahnen, wobei sich eine Korrelation zu geringeren sozialen und kognitiven Fähigkeiten manifestierte (Abbott 2015). Die EPIPAGE-Studie in Frankreich aus dem Jahr 1997 verglich Frühchen der 22.-32. SSW mit 664 termingerechten Babys. Bis zu 50% der Frühgeborenen, die ihr fünftes Lebensjahr erreichten, verzeichneten kognitive Entwicklungsstörungen. Davon waren 44% der zwischen der 24. und 25. SSW geboren wurden und 26% in der 32. SSW betroffen gegenüber den Reifgeborenen mit 12% (Abbott 2015).

1.6.1 Säuglings- und Kleinkindalter

Im Säuglingsalter lassen sich ziemlich schnell die "Major Handicaps" feststellen, welche zu den einflussreichsten Faktoren für die zukünftige Entwicklung der Frühchen gehören. Ausschlaggebend sind die Schädigungen des Gehirns und die Retinopathie, die sich als Folge schwerer Behinderungen in den ersten zwei bis drei Lebensjahren entwickeln können (Singer 2012). Anhand mehrerer Studien konnte das Outcome mit Hilfe von ophthalmologischen und neurologischen Defiziten nach Klinikentlassung ermittelt werden. In der englischen EPICure-Studie betrug es 14%, in der belgischen EPIBEL-Studie 5% und in der US-amerikanischen Cleveland-Studie 26% (Singer 2012). Die Studien kamen auch in den Verlaufskontrollen von zwei bis drei Jahren zu ähnlichen Ergebnissen. Eine sensomotorische Behinderung (Zerebralparese, Blindheit und Taubheit) oder leichte mentale Retardierung wiesen in der Cleveland-Studie 18%, in der EPICure-Studie 50% und in der EPIBEL-Studie 26% auf. Auch bei schweren mentalen Retardierungen kamen die Studien zu recht ähnlichen Resultaten. Die Cleveland-Studie kam auf 26%, die EPICure-Studie auf 25% und die EPIBEL-Studie auf 29%. Zum einen zeigen die Ergebnisse der zuvor genannten Studien, dass es trotz einem Geburtsgewicht von <1500 g keinen Anstieg an schweren Behinderungen gab und zum anderen aber ein konstanter Wert an Folgeschäden erkennbar ist (Singer 2012).

1.6.2 Schulzeit

In der Schulzeit kommt es zu Defiziten im Bereich des körperlichen Längenwachstums und des geistigen Entwicklungsvermögens. In der französischen EPIPAGE-Studie wiesen 24-36% der Kinder innerhalb der ersten fünf Jahre eine Kleinwüchsigkeit auf. Mittels einer Hormontherapie kann dieses Defizit allerdings in der Regel ausgeglichen werden (Singer 2012). Auf kognitiver Ebene fielen unabhängig von den „Major Handicaps“ eine motorische Koordinationsstörung, kognitive Teilleistungsschwäche und soziale Eingliederungsdefizite auf. Laut dieser Studie müssen doppelt so viele Frühchen an Schulförderungsprogrammen teilnehmen wie gleichaltrige. Generell zeigte sich, dass die schulische Entwicklung mit der Großhirnentwicklung, also mit dem Kopfumfang, korreliert (Singer 2012). Außerdem wurde ein Zusammenhang zwischen dem sozioökonomischen Status der Eltern und der familiären Förderung der Frühgeborenen festgestellt. Deshalb sollte gerade in der Schulzeit auf eine gute Förderung der Frühchen eingegangen werden, um die Entwicklungsprognosen zu verbessern (Singer 2012).

1.6.3 Adoleszenz

In dieser Zeit spielen die Integration in die Gesellschaft und die eigenständige Lebensführung eine wichtige Rolle. Mittels der Cleveland-Studie konnte im Alter von 20 Jahren eine erhöhte Rate an neurologischen und sensorischen Schäden festgestellt werden. Außerdem ließ sich ein geringeres Bildungsniveau mit einem niedrigeren IQ nachweisen (Singer 2012). Generell scheinen die Frühgeborenen „behüteter“ aufzuwachsen, was sich anhand von geringerer Kriminalität, Risikobereitschaft, Alkohol- und Drogenkonsum etc. ermitteln lässt (Singer 2012). Eine Studie aus Bayern der 1980er-Jahre von Dieter Wolke kam zu ähnlichen Ergebnissen. Dabei wiesen rund ein Viertel der Teilnehmer schwere und über die Hälfte schwache kognitive Defizite auf. Zudem bestand die Tendenz zu geringerer Aufmerksamkeitsbereitschaft, welches mit schlechteren Noten und geringeren Berufserfolgen korrelierte. Der Studie zufolge sind sie allgemein nicht so risikobereit und haben keine frühen Kontakte mit dem Rauchen sowie Alkohol und haben kaum sexuelle Beziehungen (Abbott 2015).

1.6.4 Erwachsenenalter

Im Erwachsenenalter wird vor allem die metabolische Prägung wichtig. Laut der „Barker-Hypothese“ wurde ein Zusammenhang zwischen der intrauterinen Wachstumsretardierung und einer darauffolgenden Änderung des Stoffwechsels vermutet. Dabei kommt es zu einem metabolischen Syndrom, welches aus einer Kombination von Adipositas, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie und Hypercholesterinämie besteht und eine Erhöhung des Arteriosklerosierisikos nach sich zieht (Singer 2012). Anhand einer größeren Bevölkerungsstichprobe Ende der 1980er-Jahre ließ sich eine Korrelation zwischen dem abnehmendem GG und dem Herzinfarktisiko feststellen (Singer 2012). Beispielsweise konnte durch die Insulinresistenz gezeigt werden, dass frühgeborene Kinder im Schulalter eine höhere Insulinausschüttung brauchen als gleichaltrige reifgeborene Mitschüler bei gleicher Glukosebelastung. Als Erwachsene entwickelte die Mehrheit einen Diabetes mellitus. Daraus konnte geschlussfolgert werden, dass ein Aufholwachstum von Frühgeborenen kritischer betrachtet wird, im Sinne von „Grow now, Pay later“ (Singer 2012).

1.7 Folgeerkrankungen

Folge des abnehmenden GG bei Frühchen sind neonatale Erkrankungen durch Geburtskomplikationen. Dabei kann es zu verschiedenen Erkrankungen kommen wie beispielsweise der intrazerebralen Hämorrhagie, dem Hydrozephalus, der periventrikulären

Leukomalazie, dem persistierenden Ductus arteriosus, epileptischen Anfällen, dem Atemnotsyndrom, bronchopulmonale Dysplasie, nekrotisierende Enterokolitis, Retinopathia prämaturoorum und einer Sepsis (Borns 2012). Bei den erwähnten Erkrankungen stehen die Hirnblutungen im Focus der Neurochirurgie. Der posthämorrhagische Hydrozephalus gilt als eine lebenslange Erkrankung, welche mit vielen Arztkontakten und Krankenhausaufenthalten sowie mit Operationen und Folgeschäden verbunden ist. Folglich liegt der Schwerpunkt in der Frühphase der Therapie, um die möglichen Komplikationen einzudämmen und bei den Frühgeborenen eine bessere Prognose der kognitiven Schäden zu erzielen. Anhand einiger Studien wurde gezeigt, dass Komplikationen in der Frühphase der Therapie eines Hydrozephalus eine bessere Prognose aufweisen als Spät komplikationen (Reddy et al. 2014).

1.7.1 Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)

Die meisten peri- oder intraventrikulären Hirnblutungen bei Frühgeborenen entstehen in der germinalen Matrix. Diese liegt in der periventrikulären Zone, die sich durch eine hohe Stoffwechselrate, unreife Gefäßkapillaren und unzureichende Autoregulation auszeichnet. Außerdem befinden sich dort weniger Tight Junctions, die für die Diffusionsbarriere wichtig sind, GFAP (saures Gliafaserprotein), welche an der Blut-Hirn-Schranke beteiligt sind und eine unreife Basalmembran (Lekic et al. 2011). Während der ersten sieben Tage rupturieren unreife Blutgefäße in der vorderen Hirnregion des Nucleus caudatus. Bis zur 36. SSW bilden sich die unreifen vaskulären Blutgefäße normalerweise zurück (Lekic et al. 2011). In den USA werden jedes Jahr bei 3,5/1000 Geburten Kinder mit unreifen Blutgefäßen registriert. Die Auswirkungen einer Matrixblutung könnte ein Hydrozephalus, eine Entwicklungsstörung, eine Zerebralparese oder eine geistige Behinderung sein (Lekic et al. 2011). Sonographisch oder mittels MRT lassen sich Gefäßrupturen und Blutungen nachweisen. Sie wurden früher nach Volpe und Papille in vier Grade eingeteilt werden:

1. Grad I: subependymale Blutung
2. Grad II: Ventrikeleinbruchsblutung ohne Ventrikelerweiterung
3. Grad III: Ventrikeleinbruchsblutung mit Ventrikelerweiterung
4. Grad IV: Ventrikelausgussblutung mit Parenchymeinbruch (Bauer et al. 2009).

Die Grad IV Blutung wird heute als periventrikuläre venöse hämorrhagische Infarzierung (PVHI) bezeichnet. Es handelt sich dabei nicht mehr, wie zunächst vermutet, um eine Wirbelblutung, sondern um eine Veneneinklemmung. Durch die größeren Ventrikelerweiterungen

kommt es zu einer Abflussbehinderung der Vena terminalis, die durch Obstruktion zu einem hämorrhagischen Infarkt führen kann (Robinson 2012).

Ab einer Blutung dritten Grades kann von einem Liquorstau ausgegangen werden; er kann jedoch auch schon bei niedriggradigen Blutungen vorkommen. Durch den Liquorstau nimmt der intrakranielle Druck zu und führt zu einer Hirngewebsverdrängung. Die entstehenden neurologischen Folgeerscheinungen sind bei Hirnblutungen des Grads I und II relativ gering. Bei Grad III steigen sie auf einen Anteil von 35% und bei Grad IV-Blutungen auf 90%. Eine häufige Folge von Grad IV-Blutungen stellt infolge der Parenchymverletzung die spastische Hemiparese dar (Grossert 2009; Borns 2012; MacWilliams 2006). Laut einer Studie, die 576 Kinder vor der 27. SSW im Jahr 2006 auswertete, wiesen 83 (14%) eine zerebrale Lähmung auf (Moore et al. 2012). Im Niedersächsischen Frühgeborenen-Nachuntersuchungsprojekt wurden 257 Frühchen mit einem Gestationsalter vor der 28. SSW zwischen 2004 und 2006 nachuntersucht. Hierbei wurde festgestellt, dass die Frühgeborenen mit höhergradigen Blutungen mehr Auffälligkeiten aufwiesen als Frühchen mit niedriggradigen Blutungen (Voss et al. 2010/11).

1.7.2 **Germinale Matrixblutung**

Eine Matrixblutung kann durch postnatale Faktoren und Komplikationen, wie beispielsweise Hypoxie, maschinelle Beatmung, Ischämie, Azidose, Gerinnungsstörungen und Blutdruckschwankungen begünstigt werden. Die Hypoxie, die Ischämie, die Azidose oder die Hypo-/Hypertension können zu Gefäßläsionen in der germinalen Matrix führen. Auch eine Chorioamnionitis mit Zytokinausschüttung kann hämorrhagische Läsionen hervorrufen. Temperaturabweichungen während der Intensivphase können die genannten Störungen begünstigen. Die Läsionen ereignen sich bevorzugt auf der arteriellen Seite durch Perfusion. Auf der venösen Seite entsteht durch erhöhtes intrathorakales Gasvolumen ein Druck auf die Vena terminalis. Auslösend dafür kann eine maschinelle Beatmung, ein Pneumothorax oder eine Infektion sein (Bauer et al. 2009). Vorrangig finden die Blutungen in der germinalen Matrix und nicht in der weißen Substanz oder im Kortex statt. Die germinale Matrix ist durch ihre metabolische Aktivität reich vaskularisiert und besteht aus vielen neuronalen und glialen Vorläuferzellen. Die Blut-Hirn-Schranke bildet sich aus der Basalmembran, dem Endothel der Kapillaren und den Fortsätzen der Astrozyten. Die vaskuläre Schwachstelle befindet sich in einem dieser Kompartimente und geht mit der Unreife der Basallamina einher. Zudem weisen die Gefäße der germinalen Matrix wenig Perizyten und einen großen Querdurchmesser auf, im Gegensatz zu den flachen Gefäßen in der weißen Substanz und im Kortex. Die Tight Junctions stellen einen der Zell-Zell-Kontakte in den Endothelzellen der Blutgefäße dar und

werden aus Claudin, Occludin und Adhäsionsverbindungen gebildet. Diese Zell-Zell-Kontakte werden auch in der Hirnrinde und in der weißen Hirnsubstanz gefunden. Daher werden sie vermutlich nicht ursächlich für eine Matrixblutung sein, auch wenn sie kaum in der germinalen Matrix zu finden sind. Die Astrozyten-Fortsätze in der germinalen Matrix weisen ein geringeres GFAP (saures Gliafaserprotein) auf gegenüber den anderen Hirnstrukturen. Normalerweise führen GFAP positive Astrozyten zu einer mechanischen Formstabilität der Gefäße. Daher kann es bei einem Mangel zu einer erhöhten Fragilität der Gefäße kommen (Ballabh 2010). Die unreifen Blutgefäße verfügen noch über keine adäquaten Adventitiafasern. Außerdem führen die Hypoxie, Ischämie und die Blutung zu Schäden im Ependym- und Plexusbereich. Es kommt durch die Ziliendysfunktion mit Hilfe von Fibronectin, Laminin und TGF- β zur Membranbildung und zur erhöhten Steifigkeit der Ventrikelwand. Dies führt zur veränderten Liquordynamik und damit zur hydrozephalen Dysfunktion des Ventrikelraums. Dabei vernarbt ein Teil der Ependymzellen und der Plexus dauerhaft, welches zur irreversiblen Denudation der Ependymzellen führt. Die Stammzellen der periventrikulären Zone gehen zu Grunde, wodurch wichtige Reparaturmechanismen dauerhaft verloren gehen. Dieser generalisierte Umbau in der Nähe der Ventrikelwand wird als periventrikuläre Leukomalazie bezeichnet. Er trifft einen Teil der Subventrikulärzone, die sich durch Stammzellreichtum als Reparaturmechanismus herausgestellt hat. Umso schwerer wiegt auf Dauer eine Schädigung dort, wo ein gewisser Stammzellpool zur Verfügung stehen soll (Ballabh 2010). Durch eine Beatmung der Frühgeborenen bei Lungenfunktionsstörung kommt es zu einem periventrikulären *Shearstress* \triangleq Scherspannung. Er führt in der Grenzschicht zwischen den Stammganglien und der subventrikulären Zone zum Ursprung der Hirnblutung. Während der embryonalen Entwicklung bildet sich die Matrix immer weiter zurück, und das Risiko einer Blutung sinkt. Gerade in den ersten Lebensstagen ist die Stabilisierung der unreifen Blutgefäße eine der Hauptaufgaben zur Verhinderung einer IVH (Ballabh 2010).

1.7.3 Hydrozephalus

Die intrazerebrale Hämorrhagie kann eine Destruktion der germinalen Matrix zur Folge haben, welche mit Läsionen in den glialen Präkursorzellen einhergeht (Bauer et al. 2009). Es kommt durch eine Zirkulationsstörung mit vermehrter Liquorbildung und eingeschränkter Resorption zu einer Zunahme der intrakraniellen Liquorräume. Säuglinge produzieren pro Tag 250 ml Liquor bei einem Liquorvolumen von 50 ml. Binnen der ersten vier Lebensjahre steigt das Hirnvolumen auf 1260 g an, mit einem Liquorvolumen von 120 ml bei einer Tagesproduktion von zuletzt 500 ml. Es kommt zu einem geringeren Hirndruckanstieg

aufgrund der noch unreifen weißen Hirnsubstanz und der offenen Schädelnähte. Der ansteigende Hirndruck wird durch subependymale Liquorresorption, Abnahme der Hirnsubstanz und einen Makrozephalus kompensiert (Ludwig 2010).



Abbildung 1: Sonnenuntergangsphänomen und Makrozephalus (aus der Abteilung Neurochirurgie der Universitätsmedizin Göttingen)

Bislang wurde die Pathophysiologie des PHHC noch nicht eindeutig bewiesen. Eine Hypothese besagt, dass TGF- β 2 im Liquor eine Ablagerung von extrazellulären Matrixproteinen im perivaskulären Raum und im Neuropil bewirkt, welches zu einer eingeschränkten Resorption führen soll (Robinson 2012). Höhergradige Hirnblutungen führen vermehrt zu posthämorrhagischen Ventrikelerweiterungen. Durch die Hirnblutung entsteht eine Entzündung der Arachnoidea, was mit einer daraus folgenden Dysfunktion der Resorptionsfläche einhergeht. Neben Dysfunktionen im Bereich der Hirnkammern selbst kann es außerdem zu membranösen Verklebungen und Kompartimentierungen von Liquorräumen und zum Syndrom des isolierten vierten Ventrikels kommen. Dieses führt zu einem komplexen Hydrozephalus mit gesteigerter Wahrscheinlichkeit von Shuntversagen. Neuere Studien zeigen anhand von Tiermodellen, dass vermehrt Stammzellen im Liquorpunktat gefunden wurden, die mit einer Reduzierung der Entzündungen einhergehen. Hierbei normalisieren sie die Umgebung und setzen neutrophische Faktoren frei. Die Forschung an Nabelschnurstammzellen eines Kindes beinhaltet weiterhin vielversprechende neue Forschungsansätze (Robinson 2012).

Bei klinischen Symptomen wird eine Liquorableitung notwendig (MacWilliams 2006). Zu den typischen Symptomen, die einen chirurgischen Handlungsbedarf signalisieren, gehören die schnelle Kopfumfangszunahme von über 2 cm innerhalb von sieben Tagen, eine pralle Fontanelle mit aufgehenden Schädelnähten, Apnoe, Bradykardie, Lethargie und Nahrungsverweigerung (Robinson 2012). Durch die besseren Behandlungsmöglichkeiten mit modernerer Intensivmedizin und chirurgischen Maßnahmen mittels Liquorableitungen lässt

sich das Outcome der Frühgeborenen verbessern (Alan et al. 2012). In der EPIPAGE2-Studie von 2011 litten 12,9% der überlebenden Frühchen der 24.-26. SSW an einer schweren IVH (Ancel et al. 2015). Frühgeborene mit einem GG <1500 g entwickelten in 40-50% der Fälle in den frühen 80er-Jahren eine IVH. In den späten 1980er-Jahren zeigte sich ein Rückgang auf 20%. Gleichwohl stagniert die Wahrscheinlichkeit eine IVH zu bekommen, in den letzten Jahrzehnten. Gerade Säuglinge die ein GG von 500-750 g aufweisen, sind zu 45% prädestiniert für eine Hirnblutung. Daher stellt die IVH bisweilen eines der Hauptprobleme in der modernen Intensivmedizin dar (Ballabh 2010).

1.8 Langzeitüberleben

In den letzten Jahren blieb die Sterblichkeit bei 15-30% für Frühgeborene der 24./25. SSW mit einem GG von 500 g konstant. Diesbezüglich gibt es einen Anteil an Kindern, die reifer sind als ihr GG vermuten lässt, was auf ihre Körperanpassung an die intrauterine Mangelversorgung schließen lässt. Unter einem Gestationsalter der 22.-24. SSW sinken die Überlebensraten rapide, sodass es wahrscheinlich eine biologische Ursache gibt, die mit der embryonalen Entwicklung der Lunge zusammenhängt. Infolgedessen gab es in den letzten Jahren keine hinreichende medizinische Entwicklung bezüglich des Überlebensanstiegs vor der 22. SSW (Singer 2012). In Frankreich wurde 2011 eine zweite EPIPAGE-Studie durchgeführt, die zu dem Ergebnis kam, dass weniger als 1% der Frühchen zwischen der 22. und der 23. SSW überleben. Verglichen mit ihrer ersten Studie aus dem Jahr 1997 ist das Überleben ohne Morbidität um 14,1% gewachsen, wodurch eins von sieben Frühgeborenen ein besseres Outcome im Jahr 2011 erzielte (Ancel et al. 2015).

1.9 Therapie

Als Therapie der Liquorraumstörung wird eine Liquorableitung verwendet, die vor allem der Druckentlastung im Gehirn dient. Zur primären Liquorableitung kommen verschiedene Verfahren in Frage. Allgemein werden Lumbalpunktionen, externe Drainagen, Rickham-Kapseln, endoskopische Verfahren und Shuntsysteme verwendet. Die Implantation des Shunts kann peritoneal, atrial oder pleural erfolgen. Die Liquorraumstörung kann mittels einer wiederholten Fontanellenpunktion (7-15 ml Liquor täglich) therapiert werden (Fortner und Barr 2016).

Eine chirurgische Therapie ist umso risikoreicher, je geringer das Gewicht und je früher die Operation stattfindet. Sehr kleine Frühchen verfügen über schlechte Hautverhältnisse, sodass eine sofortige Implantation eines Shunts nicht durchgeführt werden kann. Durch die

passagere Anwendung mehrmaliger Lumbalpunktionen kann ein Anstieg des Körpergewichts der frühgeborenen Kinder erzielt und der Zeitpunkt der ersten Liquorableitung hinausgezögert werden. Außerdem kann eine medikamentöse Therapie mittels Carboanhydrasehemmern bei Frühchen eingesetzt werden, um die Liquorproduktion zu reduzieren. Folglich kommt es zu einem Zeitgewinn für die Frühgeborenen, in dem sie an Gewicht zunehmen können, bevor die eigentliche Liquorableitung implantiert wird. Dies ist auf wenige Fälle beschränkt, bei denen eine weitere vitale Organbeteiligung eine Verzögerung der liquorableitenden Operation notwendig macht (Fortner und Barr 2016).

Durch die Frühgeburt können auch weitere Folgeerkrankungen entstehen, wie beispielsweise eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC), die zu Darmoperationen mit Anus praeter führt. Daraus resultiert eine längere Wartezeit, um einen abdominellen Shunt für die peritoneale Liquorresorption legen zu können. Eine Alternative stellt das Legen eines atrialen Katheters dar. Diesbezüglich handelt es sich aber um ein sehr schwieriges Verfahren bei derart kleinen frühgeborenen Kindern (Robinson 2012).

Für die Liquorableitung werden unterschiedliche Systeme verwendet; ich werde im Anschluss auf die Rickham-Kapsel und die Implantation von Shuntsystemen im Detail eingehen.

1.9.1 Rickham-Kapsel

Viele der Kinderneurochirurgen verwenden eine Rickham-Kapsel zur ersten seriellen Punktion. Dabei handelt es sich um ein temporäres *ventricular access device* (VAD). Das System besteht aus einer halbrunden Silikonkapsel (Rickham-Reservoir) und einem Silikonkatheter. Die Kapsel wird unter die Kopfhaut gelegt und der Katheter in den Ventrikel geschoben. Anschließend kann die Kapsel mit Hilfe einer dünnen Nadel perkutan punktiert werden und der Liquor abfließen. Die Punktionen können über Monate zu unterschiedlichen Frequenzen stattfinden, bis die Frühchen ein höheres Gewicht erlangen und somit eine dauerhafte Shuntversorgung ermöglichen (Fortner und Barr 2016). Die Studie von Willis et al. beschäftigte sich mit 32 Frühgeborenen zwischen 1990 und 2006. Hierbei wurde die Versorgung der Kinder entweder mittels VAD oder primärer Shuntversorgung anhand des Outcomes verglichen. Innerhalb eines dreijährigen Untersuchungszeitraums (Follow-ups) wurden vermehrt ventrikuloperitoneale Shunts als VADs revidiert (Willis et al. 2009). Außerdem benötigten in der Studie von Christian et al. aus dem Jahr 2016 fünf Patienten von 50 nach einer VAD-Implantation keine weitere Shuntbehandlung mehr (Christian et al. 2016).



Abbildung 2: VAD (aus der Abteilung Neurochirurgie der Universitätsmedizin Göttingen)



Abbildung 3: Neurochirurgisches Management eines VADs (aus der Abteilung Neurochirurgie der Universitätsmedizin Göttingen)

1.9.2 Liquorshunt-System

Die Implantation eines dauerhaften Shuntsystems kann erst bei zulässigen Hautverhältnissen der zu früh geborenen Kinder durchgeführt werden, um einer Wundheilungsstörung vorzubeugen. Außerdem ist ein ausreichendes Körpergewicht von minimal 2500 g erforderlich, um überhaupt ausreichend subkutanes Fettgewebe für die Platzierung der Shuntmaterialien zur Verfügung zu haben (Fortner und Barr 2016). Die Shuntversorgung kann mittels unterschiedlicher Systeme erfolgen. An der Universitätsmedizin Göttingen wurden in den vergangenen Jahren verschiedene Ventilsysteme verwendet. Von der Firma Miethke kamen die Ventile proGAV® und das proSA® zum Einsatz. Bei dem proGAV® handelt es sich um ein Ventil das sich den unterschiedlichen Körperpositionen des Patienten anpasst. Der Öffnungsdruck verändert sich bei horizontaler und vertikaler Lage, um einer Überdrainage in der vertikalen Position vorzubeugen. Der Ventilöffnungsdruck kann zwischen 0-20 cm H₂O eingestellt werden. Bei diesem Ventil gibt es eine Konus-Kugel Einheit, die solange verschlossen bleibt, bis die Federkraft durch den Anstieg des intraventrikulären Drucks überwunden wird. Die Kugel löst sich aus der Konusform, und das Ventil öffnet sich. Bei dem proSA® handelt es sich um das erste postoperativ verstellbare Ventilsystem, welches die Anpassung des vertikalen Anteils an die vertikale Körperposition anpassen lässt. Mittels eines Magneten kann durch einen Rotator durch die Haut die

Vorspannung der Feder und damit der Ventilöffnungsdruck verändert werden. Der Öffnungsdruck kann stufenlos zwischen 0-40 cm H₂O eingestellt werden (proSA: Christoph Miethke GmbH & Co. KG). Das System Codman® Hakim® der Firma Johnson & Johnson besteht aus einem Ventil und einer Pumpkammer, die eine Rubinkugel enthält und von einer Feder getragen wird. Somit kann der Öffnungsdruck des Ventils mit Hilfe der veränderten Vorspannung der Feder variiert werden. Die Umstellung der Vorspannung kann von außen mit Hilfe eines speziellen Magnetsystems in 10 mm H₂O Schritten zwischen 30 und 200 mm H₂O eingestellt werden (Codman Procedure Guide). Nach dem Reservoir kommt ein Rückschlagventil, welches den regelmäßigen Liquorfluss und das manuelle Pumpen der Kapsel von außen ermöglicht. Das operative Einsetzen beginnt mit einem Schnitt und der Präparation eines kleinen Hautläppchens im Bereich der großen tastbaren Fontanelle. Der Ventrikelkatheter wird durch eine osteoklastische Erweiterung ins Vorderhorn des Seitenventrikels vorgeschoben. Es wird ein subgalealer Gang nach retroauriculär präpariert, und das Shuntsystem wird mittels Durchzugshilfe subkutan über den Thorax bis ins Abdomen gezogen. Dort wird parallel zum Shuntsystem ein Entlastungsschnitt 1 cm oberhalb und lateral des Bauchnabels gesetzt. Nachdem der Katheter intraperitoneal positioniert wurde, wird der Abfluss mittels Instillation von frei einfließender Flüssigkeit mit Hilfe eines Steigrohres und durch mehrmaliges Pumpen des Ventils kontrolliert (Grossert 2009). Der Katheter wird mit einer zuzüglichen Länge von 30-40 cm in den Bauchraum gelegt, um sich dem kindlichen Wachstum bis zum Alter von fünf Jahren anzupassen. Anschließend muss meistens eine Shuntrevision durchgeführt werden, weil die Länge des Peritonealkatheters nicht mehr ausreicht. Die generelle Lebensdauer eines Shunts wird mit fünf bis sechs Jahren angegeben. Bei 50% der Operationen handelt es sich weltweit um Revisionen. Im Durchschnitt müssen sich die Shuntpatienten in den ersten zehn Jahren nach Implantation des Shunts zwei bis vier Operationen unterziehen (Piatt und Cosgriff 2007). Laut einer Studie aus den USA entstehen dort jedes Jahr Kosten in Höhe von 1,4-2 Milliarden Dollar für die Therapie des pädiatrischen Hydrozephalus. Dies sind im Durchschnitt ungefähr 400.000 Krankenhaustage (Simon et al. 2008).



Abbildung 4: Neurochirurgisches Management eines ventrikuloperitonealen Shunts (VPS) (aus der Abteilung Neurochirurgie der Universitätsmedizin Göttingen)

1.9.2.1 Komplikationen

Die auftretenden Komplikationen eines ventrikuloperitonealen Shunts (VPS) lassen sich nach Drake und Sainte-Rose einteilen in:

1. Mechanisch bedingte Komplikationen (Obstruktionen, Dysfunktionen des Ventils oder des Katheters, Katheterfehlagen, Diskonnektionen)
2. Infektionsbedingte Komplikationen
3. Funktionsbedingte Komplikationen (Überdrainage, Unterdrainage) (Drake und Sainte-Rose 1995; Ludwig 2010).

Eine Studie nach Sainte-Rose fand heraus, dass es in 81% der Fälle zu Shuntstörungen innerhalb von zwölf Jahren kam. Dabei sind 56% auf Obstruktionen und 14% auf Katheterfehlagen und Diskonnektionen zurückzuführen (Sainte-Rose et al. 1991).

Mechanisch bedingte Komplikationen:

Die Obstruktionen werden in direkte und indirekte gruppiert. Indirekte Obstruktionen können durch die Verlegung des Katheters ausgelöst werden, durch Diskonnektionen oder das Abknicken des Katheters. Die direkte Verlagerung kann infolge von Gewebspartikeln oder Blut- und Fibrinansammlungen entstehen. Außerdem kann die Entstehung von Schlitzventrikeln bei einer Überdrainage zu einer Obstruktion führen (Ludwig 2010).

Infektionsbedingte Komplikationen:

Die Infektionen gehen mit Mortalitätsraten von 30-40% einher, von denen die Überlebenden häufig unter kognitiven und motorischen Defiziten leiden. Auslöser für Infektionen ist die intraoperative Kontamination durch Bakterien, welche postoperativ anhand eines erhöhten C-reaktives Proteins, Fieber und Leukozytose beurteilt werden kann (Ludwig 2010).

Funktionsbedingte Komplikationen:

Hierbei kann es zu einer Unter- oder Überdrainage kommen, die mit Symptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Ataxie, kognitive Störungen, etc. einhergehen. Je nachdem, ob die Schädelnähte bei den Kindern schon verschlossen sind oder nicht, lässt sich bei der Unterdrainage durch den Liquorstau eine Vorwölbung der Fontanelle feststellen. Durch die nicht eindeutige Zuordnung der klinischen Symptome wird meistens zur Abklärung eine kraniale Bildgebung angefertigt, die wiederum zur Beurteilung der Ventrikel fungiert (Ludwig 2010).



Abbildung 5: Shuntkomplikationen, membranöses Überwachsen (links), Rausrutschen, Füllung mit Blut (unten) und Aszites durch abdominelle Malresorption (oben) (aus der Abteilung Neurochirurgie der Universitätsmedizin Göttingen)

1.10 Outcome

Um eine Aussage über das Outcome eines Patienten mit Hydrozephalus treffen zu können, muss zu einem späteren Zeitpunkt die Beobachtung über den sozialen Status stattfinden. Dieser entscheidende Parameter wird durch die Feststellung getroffen, ob die Patienten einen geschützten oder ungeschützten Kindergarten oder eine Schule besuchen und welchem Schultyp sie nachgehen. Laut einer Bayrischen Entwicklungsstudie gingen nur 40,1% der Frühgeborenen in die altersgemäße Klasse, im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 84,6%. Von den Frühgeborenen benötigten 11,4% spezielle Hilfe. In der Kontrollgruppe gingen 7,1% nicht in eine altersentsprechende Klasse, bei den Frühchen waren es 25,5%. Eine Sonderschule besuchten 22,8% der Frühgeborenen, im Gegensatz zu 1,5% der Kontrollkinder. Bezüglich der schulischen Entwicklung konnten zusammenfassend einige Unterschiede zwischen den Früh- und den Reifgeborenen festgestellt werden (Wolke et al. 2001). Laut einer amerikanischen Studie, in der Frühchen im zehnten Lebensjahr zu ihrem sozialen Status befragt wurden, benötigten nur 41% der Frühgeborenen keine spezielle schulische Hilfe in der altersentsprechenden Klassenstufe, während bei den Reifgeborenen 70% keine zusätzliche Hilfe in Anspruch nehmen mussten (Gross et al. 2001). Im Niedersächsischen Frühgeborenen-Nachuntersuchungsprojekt wurden 257 Kinder bezüglich ihres Outcomes untersucht, von denen 40% eine normale Entwicklung, 39% mäßige Entwicklungsdefizite und 21% erhebliche Beeinträchtigungen aufwiesen (Voss et al. 2010/11).

2 Methoden und Patienten

Der Zusammenhang zwischen der Frühgeburt oder dem Hydrozephalus mit Matrixblutung und dem Outcome der Patienten soll anhand des Patientenkollektivs der Universitätsmedizin Göttingen erläutert werden. Dafür wurden die Patientenakten aus der Kinderklinik und der Neurochirurgie zwischen 1995 und 2015 gesichtet und ausgewertet. Die Patienten wurden von mir nicht untersucht, meine Daten basieren auf vorhandenen Patientenakten mit Operationsberichten, Arztbriefen, Berichten aus den sozialpädiatrischen Sprechstunden und Akteneintragungen aus ärztlicher- und pflegerischer Sicht. Die Ermittlung der Daten erfolgte aus den Patientenakten und den digital dokumentierten Patientendaten aus dem Computerprogramm ixserv der Universitätsmedizin Göttingen. Alle von mir ermittelten Daten wurden für die Vervollständigung des Shuntregisters (Bock et al. 2018) der Universitätsmedizin Göttingen verwendet und liefern somit auch zukünftig viele Informationen und Vergleichsmöglichkeiten im Hinblick auf die interdisziplinäre Betreuung von Kindern mit Shuntversorgung.

2.1 Patienten

Das Patientengut beruhte zum Zeitpunkt der Datenerhebung auf 572 Kindern, von denen 99 meinen Einschlusskriterien entsprachen. Zu den Einschlusskriterien gehörte die Frühgeburtlichkeit (<37 SSW), die operative Versorgung im Universitätsklinikum Göttingen, ultraschallgeprüfte perinatale Hämorrhagie mit posthämorrhagischer ventrikulären Dilatation (PHVD) und ein Follow-up über zwölf Monate. Ausgeschlossen wurden Patienten, die ihre neurochirurgischen Eingriffe außerhalb unserer Einrichtung erhielten, ein Gestationsalter ≥ 37 SSW besaßen, eine ventrikuläre Dilatation hatten, die nicht Folge einer perinatalen IVH war sowie fehlende Follow-up-Daten aufwiesen. Das chirurgische Outcome mit VPS-Versorgung wurde zwischen den Frühgeborenen mit PHHC infolge einer IVH mit den pädiatrischen Patienten mit einem Hydrozephalus anderer Ätiologie verglichen. Dabei wurden die Einschlusskriterien der Referenzgruppe auf ein Alter zwischen 0-17 Jahren, vollständige neurochirurgische Operationshistorie in der Universitätsklinik Göttingen sowie ein Follow-up von mindestens zwölf Monaten festgelegt. Allgemein wurden zunächst zu allen Kindern die Grunddaten dokumentiert:

- Schwangerschaftswoche
- Entbindung

- Mehrlingsgeburt
- Apgar-Score
- Geburtsgewicht
- Länge
- Kopfumfang bei Geburt, nach zwölf Monaten und aktuell mittels der Perzentilenkurve
- Grad der Blutung (IVH°)
- Geburtsinfektionen
- Begleiterkrankungen (z. B. NEC, Herzerkrankungen).

Viele dieser Daten konnten vollständig ermittelt werden. Der aktuelle Kopfumfang und der Kopfumfang zwölf Monate nach der Geburt können für Vergleichszwecke nicht herangezogen werden, weil die Kinder zu unterschiedlichen Zeiten in den Kontrolluntersuchungen der Universitätsmedizin Göttingen vorstellig wurden.

Zu den spezifischen Daten, die erfasst wurden, gehören:

- Hydrozephalus-Typ
- Rickham-Kapsel: Datum der Operation, Revision mit Diagnose, Operationszeiten, Punktionsfrequenz
- Shunt: Datum der Operation, Ventiltypen, Ableitung und Druckstufe, Revision mit Diagnose, Operationszeiten
- MRT Bilder mit FOHR-Wert Bestimmung
- Outcome: aktueller Status, aktuelle Einrichtung, schulische Performance.

Durch die Ermittlung der unterschiedlichen Hydrozephalus-Typen konnte als Einschlusskriterium der posthämorrhagische Hydrozephalus bei Frühgeburtlichkeit festgelegt werden. Alle anderen Ätiologien, die beispielsweise durch Hirntumoren oder durch das Krankheitsbild der Spina bifida entstanden sind, wurden in der Referenzgruppe mit eingeschlossen. Unser seit 1995 an der Universitätsmedizin Göttingen fortlaufende Leitfaden im Hinblick auf die Versorgung einer IVH-bedingten PHVD beinhaltet die primäre vorübergehende Versorgung mittels VADs und Zerebrospinalflüssigkeits (CSF)-Aspiration bei Frühgeborenen mit einem GG unter 2500 g. VADs werden mit einer minimalen Kraniotomie normalerweise linksseitig in das ventrikuläre Vorderhorn gelegt. Die CSF-Aspirationen von 2-5 ml dreimal täglich können je nach Klinik der Patienten und der kranialen Ultraschalluntersuchungen erfolgen. Bei Patienten mit einem Mindestgewicht von 2500 g, suffizienter klinischer Erscheinung und keinen Infektionen wird sofort eine permanente VPS-Versorgung durchgeführt. Im Falle einer Kopfumfangszunahme, einer zunehmenden Ventrikeldilatation, anderen klinischen Anzeichen eines steigenden intrakraniellen Hirndrucks oder bei fehlender Reduktion der CSF-Aspiration muss der VAD explantiert werden und ein permanenter VPS kontralateral gelegt werden (Fortner und Barr 2016). Die mittlere Anzahl an

kumulativen Shuntrevisionen sowie der Prozentsatz an Shuntrevisionen binnen des ersten, des dritten und des fünften Jahres nach initial implantiertem VPS und während des gesamten Shunt-Follow-up-Intervalls wurden für das eingeschlossene Patientenkollektiv und die Referenzgruppe bestimmt. Bei den Operationszeiten der Rickham-Kapsel und der Shuntanlage wurden zum einen die Dauer der Operation von der Schnitt- zur Naht-Zeit, und zum anderen die Aufenthaltsdauer im Operationssaal, das heißt, wie lange sich die Frühgeborenen im Saal befanden, erfasst. Generell wurde, anhand der vorhandenen radiologischen Daten mittels T2-gewichteter MRT-Bilder in Transversalebene, die *fronto occipital horn ratio* (FOHR) bestimmt. Dieser Wert wird mittels Addition der maximalen Abstände des Vorder- und Hinterhorns, geteilt durch den zweifachen Schädelinnendurchmesser, errechnet (Ragan et al. 2015). Er ist hilfreich für die Einschätzung des Hydrozephalus-Ausmaßes anhand der bildmorphologischen Darstellung des Ventrikelsystems.

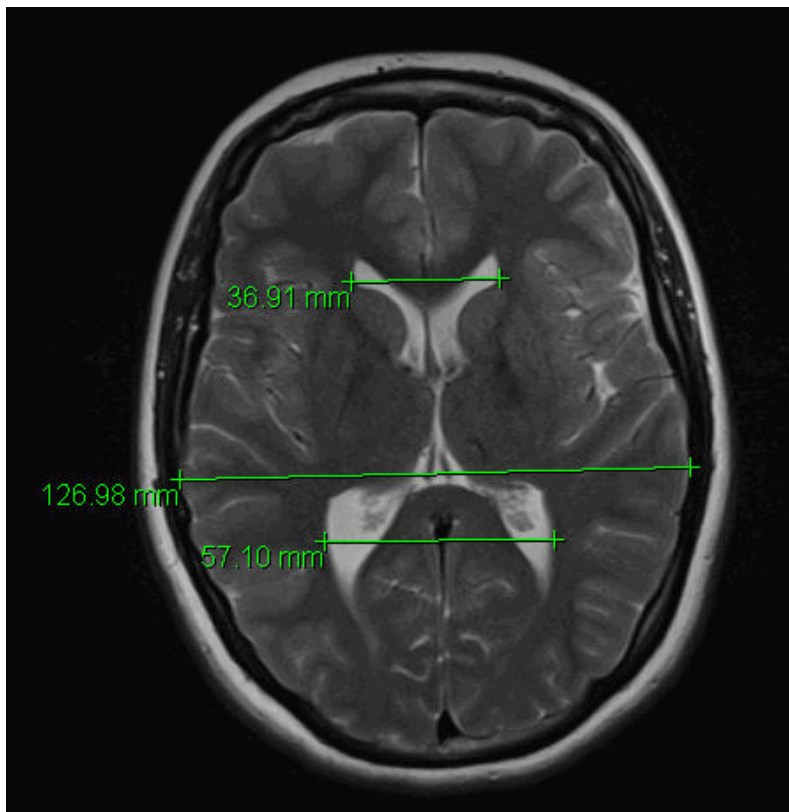


Abbildung 6: FOHR-Wert-Bestimmung anhand einer T2-gewichteten MRT-Aufnahme ohne Kontrastmittel (aus der Abteilung der Neuroradiologie der Universitätsmedizin Göttingen)

Das Outcome der Kinder wurde durch die langfristige Betreuung im Sozialpädiatrischen Zentrum (SPZ) Göttingen erfasst und gliedert sich in ungeschütztes oder geschütztes

Aufwachsen, Betreuungspersonen, schulische Ausbildung und weitere Therapieverordnungen (Physio-, Ergotherapie und Logopädie). Kinder, die geschützt aufwachsen, sind angewiesen auf Hilfe von Familienangehörigen, Betreuern oder Pflegekräften, um die Aufgaben des täglichen Lebens zu meistern. Die schulische Performance konnte nur bei wenigen Frühgeborenen ermittelt werden und lässt sich nur schwer objektivieren. Waren Eintragungen in den Akten zu speziellen Werten wie Eiweiß- oder Glucosebestimmungen aus dem Liquor ersichtlich, wurden sie zum Vergleich herangezogen. Diese Werte werden immer noch per Hand in die Akten eingetragen und eingeklebt. Nur selten liegen sie elektronisch vor, daher konnte nur eine kleine Anzahl verwendet werden. Die meisten Zettel und Eintragungen konnten keinen speziellen Daten zugeordnet werden, wenn sie überhaupt vorhanden waren. Hierbei konnte durch die rudimentäre Anzahl an ermittelten Daten keine statistische Auswertung erfolgen.

2.2 Datenerhebung

Die ermittelten Daten aus den Patientenakten, dem ixserv und den FOHR-Wert-Messungen wurden retrospektiv in ein elektronisches Shuntregister eingetragen. In dieser täglich aktualisierten Datenbank befinden sich aktuell über 300 Kinder bis ins Jahr 1995 zurück, die mit einem Shunt versorgt wurden. Neben den Basisdaten der Kinder wurden die radiologischen Bilder sowie Operationsdetails und Follow-up-Untersuchungen im SPZ Göttingen hinterlegt. Mit diesem System wurde die Möglichkeit geschaffen, eine objektivierbare Aussage über die Versorgung mit der vollständigen Operationshistorie und das Outcome der Kinder in der Universitätsmedizin treffen zu können.

2.2.1 Datensicherheit

Vor der Datenerhebung wurde eine Datenzugriffsvereinbarung von der Autorin unterschrieben und die damit einhergehende Schweigepflicht über alle zugriffberechtigten Daten und Dokumente gegengezeichnet. Auch das verwendete elektronische Shuntregister unterliegt den Datenschutzrichtlinien der Universitätsmedizin Göttingen (siehe Anhang). Alle erhobenen Daten wurden für die Auswertung und Verwendung anonymisiert.

2.3 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden zunächst in das elektronische Shuntregister eingetragen und vervollständigt. Anschließend wurden die Daten anonymisiert in eine Microsoft Excel-Tabelle übertragen. Mit Hilfe dieser Basistabelle wurden die wichtigen Daten für die Auswertung in

weiteren Tabellen sortiert und mit Hilfe von Microsoft Excel (Version 2011) die vorliegenden Diagramme erstellt. Das Patientenkollektiv wurde mit Microsoft Word (Version 2011) tabellarisch dargestellt. Die Survivalanalysen wurden mit dem Programm STATISTICA und GraphPadPrism erstellt. Die Analysen wurden mit einer Kaplan-Meier-Kurve berechnet und die Signifikanz anhand dem Log-rank (Mantel-Cox)-Test und dem Gehan-Breslow-Wilcoxon-Test ermittelt. Für eine signifikante Analyse muss der errechnete p-Wert $<0,05$ liegen. Die Survivalanalysen mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurve, die Hazard Ratio und das 95%-Konfidenzintervall wurden zum Vergleich des Revisions-freien Shunt-Überlebens der Frühgeborenen mit IVH-bedingtem PHHC und dem pädiatrischen Hydrozephalus anderer Ätiologie verwendet. Andere potenziell beeinflussende Faktoren auf das Revisions-freie Shunt-Überleben, wie beispielsweise Gestationsalter bei Geburt, Geschlecht, IVH-Grad, Alter bei Shuntimplantation und chirurgische Erstversorgung, wurden ebenfalls mit einer Survivalanalyse dargestellt. Durch die Medizinische Biometrie und die Statistische Bioinformatik der Universität Göttingen wurden die Auswertungen begutachtet. Die FOHR-Werte der MRT-Bilder wurden mit Hilfe des Centricity-Programms der Universitätsmedizin Göttingen bemessen.

3 Ergebnisse

Im Rahmen der retrospektiven Arbeit wurden im Zeitraum von 1995 bis 2015 in der Universitätsmedizin Göttingen 99 Frühgeborene mit den oben genannten Einschlusskriterien erfasst.

3.1 Das Patientenkollektiv

Bei den 99 Neugeborenen mit perinataler Hämorrhagie handelt es sich um 65 männliche (66%) und 34 weibliche Patienten (34%).

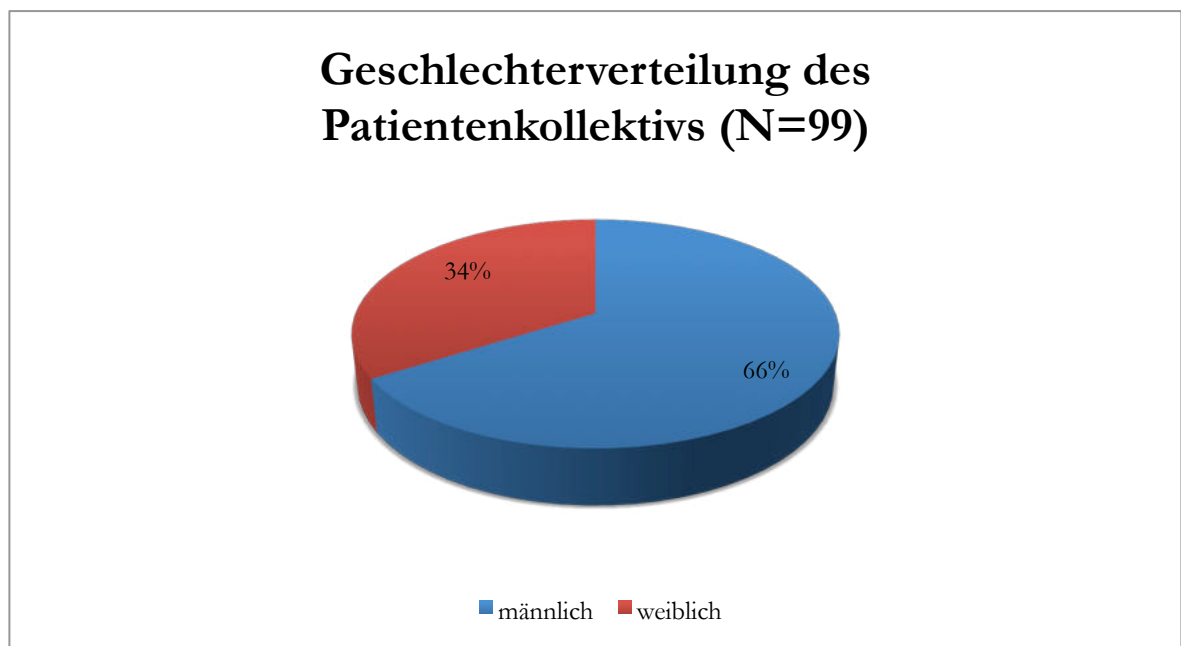


Abbildung 7: Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs (N=99)

Unter den Patienten befinden sich 25 Mehrlingsgeburten (25%). Das Gestationsalter des Patientenkollektivs lag bei einem Mittelwert von 27,9 Wochen und einem Median von 28 Wochen. Im Minimum betrug eine Schwangerschaft 22 Wochen und im Maximum 36 Wochen. Das Geburtsgewicht des Kollektivs betrug im Minimum 535 g und im Maximum 3645 g. Der Mittelwert des Geburtsgewichts liegt bei 1250 g und der Median bei 1058 g.

Tabelle 1: Patientenkollektiv: Basisdaten von 99 Frühgeborenen mit IVH-bedingtem PHHC

Patientenkollektiv aller 99 Frühgeborenen mit IVH-bedingtem PHHC		N	%
Mehrlingsgeburten		25	25
Geschlecht	Männlich	65	66
	Weiblich	34	34
Gestationsalter bei Geburt	<28 Wochen	48	49
	28 bis 31 Wochen	36	36
	32 bis 36 Wochen	15	15
IVH-Grad	Grad I-II	25	25
	Grad III	37	37,5
	PVHI	37	37,5
Chirurgisches Management	Direkter VPS	23	23
	VAD vor VPS	72	73
	VAD ohne VPS	4	4
Postnatales Alter bei Erst-OP	≤30 Tage	50	51
	1 bis <3 Monate	24	24
	3 bis <6 Monate	12	12
	6 bis 12 Monate	13	13

Im folgenden Diagramm wird die Einteilung des Patientenkollektivs anhand des Gestationsalters vorgenommen. Bei den Frühgeborenen wurden 48 Kinder (49%) vor der 28. SSW, 36 vor der 32. SSW (36%) und 15 vor der 37. SSW (15%) geboren.

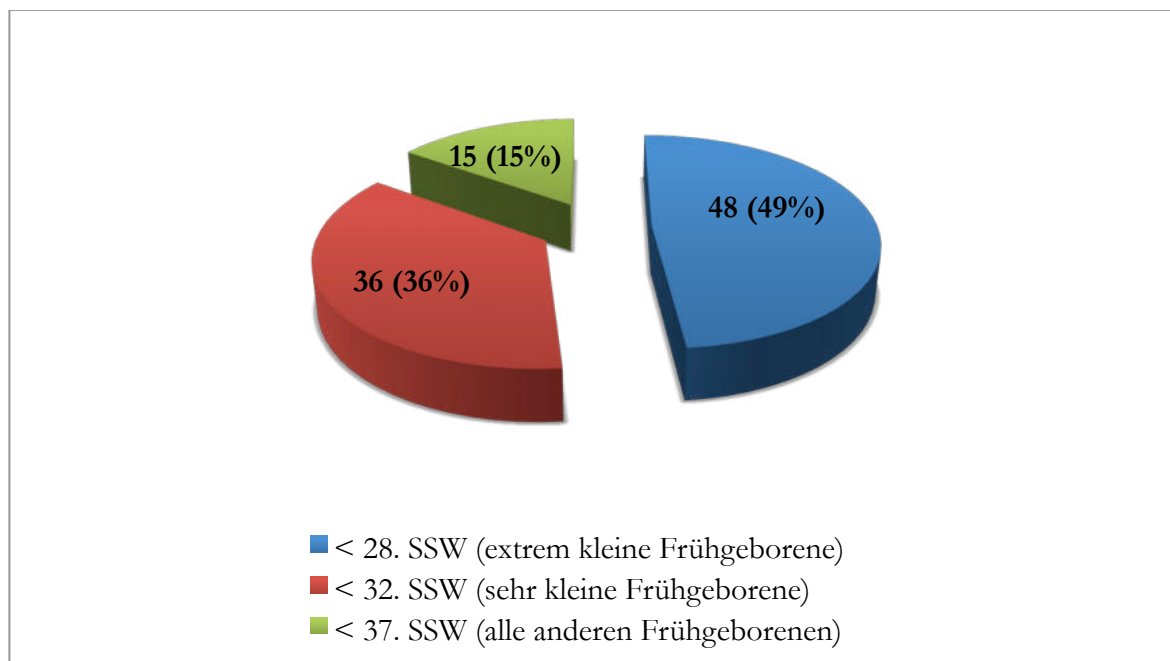


Abbildung 8: Einteilung des Patientenkollektivs (N=99) nach dem Gestationsalter

3.2 Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH)

Die perinatale Hämorrhagie lässt sich mittels eines T2-gewichteten MRT-Bildes oder einer Sonographie feststellen und, je nach Ausmaß, in die unterschiedlichen Grade einteilen. Von den eingeschlossenen Kindern des Patientenkollektivs (N=99) wiesen 25 eine IVH-Grad I-II (25%), 37 eine IVH-Grad III (37,5%) und 37 eine PVHI (37,5%) auf.

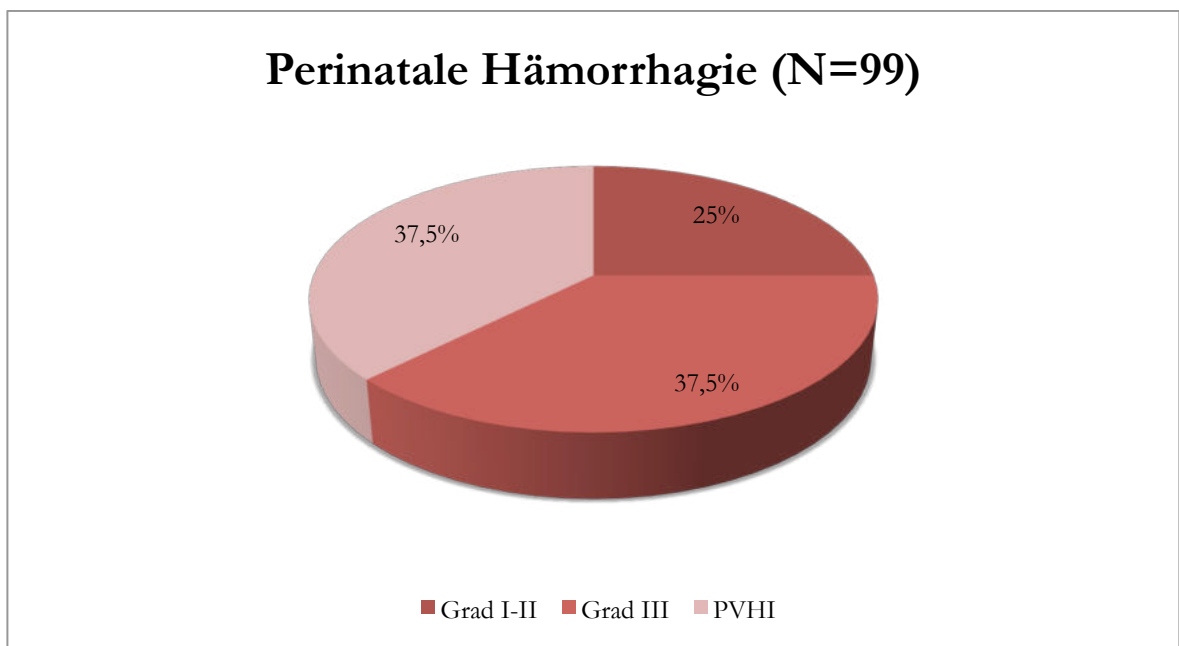


Abbildung 9: Perinatale Hämorrhagie des Patientenkollektivs (N=99)

Folglich lassen sich die IVH-Grade anhand des Gestationsalters der Neugeborenen einteilen. Dabei wurde vor der 28. SSW bei jeweils 13 Frühchen eine IVH-Grad I-II und Grad III festgestellt und bei 22 eine PVHI. Innerhalb der 28.-31. SSW hatten 4 Kinder eine IVH-Grad I-II, 13 eine IVH-Grad III und zwölf eine PVHI. Zwischen der 32.-36. SSW wurde bei acht Kindern eine IVH-Grad I-II, bei elf eine IVH-Grad III und bei drei eine PVHI diagnostiziert.

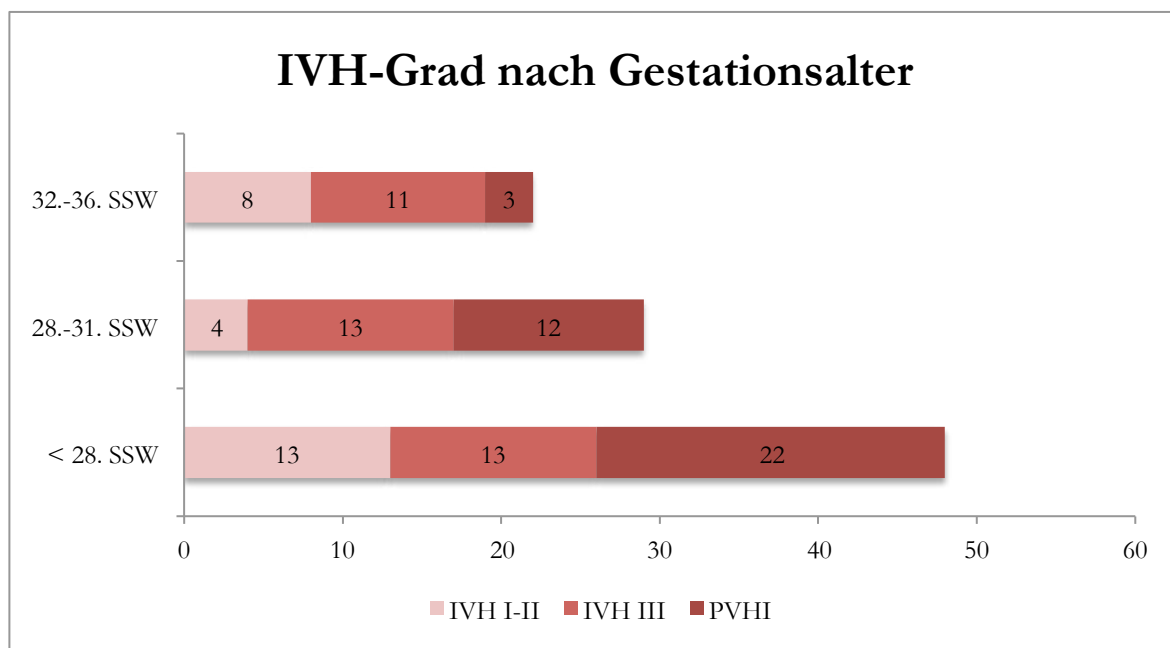


Abbildung 10: Perinatale IVH-Grad in Korrelation zum Gestationsalter des Patientenkollektivs (N=99)

3.3 Therapie mittels VAD oder VPS

Die Kinder wurden nach der Geburt unterschiedlich versorgt, je nach individuellem Geburtsgewicht und Zeitpunkt der Implantation einer Rickham-Kapsel oder eines ventriculoperitonealen Shunts (VPS). Bei der Rickham-Kapsel handelt es sich um ein *ventricular access device* (VAD). Im Patientenkollektiv bekamen 76 Kinder (77%) primär eine Rickham-Kapsel implantiert. Davon benötigten vier Patienten (4%) nach der primären Versorgung mit einer Kapsel keinen Shunt mehr im weiteren Verlauf. Werden diese vier Kinder für die weitere Betrachtung der Therapie aus dem Patientenkollektiv ausgeschlossen, so verringert sich das Patientenkollektiv auf 95 Frühgeborene mit IVH-bedingter PHHC. Demzufolge wurden 72 Kinder von 95 frühgeborenen PHHC-Patienten (76%) nach der Implantation einer Kapsel (VAD) noch sekundär mit einem Shunt weiter therapiert. 23 der zu früh geborenen Kinder von 95 (24%) wurden primär mit einem VPS versorgt. Das neurochirurgische Outcome der

Shuntimplantation konnte über einen medianen Zeitraum von 9,9 Jahren evaluiert werden. Dabei änderte sich bedingt durch den langen Zeitraum auch das Ventildesign des VPS. Bei initialer Shuntanlage erfolgte in 23 Fällen (24%) eine feste, in 44 Fällen (46%) eine einstellbare und in 28 Fällen (30%) eine gravitationsassistierte Differenzdruckventil-Implantation.

Zusätzlich wurde das postnatale Alter des gesamten Patientenkollektivs (N=99) bei Erst-Operation betrachtet. Dabei wurden 49 Patienten mit einem VAD und ein Frühgeborenes mit einem VPS innerhalb der ersten 30 Tage behandelt. Binnen der ersten drei Monate bekamen 21 einen VAD und drei Kinder einen VPS, während des dritten bis sechsten Monats erhielten fünf Frühchen einen VAD und sieben einen VPS. Zwischen dem sechsten und dem zwölften Monat wurde einem Kind ein VAD und zwölf Kindern ein VPS implantiert. Je älter die Kinder bei Erstimplantation sind, desto höher ist deren Gewicht am Operationstag, was eine Möglichkeit schafft, sofort einen peritonealen Shunt zu legen, da es hierbei eine Korrelation zwischen dem Körpergewicht und der Indikation zur Implantation eines VADs oder VPS gibt. Bei leichteren Neugeborenen wird bevorzugt ein VAD im Sinne einer Rickham-Kapsel gelegt. Dementsprechend erhielten nur 4% der Frühgeborenen in den ersten 30 Tagen nach Geburt einen Shunt und bereits 17% innerhalb der ersten drei Monate nach der Geburt.

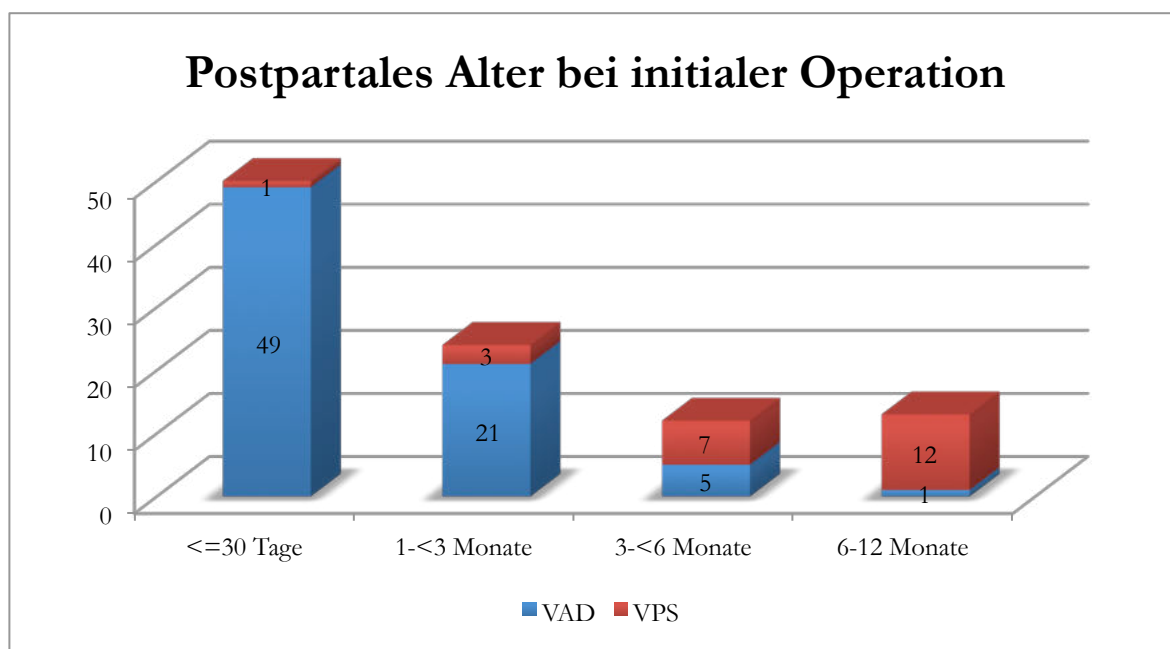


Abbildung 11: Postpartales Alter des Patientenkollektivs (N=99) bei initialem neurochirurgischen Management mit primärer VPS- oder primärer vorübergehenden VAD-Versorgung

Die Operationsdauer wird mit Hilfe der Differenz aus der Schnitt- und der Naht-Zeit berechnet. Sie ist abhängig von der Art des implantierten Systems, ob es sich um einen VAD oder einen VPS handelt. Die Operationszeiten gehen mit der Einleitung und Ausleitung der Narkose von Seiten der Anästhesie einher. Die Saalzeiten beinhalten die Aufenthaltsdauer im Operationsaal. Diese Zeiten wurden vor der elektronischen Erfassung der Operationsdetails nicht vollständig dokumentiert. Eine Übersicht lässt sich trotzdem anhand der vorhandenen Saalzeiten von 53 VAD-Operationen darstellen. Die minimale Schnitt-Naht-Zeit beträgt für die Dauer der Operation bei einer Rickham-Kapsel neun Minuten mit einer minimalen (Min) Saalzeit von 40 Minuten. Die maximale (Max) Dauer der Operation eines VADs liegt bei 52 Minuten mit einer maximalen Saalzeit von 95 Minuten. Der Median aus allen VAD-Operationen liegt bei einer Schnitt-Naht-Zeit von 22 Minuten mit einer Saalzeit von 78 Minuten.

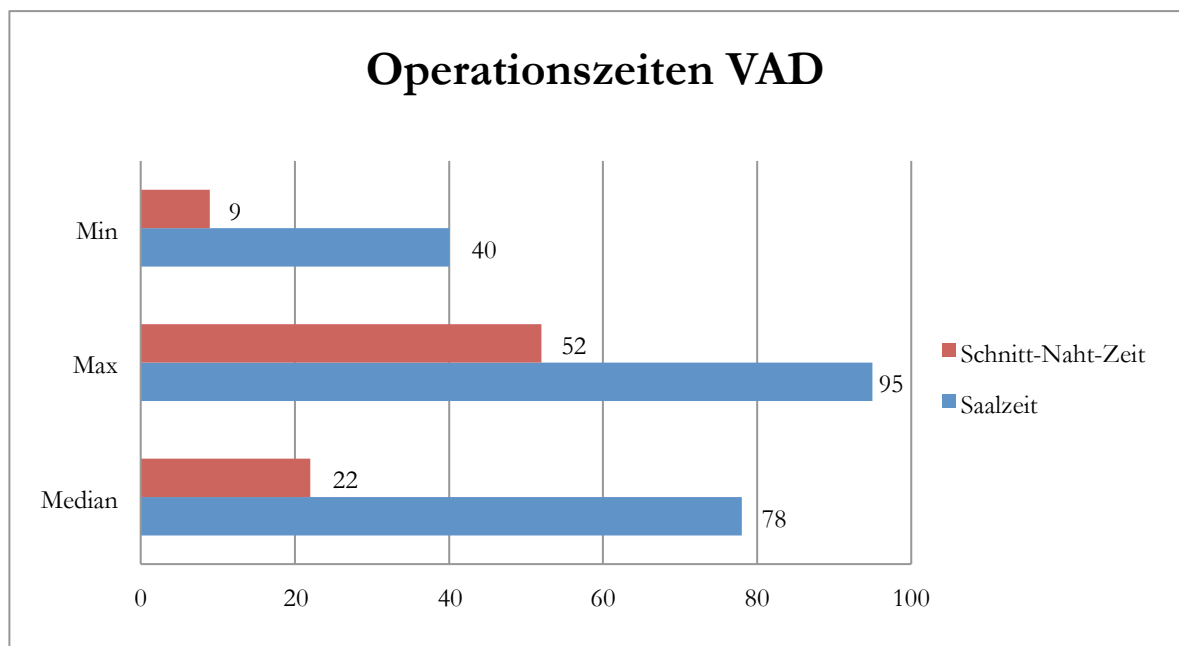


Abbildung 12: Operationszeiten des VADs mit Gegenüberstellung der Schnitt-Naht-Zeit und der Saalzeit

Die Operationszeiten des VPS gliedern sich ebenfalls in die Schnitt-Naht-Zeiten und die Saalzeiten. Insgesamt konnte die Saalzeit anhand von 65 VPS-Operationen ermittelt werden. Die minimale Operationsdauer beträgt für einen VPS 22 Minuten mit einer minimalen Saalaufenthaltsdauer von 70 Minuten. Maximal beträgt die Schnitt-Naht-Zeit 98 Minuten mit einer Saalzeit von 172 Minuten. Im Median dauert eine Operation für einen VPS 53 Minuten mit einem Saalaufenthalt von 130 Minuten.

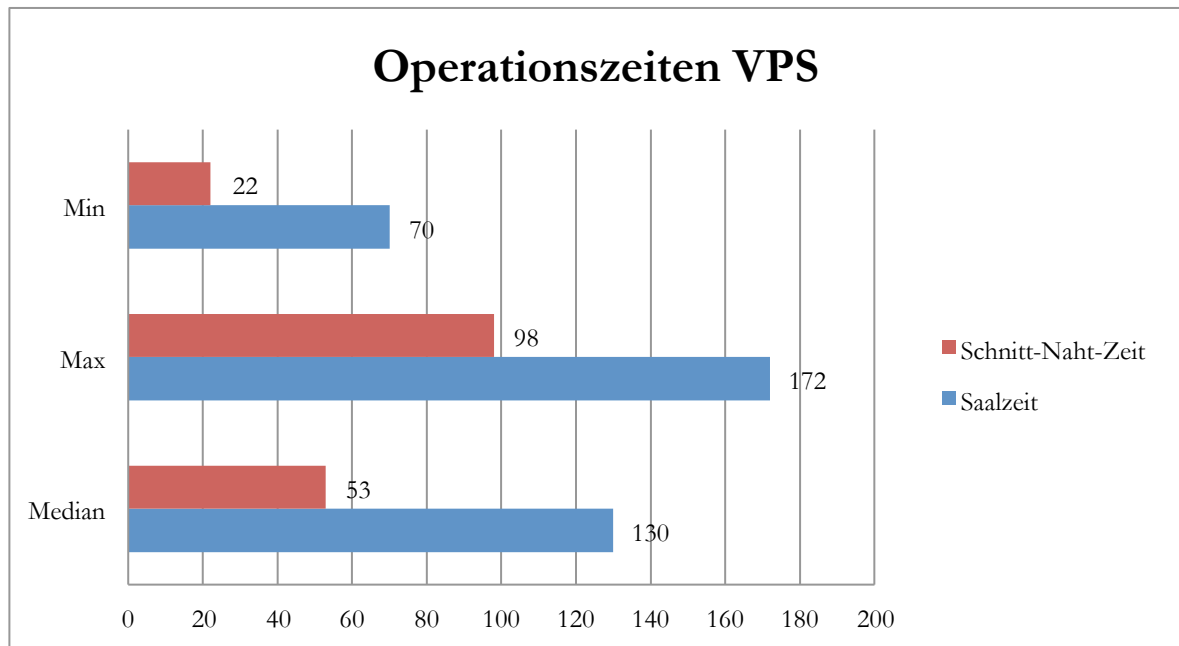


Abbildung 13: Operationszeiten des VPS mit Gegenüberstellung der Schnitt-Naht-Zeit und der Saalzeit

3.4 Revisionen

Von den implantierten Shunts müssen einige revidiert werden. Im folgenden Diagramm ist die mittlere Anzahl an Shuntrevisionen nach dem Gestationsalter sortiert. Der Mittelwert (MW) der durchgeführten Shuntrevisionen beträgt 2,06 vor der 28. SSW. Vor der 32. SSW liegt die mittlere Anzahl bei einer Revision und vor der 37. SSW bei 1,3 Revisionen.

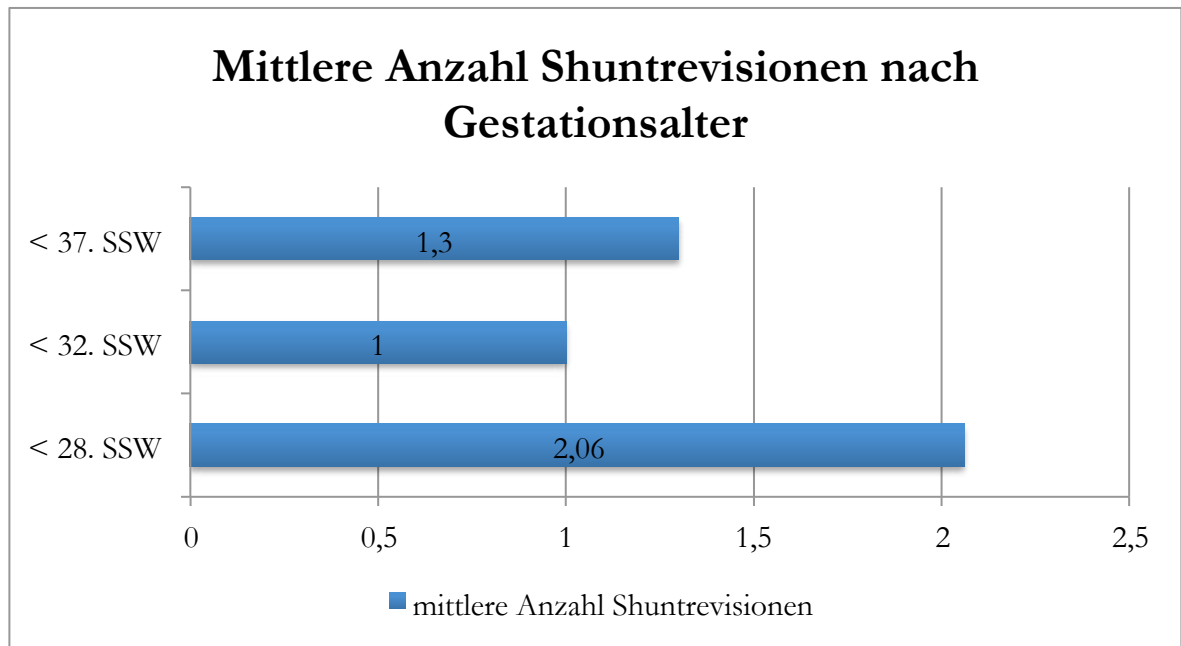


Abbildung 14: Mittlere Anzahl an Shuntrevisionen in Korrelation zum Gestationsalter bei Geburt aus dem Patientenkollektiv (N=99)

Bei der Betrachtung der mittleren Anzahl an Shuntrevisionen nach Initialtherapie während der Follow-up-Zeit erhielten die Frühgeborenen, die primär mit einem VAD und sekundär mit einem VPS versorgt wurden, im Mittel 1,4 Shuntrevisionen. Bei der primären Versorgung mit einem VPS lag die mittlere Shuntrevisionsanzahl bei 2,2.

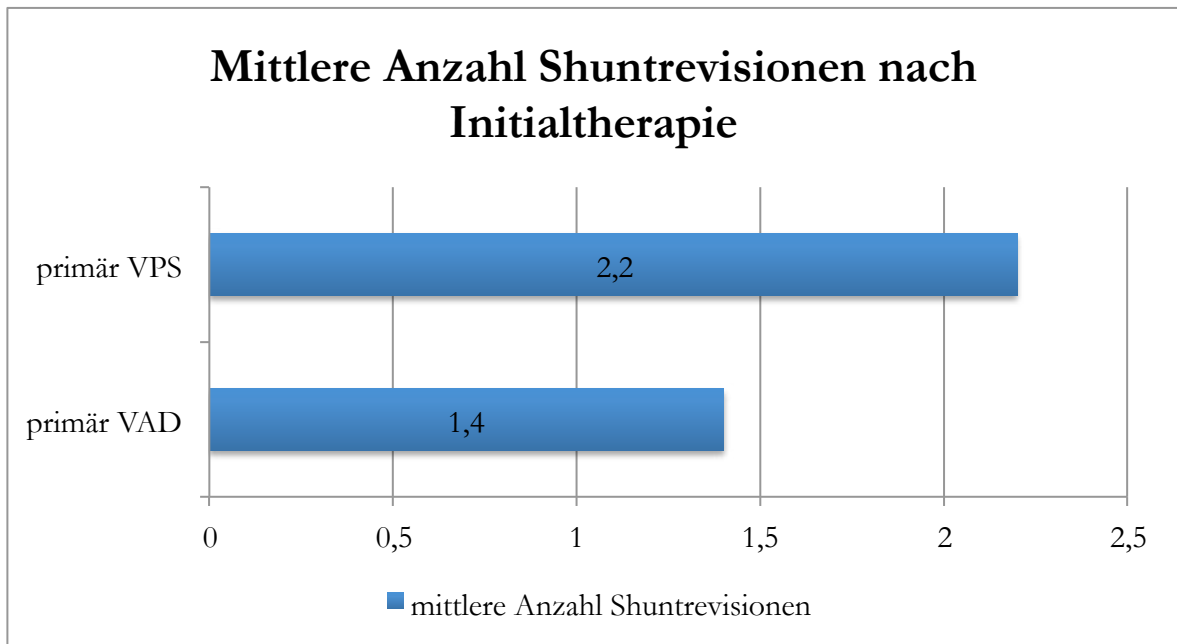


Abbildung 15: Mittlere Anzahl an Shuntrevisionen in Korrelation zur Initialtherapie mit VPS oder VAD aus dem Patientenkollektiv (N=99)

Bei Betrachtung der Shuntrevisionen ab Implantation wurden die Follow-up-Intervalle in ein, drei und fünf Jahre unterteilt. Dabei blieben 65% der PHHC-Patienten im ersten Jahr revisionsfrei und selbst nach fünf Jahren musste der VPS bei 52% der Frühgeborenen nicht revidiert werden. Im ersten Jahr mussten sich 35% und nach fünf Jahren 48% der Patienten mindestens einer Revision unterziehen. Während des gesamten Untersuchungszeitraums kamen 25% der PHHC-Patienten ohne jegliche Shuntrevision aus und 75% der Frühgeborenen mit VPS-Versorgung benötigten mindestens eine Shuntrevision, von denen 31% eine Revision, 24% zwei Revisionen und 20% mehr als zwei Revisionen, mit einer maximalen Anzahl in einem Fall von acht Revisionen, erhielten.

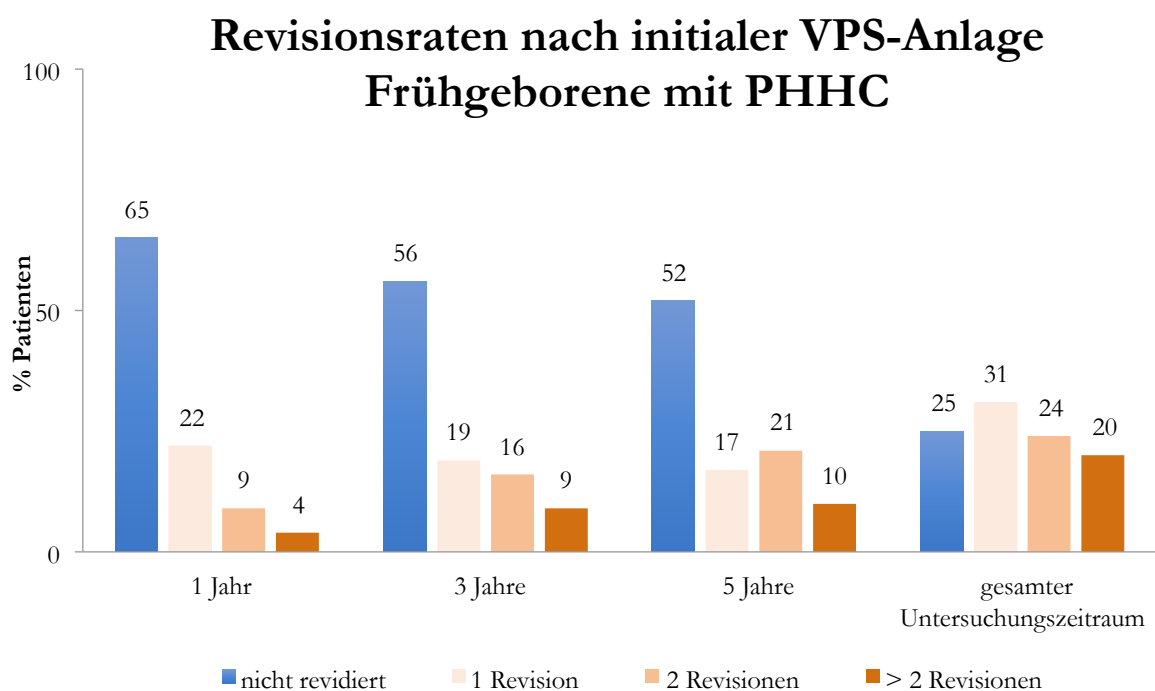


Abbildung 16: Prozentualer Anteil der nicht revidierten, einmalig revidierten und mehrfach revidierten VPS-Anlagen für ein definiertes zeitliches Intervall und den gesamten Untersuchungszeitraum der Frühgeborenen mit PHHC

Im gesamten Patientenkollektiv (N=99) wurden primär 76 VADs implantiert. Nachstehend wird im Einzelnen auf die Revisionen der VADs eingegangen. Die vorübergehende Rickham-Kapsel konnte in drei Fällen (3%) ohne sekundäre Indikationsstellung zur VPS-Implantation belassen werden. Nur bei zehn Patienten (12%) fand eine Revision vor der VPS-Anlage statt, welche bedingt waren durch Komplikationen mit dem VAD. Generell konnten 72 VAD-Anlagen (85%) bis zur geplanten VPS-Implantation belassen werden, ohne eine vorherige Revision der Rickham-Kapsel durchzuführen.

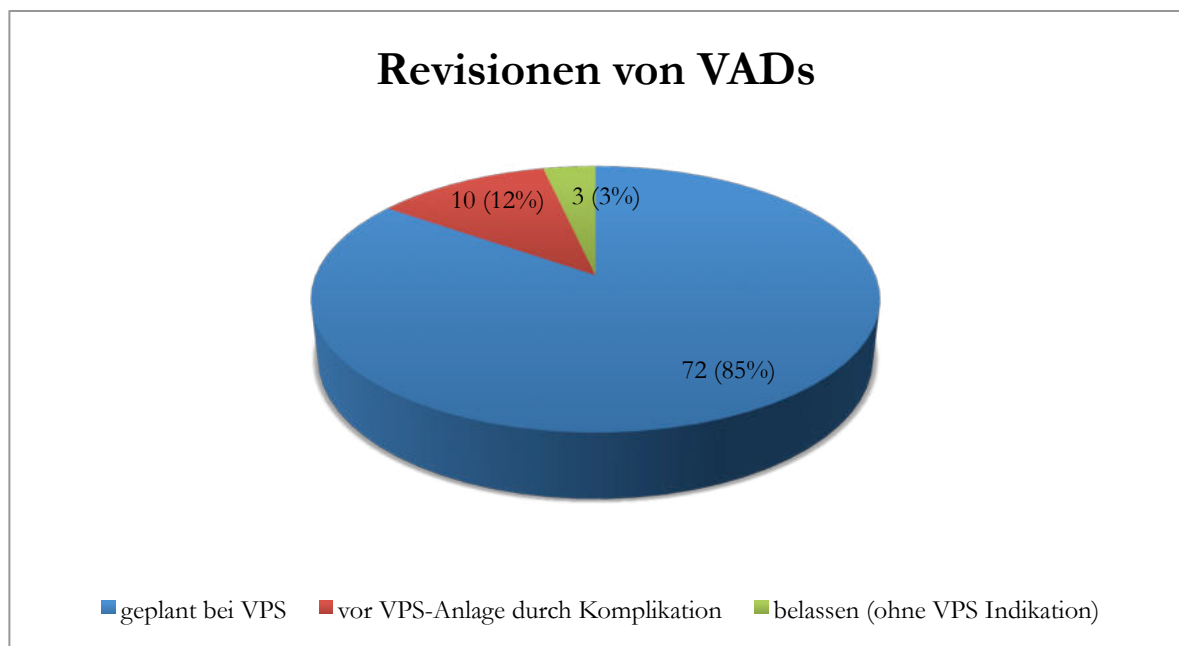


Abbildung 17: Revisionen von VADs im Patientenkollektiv

Die Indikation zur Revision eines VPS kann durch unterschiedliche Ursachen begründet sein. Bei 70 Revisionen wurden zehn verschiedene Diagnosen gestellt. Dazu gehören Infektionen, Ventildysfunktionen, Diskonnektionen, Zysten/Kompartimentierungen, Hautperforationen, Überdrainagen, Okklusionen, unklare Dysfunktionen, Wachstum/Migration und abdominelle Malabsorptionen. Es wurden zum einen die Revisionen vor dem zwölften Monat und zum anderen nach dem zwölften Monat nach Shuntimplantation betrachtet. Die beiden häufigsten Diagnosen waren Wachstum/Migration und Okklusion. Es traten insgesamt vor dem zwölften Monat acht (11,4%) Infektionen und zwei (2,9%) Hautperforationen auf. Diese beiden Diagnosen werden meistens kurz nach der Implantation gestellt und gehören somit zu den Frühkomplikationen. Nach dem zwölften Monat wurden vier Fälle (5,7%) mit Überdrainage und fünf Fälle (7,1%) mit Diskonnektionen verzeichnet. In jeweils zwei Fällen (2,9%) kam es vor und nach dem zwölften Monat zu Zysten/Kompartimentierungen und zu unklaren Dysfunktionen. Eine Revision musste aufgrund des Wachstums/der Migration in sieben Fällen (10%) vor dem zwölften Monat und in 15 Fällen (21,4%) nach dem zwölften Monat durchgeführt werden. Zu Ventildysfunktionen und abdomineller Malabsorption kam es jeweils in einem Fall (1,4%) vor und nach dem zwölften Monat. Vor dem zwölften Monat kam es zu zehn (14,3%) und nach dem zwölften Monat zu sieben Okklusionen (10%).

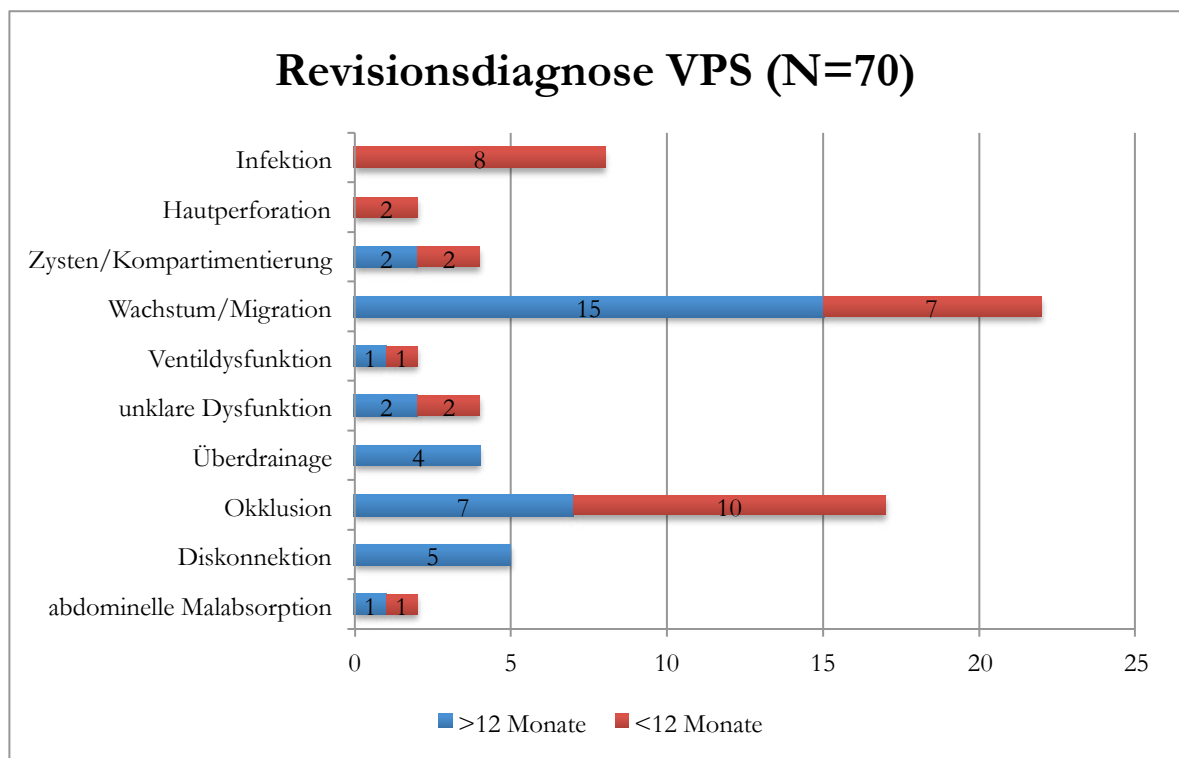


Abbildung 18: Revisionsdiagnose VPS (N=70)

Bei den durchgeführten 70 Revisionen wurden unterschiedliche Shuntteile ausgetauscht. Dabei kam es zur kompletten beziehungsweise zu inkompletten Revisionen; diese wurden untergliedert in Kombinationen aus dem Ventil (V), Peritonealkatheter (PK) und Ventrikelkatheter (VK). Bei 21 Patienten (30%) wurde der Shunt komplett revidiert, dabei wurden zehn vor dem zwölften Monat und elf nach dem zwölften Monat ausgetauscht. In 23 Fällen (32,9%) wurde nur der Ventrikelkatheter, von denen neun vor dem zwölften Monat und 14 nach dem zwölften Monat ausgewechselt wurden. Der Ventrikelkatheter und das Ventil wurden bei jeweils zwei Patienten vor und nach dem zwölften Monat getauscht. In jeweils einem Fall vor und nach dem zwölften Monat wurde das Ventil revidiert. Neun Patienten (12,9%) bekamen den Peritonealkatheter und das Ventil ausgetauscht. Die Mehrzahl wurde erst nach zwölf Monaten revidiert, bedingt durch das Wachstum der Kinder, ähnlich wie bei dem alleinigen Wechsel des Peritonealkatheters von elf Patienten, bei denen sieben nach und vier vor dem zwölften Monat revidiert wurden.

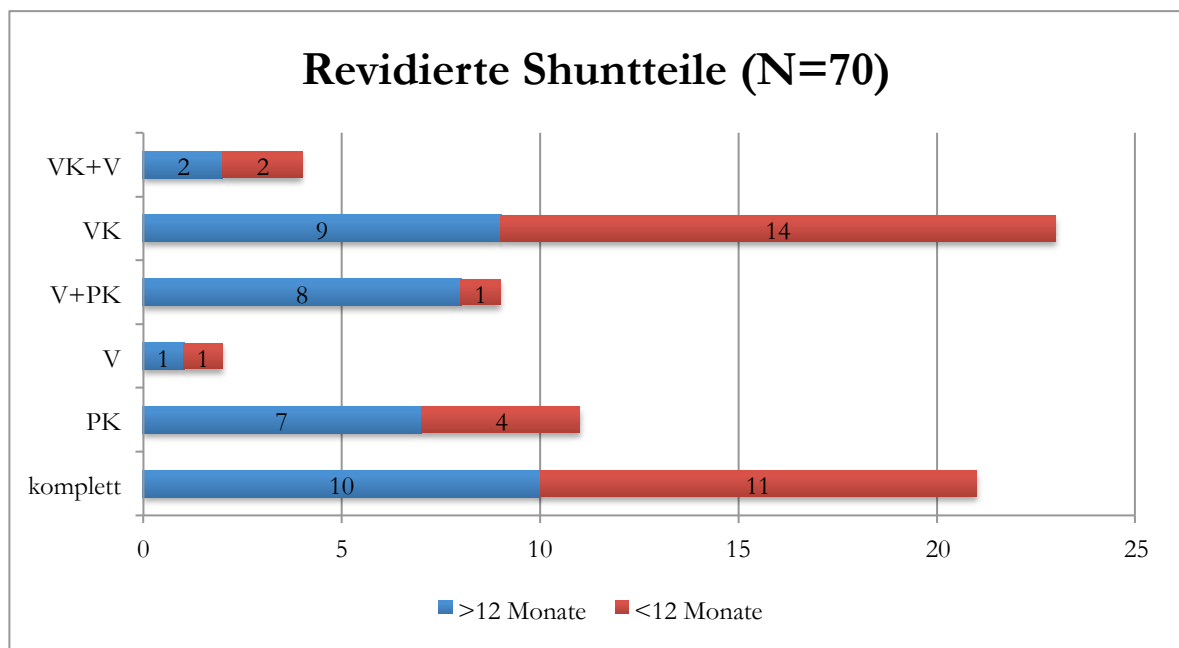


Abbildung 19: Revidierte Shuntteile (N=70)

3.5 Revisions-freies Shunt-Überleben

Das Revisions-freie Shunt-Überleben bei Frühgeborenen mit IVH-bedingtem PHHC wurde mittels Survivalanalysen anhand einer Kaplan-Meier-Kurve ermittelt. Es wurde das mediane Revisions-freie Shunt-Überleben (RFSS) in Monate, der p-Wert des Log-rank (Mantel-Cox)-Test sowie die Hazard Ratio und das 95%-Konfidenzintervall ermittelt. Insgesamt wurden für die Survivalanalysen 95 Shunts herangezogen, weil vier VADs vom Gesamtkollektiv keiner Shuntrevision unterzogen wurden.

Tabelle 2: Darstellung der RFSS-Analysen und Log-rank (Mantel-Cox)-Test für verschiedene Kriterien mit möglicher Auswirkung auf das Patientenkollektiv (N=95) der Frühgeborenen mit IVH-bedingtem PHHC

95 VPS-versorgte Frühgeborene mit IVH-bedingtem PHHC		N (%)	Median RFSS (Monate)	p-Wert	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall
Gestationsalter bei Geburt	≤28 Wochen	48 (51)	73.0	0.8576	1.049	0.6200-1.776
	28 bis <37 Wochen	47 (49)	102.0			
IVH-Grad	Grad I-II	22 (23)	73.0	0.0782	1.777	0.9372-3.369
	Grad III oder PVHI	73 (77)	94.0			
Postnatales Alter bei initialer VPS-Implantation	<3 Monate	41 (43)	96.0	0.4200	1.245	0.7312-2.119
	≥3 Monate	54 (57)	94.0			
Chirurgisches Management	Primär VPS	23 (24)	83.0	0.8598	1.056	0.5788-1.926
	Sekundär VPS	72 (76)	94.0			

Von den 95 Frühgeborenen mit IVH-bedingtem PHHC wurde bei 23 ein VPS primär und bei 72 sekundär eingesetzt. Die mittlere Überlebenszeit des Shunts lässt sich anhand der Grafik bei 50% ablesen und beträgt im Median 94. Der Medianwert entspricht ungefähr 94 Monaten (7,8 Jahre) Revisions-freies Shunt-Überleben.

Number of rows	95
# of blank lines	0
# rows with impossible data	14
# censored subjects	23
# deaths/events	58
Median survival	94

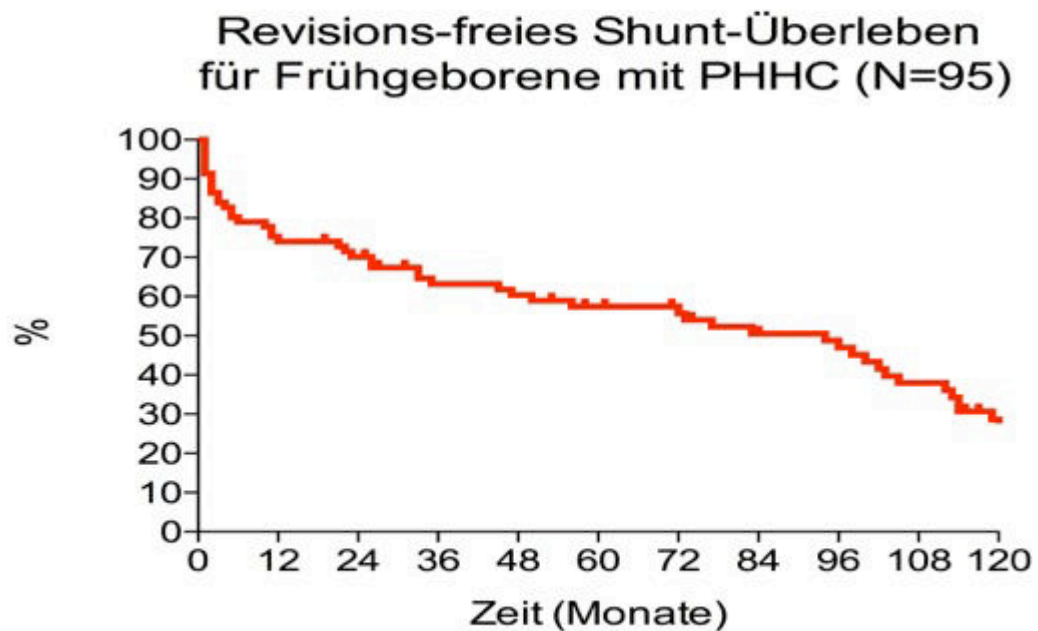


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Analyse des Revisions-freien Shunt-Überlebens (RFSS) der Frühgeborenen mit IVH-bedingtem PHHC (N=95)

In der folgenden Grafik wurde die Analyse des Revisions-freien Shunt-Überlebens in Korrelation mit dem Gestationsalter <28. SSW oder >28. SSW gesetzt. Hierbei ist kein signifikanter Unterschied festzustellen. Die Signifikanz wurde anhand zweier Tests ermittelt. Bei dem Log-rank (Mantel-Cox)-Test wurde ein p-Wert von 0,8576 und bei dem Gehan-Breslow-Wilcoxon-Test ein $p=0,9039$ erzielt. Damit es sich um einen signifikanten Unterschied handelt, müsste ein p-Wert <0,05 erreicht werden. Die Hazard Ratio liegt bei 1,049 und das 95%-Konfidenzintervall zwischen 0,6200 und 1,776. Die Gesamtzahl der implantierten Shunts liegt wie bereits in der obigen Analyse bei 95. Es wurden 48 VPS bei Kindern, die vor der 28. SSW geboren wurden, implantiert. Von diesen wurden acht ausgeschlossen, weil keine Shuntrevision vollzogen wurde. Bei Kindern, die nach der 28. SSW zur Welt gekommen sind, wurden 47 VPS-Implantationen durchgeführt. Davon wurden 15 nicht mit in die Analyse einbezogen, weil sie nicht revidiert wurden. Der Medianwert des Shunts mit Gestationsalter <28. SSW liegt bei 73, was eine mittlere Überlebenszeit des Shunts von ungefähr 73 Monaten (sechs Jahren) ergibt. Bei Frühgeborenen >28. SSW liegt der Median bei 102 (102 Monaten; 8,5 Jahren).

Comparison of Survival Curves		<28weeks	>=28weeks
Log-rank (Mantel-Cox) Test			
Chi square	0.03218		
df	1		
P value	0.8576		
P value summary	ns		
Are the survival curves sig different?	No		
Gehan-Breslow-Wilcoxon Test			
Chi square	0.01458		
df	1		
P value	0.9039		
P value summary	ns		
Are the survival curves sig different?	No		
Median survival			
<28weeks	73.00		
>=28weeks	102.0		
Ratio	0.7157		
95% CI of ratio	0.1182 to 1.313		
Hazard Ratio			
Ratio	1.049		
95% CI of ratio	0.6200 to 1.776		

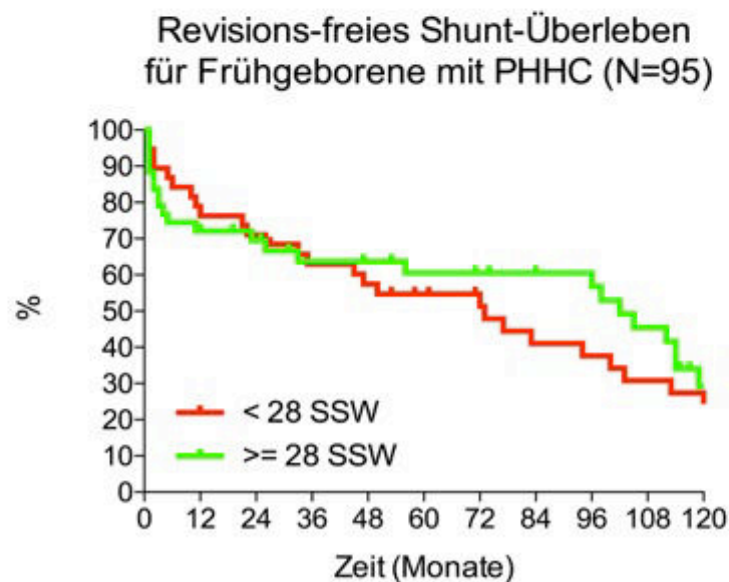


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Analyse des Revisions-freien Shunt-Überlebens (RFSS) der Frühgeborenen mit IVH-bedingtem PHHC (N=95) hinsichtlich des Gestationsalters bei Geburt

Die folgende Analyse betrachtet das Revisions-freie Shunt-Überleben in Abhängigkeit vom postpartalen Alter bei primärer Operation vor beziehungsweise nach dem dritten Lebensmonat. Auch diese Analyse erwies keine Signifikanz mit dem Log-rank-Test oder dem Gehan-Breslow-Wilcoxon-Test. Werden die Frühgeborenen erst nach dem dritten Lebensmonat operiert, haben sie ein ähnliches Outcome für die Revisions-Freiheit des Shunts wie vor dem dritten Monat. Der Medianwert vor dem dritten Monat liegt bei 96, was einer mittleren Überlebensrate des Shunts von ungefähr 96 Monaten (acht Jahren) entspricht. Findet die primäre OP nach dem dritten Lebensmonat statt, ergibt sich ein Median von 94 (ungefähr 94 Monate; 7,8 Jahre). Hierbei ist keine deutliche Tendenz zum Zeitpunkt der ersten Implantation zu erkennen.

Comparison of Survival Curves		VPS<3Mo	VPS>=3Mo
Log-rank (Mantel-Cox) Test		95	95
Chi square	0.6503	54	41
df	1	# rows with impossible data	5
P value	0.4200	# censored subjects	10
P value summary	ns	# deaths/events	26
Are the survival curves sig different?	No		32
Gehan-Breslow-Wilcoxon Test		Median survival	96
Chi square	2.220		94
df	1		
P value	0.1362		
P value summary	ns		
Are the survival curves sig different?	No		
Median survival			
VPS<3Mo	96.00		
VPS>=3Mo	94.00		
Ratio	1.021		
95% CI of ratio	0.4253 to 1.617		
Hazard Ratio			
Ratio	1.245		
95% CI of ratio	0.7312 to 2.119		

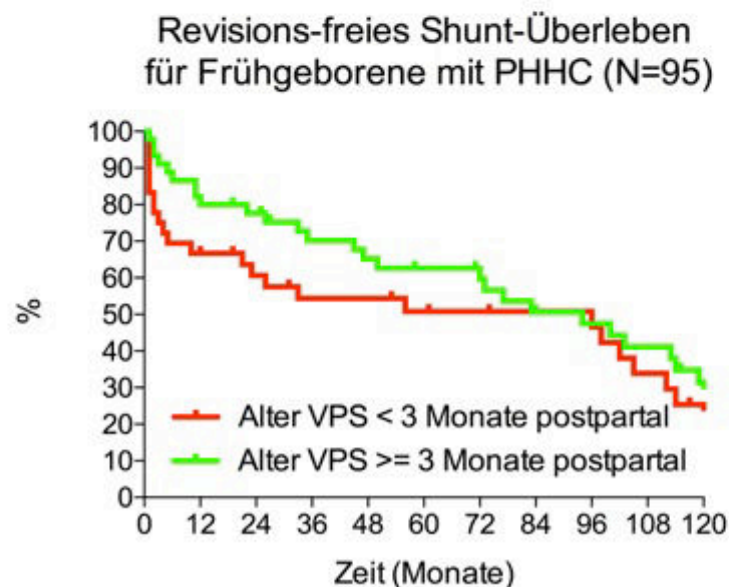


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Analyse des Revisions-freien Shunt-Überlebens (RFSS) der Frühgeborenen mit IVH-bedingtem PHHC (N=95) bezüglich des postpartalen Alters bei VPS-Implantation <3 Monate/ ≥3 Monate

Die folgende Survivalanalyse zeigt die Korrelation zwischen dem Revisions-freien Shunt-Überleben und dem Grad der Blutung. Dabei wurden die Blutungen in niedriggradige (IVH I & II) und höhergradige (IVH III & PVHI) Blutungen eingeteilt. Die Kurve weist keine Signifikanz auf. Der p-Wert in dem Log-rank (Mantel-Cox)-Test beträgt 0,0782, wobei lediglich eine Tendenz zu erkennen ist. Der Median bei niedriggradigen Blutungen beträgt 73; das entspricht einer mittleren Überlebensrate von ungefähr 73 Monaten (sechs Jahren). Bei höhergradigen Blutungen beträgt der Median 94 (ungefähr 94 Monate; 7,8 Jahre). Die Überlebensrate des Shunts zeigt keine eindeutige Tendenz hinsichtlich des IVH-Grades.

Die primäre Versorgung erfolgte bei den meisten Patienten mittels eines vorübergehenden VADs. Die Survivalanalyse zeigt die mittlere Überlebensrate des VADs und des VPSs. Bei 76% der Patienten wurde nach primärer Implantation einer Rickham-Kapsel ein VPS implantiert. Der Median beträgt 94, also entsprechend einer durchschnittlichen Überlebensrate des Shunts von 94 Monaten (7,8 Jahren). Im Gegensatz dazu beträgt der Median bei primärer Implantation eines VPS 83 (ungefähr 83 Monate; 6,9 Jahre). Bei dieser Analyse weisen beide Signifikanztests keinen signifikanten Unterschied auf.

Comparison of Survival Curves		iRick	directVPS
Log-rank (Mantel-Cox) Test		95	95
Chi square	0.03120	23	72
df	1	# rows with impossible data	11 3
P value	0.8598	# censored subjects	17 6
P value summary	ns	# deaths/events	44 14
Are the survival curves sig different?	No		
Gehan-Breslow-Wilcoxon Test		Median survival	94 83
Chi square	0.6696		
df	1		
P value	0.4132		
P value summary	ns		
Are the survival curves sig different?	No		
Median survival			
iRick	94.00		
directVPS	83.00		
Ratio	1.133		
95% CI of ratio	0.5845 to 1.681		
Hazard Ratio			
Ratio	1.056		
95% CI of ratio	0.5788 to 1.926		

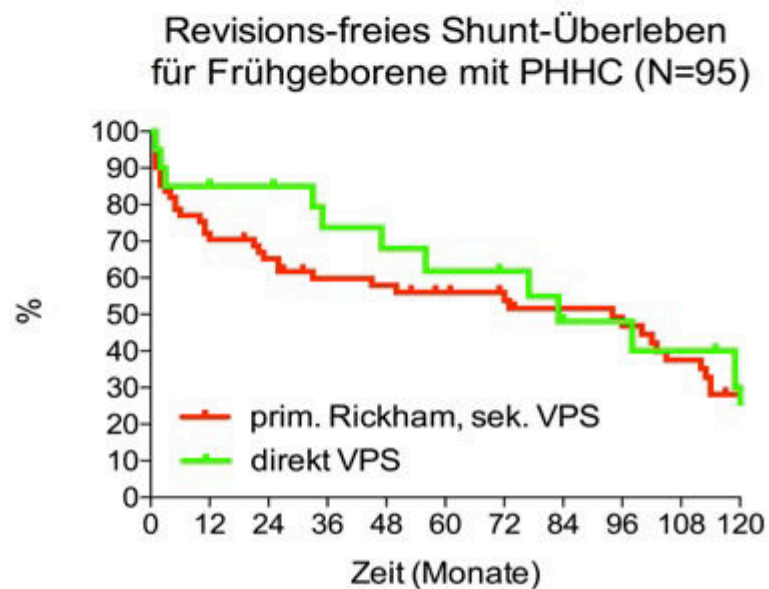


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Analyse des Revisions-freien Shunt-Überlebens (RFSS) der Frühgeborenen mit IVH-bedingtem PHHC (N=95) bezüglich der initialen neurochirurgischen Therapie

Betrachtet man aus dem gesamten Patientenkollektiv (N=99) alle Patienten, die bei einem IVH-bedingten PHHC einen VAD implantiert bekommen haben, so wurden 76 primär mit einer Rickham-Kapsel versorgt, von denen vier Patienten keinen VPS benötigten. Dementsprechend wird in der folgenden Survivalanalyse mit N=76 die Konversion von Rickham zu VPS betrachtet. Im Median verblieb eine Rickham-Kapsel 53 Tage, bevor sie durch einen VPS ersetzt wurde.

Number of rows	76
# of blank lines	0
# rows with impossible data	0
# censored subjects	4
# deaths/events	72
Median survival	53

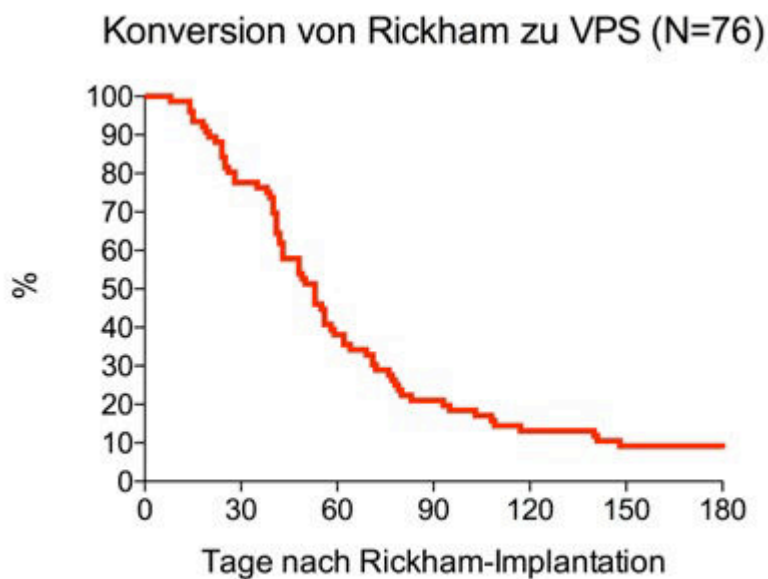
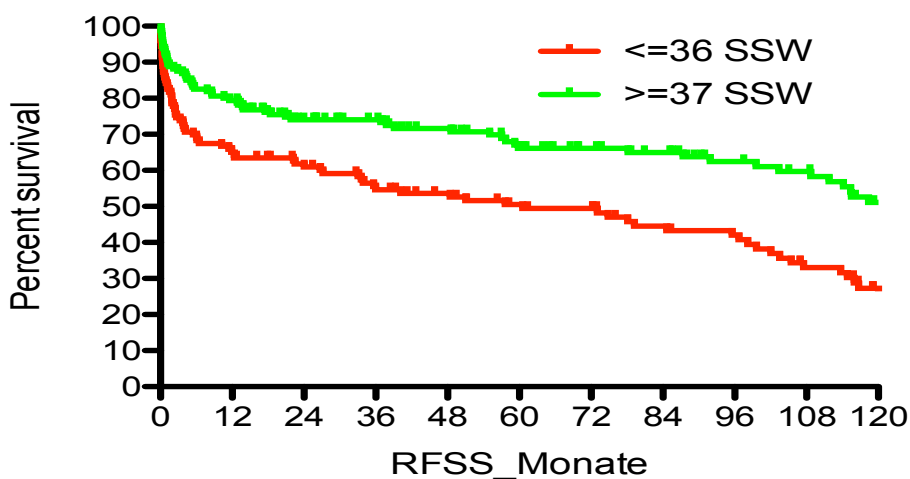


Abbildung 25: Konversion von Rickham-Kapsel (N=76) in einen permanenten VPS in Abhängigkeit von den Tagen nach VAD-Implantation

Für den Vergleich des Revisions-freien Shunt-Überlebens bei VPS-Implantation von früh beziehungsweise reifgeborenen Kindern wurde auf das gesamte Patientenkollektiv der Universitätsmedizin Göttingen zurückgegriffen, welches im elektronischen Shuntregister hinterlegt ist. Hierbei handelt es sich um das allgemeine Patientenkollektiv ohne Ausschlusskriterien. Es wurden die Kinder vor der 36. SSW mit den Kindern nach der 37. SSW verglichen. Insgesamt handelt es sich dabei um 286 Kinder, von denen 126 zu früh und 160 zu reif geboren sind. Bei dieser Analyse konnte ein signifikanter Unterschied (p -Wert $<0,05$) zwischen dem Revisions-freien Shunt-Überleben von Früh- und Reifgeborenen festgestellt werden. Zum einen wurde ein Log-rank (Mantel-Cox)-Test durchgeführt, der auf einen p -Wert von 0,0002 kam. Zum anderen wurde der Gehan-Breslow-Wilcoxon-Test angewendet, der einen p -Wert von 0,0004 aufweist. Der Median in der Gruppe der Frühgeborenen beträgt ungefähr 60,57; das entspricht einer mittleren Überlebenszeit des Shunts von knapp 61 Monaten (fünf Jahren). In der Gruppe der Reifgeborenen liegt der Median bei ungefähr 124,57, also einer mittleren Überlebenszeit von knapp 125 Monaten (10,4 Jahren).

	preterm_Patients	term_patients
Number of rows	286	286
# of blank lines	160	126
# rows with impossible data	0	0
# censored subjects	37	82
# deaths/events	89	78
Median survival	60.5667	124.567

Frühgeborene und reif geborene VPS-Kinder



Comparison of Survival Curves	
Log-rank (Mantel-Cox) Test	
Chi square	14.09
df	1
P value	0.0002
P value summary	***
Are the survival curves sig different?	Yes
Gehan-Breslow-Wilcoxon Test	
Chi square	12.44
df	1
P value	0.0004
P value summary	***
Are the survival curves sig different?	Yes
Median survival	
preterm_Patients	60.57
term_patients	124.6
Ratio	0.4862
95% CI of ratio	-0.2516 to 1.224
Hazard Ratio	
Ratio	1.818
95% CI of ratio	1.330 to 2.483

Abbildung 26: Revisions-freies Shunt-Überleben frühgeborener und reifgeborener VPS-Kinder

3.6 Die Referenzgruppe und Vergleich zum Patientenkollektiv

Aus Vergleichszwecken bezüglich des Revisions-freien Shunt-Überlebens und der kumulativen Shuntrevisionsraten wurde eine Referenzgruppe zu dem Patientenkollektiv aus 95 Frühgeborenen mit IVH-bedingtem PHHC mit den Einschlusskriterien ermittelt. Es ergab sich eine Referenzgruppe aus 153 VPS-versorgten Kindern zwischen 0-17 Jahren (Durchschnittsalter 3,6 Jahre) mit einem Hydrozephalus anderer Ätiologie, welche ihre neurochirurgische Versorgung in der Universitätsklinik Göttingen erhielten und ein Follow-up von mindestens zwölf Monaten aufwiesen (mediane Follow-up-Zeit: 8,6 Jahre). Hydrozephalus-Ätiologien bilden Aquäduktstenosen und andere ZNS-Malformationen (38%), Hirntumoren (16%), Spinae bifidae (14%), idiopathische Genesen (12%), posthämorrhagische Genesen ohne IVH (8%), post-infektiöse Genesen (8%) und Syndrom-assoziierte Genesen (4%).

Tabelle 3: Referenzgruppe: 153 Frühgeborene mit einem Hydrozephalus anderer Ätiologie mit VPS-Versorgung

**153 Kinder mit einem Hydrozephalus anderer Ätiologie mit VPS-Versorgung
(Referenzgruppe)**

	CNS-Malformation
	Hirntumor
	Spina bifida
Hydrozephalus-Ätiologie	idiopathisch
	Posthämorrhagisch (ohne IVH)
	Post-infektiös
	Syndrom-assoziiert
Geschlecht	männlich
	weiblich
Postnatales Alter bei initialer VPS-Implantation	≤1 Jahr
	>1 bis 6 Jahre
	>6 bis 12 Jahre
	>12 bis 17 Jahre

Das Revisions-freie Shunt-Überleben der Referenzgruppe (N=153) ergab eine mediane Überlebenszeit des VPS von 127 Monaten (10,6 Jahre).

Number of rows	153
# of blank lines	0
# rows with impossible data	16
# censored subjects	74
# deaths/events	63
Median survival	127

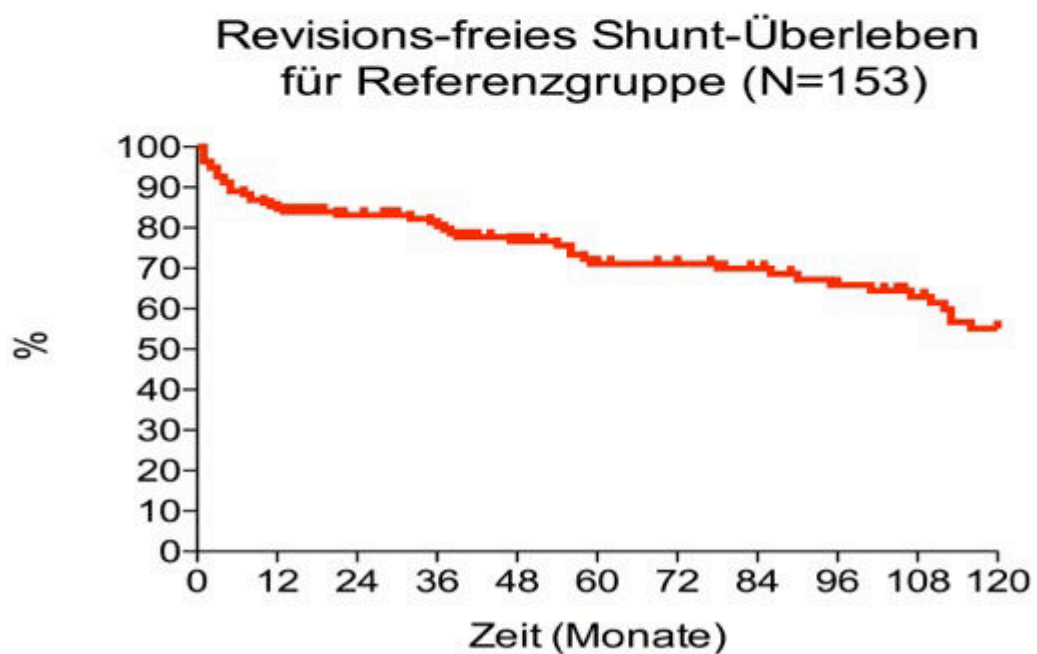


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Analyse des Revisions-freien Shunt-Überlebens (RFSS) der 153 VPS-versorgten Kinder mit einem Hydrozephalus anderer Ätiologie (Referenzgruppe)

Die Revisionsraten nach initialer VPS-Anlage wurden auch für die Referenzgruppe ermittelt. Während des ersten Jahres waren 76% der Patienten revisionsfrei und nach fünf Jahren mussten immer noch 67% der Patienten nicht revidiert werden. In der gesamten Follow-up-Zeit wurden 48% nicht revidiert, 30% erhielten eine Revision, 12% zwei Revisionen und 10% mehr als zwei Revisionen, mit einem Maximum von 10 Revisionen in einem Fall.

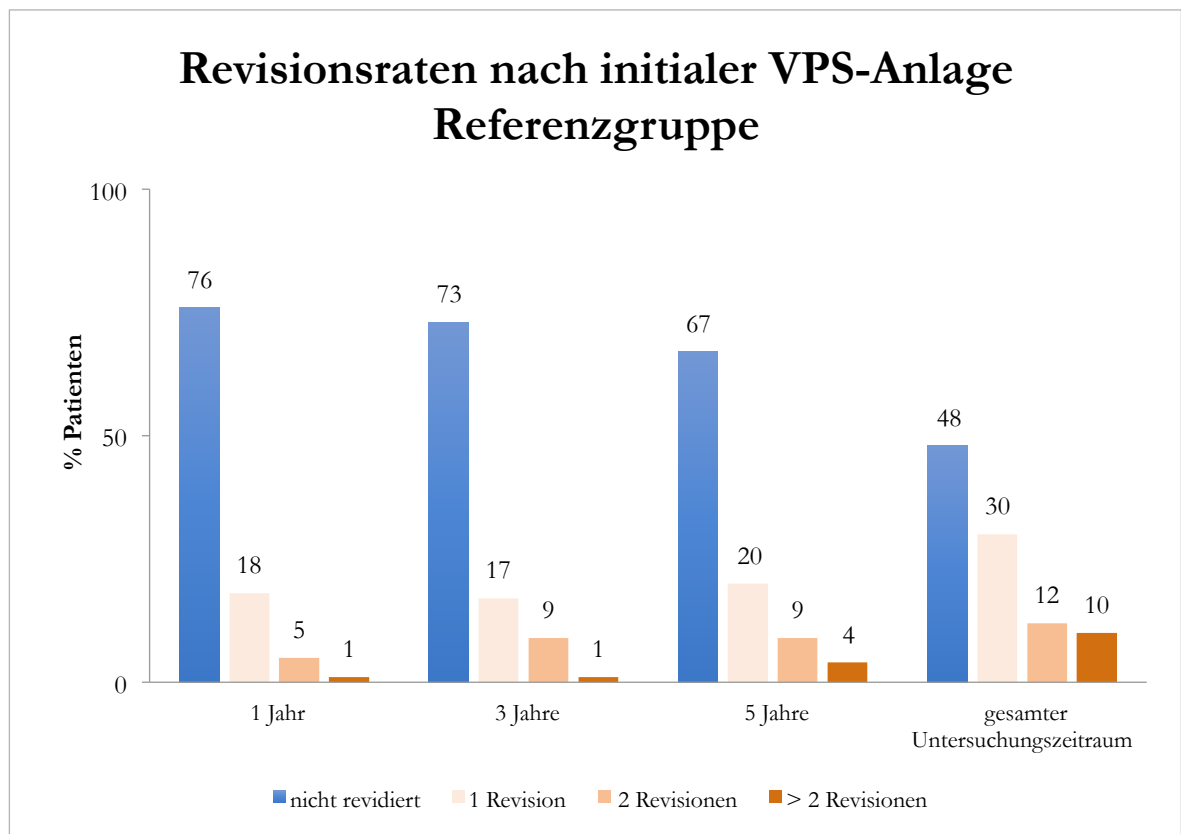


Abbildung 28: Prozentualer Anteil der nicht revidierten, einmalig revidierten und mehrfach revidierten VPS-Anlagen für ein definiertes zeitliches Intervall und den gesamten Untersuchungszeitraum der Referenzgruppe (N=153)

Zur Gegenüberstellung wurde der Mittelwert der kumulativen Revisionen des PHHC bei Frühgeburtlichkeit, vor und nach der 28. SSW, mit dem Hydrozephalus aller anderen Ätiologien aus der Referenzgruppe verglichen. Der Mittelwert der durchgeführten Revisionen eines PHHC bei Frühgeburtlichkeit beträgt vor der 28. SSW 2,1 und nach der 28. SSW 1,25. Die Referenzgruppe, Hydrozephalus anderer Ätiologie, wies im Vergleich dazu einen Mittelwert von einer Revision auf.

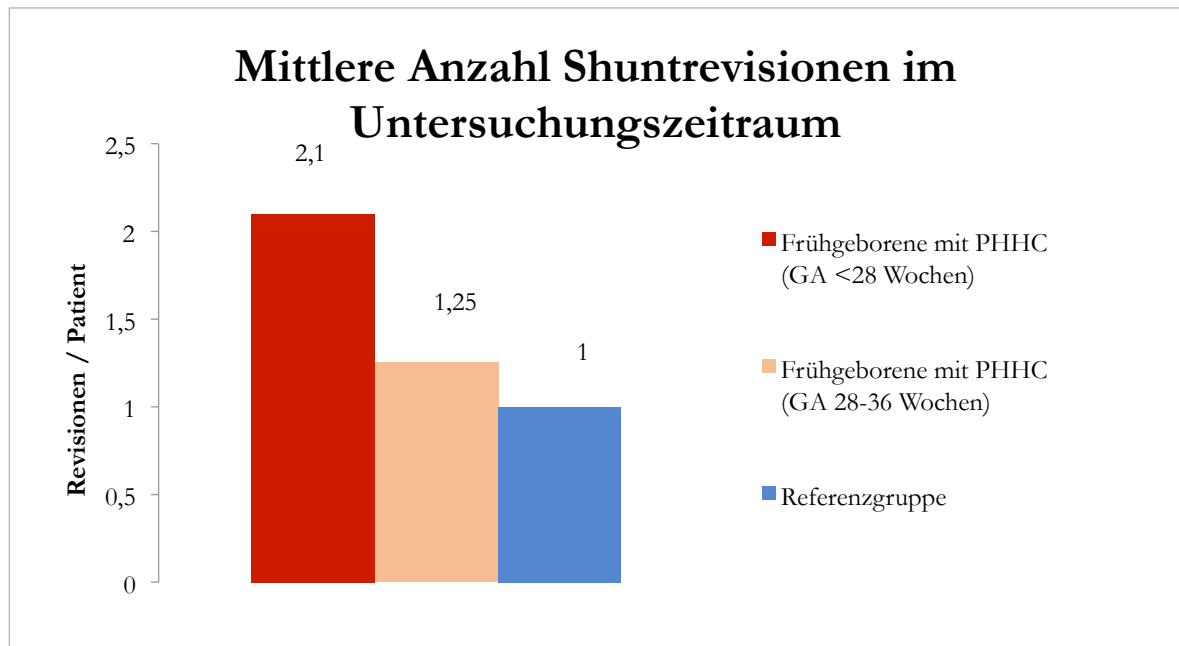


Abbildung 29: Vergleich der mittleren Anzahl an Shuntrevisionen des Patientenkollektivs (N=95) nach Gestationsalter bei Geburt und der Referenzgruppe (N=153)

Die mittlere Anzahl an Revisionen betrug im ersten Jahr 0,7 bei den Frühgeborenen mit PHHC und 0,6 in der Referenzgruppe. Nach drei Jahren stieg die Revisionsrate im Patientenkollektiv auf 1,2 und in der Referenzgruppe auf 0,7. Die mittlere Revisionsrate stieg nach fünf Jahren im Patientenkollektiv auf 1,4 und auf eins in der Referenzgruppe. Im gesamten Untersuchungszeitraum liegt der Mittelwert der Revisionsanzahl bei den Frühgeborenen mit PHHC bei 1,7, im Vergleich zu eins in der Referenzgruppe.

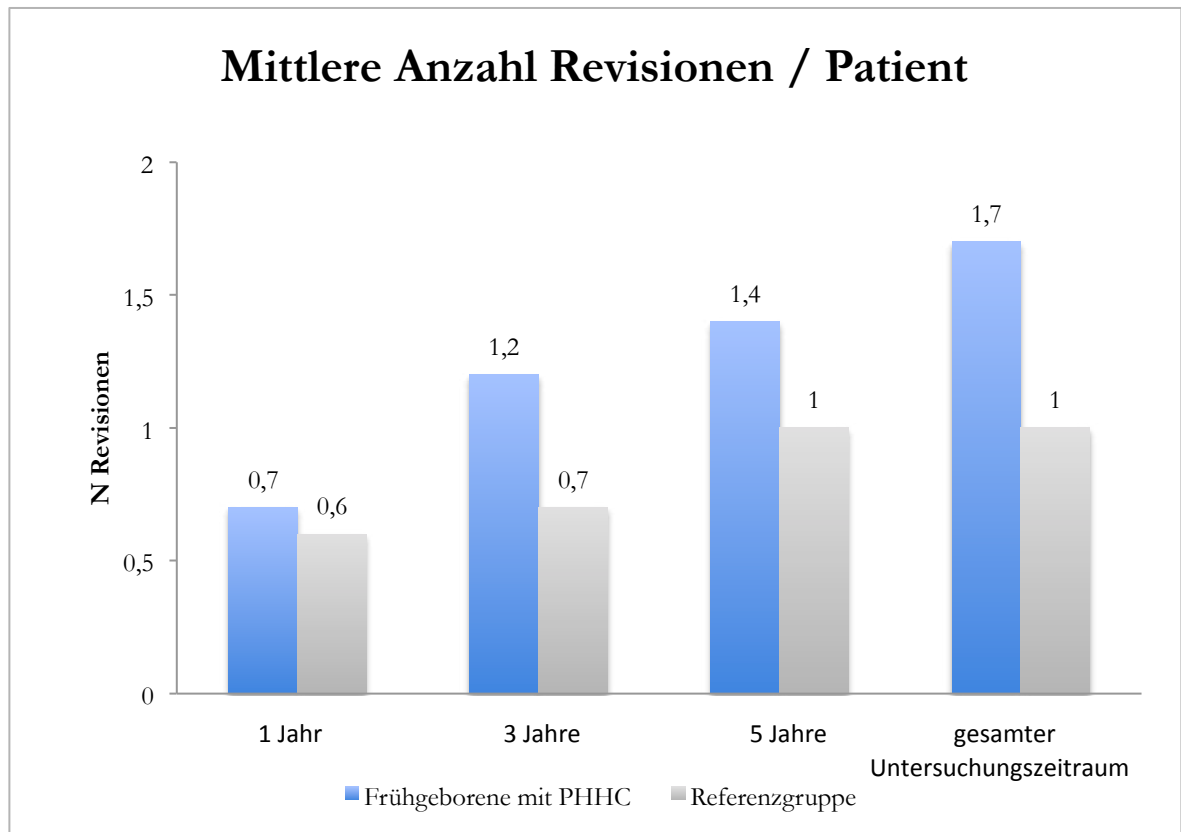


Abbildung 30: Vergleich der mittleren Anzahl an Shuntrevisionen für ein definiertes zeitliches Intervall und den gesamten Untersuchungszeitraum des Patientenkollektivs (N=95) und der Referenzgruppe (N=153)

Der prozentuale Anteil während des gesamten Follow-ups lag bei 76% bei Frühgeborenen mit PHHC, im Vergleich zu 52% bei der Referenzgruppe. Während der ersten 30 Tage mussten 15% der Frühchen mit PHHC eine Shuntrevision bekommen und 8% der Referenzgruppe. Nach sechs Monaten stieg der prozentuale Anteil auf 33% im Patientenkollektiv sowie auf 20% in der Referenzgruppe.

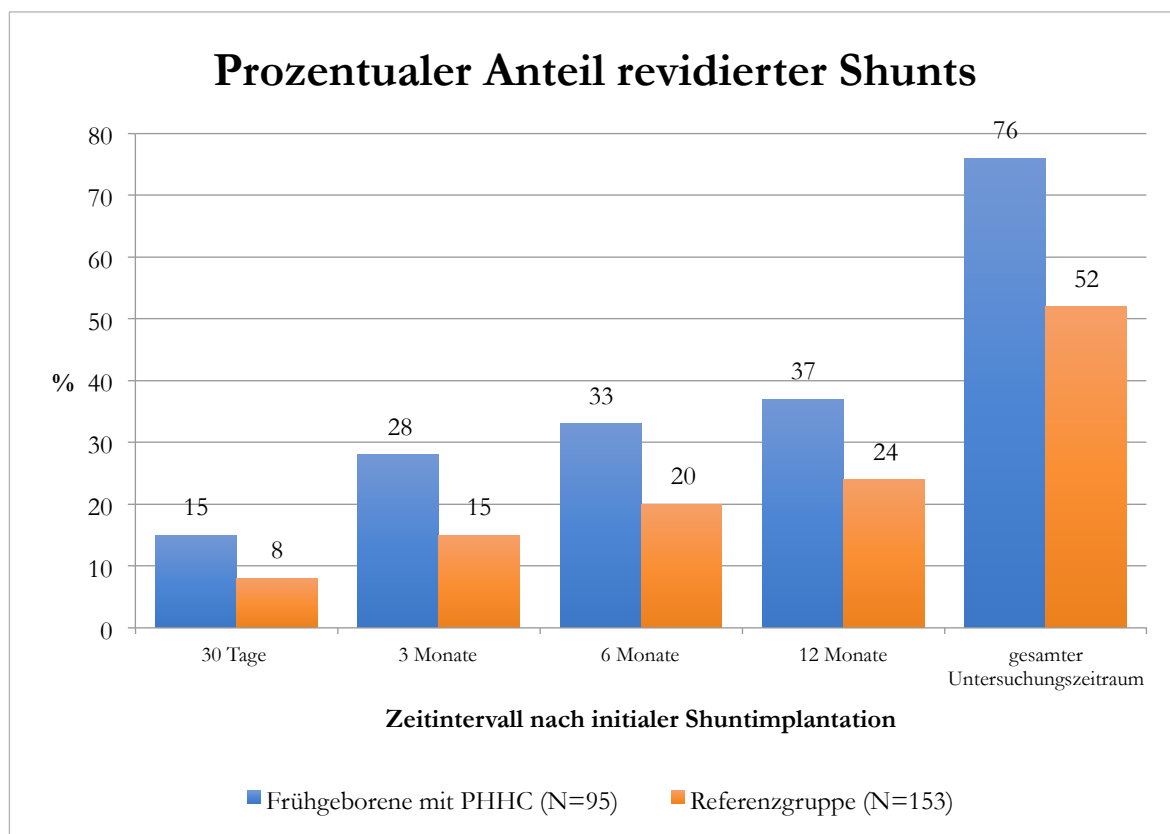


Abbildung 31: Vergleich des prozentualen Anteils an Shuntrevisionen für ein definiertes zeitliches Intervall und den gesamten Untersuchungszeitraum des Patientenkollektivs (N=95) und der Referenzgruppe (N=153)

Das Revision-freie Shunt-Überleben eines PHHC bei Frühgeburtlichkeit wurde mit dem Hydrozephalus anderer Ätiologien (Referenzgruppe) aus dem Shuntregister der Universitätsmedizin Göttingen verglichen. Dabei wurde ein signifikanter Unterschied zugunsten des Hydrozephalus anderer Ätiologien ermittelt. Der p-Wert im Log-rank (Mantel-Cox)-Test beträgt $<0,0007$ und die Hazard Ratio liegt bei 0,5171. Somit weist der PHHC bei Frühgeburtlichkeit ein signifikant geringeres Revisions-freies Shunt-Überleben auf mit einem Median von 94 (94 Monate; 7,8 Jahre), im Gegensatz zur Referenzgruppe mit einem Median von 127 (127 Monaten; 10,6 Jahren).

Comparison of Survival Curves		Referenzgruppe	PHHC
Log-rank (Mantel-Cox) Test		248	248
Chi square	11.51	95	153
df	1	16	14
P value	0.0007	# censored subjects	74
P value summary	***	# deaths/events	63
Are the survival curves sig different?	Yes		58
Gehan-Breslow-Wilcoxon Test			
Chi square	9.619	Median survival	127
df	1		94
P value	0.0019		
P value summary	**		
Are the survival curves sig different?	Yes		
Median survival			
Referenzgruppe	127.0		
PHHC	94.00		
Ratio	1.351		
95% CI of ratio	0.6511 to 2.051		
Hazard Ratio			
Ratio	0.5171		
95% CI of ratio	0.3533 to 0.7569		

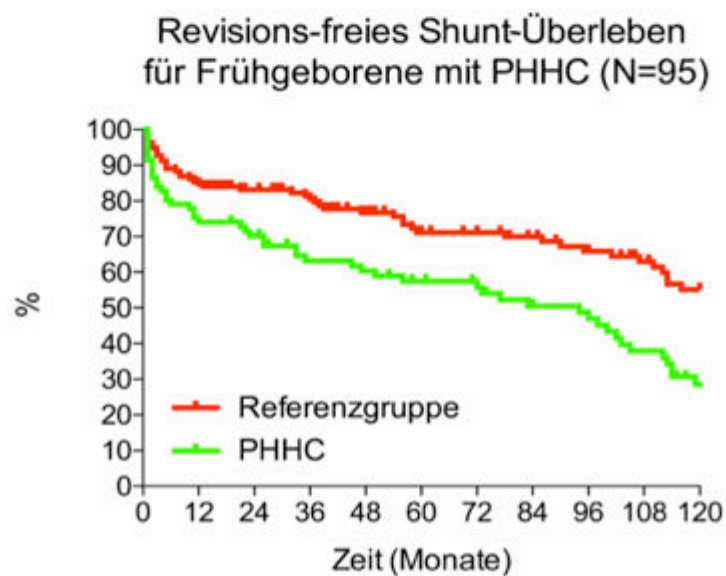


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Analyse mit Korrelation des Revisions-freien Shunt-Überlebens (RFSS) der Frühgeborenen mit IVH-bedingtem PHHC (N=95) und den Kindern mit Hydrozephalus anderer Ätiologie (N=153)

3.7 Outcome

Ob das primäre Krankheitsbild der Frühgeburt oder der Hydrozephalus Auswirkung auf das Outcome der Patienten haben, wurde anhand des Patientenkollektivs der Universitätsmedizin Göttingen analysiert. Von den 99 Kindern des Patientenkollektivs konnte bei 74 Kindern (75%) der aktuelle Status ermittelt werden. Davon wuchsen 46 Kinder (62%) in einem geschützten Umfeld und 28 Kinder (38%) ungeschützt auf. Die Kinder, die geschützt aufgewachsen sind, benötigen Hilfe von anderen Personen, um ihr tägliches Leben zu meistern.

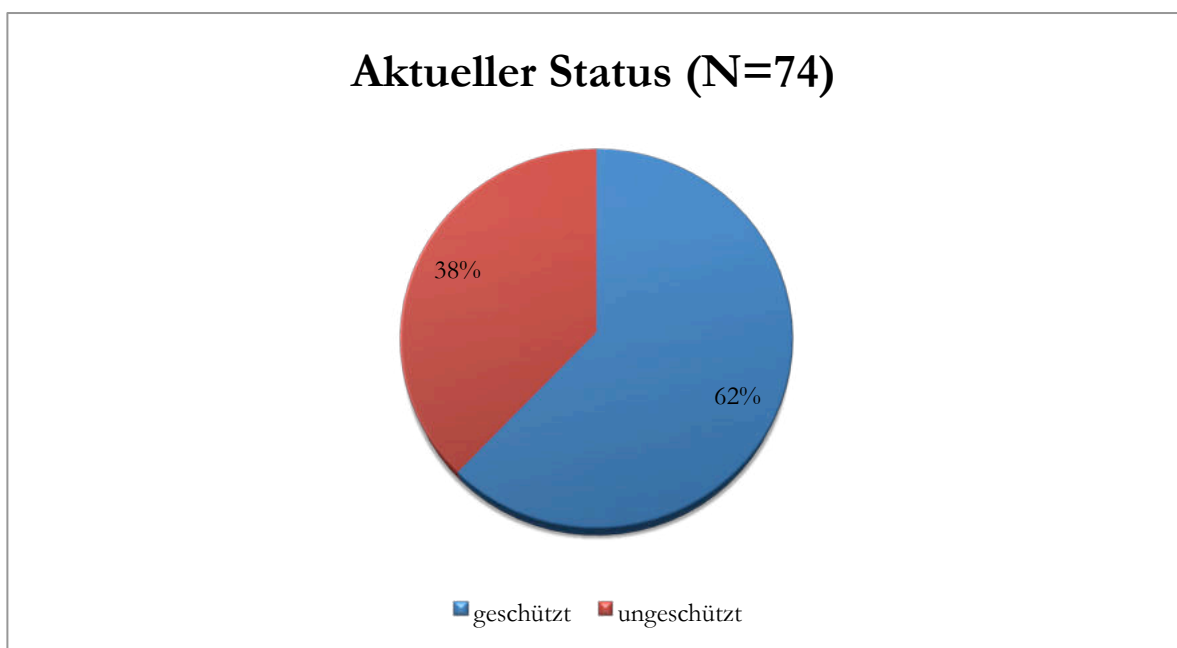


Abbildung 33: Aktueller Status (N=74)

Der aktuelle Status mit der Aufteilung in geschützte und ungeschützte Umgebung wurde zudem mit dem Grad der Blutung verglichen. Die Blutungen wurden in niedriggradige Blutungen (IVH I & II) und in höhergradige Blutungen (IVH III & PVHI) unterteilt. Die 28 Kinder aus einem ungeschützten Umfeld wiesen in elf Fällen (39,3%) eine niedriggradige Blutung und in 17 Fällen (60,7%) eine höhergradige Blutung auf. Von den 46 Kindern, die geschützt aufwachsen, haben zehn Kinder (21,7%) eine niedriggradige Blutung und 36 (78,3%) eine höhergradige Blutung.

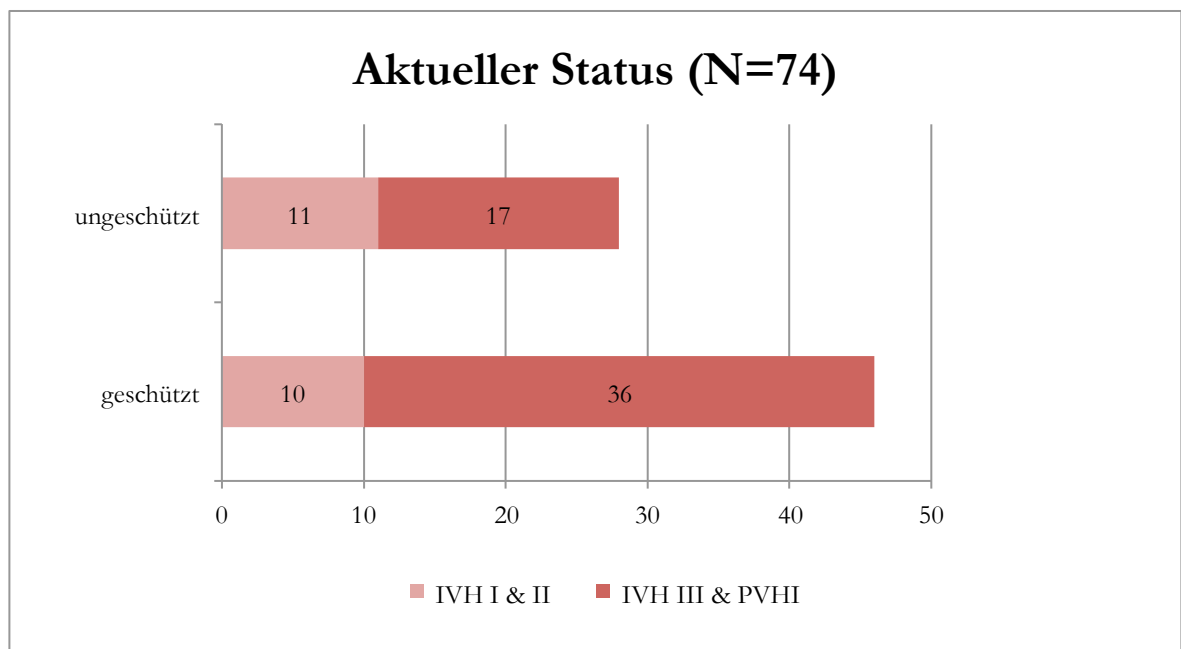


Abbildung 34: Aktueller Status nach IVH-Grad (N=74)

Zur detaillierteren Betrachtung des Outcomes wurde die aktuell besuchte Einrichtung herangezogen. Die Einrichtungen wurden aufgeteilt in den Regelkindergarten, Integrationskindergarten, Regelschule, Förderschule, Sondereinrichtung und häusliche Pflege. Von den 99 Kindern aus dem Patientenkollektiv konnte bei 65 Kindern (66%) eine aktuelle Einrichtung, welche momentan besucht wird, ermittelt werden. Die aktuelle Einrichtung wurde mit dem IVH-Grad in Verbindung gesetzt. Hierbei wurde erneut die Einteilung nach niedriggradigen Blutungen (IVH I & II) und höhergradigen Blutungen (IVH III & PVHI) vorgenommen. In einen regulären Kindergarten gingen zehn Kinder (15,4%), von denen vier Kinder (6,2%) eine niedriggradige und sechs Kinder (9,2%) eine höhergradige Blutung aufwiesen. Vier Kinder (6,2%) mit einer höhergradigen Blutung besuchten einen Integrationskindergarten. Insgesamt gingen 20 Kinder (30,8%) auf eine Regelschule, darunter litten sieben (10,8%) an einer niedriggradigen und 13 (20%) an einer höhergradigen Blutung. Die Förderschule wurde von 24 Kindern (36,9%) besucht, hierbei hatten vier Kinder (6,1%) eine niedriggradige Blutung und die Mehrzahl der Kinder (20; 30,8%) eine höhergradige Blutung. In einer Sondereinrichtung befanden sich fünf Kinder (7,7%), von denen zwei (3,1%) eine niedriggradige und drei (4,6%) eine höhergradige Blutung hatten. Eine häusliche Pflege wurde von zwei Kindern (3,1%), jeweils mit einer niedriggradigen und einer höhergradigen Blutung in Anspruch genommen.

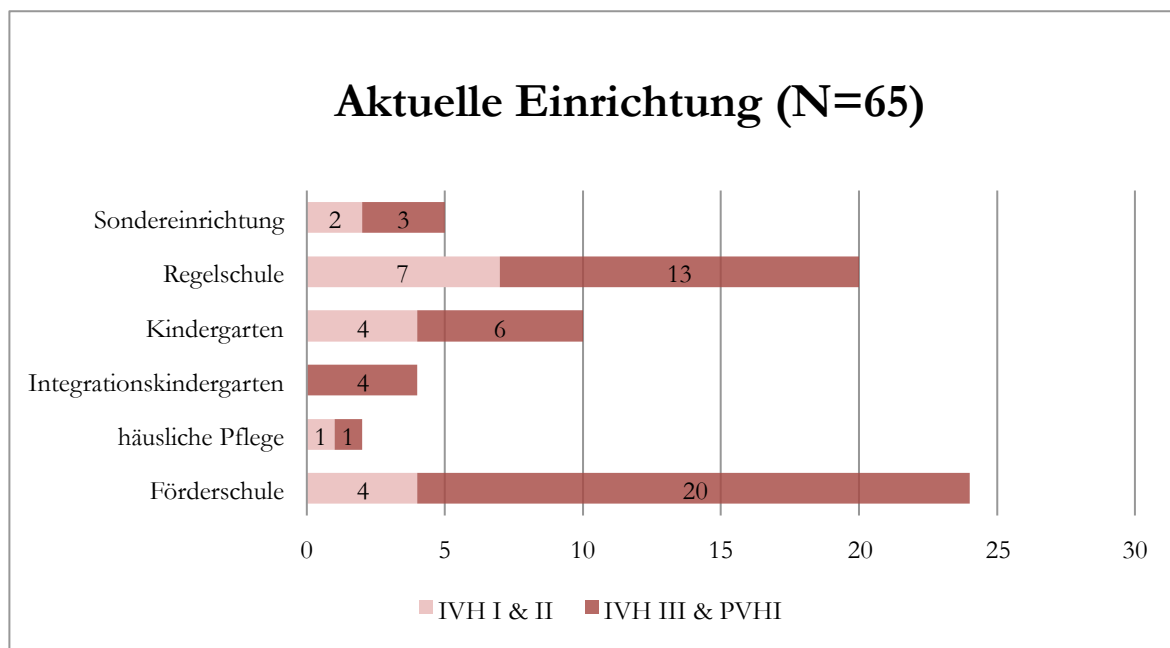


Abbildung 35: Aktuelle Einrichtung (N=65)

3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt wurden 99 Frühgeborene (65 Jungen und 34 Mädchen) mit posthämorrhagischem Hydrozephalus im Zeitraum von 1995 bis 2015 in der Universitätsmedizin Göttingen therapiert. Das Gestationsalter betrug im Median 28 Wochen (Min. 22 Wochen, Max. 36 Wochen) mit einem Geburtsgewicht im Median von 1058 g (Min. 535 g, Max. 3645 g). Von den Frühgeborenen wurden 49% der Kinder vor der 28. SSW, 36% vor der 32. SSW und 15% vor der 37. SSW geboren. 25% der Patienten wiesen eine IVH-Grad I-II, 37,5% eine IVH-Grad III und 37,5% eine PVHI auf.

Aus dem Patientenkollektiv wurden 77% der Kinder primär mit einer Rickham-Kapsel versorgt, von denen 4% keinen Shunt im weiteren Verlauf benötigten. Somit wurden 76% nach der Implantation eines VADs mittels VPS sekundär versorgt. Primär wurde bei 23% der Frühchen ein VPS implantiert. 64% der Frühgeborenen wurden innerhalb der ersten 30 Tage mittels einer Rickham-Kapsel versorgt. Die mittlere Anzahl an Shuntrevisionen bei primärer VAD-Versorgung beträgt 1,4 und bei primärer VPS-Implantation 2,2. Die Revisionen eines VADs fanden in 85% der Fälle geplant bei sekundärer VPS-Implantation statt und wurden nur bei 12% komplikationsbedingt vorgenommen. Anhand des Shuntregisters wurde die mittlere kumulative Revisionsrate ermittelt und betrug für einen PHHC bei Frühgeburtlichkeit 1,7, im Vergleich zu eins bei einem Hydrozephalus anderer Ätiologie. Der prozentuale Anteil an revidierten Shunts im gesamten Untersuchungszeitraum lag bei 76% im Patientenkollektiv und bei 52% in der Referenzgruppe.

Von 74 Kindern aus dem Patientenkollektiv konnte das Outcome anhand des aktuellen Status ermittelt werden. Dabei wuchsen 62% der Kinder in einem geschützten Umfeld und 38% in einer ungeschützten Umgebung auf. Hierbei kommt dem IVH-Grad eine besondere Bedeutung zu. Kinder, die in einer geschützten Umgebung aufwuchsen, litten zu 78,3% an einer höhergradigen Blutung (IVH III & PVHI). Generell besuchten 30,8% der Kinder eine Regelschule und 36,9% eine Förderschule. Eine höhergradige Blutung erlitten 65% der Kinder auf einer Regelschule und 83,3% der Kinder auf einer Förderschule.

4 Diskussion

Die ansteigende Überlebensrate von sehr kleinen Frühgeborenen wurde durch die fortwährende Entwicklung der Medizin ermöglicht. Die frühgeburtlich bedingten Komplikationen treten vielseitig in Erscheinung, wobei der Fokus der Dissertation auf dem Krankheitsbild des PHHC liegt. Ein hohes Anforderungsprofil stellt die angemessene Therapieentscheidung zur Behandlung des Krankheitsbildes in der pädiatrischen Neurochirurgie dar. Gesundheitliche Folgeprobleme dieser Erkrankung bei frühgeborenen Kindern bestehen ein Leben lang und werden von notwendigen Operationen mit darauffolgenden medizinischen Verlaufskontrollen begleitet. Viele Kinder, die mit einem Shunt versorgt werden, müssen sich mehreren Revisionen im Verlauf ihres Lebens unterziehen. Damit stellt die Erkrankung eine enorme Belastung für die Familien und ihre Frühgeborenen dar. Die Entscheidung für die optimale neurochirurgische Versorgung und das günstigste Zeitfenster der Operation bei Frühgeborenen mit IVH-bedingtem PHHC gestaltet sich immer noch als schwierig. Durch die Komplexität von direktem hämorrhagischen ZNS-Schaden und raumfordernder CSF-Akkumulation bei somatischer Unreife führt zu kontrovers diskutierenden Präferenzen in der Indikationsstellung und Art des chirurgischen Managements (Brouwer et al. 2012). Das Ziel dieser retrospektiven Arbeit war, die Auswirkung des primären Krankheitsbildes der Frühgeburt oder des Hydrozephalus im Hinblick auf das Outcome der Patienten und das chirurgische Management zu bestimmen. Um das chirurgische Ergebnis bezüglich des Shunts bei Frühgeborenen mit IVH-bedingtem PHHC evaluieren zu können, werden nicht nur die Zeit bis zum ersten Shuntversagen benötigt, sondern auch die behandlungsbedingten Komplikationen auf lange Sicht. Dafür wurde zum einen das Revisions-freie Shunt-Überleben betrachtet und zum anderen der durchschnittliche kumulative und prozentuale Anteil an Shuntrevisionen. In der vorliegenden Studie der Universitätsmedizin Göttingen wurde der Fokus auf die Therapie in der Frühphase der Erkrankung gelegt und das damit verbundene Outcome der Frühgeborenen beobachtet. Außerdem wurde unser Patientenkollektiv der Frühgeborenen mit IVH-bedingtem PHHC mit einer Referenzgruppe aus Kindern mit einem Hydrozephalus anderer Ätiologie mit VPS-Versorgung im identischen Untersuchungszeitraums und nahezu identischem Shunt-Follow-up-Intervall verglichen. Auf diese Weise konnte der Kontrast zur shuntbezogenen Morbidität in der gesamten Bevölkerung hergestellt werden. Als Diskussionsgrundlage wird die vorliegende Studie mit den Ergebnissen aus der Literatur verglichen.

4.1 Das Patientenkollektiv

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Studie wurden im Zeitraum von 1995 bis 2015 in der Universitätsmedizin Göttingen 99 Frühgeborene versorgt. Davon waren 65 männliche (66%) und 34 weibliche Patienten (34%), was eine deutliche Diskrepanz der Geschlechterverteilung im Göttinger Kollektiv zeigt. Dieses Erkenntnis kann durch das Niedersächsische Frühgeborenen-Nachuntersuchungsprojekt gestützt werden, wo binnen zwei Jahren nach der Geburt mehr Jungen als Mädchen Auffälligkeiten aufzeigten (Voss et al. 2010/11). Das Gestationsalter des Patientenkollektivs lag zwischen der 22. SSW und der 36. SSW mit einem Geburtsgewicht zwischen 535 g und 3645 g. Von den Frühgeborenen wurden 48 Kinder (49%) vor der 28. SSW, 36 (36%) vor der 32. SSW und 15 (15%) vor der 37. SSW geboren. Die mittlere Follow-up-Zeit beträgt ungefähr 9,6 Jahre (115,5 Monate) mit einer medianen Follow-up-Zeit von 9,9 Jahren (118,5 Monate). In der Studie wurden nur Kinder mit eingeschlossen, die eine Follow-up-Zeit von mindestens zwölf Monaten besaßen.

4.2 Intraventrikuläre Hämorrhagie

Die enorme Bedeutung des posthämorrhagischen Hydrozephalus infolge einer Matrixblutung bei Frühgeborenen spiegelt sich anhand unterschiedlicher Studien in der Vergleichsliteratur wider. Ein Artikel aus dem Journal of Neurosurgery Pediatrics von Robinson et al. aus dem Jahr 2012 beschäftigte sich mit dem Vergleich mehrerer Studien. Dabei lag die Inzidenz einer IVH bei Frühchen unter 1500 g zwischen 15-20%. Dieser Wert stagniert seit 20 Jahren und stellt somit eine Herausforderung an die moderne Medizin dar (Robinson 2012). Die prospektive Studie von Riva-Cambrin et al., die 2016 veröffentlicht wurde, beinhaltet 1036 Kinder, die an sechs Hydrozephalus Clinical Research Network-Zentren (HCRN) zwischen 2008 und 2011 behandelt wurden. Die häufigste Ursache eines Hydrozephalus nach IVH war die Frühgeburtlichkeit mit 22% (Riva-Cambrin et al. 2016).

Mittels der vorliegenden Göttinger Studie kann nicht auf eine allgemeine Inzidenz geschlossen werden, weil die Gesamtschau des Patientenkollektivs im Speziellen nur Frühgeborene mit einem PHHC einschließt. Die Ermittlung aus dem elektronischen Shuntregister der Universitätsmedizin Göttingen ergab, dass der größte Anteil aller pädiatrischen Hydrozephalen mit 43% der PHHC ist. Hierbei sind 80% durch eine perinatale IVH aufgrund der Frühgeburtlichkeit entstanden. Demzufolge wiesen vom Patientenkollektiv 25% eine IVH-Grad I-II, 37,5% eine IVH-Grad III und 37,5% eine PVHI auf. Im Gegensatz zu

unserer Datenauswertung wurde in der Studie von Vassilyadi et al. der Fokus auf die Gradeinteilung aller Kinder mit IVH gesetzt und nicht auf die selektive Darstellung der Kinder mit PHHC. Deshalb wies dieses Patientenkollektiv häufiger geringgradige Blutungen auf, obgleich unsere Studie vermehrt höhergradige Blutungen aufzeigte. In dieser Studie wurde das Outcome mit IVH bei zu früh geborenen Kindern zwischen 1989-2005 anhand von 284 Patienten untersucht, wovon 48% eine IVH-Grad I, 18% eine Grad II, 15% eine Grad III und 19% eine PVHI erlitten. Von diesen verstarben 20%, 22% entwickelten einen PHHC und 9% benötigten eine dauerhafte Shuntversorgung (Vassilyadi et al. 2009; Robinson 2012). In der Studie von Robinson et al. benötigten ungefähr 15% der Frühgeborenen mit IVH eine dauerhafte Liquorableitung mittels VPS. Das vorliegende Ergebnis zeigte eine Beobachtung zwischen 1997-2008 im Rainbow Babies and Children´s Hospital (Robinson 2012).

Die meisten PVHIs wurden in der vorliegenden Studie bei 22 Kindern mit einem Gestationsalter <28. SSW beobachtet. Auch zwischen der 28. SSW und der 31. SSW wiesen noch zwölf Frühgeborene eine PVHI auf. Bei den reiferen Frühgeborenen nahm die Zahl der PVHI extrem ab. Anhand unserer Studie konnte bei den Kindern mit früherem Gestationsalter eine Tendenz zu den höhergradigen Blutungen festgestellt werden. In der Studie von Stoll et al. wiesen von 9575 Frühgeborenen 16% eine IVH auf. Von den Kindern, die in der 22. SSW geboren wurden, entwickelten 30% eine PVHI. Das Risiko dafür sank um das 10-Fache für Frühgeborene >28. SSW. Dadurch konnte ebenso eine Korrelation zwischen dem früheren Gestationsalter und dem ansteigenden IVH-Grad abgeleitet werden (Stoll et al. 2010; Robinson 2012).

Zudem wird in der Literatur ein persistierender Ductus arteriosus mit einem erhöhten Risiko einer IVH, einer NEC und der Mortalität assoziiert (Hamrick und Hansmann 2010; Robinson 2012). In unserer Studie wurden die Risikofaktoren, wie beispielsweise ein persistierender Ductus arteriosus, NEC und maternale Infektionen aufgenommen, jedoch konnte keine eindeutige Korrelation zum IVH-Grad festgestellt werden.

4.3 Therapie mittels VAD oder VPS

Die frühen Therapiemaßnahmen der Frühgeborenen dienen der Weichenstellung ihrer zukünftigen Entwicklung. Von entscheidender Bedeutung ist die Zusammenarbeit der Neonatologen, Pädiater, Neurochirurgen und Neurologen. In der Vergleichsliteratur wird eine Vermeidung der permanenten Shuntimplantation oder zumindest eine Verzögerung der Implantation bis zum reiferen und schwereren Zeitpunkt der Kinder angestrebt. Die Erfahrungswerte zeigen, dass oftmals permanente Shuntversorgungen mit hohen Infektionsraten, Hautverletzungen und Okklusionen einhergehen. Die allgemeinen Literaturempfehlungen besagen, eine VPS-Implantation erst ab einem Körpergewicht von 2500 g vorzunehmen (Robinson 2012). Zuvor sollten die Kinder am besten mit einem temporären Shunt versorgt werden, um den Reifungsprozess der Kinder zu unterstützen. Dadurch hat ihr Immunsystem gerade in den ersten Monaten genügend Zeit zu reifen, um den möglichen Komplikationen eines VPS entgegenzuwirken. Vornehmlich muss postoperativ zum einen Wert auf die Wundheilungsstörung und zum anderen auf eventuell entstehendes Fieber gelegt werden. Die zuvor betrachteten Faktoren der zurückhaltenden Shuntversorgung von sehr unreifen Frühgeborenen werden durch unsere Survivalanalyse gestützt. Wird die primäre OP innerhalb der ersten drei Lebensmonate durchgeführt, ergibt sich ein Median von 96, was einer mittleren Überlebensrate des Shunts von ungefähr 96 Monaten (8 Jahren) entspricht. Findet die Implantation des Shunts nach den ersten drei Lebensmonaten statt, liegt der Medianwert bei 94, also einer mittleren Überlebensrate des Shunts von ungefähr 94 Monaten (7,8 Jahren). Hierbei ist keine deutliche Diskrepanz zwischen dem früheren und dem späteren Operationszeitpunkt im Hinblick auf die Langlebigkeit des Shunts zu sehen.

Außerdem zeigte eine weitere Survivalanalyse der Göttinger Studie, dass bei einer primären Therapie mittels VPS der Median 83 beträgt, also eine durchschnittliche Überlebensrate des Shunts von 83 Monaten (6,9 Jahren). Gegensätzlich liegt der Median bei primärer Implantation einer Rickham-Kapsel bei 94 (ungefähr 94 Monaten/7,8 Jahren). Diesbezüglich wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt; lediglich kann ein Hinweis auf eine etwas längere Revisionsfreiheit bei einem primär implantierten VAD gegenüber einem VPS gewertet werden. Infolgedessen wurde bei 85% der Patienten während einer Revision des VADs sekundär ein VPS implantiert. Demzufolge steht im Kernpunkt der Neurochirurgie sowohl die Wichtigkeit zum individuell geeigneten Implantationszeitpunkt als auch die temporäre oder permanente Shuntversorgung.

In der Studie der Universitätsmedizin Göttingen wurde initial 76 Patienten (77%) ein VAD und 23 (23%) ein VPS eingesetzt. Von den primär therapierten Kindern mit einer Rickham-Kapsel benötigten vier (4%) keine anschließende Shuntversorgung. Dementsprechend wurden 72 von 95 Frühgeborenen (76%) fortlaufend mit einem VPS versorgt. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der dominierende Anteil der Patientengruppe sekundär einen permanenten Shunt benötigte. In der Literatur sind differente Angaben zu der Versorgung mittels temporärer Shuntversorgung und anschließender permanenter Shuntimplantation zu finden. In der Publikation aus dem Jahr 2010 von Limbrick et al. benötigten 75% im Anschluss an eine VAD Therapie einen VPS (Limbrick et al. 2010; Mazzola et al. 2014). Von den 133 Patienten, die in der Hudgings-Studie überlebten, benötigten 88% eine permanente Shuntimplantation (Hudgins et al. 1999). Bei einem Patientenkollektiv von 50 Patienten wurde in der Studie von Christian et al. aus dem Jahr 2016 eine zehn prozentige sekundäre Shuntfreiheit nach vorheriger VAD-Versorgung konstatiert (Christian et al. 2016). Aufgrund der geringeren Patientenpopulation kann nur eine Parallele zu unserem Ergebnis gezogen werden, angesichts der Göttinger Studiengröße, die eine repräsentativere Aussage tätigt. Die zuvor erwähnten Literaturangaben fungieren subsidiär zur Versorgung unseres Patientenkollektivs.

Wie bereits zuvor erwähnt, wurden in der vorliegenden Göttinger Studie vor allem innerhalb der ersten sechs Monate nach Geburt VADs implantiert und zwischen dem sechsten und zwölften Monat wurden fast ausschließlich VPS gelegt. Innerhalb der ersten 30 Tage wurden 48 VADs und nur ein VPS eingesetzt. In den darauffolgenden drei Monaten wurden 21 VADs und drei VPS implantiert. Nach dem dritten Monat und zwischen dem sechsten Monat wurden bereits sieben VPS und nur noch fünf VADs gelegt. In dem letzten Intervall zwischen sechs und zwölf Monaten wurde nur noch ein VAD implantiert und zwölf VPS. Die statistische Auswertung zeigt, dass die Frühgeborenen kurz nach der Geburt fast ausschließlich mit einer temporären Rickham-Kapsel versorgt werden, welches allein an dem niedrigen Körpergewicht und der unzureichenden Wundheilung der Haut liegt. Wie in der Literatur beschrieben, wird hinsichtlich der Reife der Neugeborenen bis ungefähr 2500 g Körpergewicht abgewartet, um einen permanenten ventriculoperitonealen Shunt zu implantieren.

Die Operationszeiten zwischen einem VAD und einem VPS wurden zudem in unserer Göttinger Studie als ergänzende wichtige Aspekte verglichen. Dabei konnte, wie bereits angenommen, der Rickham-Kapsel im Vergleich zum VPS eine kürzere Operationszeit zugesprochen werden. Wird der Median der Operationszeiten zwischen den beiden Verfahren verglichen, so ergibt sich für den VAD eine Dauer von 22 Minuten zu 53 Minuten bei einem VPS. Somit liegt die Dauer einer Operation zur Implantation einer Rickham-Kapsel unter der Hälfte der Zeit einer permanenten Shuntversorgung. Die Zeitdifferenzen zwischen der Implantation einer Rickham-Kapsel und einem peritonealen Shunt sind deutlich erkennbar. Kürzere Operationszeiten führen zu einer geringeren Belastung der Frühgeborenen. In der Operationszeit wurde die Dauer der Ein- und Ausleitung der Narkose nicht mit integriert. Währenddessen befinden sich die Kinder nicht in ihrem vertrauten Umfeld, was wiederum zu einer zusätzlichen Belastung der Kinder führt. Die mediane Dauer der Saalzeit für einen VAD betrug 78 Minuten und für einen VPS 130 Minuten. Womöglich ist hier eine Korrelation zwischen der Anästhesie bei Frühgeborenen und der zeitlichen Narkosedauer zu erkennen. Seinerzeit schienen die genaueren Zeitangaben in der bisherigen Literatur zur Operationsdauer oder zu Saalzeiten keine Beachtung gefunden zu haben.

4.4 Revisionen

Die lebenslange Erkrankung des PHHC bei Frühgeburtlichkeit geht mit vielen Operationen einher, wobei die Shuntrevisionen einen großen Beitrag dazu leisten. In der untersuchten Patientengruppe konnte die Anzahl an benötigten Shuntrevisionen zum Gestationsalter als bedingender Faktor identifiziert werden. Dabei benötigten Frühgeborene vor der 28. SSW im Mittel 2,06 Revisionen. Vor der 32. SSW wurde eine Revision und vor der 37. SSW 1,3 Revisionen im Mittelwert durchgeführt. Somit konnte zwischen den Gruppen der Kinder mit einem Gestationsalter <32. SSW und <37. SSW keine Verbindung zwischen der Anzahl an Shuntrevisionen und dem Gestationsalter konstatiert werden. Trotzdem lässt sich die allgemeine Korrelation erkennen, dass Frühgeborene nach der 28. SSW mit einer mittleren Revisionsanzahl von 1,25 ungefähr halb so viele Revisionen brauchen wie vor der 28. SSW mit 2,1 Revisionen pro Patient. Gerade im Vergleich zur Referenzgruppe mit einer mittleren Anzahl von einer Revision im Untersuchungszeitraum wird deutlich, dass die IVH und ein Gestationsalter vor der 28. SSW eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für mehrere zukünftige VPS-Revisionen aufweisen. In der Survivalanalyse aus Göttingen ging eine verringerte Überlebensrate eines Shunts nach einer niedriggradigen Blutung (IVH I & II) im Gegensatz zu einer höhergradigen Blutung (IVH III & PVHI) hervor. Der Median bei niedriggradigen

Blutungen beträgt 73; das entspricht einer mittleren Überlebenszeit von ungefähr 73 Monaten (sechs Jahren). Bei höhergradigen Blutungen beträgt der Median 94 (ungefähr 94 Monate/7,8 Jahre). Folglich ist eine leichte Tendenz erkennbar, dass höhergradige Blutungen nicht so schnell zu Shuntrevisionen neigen. Das liegt eventuell am Residuum eines größeren Ventrikelvolumens als Folge der Parenchymverletzung.

Innerhalb eines dreijährigen Follow-ups wurden in der Studie von Willis 2009 mehr VPS als VADs revidiert (Willis et al. 2009). Zu einem kongruenten Resultat mit einer geringeren Revisionsrate für VADs im Vergleich zu VPS führte unsere vorliegende Studie. Die mittlere Anzahl an Shuntrevisionen nach ihrer Initialtherapie beträgt primär für die VADs 1,4 Revisionen und für den VPS 2,2 Revisionen. Die Vergleichsstudie von Paulsen et al., die 2015 veröffentlicht wurde, kam auf eine durchschnittliche Revisionsrate der VPS von 3,3 (Paulsen et al. 2015). In der Publikation von Stone aus dem Jahr 2013 konnte nur bei 15,5% der Patienten innerhalb von 20 Jahren eine Revisionsfreiheit erreicht werden. Es kam bei 31% der Kinder zu einer, bei 18,8% zu zwei, bei 7,8% zu drei, bei jeweils 9,4% zu vier oder fünf, bei 17% zu sechs bis neun und bei 4,7% zu mehr als zehn Revisionen. Generell wurden pro Patient ungefähr 2,66 Revisionen vorgenommen (Stone et al. 2013). Im Vergleich zur Literatur präsentierte die Göttinger Analyse eine geringere Revisionsrate für einen VPS. Aus Vergleichszwecken wurde die mittlere Anzahl der kumulativen Revisionen des PHHC bei Frühgeburtlichkeit dem Hydrozephalus aller anderen Ätiologien aus dem elektronischen Shuntregister der Universitätsmedizin Göttingen gegenübergestellt. Die Referenzgruppe aus den 153 Kindern mit einer VPS-Versorgung bei einem Hydrozephalus anderer Ätiologie wies in der gesamten Follow-up-Zeit mit einer Revision pro Patient eine deutlich geringere Shuntrevisionsrate auf, im Vergleich zum Patientenkollektiv mit 1,7. Das ergibt im gesamten Untersuchungszeitraum einen prozentualen Anteil an revidierten Shunts von 76% bei Frühgeborenen mit PHHC (N=95) im Gegensatz zu 52% in der Referenzgruppe (N=153). Das Revision-freie Shunt-Überleben wies einen signifikanten Unterschied ($p < 0,0007$ /HR 0,5171) zugunsten des Hydrozephalus anderer Ätiologien auf. Durch die Kombination aus Unreife und ZNS-Schädigungen ist der PHHC bei Frühgeburtlichkeit die am stärksten gefährdete Untergruppe der Hydrozephalus-Patienten im Hinblick auf frühe und wiederholte Shunt-Komplikationen.

In der vorliegenden Studie waren im ersten Jahr nach Shuntimplantation 65% der Patienten revisionsfrei und selbst nach fünf Jahren mussten 52% nicht revidiert werden. Resultierend ergibt sich innerhalb von einem Jahr eine Shuntrevisionsrate von 35%. Dementsprechend lag der Gesamtanteil an revisionsfreien Shunts während des gesamten Untersuchungszeitraumes bei 25%. Hierzu gibt es in der Literatur redundante Informationen. In einer Studie von Thomale et al. wurde bei 203 Kindern ein proGAV® implantiert. Die Überlebensrate des Shunts lag bei 72,4% nach zwölf Monaten (Thomale et al. 2013). Auch in der Studie von Paulsen et al. aus dem Jahr 2015 wurden innerhalb des ersten Jahres nach Shuntimplantation mehr als 30% ausgewechselt (Paulsen et al. 2015). Hier ist eine vergleichbare Austauschrate von 35% im ersten Jahr zu unserer Studienlage zu erkennen. Die retrospektive Studie mit 1015 Patienten von Reddy et al. aus dem Jahr 2014 kam zu dem Ergebnis, dass die Patienten <17 Jahren in 78,2% der Fälle innerhalb von 20 Jahren eine Shunterneuerung benötigten (Reddy et al. 2014). Anhand einer weiteren Auswertung mussten sich ungefähr 45% der Kinder innerhalb von neun Monaten einer Shuntrevision unterziehen (Sciubba et al. 2008; Robinson 2012). Dies entspricht in etwa auch den Ergebnissen von Christian et al., die 2016 publiziert wurden. Die Autoren berichteten von 45% Revisionen binnen sieben Jahren. Zusätzlich stellten sie fest, dass die Revisionsrate bei Grad III-Blutungen 50% und bei PVHIs nur 23% betrug (Christian et al. 2016). Zusammenfassend präsentierte unsere Studie vergleichbare Revisionsraten wie die Evaluation der Vergleichsliteratur. Zusätzlich zeigte die Survivalanalyse unserer Studie im Median 94 als mittlere Überlebenszeit des Shunts in unserer Studie. Der Medianwert entspricht in etwa 94 Monate (7,8 Jahre) Revisions-freies Shunt-Überleben. Vergleichbar mit unserer Referenzgruppe wurde eine mediane Shunt-Überlebenszeit von 127 (127 Monate/10,6 Jahre) während des gesamten Untersuchungszeitraums ermittelt. Dies verdeutlicht noch einmal, dass die Frühgeborenen mit IVH-bedingtem PHHC die gefährdetste und herausforderndste Patientenpopulation in der VPS-Versorgung darstellen.

In der Studie der Universitätsmedizin Göttingen wurden die Revisionen der VADs im Detail betrachtet. Im Patientenkollektiv wurden 76 Kinder (77%) primär mit einer Rickham-Kapsel versorgt. Anhand der bestehenden Studie wurden 72 VADs (85%) erst bei der geplanten VPS-Implantation revidiert. Schlussfolgernd wurden 12% der VADs infolge auftretender Komplikationen entfernt und 4% belassen. Die Studie von Hudgins et al. beschäftigte sich mit 149 Säuglingen, die mittels eines VADs therapiert wurden. Insgesamt schilderten die Autoren eine Komplikationsrate von 20% (Hudgins et al. 1999), welches sich verhältnismäßig höher als

in der Göttinger Studie mit 12% zeigte. Auch hier grenzt sich die Studie der Universitätsmedizin Göttingen von der Literatur mit geringeren komplikationsbedingten Revisionsraten ab.

Zur Klassifikation der Revisionen wurden in unserer Studie die Revisionsdiagnosen genauer betrachtet. Aus 70 Revisionen konnten zehn verschiedene Diagnosen ermittelt werden. Dabei spielen Infektionen, Hautperforationen, Zysten/Kompartimentierung, Wachstum/Migration, Ventildysfunktion, unklare Dysfunktion, Überdrainage, Okklusion, Diskonnektion und abdominelle Malabsorption eine entscheidende Rolle, wobei die Diagnosen in Früh- und Spät komplikationen (vor und nach dem zwölften Monat) eingruppiert wurden. Zu den beiden häufigsten Diagnosen gehören Wachstum/Migration und Okklusion. Insgesamt traten vor dem zwölften Monat acht Infektionen (11,4%) und zwei Hautperforationen (2,9%) auf. Die zuvor erwähnten Diagnosen werden meistens kurz nach der Implantation gestellt, welche kausal zu den Frühkomplikationen gehören.

In einer Studie von Bruinsma et al., die sich mit den Infektionsraten von ventriculoperitonealen und subkutanen Shunts zwischen 1990 und 1997 auseinandersetzte, wurden 70 Patienten untersucht. Deren Infektionsrate lag bei 30% nach Implantation eines VPS. Zusätzlich wurde auch die Infektionsrate bei Frühgeborenen und Reifgeborenen verglichen. Dabei wurde bei den Frühgeborenen eine Infektionsrate von 33,3% und bei Reifgeborenen von 25,8% ausgewertet. Daraus resultiert, dass Frühgeborene ein höheres Risiko für Shuntinfektionen aufweisen als Reifgeborene (Bruinsma et al. 2000). In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2011 wurde die Infektionsrate des Shunts bei Frühgeborenen mit 13,8% und bei Reifgeborenen mit 8,5% angegeben (Fulkerson et al. 2011; Robinson 2012). Eine Unterscheidung zwischen der Infektionsrate bei Früh- und Reifgeborenen kann mittels der Studie aus Göttingen aufgrund der Betrachtungsweise von zu früh geborenen Kindern nicht gestellt werden. Dennoch weist die Infektionsrate bei Frühgeborenen mit 11,4% ein fulminanteres Ergebnis als die bislang diskutierten Literaturangaben auf. In einer Studie von Thomale et al. aus dem Jahr 2012 wurde bei 203 Kindern ein proGAV® implantiert. Die Infektionsrate lag bei 8,3% und die Okklusionsrate bei 6,8% (Thomale et al. 2013). Jedoch wurde in dieser Publikation keine Unterteilung zwischen Früh- und Reifgeborenen aufgestellt, was wiederum die niedrigen Infektionsraten deckt.

In unserer vorliegenden Auswertung wurden nach dem zwölften Monat vier Fälle (5,7%) mit Überdrainage und fünf Fälle (7,1%) mit Diskonnektionen verzeichnet. Außerdem gab es jeweils zwei Fälle (2,9%) vor- und nach dem zwölften Monat mit Zysten/Kompartimentierung und unklaren Dysfunktionen. In sieben Fällen (10%) musste eine Revision vor dem zwölften Monat wegen Wachstum/Migration und in 15 Fällen (21,4%) nach dem zwölften Monat durchgeführt werden. Diese Revisionsdiagnose tritt häufig erst nach dem zwölften Monat auf. Sie ist monokausal durch das Wachstum der Kinder und die damit verbundene nicht ausreichende Peritonealkatheterlänge bedingt. Das Ergebnis aus der Studie von Paulsen et al. aus dem Jahr 2015 zeigte, dass 26,3% der Shuntrevisionen aufgrund von Wachstumsveränderungen der Patienten durchgeführt wurden, was mit unserer Analyse übereinstimmt (Paulsen et al. 2015).

Jeweils in einem Fall (1,4%) vor- und nach dem zwölften Monat wies die Göttinger Studie Ventildysfunktionen und abdominelle Malabsorption auf. Vor dem zwölften Monat kam es zu zehn (14,3%) und nach dem zwölften Monat zu sieben Okklusionen (10%), die angesichts der ermittelten Daten als zweithäufigste Revisionsursache gelten. Eine spezielle Klassifikation der Revisionsdiagnosen war in der Literatur nicht ersichtlich. Vielmehr beschränkten sich die Vergleichsstudien auf die Infektions- und Okklusionsraten. Doch gerade durch die fundierte Analyse der Folgekomplikationen und deren Zeitpunkt des Auftretens kann eine essentielle Verbesserung der Revisionsraten angestrebt werden.

In der durchgeführten Studie wurden die ausgetauschten Shuntbestandteile der 70 Revisionen vor beziehungsweise nach dem zwölften Monat eruiert. Bei 21 Patienten (30%) wurde der Shunt komplett revidiert mit zehn Revisionen vor und elf Revisionen nach dem zwölften Monat. In 23 Fällen (32,9%) wurde nur der Ventrikelkatheter getauscht und vier Patienten (5,7%) bekamen zusätzlich das Ventil ausgewechselt. Der alleinige Austausch des Ventils fand in zwei Fällen (2,9%) Anwendung. Bei elf Patienten (15,7%) wurde lediglich der Peritonealkatheter ausgetauscht. Neun Patienten (12,9%) bekamen gleichzeitig das Ventil revidiert. Diesbezüglich fand, bedingt durch das Wachstum der Kinder, die Mehrzahl der Revisionsoperationen nach zwölf Monaten statt. Stone et al. stellten im Jahr 2013 eine Studie auf, in der 64 Patienten im Durchschnitt 2,66 Revisionen bekamen, ferner wurden 27% durch proximale und 15% durch distale Katheterokklusionen hervorgerufen (Stone et al. 2013). Ähnliche Resultate berichteten Thomale et al. bei 111 Revisionen von 53 proximalen und 39 distalen Wechsel, zuzüglich 34 Ventilwechseln. Der alleinige Wechsel eines Ventils wurde nur

bei vier Patienten vorgenommen, analog zu unserer Studie bei zwei Patienten (Thomale et al. 2013). Im Bezug zur Göttinger Analyse wurde ebenfalls bei ungefähr 15,7% eine distale Revision und in der Mehrzahl bei 38,8% der Patienten ein proximaler Austausch vollzogen. Dementsprechend konnte unser Resultat durch die zuvor erwähnten Vergleichsstudien gestützt werden, welche ebenso vermehrt proximale Shuntrevisionen durchführten.

Die empfehlenswerte Unterteilung von Früh- und Reifgeborenen wird anhand der durchgeführten Survivalanalysen unserer Studie deutlich. Folglich lassen sich selbst innerhalb der Gruppierung des Gestationsalters bei Frühgeburtlichkeit Tendenzen erkennen. Der Medianwert des Shunts vor der 28. SSW liegt bei 73, was eine mittlere Überlebenszeit des Shunts von ungefähr 73 Monaten (sechs Jahren) ergibt. Bei Frühgeborenen nach der 28. SSW liegt der Median bei 102 (102 Monaten; 8,5 Jahren). Dieses Resultat kann als Hinweis gewertet werden, dass Frühgeborene vor der 28. SSW ein kürzeres Revisions-freies Shunt-Überleben haben als die reiferen Frühgeborenen. Daher wäre eine opportune Konsequenz für zukünftige Forschungsansätze, die Frühgeborenen nach ihrem Gestationsalter zu klassifizieren. Aufgrund der Tatsache, dass hierbei lediglich eine Tendenz zu erkennen war, wurde aus dem gesamten Patientenkollektiv des elektronischen Shuntregisters der Universität Göttingen mit insgesamt 286 Patienten ein Vergleich zwischen früh- und reifgeborenen Kindern erstellt. Die Survivalanalyse zeigte einen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,0002 im Log-rank (Mantel-Cox)-Test und einem p-Wert von 0,0004 im Gehan-Breslow-Wilcoxon-Test. Hierbei wiesen Frühgeborene ein Median Survival von 60,5667 und Reifgeborene einen Median von 124,567 auf. Folglich konnte eine essentielle Differenz dieser beiden Gruppen mit einer halbierten mittleren Shuntüberlebenszeit für Frühgeborene erkannt werden, was wiederum auf ein signifikant besseres Revisions-freies Shunt-Überleben von reifgeborenen Kindern schließen lässt.

4.5 Outcome

Das Outcome kann durch verschiedene Prognosefaktoren wie beispielsweise die intraventrikuläre Hämorrhagie, die allgemeine zerebrale Unreife, die periventrikuläre Leukomalazie, Anlagestörungen, zerebrale Wachstumsstörungen, mangelnde Förderung und ein psychisches Trauma beeinflusst werden. In der Studie der Universitätsmedizin Göttingen wurden die potentiellen Auswirkungen des primären Krankheitsbildes der Frühgeburt und des posthämorrhagischen Hydrozephalus anhand des Patientenkollektivs eruiert. Dabei lieferte zum einen der aktuelle Status der Kinder, das heißt, ob sie sich in einem geschützten oder

ungeschützten Umfeld befinden und zum anderen die spezielle Betrachtung der schulischen Laufbahn wichtige Informationen zu ihrem Outcome.

Aus dem Patientenkollektiv der Universitätsmedizin Göttingen mit 99 Kindern konnte bei 74 Kindern (75%) der aktuelle Status ermittelt werden. Es wuchsen 46 Kinder (62%) in einem geschützten Umfeld und nur 28 Kinder (38%) in einer ungeschützten Umgebung auf. In einer Studie von Paulsen et al. aus dem Jahr 2015 wurden 128 Patienten mit Hydrozephalus und Shuntversorgung über 40 Jahre begleitet. Hiervon lebten 56% der Patienten sozial unabhängig, 33% benötigten tägliche und 11% wöchentliche Pflege (Paulsen et al. 2015). Bei dieser Studie wurde jedoch keine Unterteilung in früh- und reifgeborene Kinder vorgenommen. Außerdem wurden alle Arten des Hydrozephalus betrachtet und es ist keine Spezialisierung auf den posthämorrhagischen Hydrozephalus erkennbar. Daher kann kein konkreter Bezug zu unserer Studie hergestellt werden, höchstens eine Tendenz. Zwischen 1987 und 1990 wurde das Outcome von 20 Frühgeborenen mit PHHC und anschließender Shuntversorgung von Brockmeyer et al. registriert. Jeweils 36% der Kinder wurden als normal entwickelt sowie leicht entwicklungsverzögert und 28% mit erheblichen Entwicklungsdefiziten eingestuft (Brockmeyer et al. 1989; Robinson 2012). Um einen Vergleich mit unserer Studie anzustreben, müssen wir die Literaturergebnisse von Brockmeyer et al. dem geschützten und ungeschützten Status zuweisen. Demgemäß werden wohl die normal entwickelten Kinder (36%) in einer ungeschützten Umgebung aufwachsen. Die anderen beiden Gruppierungen mit Defiziten in der Entwicklung (64%) werden vermutlich in einem geschützten Umfeld aufgezogen. Konkludent ist dieses mit den Ergebnissen unserer Studie gleichzusetzen, obwohl die Patientenpopulation der Vergleichsstudie deutlich geringer ausfiel. Unsere Auswertungen erzielen repräsentativere Outcome-Resultate der Kinder.

Der aktuelle Status mit der Aufteilung in geschütztes und ungeschütztes Umfeld wurde in unserer Göttinger Studie dem Grad der Blutung gegenübergestellt. Hierfür wurden die Blutungen in niedriggradige Blutungen (IVH I & II) und höhergradige Blutungen (IVH III & PVHI) unterteilt. Von den 28 Kindern aus einer ungeschützten Umgebung wiesen elf Kinder (39,3%) eine niedriggradige Blutung und 17 Kinder (60,7%) eine höhergradige Blutung auf. Die 46 geschützt aufgewachsen Kinder unterteilen sich in zehn Kinder (21,7%) mit einer niedriggradigen Blutung und 36 (78,3%) mit einer höhergradigen Blutung. Die Realität zeigt, dass vornehmlich höhergradige Blutungen mit einem geschützten Aufwachsen, welches mit fremder Hilfe einhergeht, assoziiert sind. Das Auftreten einer IVH III. Grades oder einer PVHI haben immense Auswirkungen auf das spätere Outcome der Frühgeborenen. Aufgrund

der fehlenden Betrachtung des aktuellen Status der beobachteten Kinder in der Literatur lässt sich kein unmittelbarer Vergleich zu unserer Studie herstellen. Der Fokus innerhalb der Vergleichsliteratur lag eher auf der Untersuchung der Begleiterkrankungen (beispielsweise Zerebralpareesen, Sehstörungen und epileptische Anfälle) hinsichtlich des Blutungsgrades. Aus den Studien geht hervor, dass Kinder mit höhergradigen Blutungen fragiler für Folgeerkrankungen sind als Frühgeborene mit niedriggradigen Blutungen. In der Annahme, dass vermehrte Begleitsymptome mit einem geschützten Aufwachsen der Kinder einhergehen, lassen sich die Endresultate der Literatur mit unserer Studie gleichsetzen. In der Publikation von Radic et al., die das Outcome von Frühgeborenen zwischen 1993 und 2010 untersuchte, wurde durch die IVH ein erhöhtes Risiko an Behinderungen, kognitiven Beeinträchtigungen, Zerebralpareesen, Hydrozephalus und dem Tod festgestellt. Das Risiko, an einer IVH-Grad I zu versterben, lag bei 7%, bei Grad II 18%, bei Grad III 26% und bei einer PVHI bei 47%. Daher stellen gerade die höhergradigen Blutungen eine enorme Gefahr für die Entwicklung der Frühgeborenen dar (Radic et al. 2015). In dem Niedersächsischen Frühgeborenen-Nachuntersuchungsprojekt zeigten zwei Jahre nach der Geburt die Kinder mit einer höhergradigen Hirnblutung mehr Auffälligkeiten (Voss et al. 2010/11). Unterstützend konnte in der Studie aus dem Jahr 2011 von Brouwer et al. das Risiko für eine Zerebralparese bei Frühgeborenen vor der 34. SSW mit 49% bei einer PVHI, im Vergleich zu 7% bei IVH-Grad III, festgestellt werden (Brouwer et al. 2008; Robinson 2012). Das Outcome von Frühgeborenen mit PVHI wurde 2009 in einer Studie von Maitre et al. anhand von 69 Frühgeborenen untersucht. Die Frühchen mit einseitiger PVHI und Shuntversorgung wiesen in 58% der Fälle eine Zerebralparese und in jeweils 37% eine Sehbehinderung oder epileptische Anfälle auf. Frühgeborene ohne Shuntversorgung neigten nur in 24% der Fälle zur Zerebralparese und 6% zu Sehbehinderungen. Epileptische Anfälle kamen bei Kindern ohne Shunt nicht vor (Maitre et al. 2009). Auch die Studie von Indredavik et al. aus dem Jahr 2010 untersuchte Erwachsene, die mit einem GG <1500 g zur Welt gekommen sind. Dabei stieg das Risiko für persistierende kognitive-, motorische- und Aufmerksamkeitsdefizite bei Frühgeborenen mit IVH (Indredavik et al. 2010; Robinson 2012). Die Kernaussage der Gegenüberstellung aller Studien äußert sich in einem prognostisch ungünstigen Outcome für Frühgeborene mit höhergradigen Blutungen.

Für die detailliertere Aufschlüsselung des Outcomes des Patientenkollektivs der Göttinger Universitätsmedizin wurde die aktuelle Einrichtung, in der sich die Kinder befinden, herangezogen. Dabei wurden die Einrichtungen in Integrationskindergarten, Förderschule, Regelkindergarten, Regelschule, Sondereinrichtung und häusliche Pflege unterteilt. Von den

99 Kindern aus dem Patientenkollektiv konnte bei 65 Kindern (66%) eine Zuordnung zur aktuellen Einrichtung vorgenommen werden. Zusätzlich wurde der IVH-Grad mit ihrem Werdegang verknüpft. Die IVH-Grade wurden, wie bereits oben erwähnt, in niedriggradige Blutungen (IVH I & II) und höhergradige Blutungen (IVH III & PVHI) eingeteilt. Diesbezüglich besuchten zehn Kinder (15,4%) einen normalen Kindergarten, von denen vier Kinder (6,2%) eine niedriggradige und sechs Kinder (9,2%) eine höhergradige Blutung aufwiesen. Vier Kinder (6,2%) mit einer höhergradigen Blutung besuchten einen Integrationskindergarten. Generell gingen 20 Kinder (30,8%) auf eine Regelschule, darunter hatten sieben (10,8%) eine niedriggradige und 13 (20%) eine höhergradige Blutung. Die Förderschule wurde von 24 Kinder (36,9%) besucht, vier (6,2%) von ihnen erlitten eine niedriggradige Blutung und die Mehrzahl der Kinder (20; 30,8%) eine höhergradige Blutung. Hierzu kann die Studie von Paulsen et al., die im Jahre 2015 erschienen ist, aus Vergleichszwecken herangezogen werden. Von den 128 Patienten besuchten 67% eine Regelschule und 20% eine Förderschule (Paulsen et al. 2015). Wie bereits erwähnt, fehlt bei dieser Studie die Unterteilung in Früh- und Reifgeborene und die unterschiedlichen Arten des HZ, deshalb kann kein konkreter Bezug zu unserer Auswertung hergestellt werden. Dennoch hat sich in unserem Patientenkollektiv im Hinblick auf die schulische Ausbildung gezeigt, dass ungefähr 50% der Kinder entweder eine Regel- oder Förderschule besuchen. Somit weisen Frühgeborene mit Hydrozephalus infolge einer Matrixblutung durch die geeigneten Behandlungskonzepte ein besseres Outcome auf. In der Göttinger Studie besuchten fünf Kinder (7,7%) eine Sondereinrichtung, von denen zwei (3,1%) eine niedriggradige und drei (4,6%) eine höhergradige Blutung hatten. Eine häusliche Pflege wurde von zwei Kindern (3,1%), jeweils mit einer niedrig- und einer höhergradigen Blutung in Anspruch genommen.

Die Studie von Radic et al., die das Outcome von Frühgeborenen zwischen 1993 und 2010 untersuchte, kam zu dem Ergebnis, dass niedriggradige Blutungen ein besseres Outcome aufweisen als höhergradige Blutungen (Radic et al. 2015). Entsprechend der zuvor erwähnten Vergleichsstudien verhalten sich unsere Erkenntnisse aus der Analyse subsidiär dazu. Jedoch wurde in der Literatur der schulische Werdegang der Kinder nicht im Detail evaluiert. Betrachtet man aus unserer Gesamtschau die 24 Kinder, die eine Förderschule besuchen, so weisen 20 von ihnen (83,3%) eine höhergradige Blutung auf. Außerdem leiden unter den geschützt aufgewachsenen Kindern 36 (75%) unter einer höhergradigen Blutung. Als Resümee spielt der IVH-Grad eine wichtige Rolle in dem Outcome frühgeborener Kinder und sollte rechtzeitig erkannt und therapiert werden. Mit Hilfe der Verwendung geeigneter

Behandlungskonzepte der pädiatrischen Neurochirurgie Göttingen konnte das Outcome für Frühgeborene mit PHHC in den letzten zwanzig Jahren deutlich verbessert werden.

4.6 Ausblick

Der posthämorrhagische Hydrozephalus stellt ein enormes Problem für Frühgeborene dar und geht mit lebenslanger Betreuung einher. Er stellt eine essenzielle Herausforderung an den Umgang mit Frühgeborenen dar und ist mit erheblicher Morbidität verbunden. Trotz der sinkenden Anzahlen an Frühgeborenen, die eine IVH entwickeln, wird ein erhöhtes Überleben von sehr kleinen und unreifen Säuglingen verzeichnet (Mansour et al. 2017). Dementsprechend bleibt der PHHC ein komplexes Unterfangen, welches anhaltend eine noch schwer lösbare Problematik der Neurochirurgie aufzeigt (Shooman et al. 2009; Whitelaw und Aquilina 2012).

Es stellt sich die Frage, welche Faktoren einen prognostisch günstigen Einfluss auf das Outcome der Frühgeborenen haben. Dafür ist zum einen die Zusammenarbeit der unterschiedlichen Fachdisziplinen, wie beispielsweise der Neonatologie, der Pädiatrie, der Neurologie und der Neurochirurgie, unerlässlich. Zum anderen profitieren die Frühgeborenen von einer großen Erfahrung des Operationsteams. Dies bestätigt die Notwendigkeit und Forderung nach spezialisierten kinderneurochirurgisch etablierten Behandlungsteams, um der Spezifität der Erkrankung gerecht zu werden. Die Bewertung der Therapieresultate für die weitere Versorgung und die Entwicklung neuer Forschungsansätze stellt eine unabdingbare Voraussetzung für die Weiterentwicklung der Medizin dar. Durch die Verwendung des elektronischen Shuntregisters über alle Fachdisziplinen hinaus könnten einerseits eine Vielzahl an Daten registriert werden, welche für neue Forschungszwecke herangezogen werden könnte. Wie auch bei anderen Krankheitsbildern stellt sich auch in diesem Fall zunehmend heraus, dass sorgfältig geführte Datenregister bzw. Shuntregister in der Lage sind, die Evidenz in der Behandlung zu schaffen, um zukünftige Entwicklungen und neue Einsichten in die Pathophysiologie zu ermöglichen. Durch dieses Register kann das Wissen über das Outcome der Frühgeborenen erweitert werden, um prognostische Faktoren zu beeinflussen. Außerdem kann eine multizentrische und interdisziplinäre Kooperation die bereits akzeptierten Fortschritte in der perinatalen Intensivmedizin verstärken (Alan et al. 2012) und somit die Shunt bedingte Morbidität fördern oder sogar im besten Fall die progrediente Entwicklung eines PHHC nach IVH bei Frühchen verhindern. Derzeit wird weiterhin die neuroendoskopische Lavagebehandlung der Frühgeborenen mit IVH-bedingtem PHHC

verfolgt, und die momentan durchgeführten Studien können als eine vielversprechende Perspektive für die Zukunft interpretiert werden (Schulz et al. 2014).

Das Outcome der Kinder aus dem Patientenkollektiv konnte nicht vollständig ermittelt werden. Das liegt zum einen an der Follow-up-Zeit von zwölf Monaten, sodass bei manchen Kindern noch keine definitive Entwicklung erkennbar ist und zum anderen an fehlenden Daten der unterschiedlichen Disziplinen und des teilweise retrospektiven und nur partiell prospektiven Charakters der Erhebung. Das ist auch durch die unterschiedliche Qualität im Follow-up der beteiligten Disziplinen bedingt.

Aus dem Patientenkollektiv wurden 77% der Kinder primär mit einer Rickham-Kapsel versorgt, von denen 4% sekundär keinen Shunt mehr benötigten. Von 74 Kindern aus dem Patientenkollektiv wuchsen 62% in einem geschützten Umfeld und 38% in einer ungeschützten Umgebung auf. Hierbei spielt besonders der IVH-Grad eine enorme Rolle. In unserer Studie wiesen 78,3% der Kinder, die in einer geschützten Umgebung aufgewachsen sind, eine höhergradige Blutung (IVH III & PVHI) auf. Insgesamt besuchten mit 36,9% etwas mehr Kinder eine Förderschule. Eine Regelschul Ausbildung wurde von 30,8% der Frühgeborenen wahrgenommen. Eine höhergradige Blutung wiesen 65% der Kinder auf einer Regelschule und 83,3% der Kinder auf einer Förderschule auf. Auch hierbei ist eine Auswirkung des IVH-Grades ersichtlich. Demzufolge haben sich die Aussichten für Frühgeborene in den letzten Jahrzehnten verbessert: Durch das bestehende Behandlungsmanagement der Göttinger Neurochirurgie besuchten ungefähr gleich viele Kinder mit PHHC eine Regel- oder Förderschule. Gerade die pränatale und neonatale Betreuung spielt eine enorme Bedeutung im Outcome der Frühchen. Deshalb sollte die Geburt eines frühgeborenen Kindes und die weitere Betreuung der Familien in einem Perinatalzentrum durchgeführt werden. Obgleich der Fortschritte in der Neonatologie entwickeln immer noch einige Frühgeborene einen posthämorrhagischen Hydrozephalus. Dementsprechend benötigen sie weitere neurochirurgische Behandlungen. Aufgrund des lebenslang vorhandenen Krankheitsbildes, welches mit vielen Arztbesuchen und Operationen einhergeht, steht das optimale Management der Erkrankung im Focus. Deshalb sollten sich zukünftige Studien besonders auf die Untergruppe der pädiatrischen Patienten mit Hydrozephalus konzentrieren und eine Korrelation der operativen Ergebnisse zu den neuronalen Entwicklungen und der Lebensqualität der Patienten herstellen. Daher werden auch weiterhin multizentrische prospektive Studien aus der Neurochirurgie benötigt, um ein

optimales Outcome der Frühgeborenen zu sichern. Hierbei spielt das elektronische Shuntregister mit allen Patienteninformationen der Universität Göttingen zukünftig eine entscheidende Rolle und sollte weiter fortgeführt werden.

5 Zusammenfassung

Deutschland weist innerhalb Europas eine vergleichsweise hohe Zahl an Frühgeburten auf (Abbott 2015). Mittlerweile überleben mehr als 90% der Frühgeborenen auf Neugeborenen-Intensivstationen (Abbott 2015). Die Frühgeburt kann mit einigen Komplikationen einhergehen. Dazu zählt bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g, in ungefähr 15-20% die IVH (Robinson 2012). Das Outcome von Frühgeborenen mit PHHC ist an unterschiedliche Faktoren geknüpft. Zu diesen gehört zum einen die allgemeine zerebrale Unreife, die IVH, die periventrikuläre Leukomalazie und Anlagestörungen, zum anderen die mangelnde Förderung durch das soziale Umfeld, die Deprivation und das psychische Trauma. Der PHHC als eine lebenslängliche Erkrankung steht im Focus der (pädiatrischen) Neurochirurgie mit vermehrten medizinischen Kontrolluntersuchungen. Sie führt oftmals zu Folgeschäden mit mangelnder kognitiver und motorischer Entwicklung. Dementsprechend muss ein besonderes Augenmerk auf die Frühphase der Hydrozephalus-Therapie gelegt werden, was wegweisend für das Outcome der Kinder ist. Um die Frage zu beantworten, ob das primäre Krankheitsbild der Frühgeburt oder der PHHC Auswirkungen auf das Outcome der Kinder haben, wurden die Therapieergebnisse aus der eigenen Klinik verwendet.

Die vorliegende Dissertation stellt die Therapieergebnisse und das Outcome von Frühgeborenen mit PHHC aus der Kinderneurochirurgie der Universitätsmedizin Göttingen im Zeitraum von 1995 bis 2015 dar. Das Patientenkollektiv wurde anhand der Einschlusskriterien, zu denen die perinatale Hämorrhagie, Erst-OP innerhalb des ersten Lebensjahres in der Universitätsmedizin Göttingen und ein Follow-up über zwölf Monate gehört, festgelegt. Dabei handelt es sich um 99 Patienten (65 Jungen und 34 Mädchen) mit deutlich geschlechtlicher Diskrepanz. Für die Auswertung wurden alle ermittelten Daten aus den Patientenakten in ein elektronisches prospektives Shuntregister eingetragen, um somit schneller zukünftige Informationen und neue Forschungsansätze gewinnen zu können. Im Patientenkollektiv betrug das Gestationsalter im Median 28 Wochen (Min. 22 Wochen, Max. 36 Wochen) mit einem Geburtsgewicht im Median von 1058 g (Min. 535 g, Max. 3645 g). Von den Patienten wurden 49% vor der 28. SSW, 36% vor der 32. SSW und 15% vor der 37. SSW geboren. 25% der Frühgeborenen wiesen eine IVH-Grad I-II, 37,5% eine IVH-Grad III und 37,5% eine PVHI auf. Primär wurden 77% der Kinder mittels Rickham-Kapsel versorgt, hierbei benötigten 4% im weiteren Verlauf keinen permanenten Shunt. Demzufolge wurden

72 Kinder von 95 Frühgeborenen mit PHHC (76%) nach der Implantation eines VADs mittels VPS sekundär weiter therapiert. 23% der Frühchen wurde primär ein VPS implantiert. Innerhalb der ersten 30 Tage bekamen 64% der Frühgeborenen eine Rickham-Kapsel. Die mittlere Anzahl an Shuntrevisionen bei primärer VAD-Versorgung beträgt 1,4 und bei primärer VPS-Implantation 2,2. Die Revision eines VADs fand in 85% der Fälle geplant bei sekundärer VPS-Implantation statt und wurde nur bei 12% durch Komplikationen vorgenommen. Die vorübergehende Therapie mittels VAD stellt eine rationale und sichere Behandlungsoption für frühgeborene Kinder mit PHHC dar. Die häufigste Revisionsdiagnose des VPS stellte das Wachstum oder die Migration mit 31,4% dar, gefolgt von 24,3% Okklusionen und 11,4% Infektionen. Im Vergleich zur Literatur verzeichnet unsere Studie ein positives Resultat mit geringeren Revisionsraten des VPS und des VADs. Die Survivalanalysen zum Revisions-freien Shunt-Überleben liefern mittels der Kaplan-Meier-Kurve keine signifikanten Ergebnisse aufgrund der Größe des Patientenkollektivs. Allerdings sind Tendenzen im Hinblick auf das Revisions-freie Shunt-Überleben ersichtlich. Der Medianwert der mittleren Shunt Überlebensrate liegt vor der 28. SSW bei 73, im Gegensatz zum Medianwert von 102 nach der 28. SSW. Die Faktoren IVH und ein Gestationsalter vor der 28. SSW. bedingen die Wahrscheinlichkeit für vermehrt auftretende VPS-Revisionsoperationen. Das Shuntsurvival hat tendenziell eine bessere Prognose bei höherem Gestationsalter. Dieses ist mit Hilfe einer Survivalanalyse außerhalb des Patientenkollektivs anhand des elektronischen Shuntregisters der Universitätsmedizin Göttingen mit 286 Patienten erkennbar. Hierbei gibt es einen signifikanten Unterschied des Revisions-freien Shunt-Überlebens zwischen früh- und reifgeborenen Kindern zum Vorteil der Reifgeborenen. Außerdem ist, bezüglich der kumulativen Shuntrevisionen pro Patient und des Prozentsatzes an Patienten, die langfristig mehrere Shuntrevisionsoperationen erhielten, eine Signifikanz zugunsten des Hydrozephalus anderer Ätiologien im Vergleich zum PHHC bei Frühgeburtlichkeit ersichtlich. Schlussfolgernd gilt diese Gruppe als am stärksten gefährdet hinsichtlich der Kombination aus Unreife und ZNS-Schädigungen. Ebenfalls führt eine vorübergehende VAD-Implantation zu einem besseren Revisions-freien Shunt-Überleben als die sofortige permanente Shuntversorgung. Aufgrund der zu kleinen Patientengruppe mit 23 Kindern, die primär einen VPS erhielten, ließ sich hierbei keine Signifikanz, lediglich eine Tendenz feststellen. Eine entsprechende Erklärung für die kleine Patientengruppe der primär shuntversorgten Kinder findet sich in der Mehrheit des Patientenkollektivs mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g, welche zuerst mittels VAD versorgt wurden.

Das Outcome konnte anhand von 74 Kindern aus dem Patientenkollektiv durch den aktuellen Status ermittelt werden. Es wuchsen 62% der Frühgeborenen in einem geschützten und 38%

in einem ungeschützten Umfeld auf. Hierbei konnte dem höheren Blutungsgrad eine immense Bedeutung zugesprochen werden. Die Frühgeborenen, die in einer geschützten Umgebung aufwuchsen, wiesen zu 78,3% eine höhergradige Blutung (IVH III & PVHI) auf. Allgemein betrachtet besuchten 30,8% der Kinder eine Regelschule und 36,9% eine Förderschule. Davon verzeichneten eine höhergradige Blutung 65% der regelschulpflichtigen und 83,3% der förderschulpflichtigen Kinder. Demzufolge steht der Blutungsgrad mit seiner Korrelation zum Outcome der Frühgeborenen im Focus der therapeutischen Vorgehensweise der Neurochirurgie. Die frühzeitige Diagnostik und die einleitenden Therapiemaßnahmen des PHHC sind im Hinblick auf das Outcome der Frühgeborenen von essentieller Bedeutung. Die geeigneten Behandlungskonzepte der pädiatrischen Neurochirurgie der Universitätsmedizin Göttingen führten in den vergangenen 20 Jahren zu einem verbesserten Outcome bei Frühgeborenen mit PHHC. Ersichtlich ist dies aktuell anhand der Kinder, die eine schulische Laufbahn verfolgen, von denen ungefähr die Hälfte auf eine Regel- oder eine Förderschule geht.

Zusammenfassend betrachtet wurde durch die Erstellung des elektronischen Shuntregisters der Universitätsmedizin Göttingen eine Möglichkeit geschaffen, eine objektivierbare Aussage über die therapeutische Versorgung und das Outcome der Kinder treffen zu können.

6 Anhang

Datenschutzrichtlinien der Universitätsmedizin Göttingen bezüglich des Shuntregisters

**Verfahrensbeschreibung gem. § 8 des Nds. Datenschutzgesetzes (NDSG)
(Krankenversorgung: §4e, Bundesdatenschutzgesetz (BDSG))**

Einzelbeschreibung der Daten verarbeitenden Stelle Anzahl der Verfahren
1



Sammelbeschreibung der Daten verarbeitenden Stelle zu gleichartigen Verfahren

Sammelbeschreibung durch Auftragnehmer (Daten verarbeitende Stelle siehe beiliegende Liste)

Ersterfassung Änderung/Ergänzung

Verfahrensbeschreibungen über automatisierte Verfahren zur Erfüllung der Aufgaben nach dem NVerfSchG oder nach dem Nds. SOG sind in Kopie an den Landesbeauftragten für den Datenschutz Niedersachsen zu senden.

1. Anzeigende Stelle

Verfahrensbeschreibung erstellt von (Adresse, Geschäftszeichen) Dr. Hans Christoph Bock, Pädiatrische Neurochirurgie, Operatives Kinderzentrum UMG	Telefon: 0551 39 8741	Ort, Datum: 21.09.2016
Name der oder des Datenschutzbeauftragten (Telefon) UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN GEORG-AUGUST-UNIVERSITÄT Dr. Thomas Langbein Datenschutzbeauftragter Referat für Datenschutz Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen Tel. 0551/39-22762, Fax 39-12726 Thomas.Langbein@med.uni-goettingen.de	Unterschrift (Erstellerin/Ersteller der Verfahrensbeschreibung) 	angeordnet durch Leiterin/Leiter Prof. Hans Christoph Ludwig 

2. Bezeichnung des Verfahrens

Bezeichnung des Verfahrens
Hydrocephalus & Shunt Registry und Kinderneurochirurgische klinische Datenbank

Eingesetzte Programme
Filemaker pro®, Clinscout® OpKiZ Datenbank (Clinscout Database GmbH®)

Verknüpfungen zu anderen Verfahren oder Dateien bestehen Bezeichnung dieser anderen Verfahren oder Dateien

3. Bezeichnung der Daten verarbeitenden Stelle/ Angaben zur Auftragsdatenverarbeitung

Bezeichnung der Daten verarbeitenden Stelle (bei Sammelbeschreibung durch Auftragnehmer siehe beiliegende Liste)
Schwerpunkt Pädiatrische Neurochirurgie der Universitätsmedizin Göttingen

Ort, Datum Göttingen, den 21.09.2016

Die gesamte Datenverarbeitung wird bei der Daten verarbeitenden Stelle selbst durchgeführt.

Teile der Datenverarbeitung werden bei einem Auftragnehmer durchgeführt. Das Auftragsverhältnis ist schriftlich geregelt, § 6 NDSG wird beachtet.

Name und Anschrift der Auftragnehmer sowie Art der Datenverarbeitung (z.B. Erfassung, Mikroverfilmung, Vernichtung)

4. Zweckbestimmung des Verfahrens

Klinik-interne Klinische Datenbank mit integriertem Hydrocephalus & Shunt-Register für Pädiatrische Patienten
Zur Erfassung und klinischer Verlaufsdokumentation von Diagnose, operativer Therapie, Implantat-Typen, Implantat-Adjustierungen, Komplikationen und Outcome von Patienten mit therapiebedürftigem Hydrocephalus und/oder anderen pädiatrisch-neurochirurgischen Krankheitsbildern.

5. Rechtsgrundlage der Verarbeitung

Behandlungsvertrag, Allgemeine Geschäftsbedingungen der UMG, Bundesdatenschutzgesetz (§4)

6. Kreis der Betroffenen

Pädiatrische Patienten des Schwerpunktes Kinderneurochirurgie der UMG mit der klinischen Diagnose eines Hydrocephalus und/oder eines anderen pädiatrisch-neurochirurgischen Krankheitsbildes.

Ungefähre Anzahl der Betroffenen ca. 1000

7. Fristen für die Sperrung und Löschung der Daten

Aus medizinischer Indikation ist die Dokumentation der Langzeitverläufe inkl. aller operativen oder mechanischen Abänderungen/Adjustierungen der Implantate explizit notwendig. Der Zugang zu den Informationen der individuellen Implantate (Ventilsysteme) ist für den gesamten Zeitraum der klinischen Anbindung des Patienten an stationäre und ambulante Einrichtungen der UMG ausgelegt. Eine Löschung der Daten ist ausschließlich auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten oder seiner fürsorgenden Angehörigen vorgesehen. Für die umfassende Behandlung des Hydrocephalus ist im Allgemeinen eine zeitlich unlimitierte regelmäßige klinische Nachkontrolle erforderlich, für diese ist eine systematisch erfasste und chronologisch sortierte Datenbasis zurückliegender Therapiedetails essentiell.

8. Gespeicherte Daten

8.1 Art der gespeicherten Daten Jeder Betroffenenkreis ist einzeln aufzuführen; siehe auch Ausfüßhinweise	8.2 Herkunft oder Empfänger bei regelmäßiger Übermittlung Es ist anzukreuzen, ob es sich um eine übermittelnde (Ü) oder empfangende (E) Stelle handelt.							
		Ü	E					
	a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
	b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
	c	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
	d	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
	e	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
	f	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
	g	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
	a	b	c	d	e	f	g	
Patienten Stammdaten (Name, Vorname, Geburtsdatum, Adresse, Telefon)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Geburtsdetails, wie Frühgeburtlichkeit, Größe, Gewicht, Kopfumfang, APGAR etc.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Diagnosen (Hydrozephalus-Typ, relevante Nebendiagnosen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Diagnose-spezifische operative Daten (OP-Datum, OP-Dauer, OP-Details, Implantat-Typ, Ventileinstellung, Komplikationen etc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Befunddaten zu Radiologischer Diagnostik, inkl. Screenshots aus UMG-internen PACS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Daten zur Terminierung und Dauer stationärer Aufenthalte und Zeitpunkte ambulanter Kontrollen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klinische Befunddaten im Rahmen der ambulanten und stationären Nachsorge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bitte hier doppelklicken um eine neue Zeile einzufügen								
<input checked="" type="checkbox"/> Es findet keine regelmäßige Übermittlung statt								

8.3 Beabsichtigte Übermittlung von Daten in Staaten nach § 14 NDSG

Rechtsgrundlage für die Übermittlung
Zweck der Übermittlung

Behördeninterner Teil der Verfahrensbeschreibung

9. Angaben zu dem Verfahren nach Nr. 2

Bezeichnung des Verfahrens Klinische Datenbank Applikation mit integriertem Implantat-Register für Hydrocephaluspatienten	
Eingesetzte Programme Filemaker pro®	
<input type="checkbox"/> Verknüpfungen zu anderen Verfahren oder Dateien bestehen	Bezeichnung dieser anderen Verfahren oder Dateien

10. Betriebsart des Verfahrens

<input type="checkbox"/> Stapel- (Batch-) Betrieb	<input type="checkbox"/> Dialogbetrieb	Bitte zusätzlich angeben		<input checked="" type="checkbox"/> Datenbank	<input type="checkbox"/> Tabellenkalkulation	<input type="checkbox"/> Textverarbeitung	<input checked="" type="checkbox"/> Manuell	<input type="checkbox"/> Sonstiges:
---	--	--------------------------	--	---	--	---	---	-------------------------------------

11. Art der Geräte

(Betriebssystemangaben ohne exakte Versionsnummern)

<input type="checkbox"/> Großrechner der Firma	Betriebssystem MS Win 7	
<input type="checkbox"/> Rechner mittlerer Größe	Betriebssystem	
<input checked="" type="checkbox"/> Vernetzte Arbeitsplatzcomputer	Betriebssystem	
<input type="checkbox"/> Alleinstehende PC	Betriebssystem	
<input type="checkbox"/> Sonstiges:		
<input type="checkbox"/> Datenfernübertragung	<input type="checkbox"/> Standleitung ("DDV" oder "HD")	<input type="checkbox"/> Wählleitung mit Modem
<input type="checkbox"/> Sonstige Datenfernübertragung		

12. Übermittlungsverfahren

<input type="checkbox"/> COM-Mikrofiche-austausch	<input type="checkbox"/> Datenträger-austausch	<input type="checkbox"/> Dateiübertragung mittels Datenfernübertragung	<input type="checkbox"/> Automatisiertes Abrufverfahren
---	--	--	---

13. Verfahren zur Sperrung, Löschung, Auskunftserteilung

<input type="checkbox"/> Manuelle Sperrung	<input type="checkbox"/> Automatische Sperrung	<input checked="" type="checkbox"/> Manuelle Löschung	<input type="checkbox"/> Automatische Löschung
Verfahren der Auskunftserteilung:			
<input type="checkbox"/> Schriftliche Mitteilung	<input checked="" type="checkbox"/> Einsichtnahme vor Ort	<input type="checkbox"/> Sonstiges:	

14. Technische und organisatorische Angaben nach § 7 NDSG

14.1 Bauliche Maßnahmen

<input checked="" type="checkbox"/> Grundsätzlich kein Publikumsverkehr in Räumen mit Arbeitsplatzcomputern (APC) oder Terminals.
<input checked="" type="checkbox"/> Alle Räume mit APC sind bei Abwesenheit der Bediensteten mit Sicherheitsschlössern verschlossen.
<input type="checkbox"/> Es werden nur APC eingesetzt (keine Zentralrechner wie Großrechner, Server, Mehrplatzsysteme).
<input type="checkbox"/> Alle Zentralrechner sind in einer Sicherheitszone mit zusätzlicher Zugangskontrolle untergebracht.
<input type="checkbox"/> Sicherung wichtiger mobiler Datenträger in separatem, gesicherten Archivraum oder Tresor.

14.2 Technische Maßnahmen

<input checked="" type="checkbox"/> Sicherung aller Rechner durch	<input checked="" type="checkbox"/> Passwort	<input type="checkbox"/> Magnetstreifenkarte/Chipkarte
<input checked="" type="checkbox"/> Die Begrenzung der Zugriffsrechte auf die zuständigen Bediensteten ist technisch gesichert.		
<input checked="" type="checkbox"/> Verschlüsselung bei der Speicherung und ggf. bei der Datenfernübertragung.		
<input checked="" type="checkbox"/> Protokollierung von Systemaktivitäten (z.B. Benutzer-Login).		
<input checked="" type="checkbox"/> Protokollierung des Zugriffs auf einzelne Datensätze.		
<input checked="" type="checkbox"/> Regelmäßige Auswertung der Protokolle.		

14.3 Organisatorische Maßnahmen

Die Zugriffsberechtigungen sind auf folgende Personen beschränkt:

Mitarbeiter der UMG aus der Abteilung Neurochirurgie, Schwerpunkt Kinderneurochirurgie (Operatives Kinderzentrum)

a) mit Zugriffsrecht zur Bearbeitung und wissenschaftlichen Auswertung, sowie Accountverwaltung:

Dr. med. Hans Christoph Bock, Oberarzt Pädiatrische Neurochirurgie UMG

Prof. Dr. Hans Christoph Ludwig, Leiter Pädiatrische Neurochirurgie UMG

b) mit eingeschränktem Zugriffsrecht zur Dateneinsicht, Dokumentation und Terminverwaltung:

Herr Awad Alaid (Facharzt für Neurochirurgie, UMG)

Frau Andrea Epler (Stationsmanagement Pädiatrische Neurologie)

Frau Sonja Drescher-Rinke (Sekretärin der Neurochirurgie / Kinderneurochirurgie)

Herr Maximilian Kanzler, Doktorand, Pädiatrische Neurochirurgie UMG

Frau Sarah Mai Diouf, Doktorandin, Pädiatrische Neurochirurgie UMG

Frau Jaqueline Feldmann, Doktorandin, Pädiatrische Neurochirurgie UMG

Eine Dienstanweisung zum Datenschutz ist vorhanden.

Sonstiges:

Die Applikation wird auf einem Gruppenlaufwerk im PATLAN im UMG gespeichert und vorgehalten. Eine Speicherung auf externen Laufwerken, USB-Geräten oder privaten PCs findet nicht statt. Daten-Exporte für klinische Zwecke (Perzentilenkurven, Kurzarztbriefe) können als PDF Datei auf dem entsprechenden Zielordner des Gruppenlaufwerks im PATLAN abgelegt werden oder ausgedruckt werden. Kurzarztbriefe oder Perzentilenkurven werden als PDF-Ausdruck (Hardcopy) in der offiziellen Ambulanz-Akte des SPZ der Kinderklinik hinterlegt oder auf Wunsch den Patienten/den Eltern ausgehändigt.

Auf das Gruppenlaufwerk haben ausschließlich die oben genannten Mitarbeiter über eine Anmeldung mit Benutzerkennung im Klinik-PATLAN Zugriff. Der Zugriff auf die Datenbank-Applikation im Netzwerk ist nur mit entsprechendem Account (Login und Passwort, unterschiedliche Berechtigungsebenen) über einen mit Filemaker pro® Software ausgestatteten Arbeitsplatz-PC möglich. Die Benutzer-Accounts werden vom Datenbank-Administrator (14.3 a) verwaltet.

14.4 Weitere wichtige technisch-organisatorische Maßnahmen

Der Import von Patienten Stammdaten aus dem SAP findet händisch durch oben genannte Mitarbeiter statt.

Der Export von händisch angelegten und gepflegten klinischen Daten zur wissenschaftlichen Auswertung ist ausschließlich in automatisiert-pseudonymisierter Form möglich. Den individuellen Datensätzen wird hierfür eine vom System automatisch generierte Registernummer (Pseudonym) zugewiesen. Ein Datenexport ist ausschließlich auf der Berechtigungsebene des System-Administrators möglich. In den nach MS Excel exportierbaren Daten finden sich somit keine Personen-bezogenen Patientendaten mehr.

Für die Nutzung des Systems wird eine eingehende Schulung durch den eingewiesenen und fachkundigen Administrator vorangestellt. Ferner liegt eine Nutzungsanweisung / Bedienungsanleitung in digitaler Form (PDF) vor. Die Applikation ist so konzipiert, dass auch auf lange Sicht keine geplanten updates oder Systemwartungen anfallen. Die Wartung unterliegt somit den Projekt-Verantwortlichen (Administratoren). Der Systemadministrator kann per Mausklick zu beliebigen Zeitpunkten eine mit Datum und Uhrzeit gekennzeichnete komplette Datensicherung durchführen, welche dann mit einem entsprechenden Dateinamen auf dem Zielordner des Gruppenlaufwerks im PATLAN gesichert wird. Die Sicherung des Laufwerkes unterliegt der IT Abteilung.

Ethik-Kommission der Universitätsmedizin Göttingen, Von-Siebold-Straße 3, 37075 Göttingen

Herrn
 Dr. med. Hans Christoph Bock
 Schwerpunkt Pädiatrische Neurochirurgie
 Klinik für Neurochirurgie, UMG
 Robert-Koch-Str. 40
 37075 Göttingen

Ethik-Kommission der
 Universitätsmedizin Göttingen
 Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Brockmüller
Referentin
 Regierungsrätin Doris Wettschereck
NEU 0551 / 39-68644 Telefon

Von-Siebold-Straße 3, 37075 Göttingen
Adresse
NEU 0551 / 39-61261 Telefon
NEU 0551 / 39-69538 Fax

ethik@med.uni-goettingen.de **E-Mail**
 www.ethikkommission.med.uni-goettingen.de

04.10.2017 br - fr - gö Datum

vorab per E-Mail: christoph.bock@med.uni-goettingen.de

Antragsnummer: 12/9/17 (bitte stets angeben)
Studientitel: Registerapplikation zur Evaluation neurochirurgischer Therapiestrategien und Behandlungsergebnisse des Hydrozephalus im Kindesalter
Antragsteller: Dr. med. Hans Christoph Bock, Prof. Dr. med. Hans Christoph Ludwig, Schwerpunkt Pädiatrische Neurochirurgie, Klinik für Neurochirurgie, PD Dr. med. Steff Dreha-Kulaczewski, Orif. Dr. med. Knut Brockmann, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, UMG

Zur Bewertung lagen folgende Dokumente vor:

- Anschreiben vom 31.08.2017
- Kurzprotokoll, Version vom 31.08.2017
- Korrespondenz mit Prof. Brockmüller, E-Mail vom 28.08.2017

Sehr geehrter Herr Dr. Bock, sehr geehrte Damen und Herren,

die Ethik-Kommission der Universitätsmedizin Göttingen hat den oben genannten Antrag in der Sitzung vom 21.09.2017 beraten.

Die Ethik-Kommission hat keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen das vorgelegte Studienvorhaben.

Wir wünschen Ihnen viel Erfolg bei der Durchführung Ihres Projektes.

Unabhängig vom Beratungsergebnis macht die Ethik-Kommission darauf aufmerksam, dass die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung einer wissenschaftlichen Studie beim verantwortlichen Studienarzt und aller an der Studie beteiligten Ärzte liegt.

Alle Änderungen im Studienprotokoll müssen der Ethik-Kommission vorgelegt werden und dürfen erst nach der zustimmenden Bewertung umgesetzt werden.

Über alle schwerwiegenden unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, muss die Ethik-Kommission unterrichtet werden.

Der Abschluss/Abbruch der Studie ist mitzuteilen und ein Abschlussbericht vorzulegen.

Auf die Einhaltung einschlägiger Gesetze und Rechtsvorschriften wird hingewiesen. Die nach Rechtslage notwendigen Unterrichtungen (u. A. Änderung des Studienprotokolls, Meldung von Zwischenfällen, neue Datenlage, Nachmeldung von Prüfzentren, Abschlussbericht) sind der Ethik-Kommission unverzüglich vorzulegen.

Die Ethik-Kommission bestätigt, dass sie auf Grundlage nationaler Gesetze, Vorschriften sowie der GCP/ICH-Richtlinie arbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. J. Brockmüller
 Vorsitzender der Ethik-Kommission

7 Literaturverzeichnis

Abbott A (2015): The brain, interrupted. *Nature* 518, 24-26

Alan N, Manjila S, Minich N, Bass N, Cohen AR, Walsh M, Robinson S (2012): Reduced ventricular shunt rate in very preterm infants with severe intraventricular hemorrhage: an institutional experience. *J Neurosurg Pediatr* 10, 357-364

Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, Chabanier P, Joly-Pedespan L, Lecomte B, Vendittelli F, et al. (2015): Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatr* 169, 230-238

Ballabh P (2010): Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res* 67, 1-8

Bauer K, Groneck P, Speer CP: Neonatologie. In: Speer CP, Gahr M (Hrsg.): Pädiatrie. 3. Auflage; Springer Medizin, Heidelberg 2009, 166-169

Behrman RE, Butler AS, Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes: Preterm birth: causes, consequences, and prevention. National Academies Press, Washington (DC) 2007

Bock HC, Feldmann J, Ludwig HC (2018): Early surgical management and long-term surgical outcome for intraventricular hemorrhage-related posthemorrhagic hydrocephalus in shunt-treated premature infants. *J Neurosurg Pediatr* 22, 61-67

Borns J: Risikofaktoren aus der neonatalen Behandlungszeit und die neurologische und kognitive Entwicklung von ehemals sehr kleinen Frühgeborenen mit 6 Jahren. Med. Diss. München 2012

Brockmeyer DL, Wright LC, Walker ML, Ward RM (1989): Management of Posthemorrhagic Hydrocephalus in the Low-Birth-Weight Preterm Neonate. *Pediatr Neurosurg* 15, 302-308

Brouwer A, Groenendaal F, van Haastert I-L, Rademaker K, Hanlo P, de Vries L (2008): Neurodevelopmental Outcome of Preterm Infants with Severe Intraventricular Hemorrhage and Therapy for Post-Hemorrhagic Ventricular Dilatation. *J Pediatr* 152, 648-654

Brouwer A, Brouwer M, Groenendaal F, Benders M, Whitelaw A, de Vries L (2012): European perspective on the diagnosis and treatment of posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* 97, F50-F55

Bruinsma N, Stobberingh EE, Herpers MJHM, Vles JSH, Weber BJ, Gavilanes DAWD (2000): Subcutaneous ventricular catheter reservoir and ventriculoperitoneal drain-related infections in preterm infants and young children. *Clin Microbiol Infect* 6, 202-206

Christian EA, Melamed EF, Peck E, Krieger MD, McComb JG (2016): Surgical management of hydrocephalus secondary to intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *J Neurosurg Pediatr* 17, 278-284

http://www.akinglobal.com.tr/uploads/subdir-298-4/CODMAN_VAL-10-001-CHPV-proc-guide.pdf; Zugriff am 29.08.2016

Dammann O, Leviton A, Gappa M, Dammann CE (2005): Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/inflammation and long term outcome. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 112, 4-9

Drake JM, Sainte-Rose C: *The Shunt Book*. Wiley-Blackwell, New York 1995

Fortner R, Barr S (2016): Wales Neonatal Network Guideline Diagnosis and Management of Post Haemorrhagic Ventricular Dilatation (PHVD).

[[http://www.walesneonatalnetwork.wales.nhs.uk/sitesplus/documents/1034/Diagnosis and Management of PHVD CGG 30.06.16.pdf](http://www.walesneonatalnetwork.wales.nhs.uk/sitesplus/documents/1034/Diagnosis%20and%20Management%20of%20PHVD%20CGG%2030.06.16.pdf)] (abgerufen am 27.05.2018)

Fulkerson DH, Vachhrajani S, Bohnstedt BN, Patel NB, Patel AJ, Fox BD, Jea A, Boaz JC (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. *J Neurosurg Pediatr* 7, 147-151

https://www.g-ba.de/downloads/39-261-229/2005-09-20-Vereinbarung-Frueh_Neu.pdf;
Zugriff am 29.08.2016

<https://www.g-ba.de/institution/presse/newsletter/143/>; Zugriff am 29.08.2016

<https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/465/>; Zugriff am 29.08.2016

Gross SJ, Mettelman BB, Dye TD, Slagle TA (2001): Impact of family structure and stability on academic outcome in preterm children at 10 years of age. *J Pediatr* 138, 169-175

Grossert U: Die operative Versorgung des frühkindlichen Hydrocephalus-retrospektive Studie an 39 Kindern mit frühkindlichem Hydrocephalus, deren Körpergewicht zum Zeitpunkt der Operation unter 2500 g betrug. Med. Diss. Ulm 2009

- Hamrick SEG, Hansmann G (2010): Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 125, 1020-1030
- Howson CP, Kinney M, Lawn J, World Health Organization: Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. World Health Organization, Genf 2012
- Hudgins RJ, Boydston WR, Gilreath CL (1999): Treatment of posthemorrhagic hydrocephalus in the preterm infant with a ventricular access device. *Pediatr Neurosurg* 29, 309-313
- Hummler HD, Poets C, Vochem M, Hentschel R, Linderkamp O (2006): Mortalität und Morbidität sehr unreifer Frühgeborener in Baden-Württemberg in Abhängigkeit von der Klinikgröße. Ist der derzeitige Grad der Regionalisierung ausreichend? *Z Geburtshilfe Neonatol* 210, V05
- Indredavik MS, Vik T, Evensen KAI, Skranes J, Taraldsen G, Brubakk A-M (2010): Perinatal risk and psychiatric outcome in adolescents born preterm with very low birth weight or term small for gestational age. *J Dev Behav Pediatr JDBP* 31, 286-294
- Lekic T, Manaenko A, Rolland W, Virbel K, Hartman R, Tang J, Zhang JH: Neuroprotection by Melatonin after Germinal Matrix Hemorrhage in Neonatal Rats. *Acta Neurochir Suppl* 111, 201-206
- Limbrick DD, Mathur A, Johnston JM, Munro R, Sagar J, Inder T, Park TS, Leonard JL, Smyth MD (2010): Neurosurgical treatment of progressive posthemorrhagic ventricular dilation in preterm infants: a 10-year single-institution study. *J Neurosurg Pediatr* 6, 224-230
- Ludwig HC (2010): Notfälle bei Kindern mit Liquorshunt-Systemen. *Kinderärztliche Praxis* 6, 364-371
- MacWilliams S: Morbidität und Mortalität der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 31 Wochen im Klinikum Großhadern von 1991 bis 2000. *Med. Diss. München* 2006
- Maitre NL, Marshall DD, Price WA, Slaughter JC, O'Shea TM, Maxfield C, Goldstein RF (2009): Neurodevelopmental Outcome of Infants With Unilateral or Bilateral Periventricular Hemorrhagic Infarction. *Pediatrics* 124, e1153-e1160
- Mansour M, Neonatal Guideline Group: Banerjee S (2017): Neonatal Guidelines Chapter 7: Neurology. [[http://www.wisdom.wales.nhs.uk/sitesplus/documents/1183/Chapter7 Neurology v2017.1.pdf](http://www.wisdom.wales.nhs.uk/sitesplus/documents/1183/Chapter7%20Neurology%20v2017.1.pdf)] (abgerufen am 27.05.2018)

Mazzola CA, Choudhri AF, Auguste KI, Limbrick Jr DD, Rogido M, Mitchell L, Flannery AM (2014): Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 2: Management of posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants. *J Neurosurg Pediatr* 14, 8-23

<https://www.miethke.com/produkte/ventile/progav/>; Zugriff am 02.09.2016

<https://www.miethke.com/produkte/ventile/prosa/>; Zugriff am 02.09.2016

Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, Marlow N (2012): Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ* 345, e7961

Paulsen AH, Lundar T, Lindegaard K-F (2015): Pediatric hydrocephalus: 40-year outcomes in 128 hydrocephalic patients treated with shunts during childhood. Assessment of surgical outcome, work participation, and health-related quality of life. *J Neurosurg Pediatr* 16, 633-641

<http://www.perinatalzentren.org/>; Zugriff am 29.08.2016

<http://www.perinatalzentren.org/detailergebnisse.html#240>; Zugriff am 30.11.2016

Piatt JH, Cosgriff M (2007): Monte Carlo simulation of cerebrospinal fluid shunt failure and definition of instability among shunt-treated patients with hydrocephalus. *J Neurosurg* 107, 474-478

Radic JA, Vincer M, McNeely PD (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. *J Neurosurg Pediatr* 15, 580-588

Ragan DK, Cerqua J, Nash T, McKinstry RC, Shimony JS, Jones BV, Mangano FT, Holland SK, Yuan W, Limbrick DD (2015): The accuracy of linear indices of ventricular volume in pediatric hydrocephalus: technical note. *J Neurosurg Pediatr* 15, 547-551

Reddy GK, Bollam P, Caldito G (2014): Long-Term Outcomes of Ventriculoperitoneal Shunt Surgery in Patients with Hydrocephalus. *World Neurosurg* 81, 404-410

Riva-Cambrin J, Kestle JRW, Holubkov R, Butler J, Kulkarni AV, Drake J, Whitehead WE, Wellons JC, Shannon CN, Tamber MS, et al. (2016): Risk factors for shunt malfunction in pediatric hydrocephalus: a multicenter prospective cohort study. *J Neurosurg Pediatr* 17, 382-390

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

Sainte-Rose C, Piatt JH, Renier D, Pierre-Kahn A, Hirsch JF, Hoffman HJ, Humphreys RP, Hendrick EB (1991): Mechanical complications in shunts. *Pediatr Neurosurg* 17, 2-9

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. *J Neurosurg Pediatr* 13, 626-635

Sciubba DM, Noggle JC, Carson BS, Jallo GI (2008): Antibiotic-impregnated shunt catheters for the treatment of infantile hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg* 44, 91-96

Shooman D, Portess H, Sparrow O (2009): A review of the current treatment methods for posthaemorrhagic hydrocephalus of infants. *Cerebrospinal Fluid Res* 6, 1-15

Simon TD, Riva-Cambrin J, Srivastava R, Bratton SL, Dean JM, Kestle JR, Hydrocephalus Clinical Research Network (2008): Hospital care for children with hydrocephalus in the United States: utilization, charges, comorbidities, and deaths. *J Neurosurg Pediatr* 1, 131-137

Singer D (2012): Langzeitüberleben von Frühgeborenen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 55, 568-575

Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, et al. (2010): Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 126, 443-456

Stone JJ, Walker CT, Jacobson M, Phillips V, Silberstein HJ (2013): Revision rate of pediatric ventriculoperitoneal shunts after 15 years: Clinical article. *J Neurosurg Pediatr* 11, 15-19

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

Vassilyadi M, Tataryn Z, Shamji MF, Ventureyra ECG (2009): Functional outcomes among premature infants with intraventricular hemorrhage. *Pediatr Neurosurg* 45, 247-255

Voss W, Damm G, Harms K, Wenzlaff P: Niedersächsisches Frühgeborenen-Nachuntersuchungsprojekt Entwicklungsergebnisse von extrem unreifen Frühgeborenen im Alter von 2 Jahren. *Pädiat prax* 76; Hans Marseille, München 2010/2011

Whitelaw A, Aquilina K (2012): Management of posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 97, F229-3

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>; Zugriff am 26.02.2017

Willis B, Javalkar V, Vannemreddy P, Caldito G, Matsuyama J, Guthikonda B, Bollam P, Nanda A (2009): Ventricular reservoirs and ventriculoperitoneal shunts for premature infants with posthemorrhagic hydrocephalus: an institutional experience. *J Neurosurg Pediatr* 3, 94-100

Wolke D, Schulz J, Meyer R (2001): Entwicklungslangzeitfolgen bei ehemaligen, sehr unreifen Frühgeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd* 149, S53–S61

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. H.-C. Ludwig für die Überlassung dieser Dissertation und das interessante Thema. Er stand mir mit vielen wertvollen Vorschlägen und Anregungen bezüglich der Durchführung meiner Dissertation zur Seite. Zudem möchte ich mich für seine Diskussionsbereitschaft, die Korrekturlesung meiner Arbeit und die sehr gute Zusammenarbeit bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. med. H.-C. Bock für seine stetige Hilfsbereitschaft, die hervorragende Betreuung und seine vielen wertvollen Anregungen herzlich bedanken. Er stand mir immer mit neuen Ideen und Verbesserungsvorschlägen bei der Auswertung und Durchsicht meiner Dissertation zur Seite. Auch gilt ihm ein besonderer Dank für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung. In diesem Zusammenhang gilt ein großes Dankeschön auch an das Team des Instituts für Medizinische Statistik in Göttingen.