

Aus der Klinik für Neurochirurgie – Arbeitsbereich Pädiatrische Neurochirurgie der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Neuroendoskopische Lavage für die Therapie der Liquorinfektion mit
Hydrozephalus im Kindesalter**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Carina Gaderer
aus Salzburg

Datum der Promotion:
17.09.2021

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Gaderer C, Schaumann A*, Schulz M, Thomale UW. Neuroendoscopic lavage for the treatment of CSF infection with hydrocephalus in children. Childs Nerv Syst (2018) 34: 1893.*

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	1
Abkürzungsverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis.....	4
Abstract.....	5
Einleitung	8
A. Epidemiologie des infekti- bedingten Hydrozephalus im Kindesalter	8
B. Grundlagen der Liquorphysiologie	9
C. Systematik des Hydrozephalus.....	11
D. Pathophysiologie des infekti- bedingten Hydrozephalus.....	14
E. Symptomatik des infekti- bedingten Hydrozephalus im Kindesalter.....	19
F. Diagnostik des Hydrozephalus	20
G. Therapie des infekti- bedingten Hydrozephalus	21
H. Ziel der Arbeit	30
Material und Methodik	31
I. Patientenkollektiv und Auswahlkriterien	31
J. Klinische Diagnostik und Therapieverfahren.....	31
K. Indikationen zur chirurgischen Intervention	33
L. Chirurgische Intervention	33
M. Statistische Methoden.....	37
Ergebnisse	38
N. Patientencharakteristika	38
O. Chirurgische Prozeduren während des stationären Aufenthalts	39
P. Die neuroendoskopische Lavage (NEL)	44
Q. Mikrobiologie.....	50
R. Labordiagnostik.....	52
S. Der stationäre Aufenthalt.....	54
T. Radiologische Diagnostik	60
U. Shuntrevisionsrate und Reinfektionsrate innerhalb von 2 Jahren nach Entlassung.....	64
Diskussion	65
Literaturverzeichnis	80
Eidesstattliche Versicherung	93
Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	94
Lebenslauf	95
Publikationsliste	95
Danksagung	97

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ARDS	acute respiratory distress syndrome
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cCT	kraniale Computertomografie
KG	Kontrollgruppe, siehe auch KG
cMRT/cMRI	kraniale Magnetresonanztomografie
CMV	Zytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CSF	cerebrospinal fluid = Liquor
diff. Zellbild	differential Zellbild
E.coli	Escherichia coli
ETV	endoskopische 3.Ventrikulostomie
EVD	external ventricular drain = externe ventrikuläre Drainage
FOHR	frontal occipital horn ratio
HCA	<i>Hydrocephalus Chronology in Adults (59)</i>
iv.	intravenös
ICP	intrakranieller Druck
IVV	isolierter 4. Ventrikel
KG	Kontrollgruppe
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LKG	Lippen-Kiefer-Gaumen
LM	Lebensmonat
LOVA	<i>Long-standing-overt ventriculomegaly in adult (59)</i>
LP	Lumbalpunktion
mg	Milligramm
MLH	multilokulärer Hydrozephalus
MRT/MRI	Magnetresonanztomographie
N.olfactorius	Nervus olfactorius
NEG	neuroendoskopische Interventionsgruppe
NEL	neuroendoskopische Lavage
p.o.	per os
PCHH	<i>Perspective Classification of Congenital Hydrocephalus (57)</i>
PIH	infektionsbedingter Hydrozephalus
SR	Shuntrevision
VA	ventrikuloatrial
VP	ventrikuloperitoneal
VPS	VP-Shunt
Z. n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem
µg	Mikrogramm

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: VP-Shunt	25
Abbildung 2: FOHR Berechnung.....	32
Abbildung 3: NEL Durchführung.....	35
Abbildung 4: Reihenfolge Prozeduren KG	41
Abbildung 5: Reihenfolge Prozeduren NEG	43
Abbildung 6: Anzahl NEL/Patient	44
Abbildung 7: Liquorzustand: Debris 1.Spülung.....	45
Abbildung 8: Liquorzustand: makroskopisch 1.Spülung.....	45
Abbildung 9: Spülvolumen der NEG	46
Abbildung 10: Spülvolumenverlauf Mehrfachgespülter	48
Abbildung 11: Anzahl NEL/Patient im zeitlichen Verlauf	49
Abbildung 12: Spülvolumen der ersten Spülung/Patient im zeitlichen Verlauf	49
Abbildung 13: Protein und Zellzahl im Liquor vor und nach NEL.....	53
Abbildung 14: VP-Shuntimplantationsrate KG und NEL	58
Abbildung 15: Vergleich FOHR KG/NEG mit Normwerten FOHR	61
Abbildung 16: FOHR KG und NEG im zeitlichen Verlauf	62
Abbildung 17: cMRT FOHR Verlaufsbeispiel der NEG	63
Abbildung 18 Shuntrevisions-, Reinfektionsrate 2 Jahre nach Entlassung KG und NEG	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadien PCHH	13
Tabelle 2: Liquordiagnostik.....	16
Tabelle 3: Antibiotikaregime	23
Tabelle 4: Patientencharakteristika	38
Tabelle 5: Symptome	39
Tabelle 6: Keimspektrum.....	51
Tabelle 7: Labordiagnostik Blut und Liquor.....	52
Tabelle 8: Der stationäre Aufenthalt.....	54
Tabelle 9: Operationen der Neonaten während des stationären Aufenthaltes.....	55
Tabelle 10: Nebendiagnosen Patientenkollektiv.....	56
Tabelle 11:Details Antibiose	57
Tabelle 12: FOHR Werte der Patientengruppen.....	60
Tabelle 13: pathogene Keime im Vergleich	69

Abstract

Hintergrund: Der infektionsbedingte Hydrozephalus ist ein komplexes Krankheitsbild. Eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie spielt die vorangegangene Ventrikulitis. Die akute Inflammation führt zur Störung der Liquorzirkulation-, und Resorption. Die gestörte Liquorzirkulation führt zur Bildung des Hydrozephalus mit Ventrikeldilatation und intrakranieller Druckzunahme (1,2). Letztendlich kommt es zum Vollbild des infektionsbedingten Hydrozephalus mit einer klinischen Mischung aus Symptomen einer Infektion und eines Hydrozephalus. Die konventionelle Therapie des Hydrozephalus, wie die Implantation einer EVD zur Akuttherapie oder eines VP-Shunts als Langzeittherapie sind verbreitete Optionen. Eine große Herausforderung bei der Behandlung in der Akutphase stellt nach primärer Infektion der hohe Proteingehalt, Zell-, und Proteinkomplexe im Liquorsystem dar. Chronisch, inflammatorische Prozesse führen zur Okklusion oder Resorptionsstörung innerhalb des Liquorsystem. Sekundäre Infektionen nach primärer Therapie mit VP Shunt sind häufig, Komplikationen wie Shunt Dysfunktion oder Reinfektion können die Folge sein.

In dieser Studie wird retrospektiv die neuroendoskopische Ventrikelspülung (NEL) bei Kindern mit infektionsbedingtem Hydrozephalus als Therapie auf ihre Sicherheit und Effektivität untersucht.

Methoden: Retrospektiv wurden 50 Patienten der Kinderneurochirurgischen Abteilung der Charité Berlin analysiert, die bei primärer und sekundärer Infektion und Hydrozephalus stationär therapiert wurden. 23 Patienten der neuroendoskopischen Lavage Gruppe (NEG) bekamen eine NEL als operative Therapie bei infektionsbedingtem Hydrozephalus (2010 – 2015). Diesen wurden 27 Patienten der Kontrollgruppe (KG) gegenübergestellt, welche im selben Zeitrahmen (5,5 Jahre) mit konventionellen Therapieverfahren behandelt wurden (2004 - 2010). Klinische Daten des stationären Aufenthalts, Liquor-, Vollblut-, radiologische Diagnostik, Shuntabhängigkeit und -, revisionsrate und Komplikationen der beiden Kohorten wurden retrospektiv analysiert und gegenübergestellt.

Ergebnisse: Statistische Analysen zeigten eine geringere Shuntimplantationsrate der NEG 91% verglichen mit 100% der KG ($p = 0.109$). Patienten der NEG hatten in Summe weniger neurochirurgische Interventionen während der ersten 2 Jahre nach Entlassung

($p < 0.001$). In der KG gab es 17 Patienten mit Reinfektion, verglichen mit 1 Patient in der NEG ($p < 0.001$). Zur Bestimmung der Ventrikelweite und der Bewertung der Hydrozephaluspersistenz über die Zeit wurde der „frontal occipital horn ratio“ (FOHR) im Verlauf gemessen. Der FOHR der NEG zeigte eine signifikante Abnahme innerhalb des ersten Jahres nach Aufenthalt ($p = 0.012$). Diese Studie konnte auch zeigen, dass Patienten der neuroendoskopischen Gruppe längere Zeit ohne Shuntimplantation auskamen ($p = 0.031$) (3).

Fazit: Mit der durchgeführten NEL bei infektionsbedingtem Hydrozephalus wurden sowohl die Shuntinfektionen, Shuntrevisionen als auch FOHR Werte reduziert. Eine Shuntimplantation konnte zu einem späteren stabilen Zeitpunkt erfolgen. Auf Basis der präsentierten Daten ist die NEL eine sichere und effektive Methode zur Therapie des infektionsbedingten Hydrozephalus (3).

Objective: The treatment of infectious CSF condition with ventriculitis and hydrocephalus in children is an interdisciplinary challenge. An important role in the pathogenesis of postinfectious hydrocephalus plays the acute infection of CNS and the specific pathogenetic germ causing the infection. Primary infection leads to neurovascular damage which further causes the development of hydrocephalus. The moment of treatment also effects ongoing complications and dimension of secondary damage which is irreversible and leads to far-reaching complications in the patient's life. Conventional surgical treatment includes external ventricular drain (EVD) and systemic antibiotic therapy for acute infection. However infectious contamination of large ventricles combined with CSF protein overload often require long treatment regimens such as VP shunt implantation.

We retrospectively investigated neuroendoscopic lavage (NEL) as a new option for clearance of CSF in children with hydrocephalus and active CSF infection to reduce protein overload and remove debris for better long-term treatment with shunt and/or reduce shuntimplantation rate after postinfectious hydrocephalus(3).

Patients and Methods: A database review identified 50 consecutive patients treated for CSF infection with hydrocephalus at our institution. 27 patients (control group, KG) were treated conventionally between 2004 and 2010, while 23 patients (neuroendoscopic group, NEG) underwent NEL for removal of intraventricular debris between 2010 and 2015. Clinical data, microbiology, laboratory measures, shunt dependency, and shunt revision rate were evaluated retrospectively (3).

Results: Shunt rate in NEG patients was 91% as compared 100% in KG patients ($p = 0.109$). Within 24 months after shunt implantation incidence of shunt revision was higher in KG (23/27) compared to NEG (5/23; $p < 0.001$). Reinfection was observed more often in KG ($n=17$) compared to 1 patient in NEG ($p < 0.001$). For measurement of ventricle width and persistency of hydrocephalus frontal occipital horn ratio (FOHR) was measured on cMRI. The FOHR of NEG showed significant decrease ($p=0.012$). Also patients who underwent NEL had a longer time to shunt insertion than the KG ($p= 0.048$) (3).

Conclusions: We experienced that neuroendoscopic lavage is a safe and effective treatment for hydrocephalus in children with infectious conditions. Neuroendoscopic lavage resulted in a decreased number of overall shunt revisions in shunt depended patients as well as a lower number of recurrent infections, reduced persistency of hydrocephalus measured with FOHR and showed a longer time to shunt insertion in young neonates <28days old.

Einleitung

A. Epidemiologie des infektiös bedingten Hydrozephalus im Kindesalter

Die Prävalenz des Hydrozephalus weltweit, Kinder und Erwachsene zusammen betrachtet, liegt bei 84.7/100000 Einwohner. Hierbei liegt die Prävalenz bei über 60-jährigen am höchsten, 174.8/100000, gefolgt von Kindern, 87.8/100000 Einwohner, und zuletzt Erwachsenen zwischen 18 und 60 Jahren 10.9/100000 (4).

Der Anteil des infektiös bedingten Hydrozephalus wird in der Literatur in Industrieländern mit 5 - 10% angegeben (75). Anders ist die Lage in Entwicklungsländern, hier spielt der infektiös bedingte Hydrozephalus eine größere Rolle. In einzelnen Studien aus Südafrika und Uganda beträgt die Infektion als Ursache des Hydrozephalus 40 - 60% (6, 7). Der Hydrozephalus ist das häufigste neurochirurgisch zu intervenierende Krankheitsbild im Kindesalter (8).

Es gibt Unterschiede der Prävalenz des pädiatrischen Hydrozephalus zwischen den Kontinenten. In Afrika liegt die Prävalenz bei 116/100000 Einwohner, in Nordamerika niedriger bei 89/100000 Einwohner. In Europa liegt die Prävalenz, ähnlich wie in Nordamerika, bei 87/100000 Einwohnern (4).

Die Inzidenz des kongenitalen Hydrozephalus weltweit (2007 - 2018 betrachtet) liegt konstant bei 81.2/100000. In Industrieländern liegt die Inzidenz bei 77.6/100000 verglichen mit Entwicklungsländern 105.5/100000 (4, 9).

Hierbei spielt der posthämorrhagische Hydrozephalus in Industrieländern bei Frühgeborenen eine wichtige Rolle. Anfang der 1980er Jahre lag die Inzidenz noch bei 40 - 50%, Ende der 1980er Jahre lag die Inzidenz bei 20%, bis heute blieb sie konstant bei 20% bei steigender Überlebensraten der Frühgeborenen durch bessere diagnostische-, und therapeutische Möglichkeiten (10).

In Entwicklungsländern führt die infektiös bedingte Genese nach neonataler Sepsis zum Hydrozephalus. Studien zeigen einen Anteil des infektiös bedingten Hydrozephalus von bis zu 60% aller pädiatrischer Hydrozephalusfälle in Afrika (11). Es wird angenommen, dass schlechtere Hygienestandards, Mangelernährung, niedriges Geburtsgewicht und fehlende diagnostische -, und therapeutische Möglichkeiten hierbei eine Rolle spielen (12).

Weitere häufige Ursachen des Hydrozephalus im Kindesalter sind neben dem posthämorrhagischen/infektionsbedingten Hydrozephalus die kongenitale Aquäduktstenose und Spina bifida sowie Tumore (13-15).

B. Grundlagen der Liquorphysiologie

Die Liquorzirkulation besteht im klassischen Modell vereinfacht aus einem Liquorproduktionsort, dem Choroidplexusepithel, den Liquorräumen, und Liquorresorptionsorten, den Kapillaren des Subarachnoidalraum zur Resorption von Liquor in den Subarachnoidalraum zur Aufnahme von Liquor ins venöse System.

Die Produktion von Liquor findet größtenteils durch Choroidplexusepithel statt. Neben Choroidplexusepithel werden Ventrikel ausgekleidet von Parenchym-, und Ependymzellen. Diese sind auch an der Liquorproduktion beteiligt. 70 - 80% des Liquors werden vom Plexus choroideus gebildet, 20% werden vom Ependym und Parenchym gebildet (16, 17).

Die Liquorproduktion ist altersspezifisch. Neugeborene produzieren circa 100 ml/ Tag, mit 6 Monaten werden circa 250 ml/Tag produziert, ab dem 4. Lebensjahr werden circa 500 ml/ Tag Liquor gebildet. Diese Menge hält sich im Erwachsenenalter konstant, im Alter nimmt die Liquorproduktion wieder ab auf circa 250ml/Tag (18-20). So beträgt die Produktionsmenge bei unter 60-jährigen noch $0,48 \pm 0,11$ ml/min, und bei >60-jährigen $0,31 \pm 0,13$ ml/min (18, 21).

Die Liquorproduktion hat zirkadiane Schwankungen. Nachts wird am meisten Liquor produziert mit bei Erwachsenen 70 ml/h, in der Früh liegt die Produktion bei Erwachsenen zwischen 15 – 30 ml/h, am Nachmittag dann bei Erwachsenen bei 5 ml/h (22) . Ein Grund für die Schwankungen ist die variable Aktivität des autonomen Nervensystems, auch der REM Schlaf mit erhöhter Aktivität des Gehirns könnte zur erhöhten Produktion in der Nacht beitragen (18, 23).

Das klassische Modell der Liquorzirkulation beschreibt einen Druckgradienten zwischen Produktions-, und Resorptionsort, zwischen Plexus choroideus und Subarachnoidalraum (18, 24). Demnach fließt der Liquor kontinuierlich von den paarigen Seitenventrikeln durch jeweils ein Foramen Monroi in den 3. Ventrikel. Von hier aus fließt der Liquor weiter durchs Aquädukt in den 4. Ventrikel. Die Foramina Luschkae führen beidseits lateral und das Foramen Magendie medial in den Subarachnoidalraum, von wo aus der Liquor durch die Kapillaren im Subarachnoidalraum in das venöse System übergeht. Anatomische

Engstellen mit erhöhtem Widerstand sind die Foramina Monroi, -, Luschkae, -, Magendie und Aquädukt. Kommt es pathologisch zu einer Steigerung der Viskosität, wie beim infektionsbedingten Hydrozephalus oder dem posthämorrhagischem Hydrozephalus, führt dies zur Flussgeschwindigkeitsabnahme, und im weiteren Verlauf zur Liquorabflussstörung (18).

Neuere Studien haben ergeben, dass dieser gerichtete Liquor Strom sehr gering ist. *„Pro Herzschlag werden ca. 7 μ l Liquor über den Aquädukt in Richtung IV. Ventrikel effektiv als Nettostrom transportiert (~ 570 ml / Tag). Der Pendelfluss ist mit 0,02 ml dreimal so groß. Lediglich im Bereich des III. Ventrikels und im Aquädukt, lässt sich heute überhaupt ein gerichteter Liquorstrom nachweisen. Die übrige Liquorbewegung entspricht nur einem Pendelfluss.“ (S.5 (18)).*

Auch geht man heutzutage davon aus, dass der Liquorfluss nicht kontinuierlich ist, sondern pulsatil. Dazu beitragend ist der Blutfluss. Adäquater zerebraler Blutfluss ist wichtig für den Erhalt von neuronalem Gewebe sowie dem intrakraniellen Druck. Der pulsatile zerebrale Blutfluss wird hauptsächlich durch den Blutdruck bestimmt. Andere Faktoren wie Atmung und vasomotorisch induzierte Oszillationen haben einen unbedeutenden Einfluss auf den zerebralen Blutfluss. Kommt zerebral eine Pulswelle in der Systole an, führt dies durch Dilatation der Gefäße zum erhöhten Liquorfluss. Durch die Schädelkalotte und den begrenzten Raum, muss sich der Liquor in bestehenden Kompartimenten verteilen. Es kommt zum pulsatilen Liquorfluss, sowie Liquorresorption ins venöse System (18). Beim Hydrozephalus mit dilatierten Ventrikeln, kommt es zu einer sekundären Abnahme des intrakraniellen Blutvolumens, durch erhöhte Rigidität der Gefäße durch stärkere Pulsation der Gefäße und größerem Pendelfluss bei systolischer Volumenzunahme in den Gefäßen (25). Diagnostisch nutzt man die Dopplersonografische Messung der Blutflussgeschwindigkeit bei Neonaten mit Verdacht auf intrazerebrale Blutung und Hydrozephalus. Eine beschleunigte Blutflussgeschwindigkeit ist messbar. Eine zu starke Durchblutung kann auch direkt zum Anstieg des intrakraniellen Druckes und zur Schädigung des Hirngewebes führen(26, 27). Bei anhaltendem hohem Druck kommt es auch zur erhöhten Durchlässigkeit des Kapillarendothels, Plasmaproteine passieren die Blut-Liquorschranke, Wasser folgt osmotisch, ein Hirnödem kann entstehen.

Das Fassungsvermögen, innerer und äußerer Liquorraum gemeinsam betrachtet, beträgt bei Frühgeborenen 10 - 30 ml, bei Säuglingen 40 - 60 ml, und ab dem 10. Lebensjahr

wie beim Erwachsenen 65 - 140 ml. Somit wird der gesamte Liquor in 24 h beim Säugling bis zu 8 Mal, beim Erwachsenen bis zu 4 Mal umgesetzt (19).

Eine so hohe Umsatzrate benötigt eine ebenso effiziente Resorption des Liquors ins venöse System. Eine gängige Lehrbuchmeinung ist die Resorption durch Kapillaren im Subarachnoidalraum, Paccioni'sche Granulationen. (20, 28-30). Heutzutage geht man davon aus, dass alternative Wege der Liquorresorption existieren. Vor allem bei Säuglingen mit offener Fontanelle sind diese prägend für die hohe Umsatzrate des Liquors, da die Kapillaren im Subarachnoidalraum noch nicht zur Resorption fähig sind (31-33). Zur Resorption in den Subarachnoidalraum über gereifte Kapillaren im Subarachnoidalraum kommt es erst ab dem 4. Lebensmonat (34).

Beschrieben wird die spinal-lymphatischen Resorption (35). Lymphatische Resorption macht circa 10% unter Normalbedingungen, bis zu 80% unter erhöhtem intrakraniellm Druck aus. Die Resorption geschieht entlang jeder einzelnen Spinalwurzel ins lymphatische System (24). Eine weitere Form der Liquorresorption ist die der nasalen Resorption (35-37). Eine Schwellung der Nasenschleimhaut bei Patienten mit dekompensiertem Hydrozephalus ist ein häufig beschriebenes Symptom (38), ebenso finden sich Erythrozyten in der nasalen Mukosa und entlang des N.olfactorius nach subarachnoidaler Blutung (18, 39).

C. Systematik des Hydrozephalus

Für die Einteilung des Hydrozephalus bestehen in der Literatur verschiedene Varianten. Eine einheitliche Einteilung existiert nicht. Der Hydrozephalus ist ein Symptom. Erkrankungen verschiedenster Ätiopathogenesen können zu einem Hydrozephalus führen.

2010 versuchte Oi S. alle bereits bestehenden Klassifikationen des Hydrozephalus von 1950 bis 2010 zusammen zu fassen und eine neue, dem aktuellen Stand der Wissenschaft angepasste Systematik zu finden, welche hier erläutert werden soll (40).

Grundlage dieser multikategoriellen Klassifikation sind folgende verschiedene Formen des Hydrozephalus:

„Major pathway hydrocephalus“ (41)

Basierend auf dem aktuellen Wissensstand der Liquorzirkulation, wie im Kapitel der Liquorphysiologie erläutert, werden in der Klassifikation des „major pathway hydrocephalus“ zwei ältere Klassifikation des Hydrozephalus zusammengefasst, welche

sich auf die Pathophysiologie der Liquordynamik beziehen und den klassischen Weg der Liquorzirkulation, vom Plexus choroideus bis in den Subarachnoidalraum, und dessen Pathologien einschließen.

Zusammengefasst werden die Klassifikation von Dandy (42) in „communicating“ und „non-communicating“ Hydrozephalus. Die Kommunikation ist definiert als Kommunikation zwischen den Ventrikeln und dem Subarachnoidalraum, interne und externe Liquorräume und die Klassifikation in „non-obstructive“ und „obstructive“ Hydrozephalus von Russell DS (43). Diese ist definiert als Blockade des Hauptliquorstroms zwischen Ventrikeln und Subarachnoidalraum.

Zum „non-obstructive“ gleichgestellt mit dem „communicating“ Hydrozephalus zählen das Choroidplexus Papillom, Malabsorption durch Sinusthrombose, genauso wie Resorptionsstörung durch posthämorrhagisch-, infektionsbedingten Hydrozephalus.

Eine Ausnahme der neuen Definition von Oi S. stellen neonatale/kleinkindliche Hydrozephalusformen dar. Waren diese in der Form des „non-obstructive“ Hydrozephalus noch inkludiert, werden diese nun nach der neuen Einteilung dem „minor pathway hydrocephalus“ (41) zugeschrieben. Grund hierfür ist die noch nicht ausgebildete Paccioni-Granulation durch Kapillaren des Subarachnoidalraum und somit der noch nicht ausgebildete „major pathway“ zur Liquorzirkulation.

„Minor pathway hydrocephalus“ (40)

Hierunter fallen all jene Hydrozephalusformen des Neonaten/Kleinkindes. Die Paccioni-Granulation ist noch nicht, bzw. noch nicht vollständig ausgebildet. Alternative Resorptionsformen bestehen durch den subpialen Raum, den perivaskulären Raum, das Neuroepithel im Hirngewebe, das Choroidplexusepithel und lymphatische Wege. Alternative Liquorzirkulation besteht durch intrazerebrale und parenchymale Wege (40). Eine Entwicklung des „minor“ in einen „major pathway hydrocephalus“ ist nach Abschluss der Entwicklung der Kapillaren im Subarachnoidalraum, Paccioni-Granulation möglich.

„PCCH“ („Perspective Classification of Congenital Hydrocephalus“) (44)

Fetaler und kongenitaler Hydrozephalus wurde 1994 von Oi.S neu klassifiziert und als „PCHH“ in 5 Stadien eingeteilt und als weitere Kategorie des Hydrozephalus zusammengefasst, um klinische, und embryologische Entwicklungsstadien des fetalen/kongenitalen Hydrozephalus besser differenzieren zu können. Die einzelnen Stadien sollen in folgender Tabelle kurz erläutert werden.

Tabelle 1: Stadien PCHH

Stadium	SSW	Physiologie
I	8 - 21	neuronalen Zellproliferation
II	22 - 31	neuronalen Zelldifferenzierung und Zellmigration, Beginn Lungenreife
III	32 - 40	Axonale Reifung, mögliche Entstehung von neonatalem Hydrozephalus bei Frühgeburt
IV	0 - 4 postnatal	Periode des neonatalen Hydrozephalus, Dendritische Reifung
V	5 - 50 postnatal	Periode des infantilen Hydrozephalus, Myelinisierung

angelehnt an Oi.S. (44)

In jedem dieser Stadien kann in drei klinische Subtypen unterschieden werden:

Primärer Hydrozephalus: Aquäduktstenosen, Foramen Atresien

Dysgenetischer Hydrozephalus: hierzu zählen der Hydrozephalus mit Spina bifida, gespaltenes Krania, Dandy-Walker Zyste, Holoprosenzephalie, Hydranenzephalie, Lissenzephalie, Kongenitale Zyste.

Sekundärer Hydrozephalus: hierzu zählen Hydrozephalus bei Gehirntumor, posthämorrhagischer Hydrozephalus, Hydrozephalus nach Infektion, Hydrozephalus bei Gefäßerkrankung, Hydrozephalus nach Trauma, oder nach Subduralem Hämatom (45).

Sowohl die Einteilung der 5 Stadien, als auch der 3 Subtypen kann in der Diagnosestellung berücksichtigt werden.

„post-shunt isolated compartments“ (40)

Diese Einteilung beschreibt die Isolation von Kompartimenten nach Shuntimplantation, welche zu einem Schlitzventrikelsyndrom, vor allem bei jüngeren Kindern, führen kann. Hierzu zählen der isolierte 4.Ventrikel nach Aquäduktstenose, der isolierte unilaterale Hydrozephalus nach Foramen Monroi Obstruktion, erweiterter 4. Ventrikel, sowie verschiedene Formen isolierter Kompartimente (46).

Auf diesen dargestellten Grundlagen beruhend entwickelte O. S. zusammenfassend die multikategoriale Klassifikation zur Einteilung von einem Hydrozephalus:

„Multi-categorical Hydrocephalus Classification“ (McHC)(40)

3 Grundelemente stellen der Patient, der Liquor und die Therapie dar „Subjects“(40). Diese werden jeweils in 10 spezifische Unterkategorien unterteilt, hierbei spielen vor allem oben genannte Kategorien und Einteilungen eine wichtige Rolle. („categories“)(40):

- 1.) „McHC“ I: Beginn: Alter, Phase
- 2.) „McHC“ II: Ursache
- 3.) „McHC“ III: zugrundeliegende Verletzung
- 4.) „McHC“ IV: Symptome
- 5.) „McHC“ V: Pathophysiologie: Liquorzirkulation
- 6.) „McHC“ VI: Pathophysiologie: ICP Dynamik
- 7.) „McHC“ VII: zeitliche Abfolge
- 8.) „McHC“ VIII: post-shunt
- 9.) „McHC“ IX: post endoskopische Ventrikulostomie
- 10.) „McHC“ X: Andere

Eine weitere Differenzierung der Unterkategorien in insgesamt 54 Subtypen („subtypes“(40) (2 - 7 jeweils zur Auswahl) definiert und klassifiziert den Hydrozephalus. Insgesamt ist nach dieser Einteilung eine Spezifizierung in 72576000 verschiedene Formen eines Hydrozephalus möglich. Die Anzahl erklärt auch die Schwierigkeit einer einheitlichen Systematik des Hydrozephalus (40). Dennoch kann durch die Einteilung ein besseres Verständnis der Ursache eines Hydrozephalus möglich sein .

D. Pathophysiologie des infektionsbedingten Hydrozephalus

1. Die akute Infektion

Durch Tröpfcheninfektion, hämatogene Streuung, durch kontinuierliche Ausbreitung einer Infektion angrenzender Regionen (Otitis, Mastoiditis, Tonsillitis), eine penetrierende Verletzung bei Schädel Hirn Trauma und angeborene oder erworbene Deckungsdefekte bei Spina bifida Formen können pathogene Keime in den Subarachnoidalraum und die Meningen gelangen.

Bei einer Ausweitung der Infektion über den Liquor auf das Hirngewebe mit Befall der Grauen und Weißen Substanz spricht man von einer Meningoenzephalitis. Auch die Ventrikel und die Ventrikel auskleidenden Ependymzellen können bei Ausweitung der

Infektion betroffen sein. Hierbei spricht man von einer Ventrikulitis bzw. Ependymitis. Durch Vermehrung der Keime im Subarachnoidalraum kommt es nach Freisetzung von Endotoxinen durch Bakterien oder virale Bestandteile zur Aktivierung des Immunsystems und Einströmung von Immunzellen (47, 48). Bei einer akuten Infektion kommt es zum Anstieg der Protein-, und Zellzahl im Liquor. Auch kommt es vor allem bei bakteriellen Infektionen, zur Abnahme der Liquor/Serum Glukose, welche von Bakterien verbraucht wird. Das Laktat sowie die Zellzahl steigt an.

Studien haben gezeigt, dass ein erhöhter Lactatspiegel über 3,5 – 4,2mmol/l mit einer Sensitivität von 93% und Spezifität von 96% die bakteriellen von der aseptischen Infektion unterscheiden kann. In diesen Studien inkludiert waren jedoch wenige Patienten mit sekundärer Infektion (49, 50). Bei Patienten mit sekundärer Infektion konnte in Studien ein Lactatspiegel über 4mmol/l als Hinweis auf eine bakterielle Meningitis nach neurochirurgischem Eingriff oder nach SHT Trauma mit einer Sensitivität von 88% und Spezifität von 98% assoziiert werden (51). Auch eine weitere Studie setzte den Lactatspiegel im Liquor als Marker postoperativ zur Kontrolle der Bildung einer postoperativen Meningitis ein und konnte mit einer Sensitivität von 97% erhöhte Lactatspiegel >4mmol/l mit postoperativer Meningitis assoziieren(52, 53). Andere Studien widerlegten dies und zeigten, dass Patienten mit sekundärer Infektion auch normwertige Lactatspiegel im Serum haben können(54).

Makroskopisch kann häufig ein gelblich-trüber Liquor mit Zelldetritus von abgestorbenen Bakterienbestandteilen vorzufinden sein. Die Liquordiagnostik dient auch der Differenzierung der mikrobiologischen Ursache. Durch das Reiber-Quotienten Diagramm kann es einen Hinweis auf den pathogenen Keim, Differenzierung Bakterium, Virus, Pilz, und Blut - Liquorschrankenstörung geben (34).

Die Blut-, Liquorschranke wird durch das Kapillarendothel sowie Plexusepithel gebildet. Der Plexus besteht aus einer zentralen Kapillare, die von einem Epithel umgeben ist. Das Epithel sezerniert aktiv Elektrolyte, Proteine und andere Makromoleküle in den Ventrikel. Wasser folgt osmotisch. Durch die akute Inflammation kann es zu einer Permeabilitätsstörung kommen. Bei Infektion ist die Permeabilität erhöht, mehr Proteine und andere Makromoleküle, wie Zellen des Immunsystems können passieren, dadurch kommt es zu einer Viskositätssteigerung des Liquors (48, 55, 56).

Als Beurteilung einer Liquor-Schrankenstörung dient die Albumin Konzentration (QA1b). Albumin wird ausschließlich in der Leber gebildet, sodass eine vermehrte Liquor Konzentration eine erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Liquorschranke bedeuten kann.

Wichtig ist das Alter des Patienten zu berücksichtigen. Erhöhte Liquorprotein Konzentration mit QAlb-Werten bis zu 30×10^3 ($8 - 28 \times 10^3$) bei gesunden Neugeborenen ist auf den Beginn der Liquorzirkulation und Umstellung der Hauptresorption auf die Paccioni Granulation durch Reifung der Kapillaren des Subarachnoidalraum, Arachnoidalzotten, zurückzuführen. Die Blut/Liquorschranke ist hier noch vermehrt durchlässig. Normalisierung der Liquorprotein Werte tritt um den 4. Lebensmonat ein, mit einem Referenzbereich von QAlb-Wert von $0,5 - 3,5 \times 10^3$. Ab dem 5. Lebensjahr gilt der Referenzbereich $QAlb < (4 + \text{Alter}/15) \times 10^3$ (34, 57). Weitere Beurteilungskriterien sind in folgender Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 2: Liquordiagnostik

Keim	ZZ / μl	QAlb x 10^3	Diff.Zellbild	Laktat mmol/l	Liquor/Serum Glukose	Glukose mg/dl	Protein mg/dl
Bakteriell	> 300	> 25	Granulozytose	> 3,5	< 0,3	< 30	> 100
Viral	30-300	< 8	Lymphozytose	< 3,5	Normwertig	> 30	< 100
Pilze	< 5	8 - 25	Lymphozytose	> 3,5	Normwertig	> 30	< 100

Werte und Tabelle angelehnt an (34, 48, 58)

Ein direkter Nachweis des pathogenen Keims im Liquor ist anzustreben (28, 48). Das Spektrum pathogener Keime, welche neonatale Infektionen und den infektionsbedingten Hydrozephalus verursachen variiert zwischen Industrie-, und Entwicklungsländern. In Entwicklungsländern dominieren gram- negative Keime und *Acinetobacter baumannii* (59), in Industrieländern dominieren Gruppe B-Streptokokken, *Escheria coli* und Listerien (60).

2. Primäre Schädigung

Durch eine inadäquate oder zu späte Bekämpfung der Keime kommt es in weiterer Folge durch die akute Inflammation zur Störung der Liquorzirkulation-, und Resorption.

Die genaue Pathophysiologie der Entstehung eines Hydrozephalus nach Infektion ist auch abhängig vom pathogenen Keim (59).

Die häufigsten neonatalen Infektionen sind bakteriell. Hier prädominieren Koagulase-negative Staphylokokken, neben anderen grampositiven und gramnegativen Bakterien. Bakterielle Inflammation führt in den meisten Fällen durch erhöhte Zellzahl, gebildete

Proteinkomplexe und Viskositätszunahme zum obstruktiven Hydrozephalus mit Resorptionsstörung durch z.B. Verklebung der Kapillaren des Subarachnoidalraum. Durch Verklebung innerhalb der inneren Liquorräume durch Ventrikulitis und Ependymitis können durch eigene Membranen begrenzte Kompartimente mit Plexus choroideus Anteilen entstehen, in welchen isoliert Liquor gebildet wird. Die Ausbildung multipler isolierter Liquor Kompartimente, eines multilokulären Hydrozephalus, stellt eine komplexe Sonderform des Hydrozephalus im Kindesalter dar, welche sich vor allem nach Infektion oder nach Blutung formen kann (60) (61).

Toxoplasma gondii, ein protozoischer Parasit führt nach meningealer Inflammation zur Nekrose der Ependymzellen. Durch erhöhte Anzahl an abgestorbenen Zellen kommt es zur Bildung von Proteinkomplexen und erhöhter Viskosität des Liquors. Dies kann zur Obstruktion, wie der Aquäduktstenose und in weiterer Folge zur Ventrikeldilatation führen (59).

Der Zytomegalievirus verursacht den infektionsbedingten Hydrozephalus hauptsächlich durch Verminderung des zerebralen Blutflusses durch Gefäßendothelschädigung. Durch die Ischämie kommt es zur Minderdurchblutung und zum Funktionsverlust zerebralen Gewebes. Hierbei werden auch die Arachnoidalzotten geschädigt, eine Resorption durch Kapillaren und Paccioni Granulation ist eingeschränkt, die Liquorräume dilatieren (59).

Die chronische Infektion führt keimunspezifisch außerdem zum reaktiven Wachstum dysfunktionaler Ependymzellen. Gemeinsam mit inflammatorischen Zellen führt dies zur Verdickung der Ventrikelwände, Ventrikelerweiterung und kann zudem zur Kompartimentalisierung wie oben beschrieben führen(60).

3. Sekundäre Schädigung

Die gestörte Liquorzirkulation führt zur Bildung des Hydrozephalus mit Ventrikeldilatation und intrakranieller Druckzunahme.

Nach der Monro-Kellie-Doktrin ist die Schädelhöhle ein starr begrenzter Hohlraum mit vorgegebenem, stabilem Volumen = „rigid box“. Die Summe von neuronalem Gewebe, Blut und Liquor muss gleichbleiben, um den intrakraniellen Druck stets konstant zu halten. Kommt es demnach beim Hydrozephalus zur Liquorzunahme, führt dies unweigerlich zu einer Abnahme der Durchblutung ansonsten führt die Zunahme zum

intrakraniellen Druckanstieg und bei chronischer Liquorzunahme zur Abnahme von Hirngewebe. (62).

Die Minderdurchblutung führt zur Ischämie neuronalen Gewebes und zum Verlust von Nervenzellen. Der neuronale Schaden betrifft jede Form neuronaler Gewebeformen und äußert sich durch axonale Degeneration, Demyelinisierung, Bildung von periventrikulärem Ödem und Schädigung der weißen Substanz (1).

Hypoxie und Ischämie führen auch zur Permeabilitätszunahme der Blut-Liquorschranke, toxische Metabolite fallen an und schädigen Nervengewebe sowie die Neubildung von Nervenzellen (1, 2).

Letztendlich kommt es zum Vollbild des infektionsbedingten Hydrozephalus mit einer klinischen Mischung aus Symptomen einer Infektion und eines Hydrozephalus.

4. Primärer und Sekundärer infektionsbedingten Hydrozephalus

Bei der primären Infektion handelt es sich um ein akutes Infektionsgeschehen, welches über genannte Infektionswege zum Hydrozephalus als nicht umkehrbare Schädigung führt.

Die Patienten sind nicht neurochirurgisch voroperiert. Bei primärer Infektion mit infektionsbedingtem Hydrozephalus stehen die antibiotische Therapie sowie neurochirurgische Intervention mit Implantation einer temporären Liquor Ableitung im Vordergrund. Bei anhaltendem Hydrozephalus kann bei klarem Liquor ohne Hinweis auf erhöhte Protein-, Zellzahlwerte und normwertigen Entzündungsparametern im Vollblut im Verlauf eine permanente Ableitung des Liquors, z.B. ein VP Shunt, implantiert werden.

Bei der sekundären Infektion handelt es sich um Shunt pflichtige Patienten mit sekundärer Infektion. Die primäre Ursache zur neurochirurgischen Shuntimplantation ist vielfältig, sekundär kommt es zur Ausbildung einer Infektion mit Ausbildung eines akuten Infektionsgeschehens klinisch sowie laborchemisch.

Shuntinfektionen bei Kindern werden unabhängig von der Hydrozephalus Ätiologie in der Literatur zwischen 3 - 20% angegeben (8, 63-67).

Das Gestationsalter, Alter bei Shuntimplantation < 6 Monate und der infektionsbedingte Hydrozephalus mit Z. n. Infektion stellen unabhängige Risikofaktoren zur Ausbildung einer Shuntinfektion dar (68). Ein erhöhtes Reinfektionsrisiko bei Z. n. Meningitis/Ventrikulitis wird in der Literatur beschrieben (69).

Der VP-Shunt stellt einen nicht durchbluteten Fremdkörper dar. Mikroorganismen können sich als Biofilm auf der Oberfläche der Katheter anlagern und zu einer chronischen Infektion sowie bei Immunschwäche des Patienten zum akuten Infektionsgeschehen führen. Die intraoperative Kolonisation von Mikroorganismen an den Shunt ist eine Ursache von sekundären Infektionen. Eine weitere ist die retrograde Infektion durch abdominelle Infektionen und Aufsteigen der Infektion über das Shuntsystem.

Auch durch hämatogene Streuung, durch kontinuierliche Ausbreitung einer Infektion angrenzender Regionen (Otitis, Mastoiditis, Tonsillitis), über die Haut nach Verletzungen kann es zur sekundären Infektion kommen.

Die Therapie bei sekundärer Infektion mit infektionsbedingtem Hydrozephalus ist primär der Ausbau des Shuntsystems zur Entfernung des infizierten Fremdkörpers mit Implantation einer EVD oder eines Reservoir zur temporären Liquorableitung. Nach Entfernung des Fremdmaterials und antibiotischer Therapie kann nach Abklingen der akuten Infektion bei klarem Liquor ohne Hinweis auf erhöhte Protein-, Zellzahlwerte und normwertigen Entzündungsparametern im Vollblut die erneute Implantation einer permanenten Liquorableitung durchgeführt werden.

Eine Entwicklung, welche zur Abnahme von Shuntinfektionen führte, gab es im Bereich der verwendeten Katheter, welche 2003 erstmalig Antibiotika - beschichtet auf den Markt kamen, *Bactiseal* (DePuy Synthes, Codman) (70), um vor allem früh-postoperative Katheterinfektionen zu reduzieren. Einige Studien zeigten einen signifikanten Vorteil Antibiotika beschichteter Katheter gegenüber den Kontrollgruppen mit einer Abnahme der Shuntinfektionsraten (71-76).

E. Symptomatik des infektionsbedingten Hydrozephalus im Kindesalter

Die Symptomatik des Hydrozephalus ist altersspezifisch.

Neonaten und Säuglinge mit offener Fontanelle fallen auf durch unspezifische Allgemeinsymptome wie Fieber, Irritabilität, Schläfrigkeit, Bradykardien, Trinkschwäche, veränderter Muskeltonus sowie die Perzentilen Zunahme des Kopfumfanges und Vorwölbung bzw. Spannung der Fontanelle (8). Da bei Säuglingen die Ventrikeldilatation nicht durch die Schädelkalotte begrenzt möglich ist, sondern es proportional zur Liquorzunahme zu einer Kopfumfangzunahme kommt, sind schwere lebensbedrohliche Situationen durch stark erhöhten ICP selten. Dieser führt bei geschlossener Fontanelle

und fester Schädeldecke nach der Monro – Kellie -Hypothese zur Durchblutungsabnahme und Abnahme von Hirngewebe durch die begrenzte Schädelhöhle, und kann in weiterer Folge zu lebensbedrohlichen Situation mit zerebralen, hämorrhagischen Infarkten durch Ischämie oder zu Herniationen führen (62). Bei Kleinkindern und Kindern mit geschlossener Fontanelle können, wie bei Erwachsenen, neben Allgemeinsymptomen wie Fieber, Schläfrigkeit, Irritabilität auch Kopfschmerzen, Meningismus, Übelkeit, Erbrechen, Vigilanzminderung, sowie eine Sehinderung und die Entwicklung der Stauungspapille durch intrakranielle Druckerhöhung auftreten.

Die Symptomatik des Hydrozephalus mit beteiligter Hirngewebeinfektion ist lokalisationspezifisch (48).

Ist das Kleinhirn mit infiziert kann es zur zerebellären Ataxie kommen. Die Infektion des Myelon (Myelitis) führt zu sensomotorischen Ausfällen, wie Dysästhesie, Parästhesie, Parese, Ataxie, und auch vegetative Symptome wie Schwitzen oder arterieller Hypertonus können auftreten. Je nachdem welche spinalen Segmente mitbetroffen sind, können sich Symptome auf einzelne Dermatome beziehen. Sind, wie bei der CMV Infektion, zerebrale Gefäßabschnitte von der Infektion mitbetroffen kann dies zur Minderdurchblutung neuronaler Gewebe führen und Ursache für Krampfanfälle, Kopfschmerzen, kognitive Störungen und psychische Auffälligkeiten sein. Sind einzelne Gehirnnerven betroffen können spezifische Symptome wie z.B. die Abduzensparese zu finden sein (48).

F. Diagnostik des Hydrozephalus

Neben der klinischen Untersuchung des Patienten und der Liquorpunktion zum Erregernachweis, Liquordiagnostik und Liquordruckmessung stehen verschiedene bildgebende Verfahren zur Verfügung, um die Ausprägung des Hydrozephalus besser einschätzen zu können und Hinweise auf seine Ätiopathogenese zu geben (48).

Sonografie ist bei Säuglingen und Kleinkindern mit offener Fontanelle das Verfahren der Wahl zur Darstellung der Liquorräume und der zerebralen Durchblutung mittels Dopplersonografie (62). Das Ausmaß der Liquorzunahme kann durch wiederholte Ventrikelweitenmessung bestimmt werden. Auch Proteinkomplexe und Zell-, und Blutablagerungen bei infektionsbedingtem-, posthämorrhagischem Hydrozephalus, sowie Verkalkungen, wie sie zum Beispiel bei einer neonatalen Zytomegalievirusinfektion

vorkommen können, aber auch angeborene Stenosen oder Fehlbildungen können möglicherweise durch Sonografie sichtbar gemacht werden (77).

Die MRT ist der Goldstandard zur Diagnostik eines Hydrozephalus und kann verschiedenen Hinweise zur Ätiopathogenese des Hydrozephalus geben. Sie kann in allen Altersgruppen angewandt werden. Sie liefert eine spezifische Darstellung des Ausmaßes eines Hydrozephalus, Gewebeveränderungen, Fehlbildungen, multilokuläre Kompartimente, betroffene Areale und gibt indirekte Hinweise zum ICP Anstieg (48). Kontrastmittelaufnahmen von Hirngewebe können Hinweise auf den Infektfokus geben, und betroffene Areale besser differenzieren. Die Durchführung ist zeitaufwändiger als eine cCT. Kinder-, und Säuglinge brauchen eventuell eine Narkose zur Durchführung, was eine längere Vorausplanung mit sich bringt. Strahlenbelastung existiert keine. Chronische Folgen des infektionsbedingten Hydrozephalus, wie die Bildung von einem multilokulärem Hydrozephalus kann durch exakte Schnittbildgebung im cMRT gut dargestellt werden. Die Funktionen von VP-Shunts können indirekt kontrolliert werden (61).

Die cCT hat einen hohen Stellenwert in der Untersuchung von instabilen Patienten, sowie in akuten Fällen mit schnell progredienter Vigilanzminderung. Die cCT ist schnell verfügbar, als auch schnell durchführbar und kann erste Hinweise auf erhöhten intrakraniellen Druck geben, wie Ventrikeldilatation, Obstruktion, sowie die Differentialdiagnosen der akuten Blutung oder des Infarktes detektieren. Bei Verdacht auf bakterielle Meningitis mit akuter Vigilanzminderung stellt die cCT ein gutes Verfahren dar, um indirekte Anzeichen erhöhten intrakraniellen Druckes vor Liquorpunktion auszuschließen (48). Auch können mögliche Infektionen der Mastoidzellen-, oder Nasennebenhöhlen gesehen werden (48).

G. Therapie des infektionsbedingten Hydrozephalus

1. Therapie der Infektion

Intravenöse Antibiotikagabe sollte unmittelbar nach Einleitung ausführlicher Keimdiagnostik inklusive Liquorpunktion und Vollblutabnahme, sowie Blutkulturen mit einem Breitspektrumantibiotikum für gängige Keime mit guter ZNS Gängigkeit schnellstmöglich begonnen werden. Nach Keimnachweis und Antibiogramm ist eine spezifische Anpassung der Antibiose notwendig (47).

Durch die progrediente Bildung multiresistenter Keime ist die Empfehlung zur Antibiotikatherapie stetig im Wandel (78-80).

Bei Säuglingen und Kindern erfolgt die initiale Antibiotikatherapie der ambulant erworbenen, bakteriellen Meningitis ohne Erregernachweis mit Cefotaxim (200 mg/kg KH/Tag in 3 Einzeldosen, maximal 6 g/Tag), oder Ceftriaxon (50 mg/kg KG/Tag in 1 Einzeldosis, maximal 2 g/Tag).

Die initiale Antibiotikatherapie der erworbenen bakteriellen Meningitis oder Ventrikulitis ohne Erregernachweis nach stationärem Aufenthalt zum Beispiel bei Patienten nach neurochirurgischer Operation oder Schädelhirntrauma erfolgt mit Vancomycin mit Meropenem oder Vancomycin mit Ceftazidim oder Cefepim.

Die initiale Antibiotikatherapie bei Patienten mit Verdacht auf Shuntinfektion ohne Erregernachweis erfolgt mit Vancomycin und Meropenem oder Vancomycin mit Ceftazidim.

Bei bekanntem Erreger richtet sich die Antibiotikatherapie gezielt nach dem Keim und zusätzlich nach dem Antibiogramm. Wichtig ist die Anpassung an das Antibiogramm. (81-83)

Die Infectious Disease Society of America (IDSA) empfiehlt in ihren Leitlinien ähnlich der Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie eine Anpassung des Antibiotikums nach Vorliegen des Antibiogramm mit folgenden Empfehlungen:

Bei S.aureus wird Oxacillin empfohlen, ist er resistent wird Vancomycin empfohlen. Rifampicin wird bei Patienten mit VP Shunt als zusätzliches Antibiotikum empfohlen. Für Pseudomonaden Spezies wird Cefepim, Ceftazidim oder Meropenem empfohlen, ESBL werden mit Meropenem behandelt, Acinetobacter Spezies auch (84).

Folgende Tabelle zeigt die häufigsten Erreger der sekundären Infektion bei Patienten mit Shunt und die Therapie sowie Dosierung im Kindesalter, angelehnt an die IDSA Leitlinie (84).

Tabelle 3: Antibiotikaregime

Keim	1. Wahl Antibiotikum	Dosierung im Kindesalter	Alternative
Staphylokokken			
Methicillin resistant	Vancomycin	60 mg/kg /24h in 4 ED, initial 9 mg/kg/24h in 2 ED	Daptomycin oder Linezolid
Methicillin sensibel	Oxacillin	200 mg/kg/24h in 4ED	Vancomycin
Streptococcus pneumoniae	Penicillin G/ Cefotaxim/ Ceftriaxon	300.000IE/kg/24h in 4-6ED 300mg/kg/24 in 3-4 ED 100mg/kg/24h in 1-2 ED	Cefepim oder Meropenem
Pseudomonas aeruginosa	Cefepim/ Ceftazidim/ Meropenem	150mg/kg/24h in 3ED 200mg/kg/24h in 3 ED 120mg/kg/24h in 3 ED	
ESBL	Meropenem	120mg/kg/24h in 3 ED	Cefepim
Enterobacteriaceae	Cefotaxim/ Ceftriaxon	300mg/kg/24 in 3-4 ED 100mg/kg/24h in 1-2 ED	Meropenem
Acinetobacter baumannii	Meropenem	120mg/kg/24h in 3 ED	Colisitin/ Polymyxin B

Vergleich: IDSA Leitlinie Tabelle I, II (84)

Besteht bei Säuglingen-, und Kleinkindern der geringste Verdacht einer viralen Meningoenzephalitis ist der sofortige intravenöse Therapiebeginn mit Aciclovir (3 x 15 - 20 mg/kg KG/Tag) bis zum Ausschluss einer viralen Infektion obligat. Bei Nachweis ist die Therapie für ca. 21 Tage fortzuführen (48).

Bei Nachweis einer viralen Meningoenzephalitis mit Influenza A/B Viren ist die Therapie mit Oseltamivir 2 x 30 mg/Tag (< 15 kg KG), 2 x 45mg/Tag (16 – 23 kg KG), 2 x 60mg/Tag (24 - 40kg KG), 2 x 75mg/Tag (> 40kg oder > 13Jahre) p.o. über mindestens 5 Tage empfohlen (48).

Bei dem Verdacht einer CMV Infektion des Neonaten oder Säuglings wird derzeit die initiale intravenöse Therapie mit Ganciclovir (2 x 6 mg/Tag für 6 Wochen bei Neonaten,

bei Säuglingen > 4.LM 5 mg/kg KG/Tag für 6 Wochen) bei älteren Säuglingen folgt der initialen intravenösen Gabe eine orale Valganciclovirgabe (17 mg/kg in 2 Einzeldosen für 6 Wochen) Die Therapie soll vor allem das Hörvermögen der Kinder verbessern, sowie den Hörschaden durch CMV vermindert (48).

Intrathekale Antibiotikatherapie wurde in kleineren Studien diskutiert.

Trotz unklarer Ergebnisse aus kleineren Studien stellt die intrathekale Antibiotikagabe derzeit nur Evidenzklasse III der Leitlinien zur infektiösen Hydrozephalus Therapie dar (85). Ein kritischer Punkt ist die potentielle neurotoxische Wirkung intrathekaler Antibiotika, diese muss noch in großen Studien geprüft werden (86, 87). In Deutschland ist die intrathekale Antibiotikagabe derzeit noch off-label Therapie. Vor allem im Kindesalter wird sie in Deutschland noch nicht angewandt.

2. Chirurgische Therapie des infektiös bedingten Hydrozephalus

Die am häufigsten angewandten Interventionen zur temporären sowie permanenten Liquorableitung sind:

Die extraventrikuläre Drainage (EVD)

Um akut erhöhten ICP zu senken, stellt die EVD für Kinder und Erwachsene das temporäre Therapieverfahren der Wahl dar. Sie dient der Ableitung von Liquor nach extern, dem Messen des ICP sowie der Übergangslösung bei Patienten mit Shuntinfektion zur Externalisierung des Katheters.

Bei der Implantation der EVD wird durch Bohrlochtrepanation ein Katheter in einen der Seitenventrikel eingelegt. Ein geschlossenes Drainagesystem wird direkt an den subkutan getunnelten Ventrikelkatheter konnektiert. Das Ende des Katheters mündet in ein Reservoir, welches durch Anbringen auf spezifischer Höhe die Abflussrate des Liquors bestimmt.

Hauptproblem der EVD stellt die mögliche sekundäre oder rezidivierende Infektion durch indirekten Kontakt des Liquors über die Drainage mit der Außenwelt dar. Infektionsraten von Kindern mit implantierter EVD werden in der Literatur angegeben mit 3,4% - 32,2% (88).

Das Reservoir

Eine weitere Methode, welche vor allem zur temporären neurochirurgischen Therapie des PHH, aber auch zur Chemotherapie bei Gehirntumoren angewandt wird, ist die subkutane Anlage eines Reservoirs (89). Bei der Implantation eines Reservoirs wird

ähnlich wie bei der EVD Anlage vorgegangen und das Reservoir subkutan, statt eines Drainagesystems nach außen, platziert. Das Reservoir kann über eine Kanüle angestochen werden, und dient der regelmäßigen Liquorpunktion zur Liquordiagnostik und Druckentlastung, als auch Medikamentenverabreichung bei Gehirntumoren ähnlich einem Port-System. Diese Option wird im Rahmen der Infektion vorwiegend bei Kleinkindern angewandt.

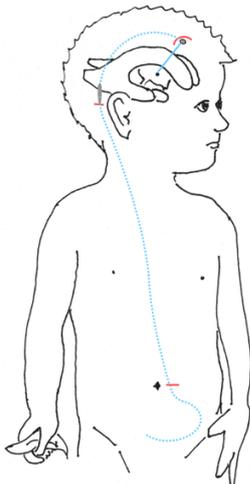
Auch beim Reservoir besteht als Hauptkomplikation das Infektionsrisiko. Es wird in einer Studie bei Kindern mit PHH mit 15,2% angegeben (90), Frühgeborene zeigen ein erhöhtes Infektionsrisiko von 33,3% (90).

Der Ventrikuloperitoneale Shunt

Zur permanenten Ableitung von Liquor stellt der ventrikuloperitoneale Shunt heutzutage die häufigste Therapiemethode dar (8).

Bei der VP-Shuntimplantation wird durch Bohrlochtrepantation ein Katheter z.B. durch einen präkoronaren Eintrittspunkt in einen der Seitenventrikel eingelegt. Dieser wird mit einem Ventil konnektiert, welches subkutan zumeist hinter dem Ohr zu liegen kommt. Das distale Ende des Katheters wird subkutan durchgezogen, bis es in der Peritonealhöhle zu liegen kommt (91).

Abbildung 1: VP-Shunt



Schematische Darstellung eines ventrikuloperitonealen Shunts bei einem Kleinkind. Abteilung Kinderneurochirurgie, Charité: (91)

Indikationen zur VP- Shuntanlage sind kommunizierende Hydrozephalusformen, nach Ois. Formen des „major/minor pathway hydrocephalus“ sowie die „post-shunt isolated compartments“ (92).

Verschiedene Materialien, Ventile, sowie beschichtete Katheter wurden entwickelt und getestet, um Komplikationen zu reduzieren und eine optimale Langzeitversorgung von Patienten zu gewährleisten.

- **Ventile**

Ein wichtiger Aspekt der VP-Shuntimplantation stellt das verwendete Ventil dar.

In dieser Studie wurde ein *proGAV-Ventil* (48) mit fester Gravitationseinheit und verstellbarer Differenzdruckeinheit implantiert.

Das proGAV ist ein kombiniertes Ventil mit Differenzdruck-, und Gravitationsventil. Es arbeitet lageabhängig und besteht aus einer Kugel-Konus-Einheit mit verstellbarem Ventilöffnungsdruck. Dieser kann mit einem magnetischen Instrument, welches extrakutan angehalten wird, zur Veränderung des Öffnungsdruckes von 0 bis 20 cm Wassersäule führen. Die Gravitationseinheit kann in verschiedenen fixierten Stufen implantiert werden. Das proGAV Ventil ist MRT fähig, sodass eine Hydrozephalusdiagnostik durch eine MRT im Verlauf jederzeit möglich ist (48).

- **Shuntrevision**

Trotz fortschreitender Entwicklung sind Komplikationen der VP-Shuntimplantation heutzutage nicht selten. Shuntrevisionsraten liegen gegenwärtig in der Literatur noch zwischen 32% - 46,3% (15, 93, 94), vor allem in den ersten 6 Monaten nach Implantation mit 26%. Shuntrevisionsraten bei Kindern, 48% - 78,2%, sind signifikant höher als bei Erwachsenen, 27% - 32,5%, (93, 94). Eine Langzeit Follow- Up Studie von >10 Jahren bei Kindern mit VP-Shuntimplantation (n=718) zeigte eine Shuntrevisionsrate von sogar 84,3%. Unter den Kindern ohne Shuntrevisionen waren signifikant mehr aus der Gruppe der > 18 Monate alten bei Implantation, als <18 Monate bei Implantation 17,9% zu 8,4%, sodass die frühe Shuntimplantation im ersten Lebensjahr als Risikofaktor der Shuntrevision gesehen werden kann (95).

Die durchschnittliche Anzahl an Shuntrevisionen von Kindern (0 - 18 Jahre, 305 Patienten) betrug in einer Studie 2.6 im Gegensatz zu Erwachsenen (> 18 Jahre, 710 Patienten), mit einer Revisionsanzahl von 0.6 (93).

Ein Vergleich von Shuntrevisionen über die Jahre von 1184 Kinder (2008 – 2012) mit 720 Kindern (1993 - 1999) zeigte eine Zunahme der Zeit bis zur ersten Shuntrevision um 18% (Hazard Ratio 0.82), genaue Gründe hierfür konnten jedoch nicht identifiziert werden (15). Ein Fortschritt in der Entwicklung der Shuntimplantationstechnik über die letzten Jahrzehnte kann hier interpretiert werden.

- **Shuntinfektion**

Shuntinfektionen stellen wie im vorherigen Kapitel schon beschrieben aktuell noch immer eine der Hauptkomplikationen der Shuntimplantation dar.

Kinder sind häufiger von Shuntinfektionen betroffen als Erwachsene 9,5% vs. 5,1% (96).

Das Gestationsalter und der infektionsbedingte Hydrozephalus stellen unabhängige Risikofaktoren zur Ausbildung einer Shuntinfektion dar (63, 69).

- **weitere Komplikationen**

Neben der Shuntinfektion führen vor allem die Shuntobstruktion (38%), Überdrainage (4%), abdominelle Komplikationen sowie die Diskonnektion durch Größenwachstum (1%) und Bildung eines multilokulären Hydrozephalus (0,5%) zur Shunt Dysfunktion (63, 66, 69).

Frühe Shunt Dysfunktion ist meist zurückzuführen auf Infektion, Fehlplatzierung, abdominelle Komplikationen mit z.B. Diskonnektion, oder Migration von Shuntbestandteilen, oder die Bildung eines multilokulären Hydrozephalus, sowie Überdrainage, (67).

Der multilokuläre Hydrozephalus (MLH) und der isolierte 4. Ventrikel (IVV) stellen Isolationen von Kompartimenten dar, welche durch Überdrainage postoperativ, durch Schlitzventrikelsyndrom, sowie bei weiterer Verstopfung der Ventrikel durch angehende Infektion, oder Clots zur Hydrozephalusprogredienz führen. Es bilden sich eigene isolierte Liquorkammern, welche nicht miteinander kommunizieren durch Membranbildungen und Plexus choroideus Versprengungen. Diese Isolationen betreffen vor allem jüngere Kinder mit Aquäduktstenose oder posthämorrhagisch-, infektionsbedingten Hydrozephalusformen (46). Eine komplexe Ableitung durch alle isolierte Kompartimente ist zur Therapie notwendig (97).

Gute Ergebnisse der neuroendoskopischen Operation des multilokulären Hydrozephalus konnten schon mehrere Studien, unter anderem unserer Abteilung zeigen (98, 99).

- **Langzeitschäden**

Neben Shunt bezogenen Komplikationen leiden viele Patienten mit Hydrozephalus und VP - Shunt an einer kognitiven Dysfunktion. Kinder mit Myelomeningozele/Spina bifida sind hiervon häufig betroffen. Bei dieser schwerwiegenden Grunderkrankung ist unklar, inwieweit der Hydrozephalus an der kognitiven/motorischen Dysfunktion verantwortlich ist. Sowohl kognitive als auch motorische Dysfunktionen und Defizite konnten in verschiedenen Studien gezeigt werden (100, 101).

Auch bei Kindern mit anderer Hydrozephalus Ätiologie (zerebrale Tumore und Spina bifida assoziierter Hydrozephalus ausgeschlossen) ist der Intelligenzquotient erniedrigt. 30% zeigten einen IQ > 84, 30% einen IQ zwischen 70 - 84, der Rest einen IQ <70 (102). Es scheint keinen Unterschied der IQ Minderung von Kindern mit neonatalem Hydrozephalus und Hydrozephalus >1. Lebensjahr zu geben (103). OI S. widerspricht, dass ein schlechterer neurologischer Outcome mit dem zeitlichen Beginn des Hydrozephalus assoziiert ist. So hatten Kinder, welche im Stadium III seiner Einteilung PCCH einen Hydrozephalus diagnostiziert bekamen ein besserer Outcome als jene, des Stadium II der PCHH bei primärem Hydrozephalus und Dysgenetischen Formen (41, 44). Auch eine weitere Studie zeigte, dass der Schweregrad der Langzeitfolgen mit dem Beginn des Hydrozephalus assoziiert ist. Patienten mit Hydrozephalus beginnend im Kindesalter unter dem 18. Lebensmonat waren häufiger von Kopfschmerzen, Depression, oder Arbeitslosigkeit betroffen als Patienten mit Hydrozephalus beginnend über dem 18. Lebensmonat (95).

Gedächtnisleistung und Lernkapazität sind bei Kindern mit VP-Shunt bei Hydrozephalus vermindert, und Verarbeitungsprozesse verlangsamt (71).

Weitere Symptome bei Patienten mit VP - Shunt sind chronische Kopfschmerzen bei 10 - 20% im Kindesalter und 40 - 52% im Erwachsenenalter, sowie einhergehend beschriebene Depression in 45% - 71% der Fälle insgesamt (72, 95).

Eine erhöhte Arbeitslosigkeit im Alter wird mit Zahlen zwischen 19 - 43% beschrieben (95).

Zusammenfassend stellt der VP – Shunt eine adäquate Therapieoption dar, viele Shunt bezogene Komplikationen und Langzeitschäden gehören durch weiterführende Entwicklung und Forschung in der Therapie des Hydrozephalus reduziert.

Die neuroendoskopische Lavage

Zu den konventionellen Therapiemöglichkeiten wird in der vorliegenden Arbeit eine weitere Therapieoption vorgestellt, die neuroendoskopische Lavage.

Ihr Ziel ist sekundäre Schädigungen des infektionsbedingten Hydrozephalus bestenfalls zu verhindern bzw. zu reduzieren und eine adäquate Liquorzirkulation wiederherzustellen, um längerfristig ein optimales Ergebnis für den Patienten zu erzielen. Ein weiteres Ziel ist eine Minderung der Entzündungsreaktion zu erreichen und chronisch inflammatorische Prozesse aufzuhalten, um bestenfalls die langfristige Therapie mit VP – Shunt zu vermeiden.

Die hohen Proteinwerte können nicht nur zur Liquorzirkulationsstörung führen, sondern auch zur Shuntobstruktion. Multiple Shuntrevisionen durch Obstruktion durch Proteinkomplexe und erhöhte Zellzahl wurden in diversen Studien bestätigt (73, 74).

Daher ist das Ziel eine optimale Voraussetzung zur Shuntimplantation zu schaffen, wie klarer Liquor, niedrige Zellzahl und Proteingehalt im Liquor, sowie das verzögerte Implantieren eines Shunts bei Neonaten zur Reifung des Säuglings, um sekundäre Komplikationen wie Shunt Dysfunktion durch z.B. Obstruktion und Reinfektion zu vermeiden.

Die erste wichtige internationale, randomisierte multicenter Studie zur „Lavage“ über ventrikuläre Drainagen wurde 2009 veröffentlicht (75). *Drainage, Irrigation, and fibrinolytic therapy* (DRIFT) ist ein therapeutisches Konzept zur Reduktion hoher ICP Werte unter Anlage temporärer, kontinuierlicher Liquordrainagen bei Neonaten mit hämorrhagischem Hydrozephalus. Die kontinuierliche Liquordrainage mit Ein-, und Ausflusskatheter wurde über durchschnittlich 3 Tage (2 – 7 Tage) durchgeführt. Beendet wurde die Drainage bei klarem Liquor. Durchgeführt wurde die Ventrikelspülung mit künstlichem Liquor und zusätzlich Vancomycin 10mg/500ml und Gentamicin 5mg/500ml. Mit einer Laufrate von 20ml/kg KG/ Stunde wurde kontinuierlich gespült. Die Ausflussrate betrug 60 – 100ml/24h, um dabei das Ventrikelvolumen langsam zu verringern, der ICP wurde hierbei unter 7mmHG stabil gehalten. Vor Beginn der Spülung wurde intraoperativ 0,5mg/kg/ KG Alteplase, rekombinanter Plasminogenaktivator (rTPA) intraventrikulär zur Fibrinolyse und Auflösung der Blutkoagel injiziert. Insgesamt wurden 39 Patienten kontinuierlich gespült. Ein besseres neurologisches Outcome nach 2 Jahren wurde bestätigt (69% der DRIFT Patienten versus 41% der Kontrollgruppe). Die Interventionsgruppe hatte jedoch eine höhere Rate sekundärer intraventrikulärer Blutungen, weswegen die Studie frühzeitig abgebrochen werden musste. Diskutiert wird hier ein Effekt des rTPA(75).

Die neuroendoskopische Lavage wurde in verschiedenen Studien der letzten Jahre angewandt und erzielte gute Ergebnisse zur Beseitigung von hämorrhagischen Clots oder infektionsbedingten Proteinkomplexen (14).

Unsere Arbeitsgruppe konnte schon im Jahr 2014 zeigen, dass die neuroendoskopische Lavage eine effektive und sichere Therapie des posthämorrhagischen Hydrozephalus bei Neonaten darstellt (14). 56 Neonaten wurden im Alter von 26,1 Schwangerschaftswochen bis 52,5 Schwangerschaftswochen neuroendoskopisch gespült. Die Shuntabhängigkeitsrate konnte signifikant gesenkt werden, 43% der Patienten benötigten keinen Shunt nach NEL. Auch bei Patienten, welche einen Shunt implantiert bekamen, waren im ersten Jahr bei nur 36,4% der Patienten Shuntrevisionen notwendig, im 2. Jahr bei weniger als der Hälfte der Patienten 43,8% (77) .

H. Ziel der Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersucht die Effektivität und Sicherheit der neuroendoskopischen Lavage zur Therapie des infektionsbedingten Hydrozephalus im Kindesalter. Anhand klinischer Daten, radiologischer Daten (cSonografie, cMRT, cCT), Laboratoriumsdiagnostik, peri-, und postoperativer Komplikationen, sekundärer Komplikationen, wie Shuntrevisionen und Shuntinfektionen, soll die Wirksamkeit evaluiert werden, sowie das Anwendungsgebiet speziell beleuchtet werden.

Auch soll überprüft werden, inwiefern die NEL den sekundären ZNS Schaden durch Infektion reduzieren kann, und somit in Zukunft als zusätzliches Therapieverfahren angewandt wird.

Material und Methodik

I. Patientenkollektiv und Auswahlkriterien

Für die Studie wurden retrospektiv alle Patienten analysiert, die zwischen September 2004 und Oktober 2015 in der kinderneurochirurgischen Abteilung der Charité Berlin Virchow Klinikum mit der Diagnose infektionsbedingtem Hydrozephalus stationär therapiert wurden. Es wurden insgesamt 50 Patienten zwischen 0 - 18 Jahre in einem Zeitrahmen von 11 Jahren in diese Studie eingeschlossen und analysiert (3).

Bei 23 Patienten (NEG) wurde eine neuroendoskopische Lavage zwischen April 2010 und Oktober 2015 durchgeführt. Diesen 23 Patienten wurden retrospektiv 27 Patienten (KG) gegenübergestellt, welche in einem identischen Zeitraum von 5,5 Jahren vor April 2010 mit konventionellen Therapieverfahren behandelt wurden. In beiden Gruppen gab es jeweils einen Patienten, der zwei stationäre Aufenthalte, welche über 3 Jahre auseinanderlagen, auf der kinderneurochirurgischen Station der Charité hatte. Diese Patienten wurden als separate Patienten definiert. Der Patient der NEG hatte eine ESBL-assoziierte Meningitis mit Hydrozephalus 2010 und eine weitere Ventrikulitis mit Hydrozephalus ohne Keimnachweis 2015. Der Patient der KG hatte einen stationären Aufenthalt mit *Haemophilus influenzae* assoziierter Liquorinfektion mit Hydrozephalus 2005 und einen weiteren stationären Aufenthalt mit *Staphylococcus epidermidis* Liquorinfektion 2009 (3).

Die klinischen Daten des stationären Aufenthalts, Laboratoriumsdiagnostik, radiologische Diagnostik, sowie auch Follow UP Daten der Patienten, Operationsdaten und Komplikationsraten der beiden Kohorten wurden retrospektiv analysiert und gegenübergestellt.

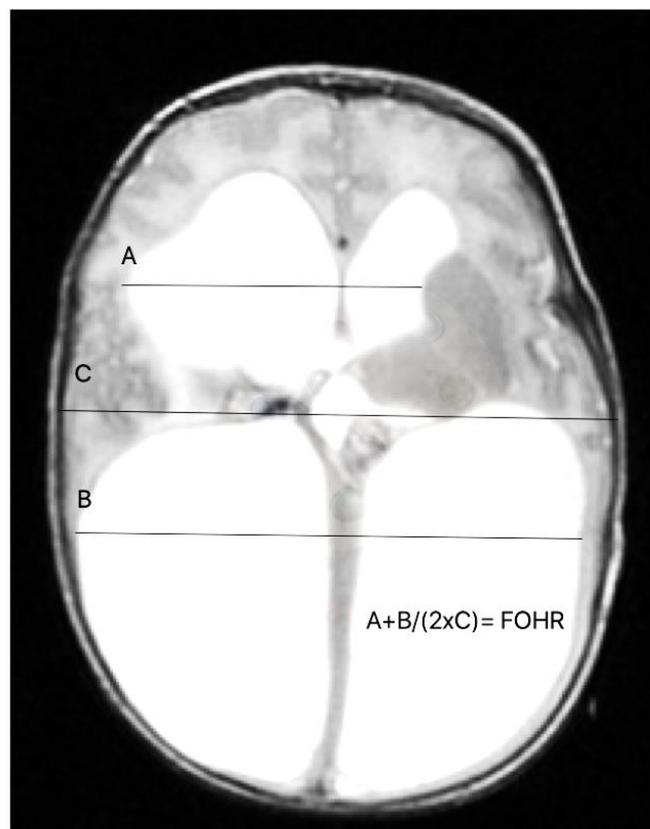
J. Klinische Diagnostik und Therapieverfahren

Alle Patienten wurden täglich klinisch untersucht, unspezifische Symptome wie Irritabilität, Bradykardien, Schreiattacken, schlechtes Trinkverhalten, Fieber wurden als Anzeichen der akuten Infektion bzw. Hydrozephalusprogredienz gewertet, dabei wurde auch der Fontanellen Status festgehalten, der Kopfumfang gemessen, und die Ventrikelweite durch Sonografie der offene Fontanelle, wenn noch vorhanden, gemessen (GE vivid 7 Dimension, GE Healthcare Biosciences). Bei Kindern mit bereits

geschlossener Fontanelle wurde die Ventrikelweite bei stationärer Aufnahme und im Verlauf kernspintomografisch bestimmt. Zur Bemessung der Ventrikelweite wurde der frontal occipital horn ratio (FOHR) berechnet. Dieser ist definiert als Addition der Durchmesser der Vorderhörner und Hinterhörner der Seitenventrikel, dividiert durch den zweimaligen biparietalen Durchmesser.

In dieser Studie wurde ein cMRT Bild der T2 Sequenz mit Darstellung der Foramina Monroi zur Berechnung verwendet. Die MRT Bilder wurden von zwei unabhängigen Untersuchern ausgewertet. Ein Beispiel zeigt folgende Abbildung.

Abbildung 2: FOHR Berechnung



Beispielhafte Berechnung FOHR, T2 Sequenz mit abgebildeten Foramina Monroi. A=Vorderhorndurchmesser, B=Hinterhorndurchmesser, C=Biparietaler Durchmesser

Es wurde außerdem der Liquor alle 2-3 Tage mikrobiologisch und infektiologisch auf Keim, Zellzahl und Proteinzahl, sowie Glukose im Verhältnis zur Serumglukose und Laktat untersucht. Serologische Diagnostik wurde alle 2-3 Tage durchgeführt.

Die antibiotische Therapie erfolgte zunächst kalkuliert, nach Keimnachweis und Vorliegen des Antibiotogramm erfolgte die spezifische antibiotische Therapie und gegebenenfalls

Wechsel des Antibiotikums bei Vorliegen von Resistenzen. Die Therapie erfolgte in allen Fällen leitliniengerecht, siehe hierzu den Abschnitt Antibiotische Therapie G.1. (15).

Bei erhöhtem CRP >7mg/dl ohne Infektfokus (76), oder klinischer Symptomatik einer Infektion, Fieber, Schüttelfrost, oder Irritabilität wurde die Indikation zur Liquorpunktion gestellt. Bei Patienten mit sekundärer Infektion, NEG n= 10, KG n= 20 mit schon implantiertem VP-Shunt bei Aufnahme erfolgte bei o.g. Symptomatik mit Hinweis auf akute Shuntinfektion/ Ventrikulitis die Shuntexplantation und temporäre Implantation einer EVD als primäre Therapie neben der antibiotischen Therapie.

K. Indikationen zur chirurgischen Intervention

Die Indikation zur chirurgischen Intervention wurde anhand klinischer Symptomatik, Kopfumfangzunahme, Laboratoriumsdiagnostik und Ventrikelweite gestellt. Bei zeitgleichem Vorliegen von

- 1.) relevanter klinischer Symptomatik, die auf einen erhöhten intrakraniellen Druck hindeutete, wie Kopfschmerzen, Erbrechen, Bradykardie, Irritabilität sowie Nackenschmerzen und Meningismus,
- 2.) gespannte/ klaffende Fontanelle, Perzentilen kreuzende Zunahme des Kopfumfanges (1,4 cm innerhalb von 7 Tagen bei Kleinkindern)
- 3.) Ventrikeldilatation in der Sonografie oder der cMRT gemessen mit Ventrikelindex über 4 mm über der 97. Perzentile, und/oder FOHR Zunahme und/oder Nachweis von Debris und/oder
- 4.) erhöhte Infektparameter, CRP >7 mg/dl unter antibiotischer Therapie, weiterhin erhöhte Temperatur > 38° C, Fieber, Tachykardie, gemindertem Allgemeinzustandes als Zeichen einer akuten Infektion und/oder
- 5.) erhöhte Zellzahl/Protein >2 g/l im Liquor bzw. Nachweis von Keimen im Liquor oder trübem Liquor wurde die Indikation zur operativen Intervention gestellt.

L. Chirurgische Intervention

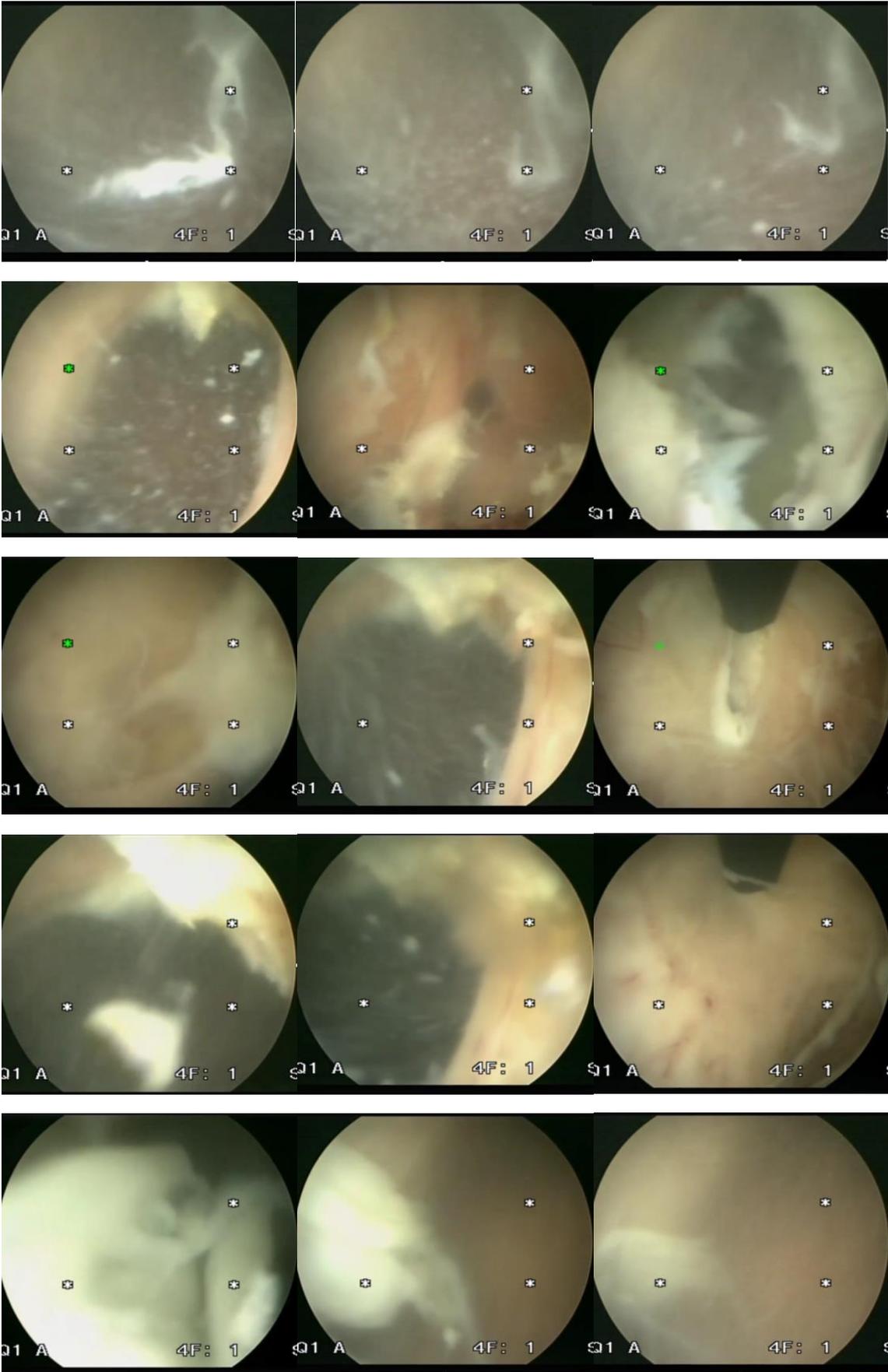
Patienten mit vorhandenem VP - Shunt bekamen in beiden Gruppen eine VP - Shuntexplantation. In der KG erfolgte dabei entweder die Implantation einer EVD oder die subkutane Anlage eines Reservoirs zur möglichen Punktion des Liquors in

regelmäßigen Abständen. In der NEG erfolgte nach Explantation des VP-Shunt die NEL und hiernach Implantation einer EVD oder eines Reservoirs.

Bei Patienten mit primärer Infektion erfolge in der NEG nach Indikationsstellung zur chirurgischen Intervention die Durchführung der NEL. Bei Patienten mit primärer Infektion der KG erfolgte die wiederholte Lumbalpunktion oder Anlage eines Reservoirs zur wiederholten Liquorpunktion und bei anhaltenden Zeichen eines Hydrozephalus im Verlauf die Implantation eines VP-Shunt.

Details werden im Kapitel der operativen Prozeduren während des stationären Aufenthalts N dargestellt (3).

Abbildung 3: NEL Durchführung



Operatives Vorgehen der NEL

Rückenlagerung des intubiert beatmeten Patienten auf einer Vakuummatratze mit Kopffixation. Der Ventrikel mit der größeren Weite bzw. mehr Zellkomplexe wurde für den Eintrittspunkt ausgewählt.

Es erfolgte ipsilateral die Anlage des präkoronaren Bohrlochs für die endoskopische Einheit (Minop, Aesculap, Tuttlingen, Germany). Nach dem Einführen des rigiden Endoskops mit 0° Optik sowie In-, Outflow Port unter sonografischer Kontrolle (bei offener Fontanelle) in dem Ventrikel, erfolgte die endoskopische Lavage. Dafür wurde auf 37°C erwärmte laktatfreie Ringerlösung verwendet. Die Ringerlösung gelangte durch Schwerkraft über den Einflusskanal des Endoskops in den Ventrikel, während zur selben Zeit passiv über den Ausflusskanal des Endoskops der infizierte Liquor inklusive der ProteincLOTS abfließen. Dieses 2 - Kanal Flow System ermöglichte effektive intraventrikuläre Spülung bei zeitgleich balanciertem intrakraniellm Volumen ohne pathologische intrakranielle Druckschwankungen. ProteincLOTS und Pus konnten durch externes Anbringen einer 10 ml Spritze an den Ausflusskanal und intraventrikuläres Annähern des Endoskops an die CLOTS intermittierend aktiv aspiriert werden. Bei jeder Spülung wurde auch eine Septostomie zum kontralateralen Seitenventrikel durchgeführt, um auch diesen effizient spülen zu können. NEL wurde so lange durchgeführt mit dem Ziel, dass der Liquor klar erschien und keine relevanten CLOTS oder Pus mehr zu sehen waren. Es wurden maximal 4000 ml Spülvolumen verwendet. Nach Entfernung des Endoskops wurde die Operation durch schichtweisen Wundverschluss beendet, oder eine EVD, oder ein Reservoir implantiert. Vor Wundverschluss wurde ein Gelatine Schwamm in die Kortikotomie zur Abdichtung des Zugangs eingelegt.

Eine EVD wurde bei Patienten implantiert, die schon vor stationärer Aufnahme einen VP-Shunt besaßen, oder bei Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit, dass sie eine dauerhafte Liquorableitung benötigten.

Ein Reservoir wurde bei Neonaten, oder bei Patienten, die nicht sicher Shunt pflichtig sind oder werden implantiert. Für beide Interventionen wurde ein präkoronarer Eintrittspunkt mit circa 1 - 2 cm Abstand von der Koronarnaht verwendet. Der Austrittspunkt des Katheters lag in der parietalen Region, entfernt vom Eintrittspunkt. Ein geschlossenes Drainagesystem wurde direkt an den subkutan liegenden Ventrikelkatheter konnektiert (Miethke Co, Potsdam Germany).

Nach chirurgischer Intervention wurden alle Patienten intensivmedizinisch überwacht. Follow - Up beinhaltete täglich klinische Untersuchung der Patienten und Messung des Kopfumfangs, sowie sonografische Kontrollen der Ventrikelweite bei Kindern mit offener Fontanelle jeden zweiten Tag. Auch Infektparameter in Liquor und Vollblut wurden jeden zweiten Tag analysiert. Wurde Kindern eine EVD oder Reservoir implantiert nutzte man diese im Fall von anhaltender Symptomatik, oder progredienter Ventrikeldilatation für regelmäßige Liquorpunktionen. 10 ml/kg Körpergewicht oder maximal 20 ml wurden jeden oder jeden 2. Tag abgelassen.

Die Indikation zur Shuntimplantation wurde gestellt, wenn sich Infektparameter im Liquor und Blut normalisierten, die Ventrikelweite jedoch erhöht > 97. Perzentile blieb und das Kind klinische Anzeichen eines persistierenden Hydrozephalus zeigte. In der neuroendoskopischen Gruppe wurde bei Patienten mit initialen Proteinwerten > 2 g/L im Liquor oder initial trübem Liquor, oder Nachweis von Zelldebris in der Ultrasonografie eine erneute neuroendoskopische Lavage bei Shuntimplantation durchgeführt, um Komplikationen durch erhöhte Proteinzahl im Liquor zu minimieren (3, 89).

Klinische Wiedervorstellung der Patienten nach Entlassung wurde für 3 Monate nach Entlassung, und danach alle 3 Monate bei Kindern unter 1 Lebensjahr sowie alle 12 Monate bei Kindern über 1 Jahr vereinbart.

Die Wiedervorstellung beinhaltete neben der klinischen Untersuchung die Messung des Kopfumfangs und Sonographie zur Bestimmung der Ventrikelweite, sowie bei älteren Kindern mit geschlossener Fontanelle und symptomatischen Kindern unter 1 Jahr die Durchführung einer cMRT. Außerdem erfolgte die Shuntkontrolle, falls vorhanden, oder gegebenenfalls die Indikationsstellung zur Shuntimplantation.

M. Statistische Methoden

Für statistische Analysen wurde neben Excel 2016 SPSS (SPSS Statistics 23, IBM Software Group, NY, USA) verwendet. Nominale Daten wurden unter Verwendung von Mc Nemar Test, Chiquadratstest, metrische Daten unter Verwendung von Wilcoxon Test, Mann-Whitney U-Test, Friedmann Test, T-Test und ordinale Daten unter Verwendung von Mann-Whitney U Test und Wilcoxon Test analysiert. Ein p - Wert von < 0.05 wurde als statistisch signifikant definiert.

Ergebnisse

N. Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv unterscheidet sich nicht signifikant bezüglich der Anzahl und des Geschlechts. Die KG umfasst 27 Patienten (15 = m, 12 = w), die NEG umfasst 23 Patienten (14 = m, 9 = w).

Das Patientenkollektiv unterscheidet sich ebenfalls nicht signifikant bezüglich des Alters, sowohl des Alters bei Geburt ($p = 0.15$) als auch des Alters bei Aufnahme ($p = 0.73$).

Der Anteil an Frühgeborenen in den Gruppen ist ähnlich mit einem durchschnittlichen Gestationsalter von 32.33 (26.7 – 40) Schwangerschaftswochen in der KG ($n=12$) und 30.2 (23.5 – 41) Schwangerschaftswochen in der NEG ($n=11$). Das Alter bei Aufnahme liegt in der KG bei 49.0 (26.7 – 655.7) Wochen, in der NEG bei 49.7 (23.5 – 463.6) Wochen. In der NEG wurden 11 Patienten, in der KG 12 Patienten während der Neonatalperiode (<28 Lebenstage) aufgenommen.

Tabelle 4: Patientencharakteristika

Variable	KG	NEG	p-Wert
Patientenanzahl	27	23	
Geschlecht			
männlich	15	14	
weiblich	12	9	
Gestationsalter (Geburt)			
Wochen	32.3 (26.7 – 40)	30.2 (23.5 – 41)	0.15
Gestationsalter (Aufnahme)			
Wochen	49.0 (26.7 – 655.7)	49.7 (23.5 – 463.6)	0.73
< 28 LT* bei Aufnahme	12	11	
Primäre Infektion	7	13	
Sekundäre Infektion	20	10	

KG Kontrollgruppe, NEG Neuroendoskopische Gruppe, LT* Lebenstage korrigiert nach errechnetem Geburtstermin. Tabelle basiert auf Gaderer et. al 2018 (3).

Tabelle 5: Symptome

Symptome	KG	NEG	p-Wert
Irritabilität	18 (62%)	9 (39%)	0.16
gespannte/klaffende Fontanelle	14 (48%)	7 (30%)	0.21
Bradykardie	13 (45%)	8 (35%)	0.46
Fieber	15 (52%)	9 (39%)	0.37
Ophistotonus	8 (28%)	2 (9%)	0.09
Erbrechen	3 (10%)	3 (13%)	0.76
Meningismus	3 (10%)	0 (0%)	0.11

Wertangaben in Prozent (%), KG Kontrollgruppe, NEG Neuroendoskopische Gruppe. Tabelle basiert auf Gaderer et. al 2018 (3).

Die Symptomatik des infektionsbedingten Hydrozephalus ist vor allem die Irritabilität, gefolgt von der gespannten Fontanelle, im Sinne erhöhten ICP, die Bradykardie, sowie Fieber als Infektionszeichen. Eher seltener zeigte sich ein Meningismus oder Erbrechen.

O. Chirurgische Prozeduren während des stationären Aufenthalts

Die Anzahl an Operationen während des stationären Aufenthalts ist in den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die Anzahl betrug 2 (1 - 6) Operationen/Patient/Aufenthalt in der KG, und 2 (1 - 7) Operationen/Patient/Aufenthalt in der NEG ($p = 0.474$).

Patienten der KG mit primärer Infektion (25,9%)

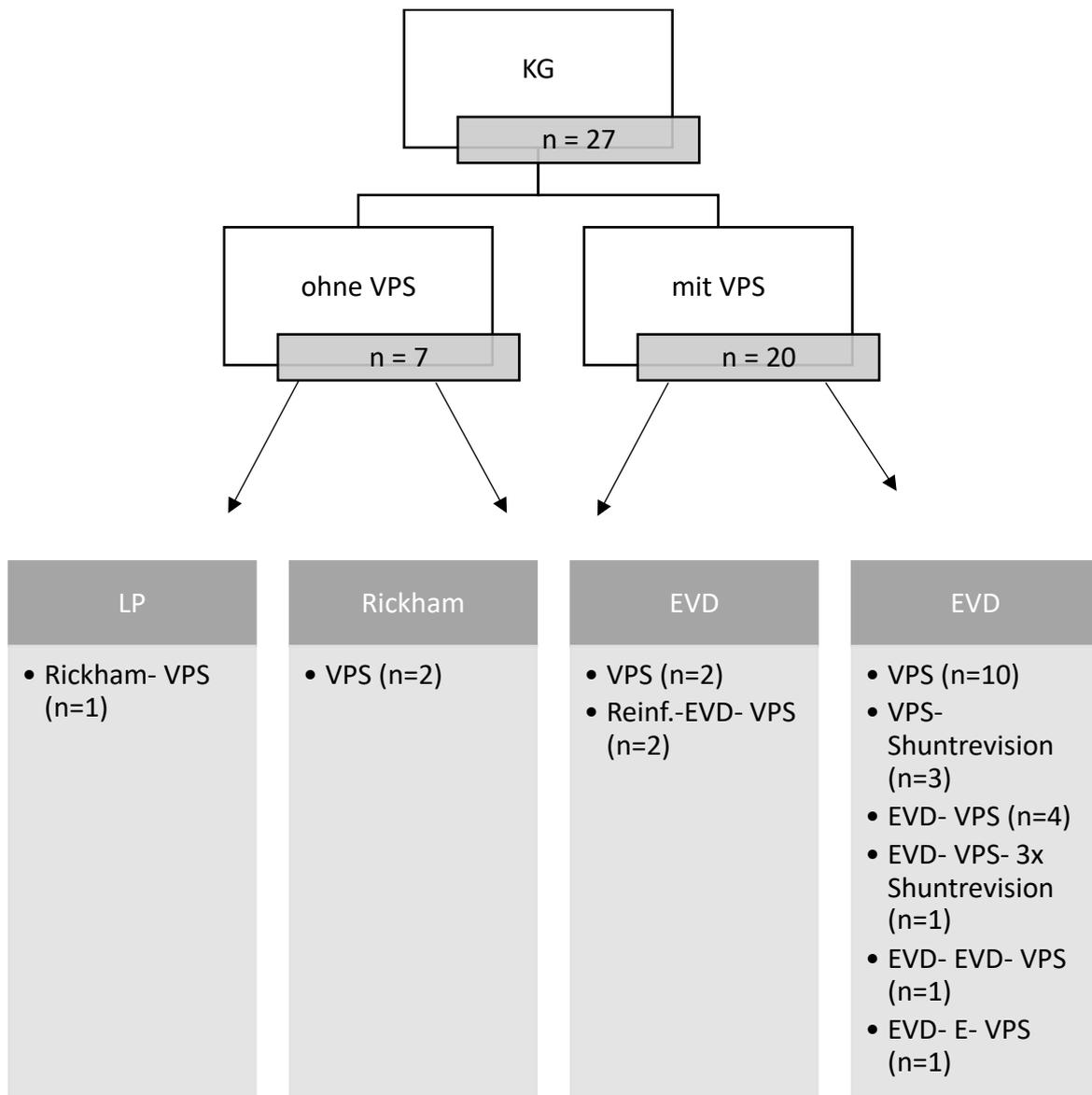
7/27 (25,9%) Patienten der KG hatten eine primäre Infektion. 3/7 (42,9%) Patienten erhielten ein Reservoir direkt bzw. nach vorheriger Lumbalpunktion als ersten operativen Eingriff. Allen 3 Patienten wurde im weiteren stationären Verlauf ein VP - Shunt bei anhaltender Symptomatik implantiert. 4/7 (57,1%) Patienten mit primärer Liquor Infektion erhielten eine EVD im ersten operative Eingriff, zwei davon bekamen vor Entlassung einen VP - Shunt implantiert, die anderen beiden benötigten eine EVD Revision und erhielten dann in einem weiteren dritten Eingriff beide einen VP - Shunt.

Patienten der KG mit sekundärer Infektion (74,1%)

20/27 (74,1%) Patienten hatten einen VP - Shunt vor stationärem Aufenthalt. Alle 20 erhielten eine Shuntexplantation mit EVD Implantation. 10/20 (50%) Patienten wurde dann nach antibiotischer Therapie und klinisch sowie laborchemischem Abklingen der Infektion ein neuer VP - Shunt implantiert. 3/20 (15%) benötigten eine erneute Revision der EVD und erhielten ihren VP - Shunt in einem dritten Eingriff während des Aufenthalts. 7/20 (35%) Patienten benötigten eine erneute EVD Anlage bei progredienter Symptomatik, 4/7 (57,1%) konnten dann mit neuem VP-Shunt entlassen werden, 1/7 (14,3%) Patient benötigte weitere 3 Revisionsoperationen vor VP - Shunt Neuanlage, 1/7 (14,3%) weitere 2 Operationen, 1/7 (14,3%) wurde ohne VP – Shunt entlassen, benötigte den VP-Shunt jedoch 4 Tage nach Entlassung bei erneutem intrakraniellen Druckanstieg und Hydrozephalus Symptomatik.

Die schematische Darstellung zeigt vereinfacht die Abfolge der Prozeduren während des stationären Aufenthalts der KG.

Abbildung 4: Reihenfolge Prozeduren KG



Flussdiagramm der Prozeduren während des stationären Aufenthalts der KG Kontrollgruppe, VPS ventrikuloperitonealer Shunt, LP Lumbalpunktion, EVD externeventrikuläre Drainage, E Entlassung, Reinf Reinfektion. Abbildung basiert auf Gaderer et. al 2018 (3).

Unter den Patienten der neuroendoskopischen Gruppe befanden sich 13 mit primärer, 10 mit sekundärer Infektion. Alle 23 Patienten erhielten die neuroendoskopische Lavage als ersten operativen Eingriff während des stationären Aufenthalts.

Patienten der NEG mit primärer Infektion (56,5%)

13/23 (56,5%) Patienten hatten eine primäre CSF Infektion.

10/13 (76,9%) Patienten mit primärer CSF Infektion erhielten ein Reservoir im selben Eingriff. 7/10 (70%) wurden mit dem Reservoir entlassen, davon erhielten 5/7 (71,4%) einen VP - Shunt während eines erneuten stationären Aufenthalts zu einem späteren Zeitpunkt, 2/7 (28,6%) erhielten keinen Shunt im Verlauf (Follow Up Zeit 6 Jahre). 3/10 (30%) Patienten benötigten mehr als eine Operation während des stationären Aufenthalts und wurden alle mit VP - Shunt entlassen. 2/3 (66,7%) erhielten insgesamt 3 NEL sowie einen VP - Shunt nach der dritten NEL. 1/3 (33,7%) erhielt bei Reinfektion eine EVD sowie in einem weiteren Eingriff einen VP - Shunt vor Entlassung.

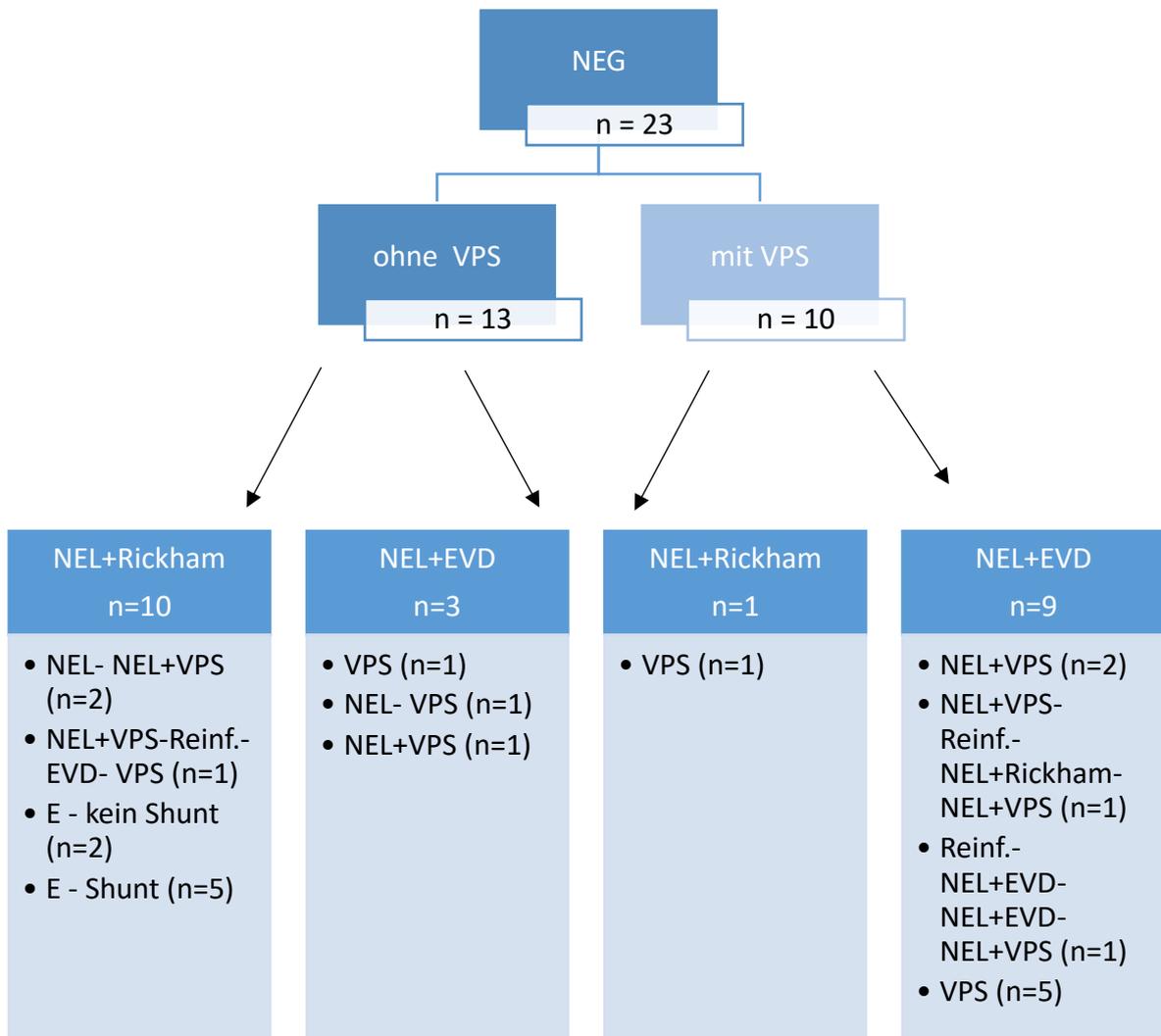
3/13 (23,1%) Patienten erhielten kein Reservoir, sondern eine EVD während des ersten Eingriffs, alle 3 benötigten einen VP - Shunt vor Entlassung.

Patienten der NEG mit sekundärer Infektion (43,5%)

10/23 (43,5%) Patienten der NEG wurden mit sekundärer Infektion bei Zustand nach VP-Shuntimplantation aufgenommen. 1/10 (10%) erhielt ein Reservoir nach Lavage und wurde mit VP - Shunt entlassen. 9/10 (90%) bekamen eine EVD nach NEL implantiert. Davon benötigten 5/9 (55,6%) einen VP - Shunt vor Entlassung, 2/9 (22,2%) wurden vor VP - Shuntimplantation und Entlassung erneut gespült und 2/9 (22,2%) benötigten bis zu 4 NEL bei anhaltend erhöhten Zellzahl-, und Proteinwerten im Liquor sowie symptomatischem Hydrozephalus. Beide wurden mit VP - Shunt entlassen.

Die schematische Darstellung zeigt vereinfacht die Abfolge der Prozeduren während des stationären Aufenthalts der NEG.

Abbildung 5: Reihenfolge Prozeduren NEG



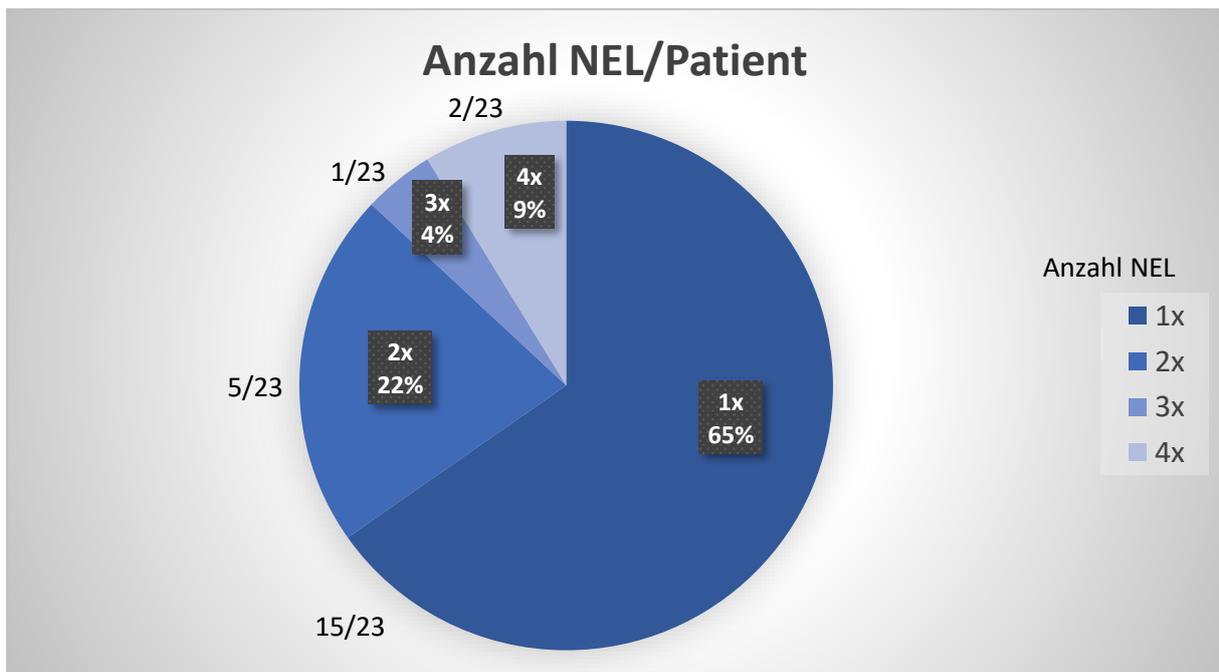
Flussdiagramm der Prozeduren während des stationären Aufenthalts der NEG Neuroendoskopische Gruppe, VPS ventrikuloperitonealer Shunt, LP Lumbalpunktion, EVD externeventrikuläre Drainage, E Entlassung, Reinf Reinfektion, SR Shuntrevision, NEL Neuroendoskopische Lavage.

Abbildung basiert auf Gaderer et. al 2018 (3).

P. Die neuroendoskopische Lavage (NEL)

Die Anzahl an neuroendoskopischen Spülungen pro Patient beträgt 1.57 ± 1 (1 – 4) während des stationären Aufenthalts. 15/23 (65,2%) Patienten wurden einmal gespült, 8/23 (34,8%) Patienten wurden öfter als einmal gespült. Einen detaillierten Überblick der Anzahl der NEL/Patient gibt die folgende Abbildung.

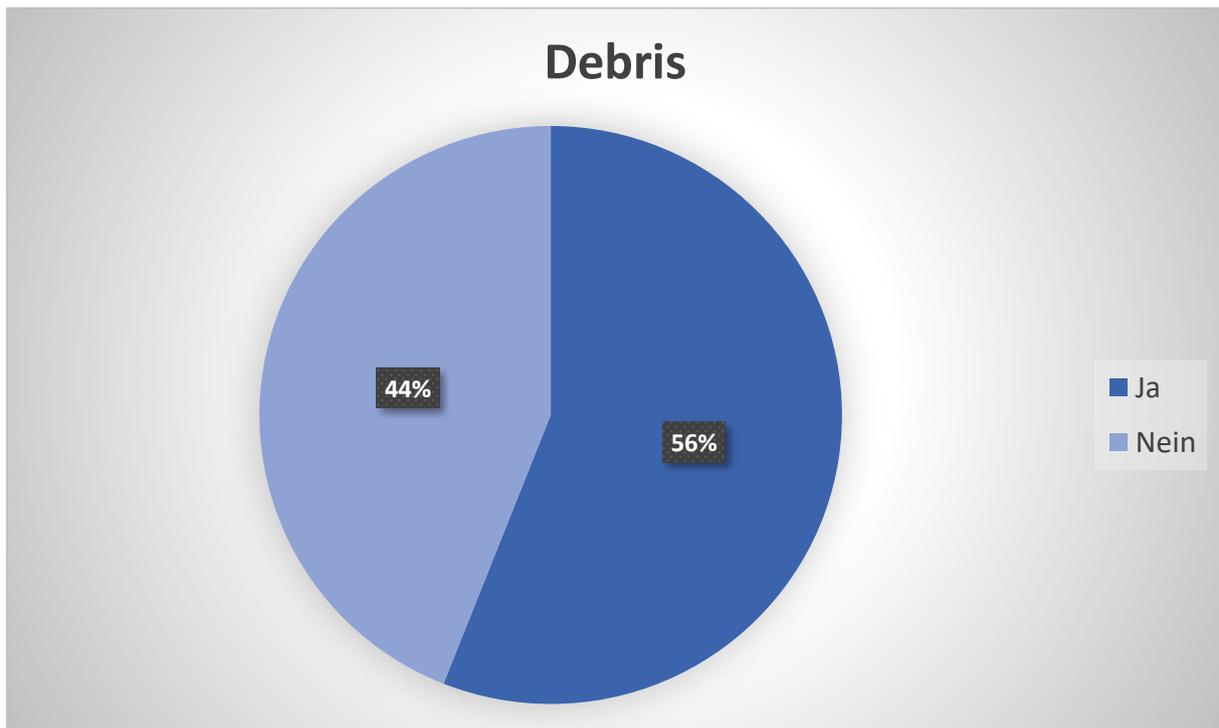
Abbildung 6: Anzahl NEL/Patient



Kreisdiagramm Anzahl NEL/Patient in %

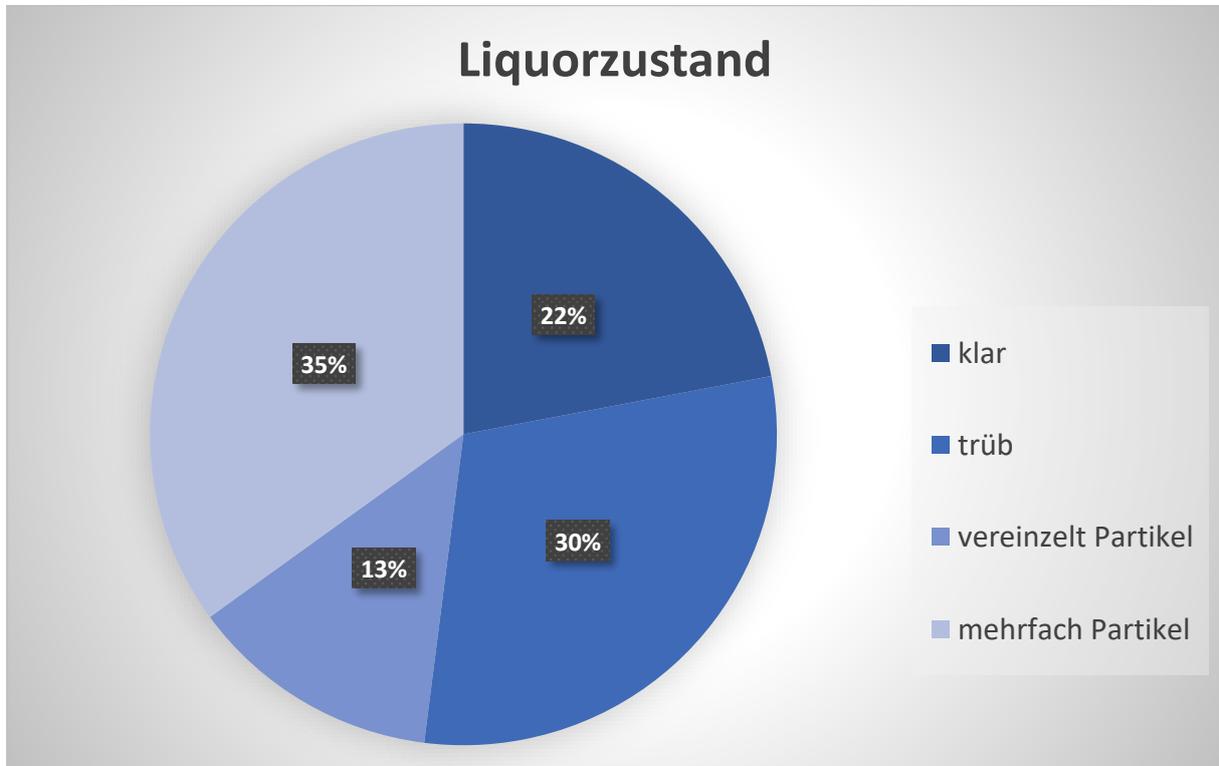
Der Liquorzustand bei der 1. Spülung der NEG (n=23) ist in den folgenden Abbildungen dargestellt. Sichtbare Debris konnten bei 56% der Patienten festgestellt werden. Ein trüber Liquor, oder Partikel - haltiger Liquor konnte bei 78% nachgewiesen werden.

Abbildung 7: Liquorzustand: Debris 1.Spülung



Kreisdiagramm Debris im Liquor 1.Spülung aller Patienten der NEG (n=23)

Abbildung 8: Liquorzustand: makroskopisch 1.Spülung

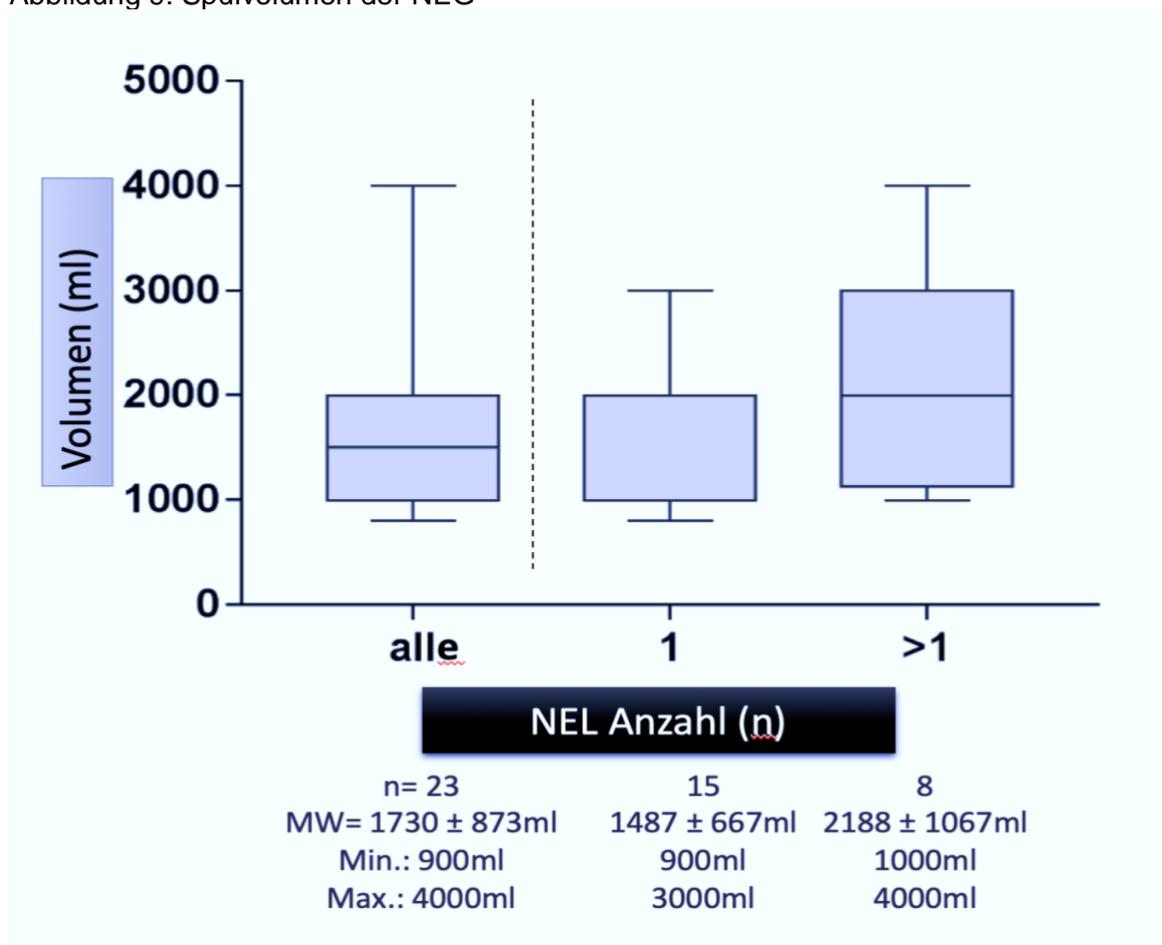


Kreisdiagramm makroskopischer Liquorzustand 1.Spülung aller Patienten der NEG (n=23)

Es gab keine Komplikationen während der NEL, als auch keine klinisch bedingten Abbrüche der Operation bei allen Patienten der neuroendoskopischen Spülungskohorte (n = 23). Es gab nach der neuroendoskopischen Lavage keine postoperativen Komplikationen während des stationären Aufenthalts (Liquorfistel, Wundheilungsstörung, Nachblutung) (n = 23).

Die neuroendoskopische Lavage wurde mit gewärmter laktatfreier Ringerlösung durchgeführt. Das verwendete Volumen variierte zwischen 1000 ml und 4000 ml. Der Mittelwert betrug 1487 ± 667 ml bei Patienten, die nur einmal gespült wurden (n = 15) und 2188 ± 1067 ml bei Patienten, welche öfter als einmal gespült wurden (n = 8). Abbildung 9: Spülvolumen der NEG zeigt das Spülvolumen der ersten Spülung Einfach-, und Mehrfachgespülter im Vergleich. Statistisch besteht kein signifikanter Unterschied des Spülvolumens bei Erstspülung zwischen Einfach-, und Mehrfachgespülten, p = 0.213.

Abbildung 9: Spülvolumen der NEG



Boxplot Spülvolumen bei der ersten Spülung, Vergleich Einfach-, und Mehrfachgespülte der NEG, MW Mittelwert

Unter den mehrfachgespülten Patienten wurden bei der zweiten Spülung 4 mit geringerem, 3 mit demselben, 1 Patient mit erhöhtem Spülvolumen gespült. Bei der dritten Spülung wurden 2 von 3 Patienten mit erhöhtem Spülvolumen gespült. Beide benötigten eine 4. Spülung. Hinweise auf einen verbesserten Outcome durch initial erhöhtes Spülvolumen gibt es keine.

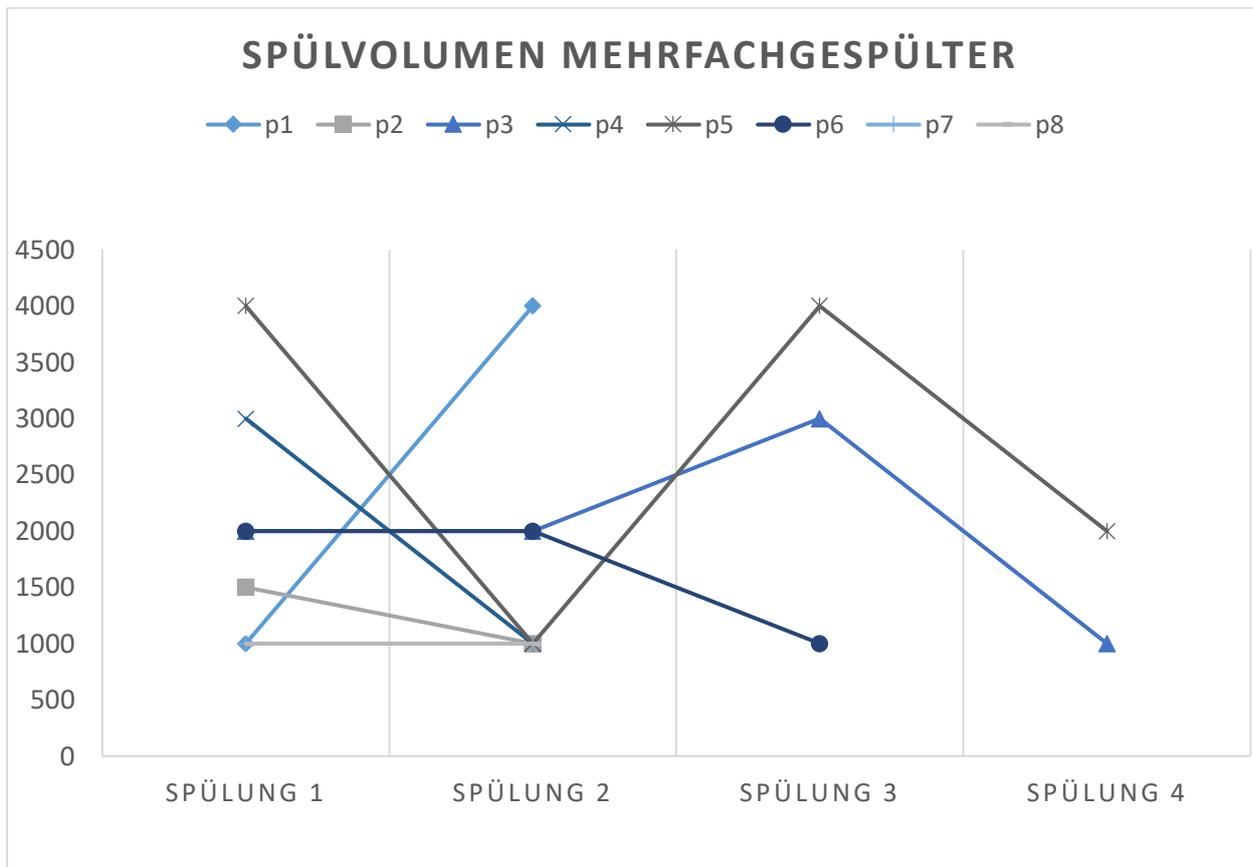
In Abbildung 10 ist der Spülvolumenverlauf mehrfachgespülter Patienten der NEG dargestellt. Hierbei kann man erkennen, dass 3 Patienten (P1, P3, P4) eine Zunahme des Spülvolumens im Verlauf hatten.

P1 wurde zunächst mit 1000 ml Spülvolumen gespült. Bei trübem Liquor im Verlauf und nachgewiesener Salmonelleninfektion erhielt der Patient eine erneute Spülung mit 4000 ml Spülvolumen. Der Patient war bei stationärer Aufnahme < 28 Tage alt.

P3 erhielt zunächst ein Spülvolumen von 2000 ml, wurde bei anhaltend hohen Protein-, und Zellzahlwerten erneut mit 2000 ml gespült. Bei trübem Liquor im Verlauf erhielt er eine 3. Spülung mit 3000 ml. Ein VP- Shunt wurde im Verlauf eingebracht, hierbei erfolgte eine erneute Spülung mit 1000 ml. Klebsiellen wurden nachgewiesen. Der Patient war bei stationärer Aufnahme < 28 Tage alt.

P5 begann die erste Spülung mit 4000 ml, das zweite Mal wurde er mit 1000 ml gespült, bei der dritten Spülung erhielt er ein Spülvolumen von 4000 ml, und bei der vierten Spülung von 2000 ml. Listerien wurden im Liquor nachgewiesen. Klinisch zeigten sich bei dem Patienten hohe Protein und Zellzahlwerte, woraufhin er ein zweites Mal gespült wurde. Daraufhin erfolgte keine Abnahme der Liquor Zellzahl, sodass eine dritte Spülung mit erneuten 4000 ml erfolgte. Eine anhaltende Symptomatik eines aktiven Hydrozephalus führte zur vierten Spülung des Patienten. Der Patient war bei Aufnahme > 28 Tage alt.

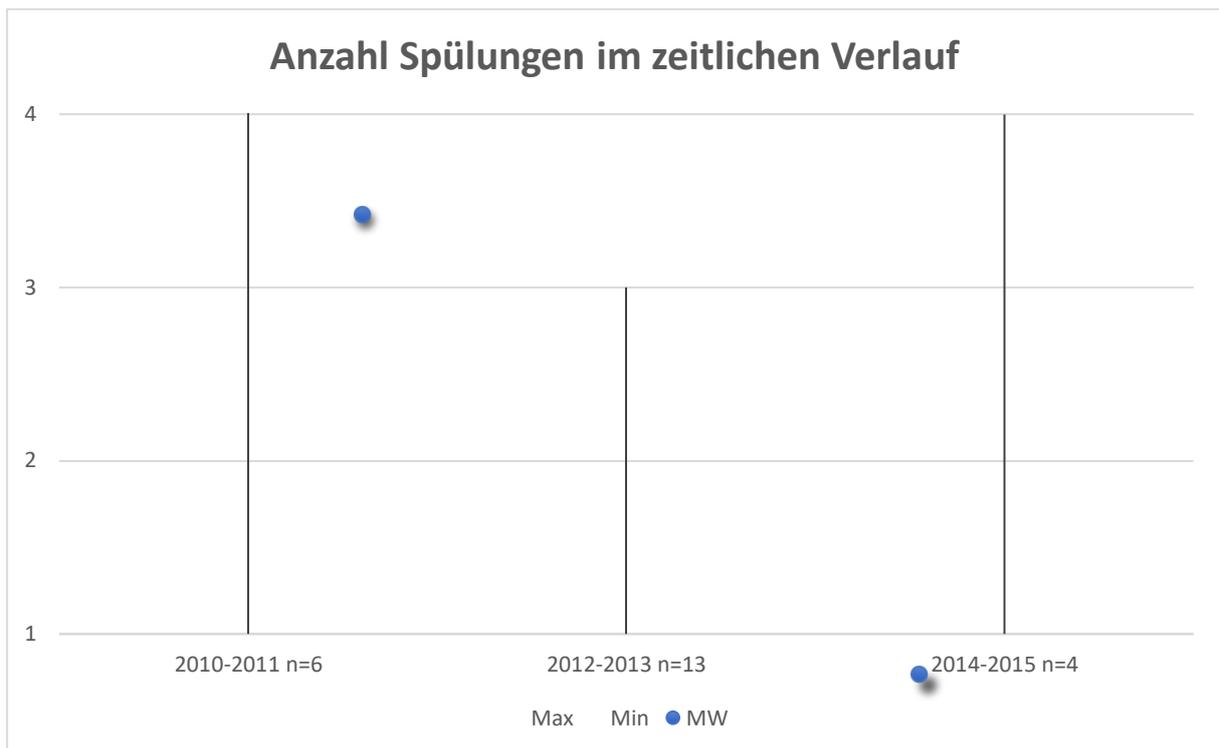
Abbildung 10: Spülvolumenverlauf Mehrfachgespülter



Darstellung der Mehrfachgespülten, pro Linie ein Patient mit Spülvolumenangabe in ml pro Spülung. Y-Achse: Spülvolumen in ml, X-Achse: einzelne Spülungen im Verlauf (maximal 4 Spülungen/Patient). P Patient

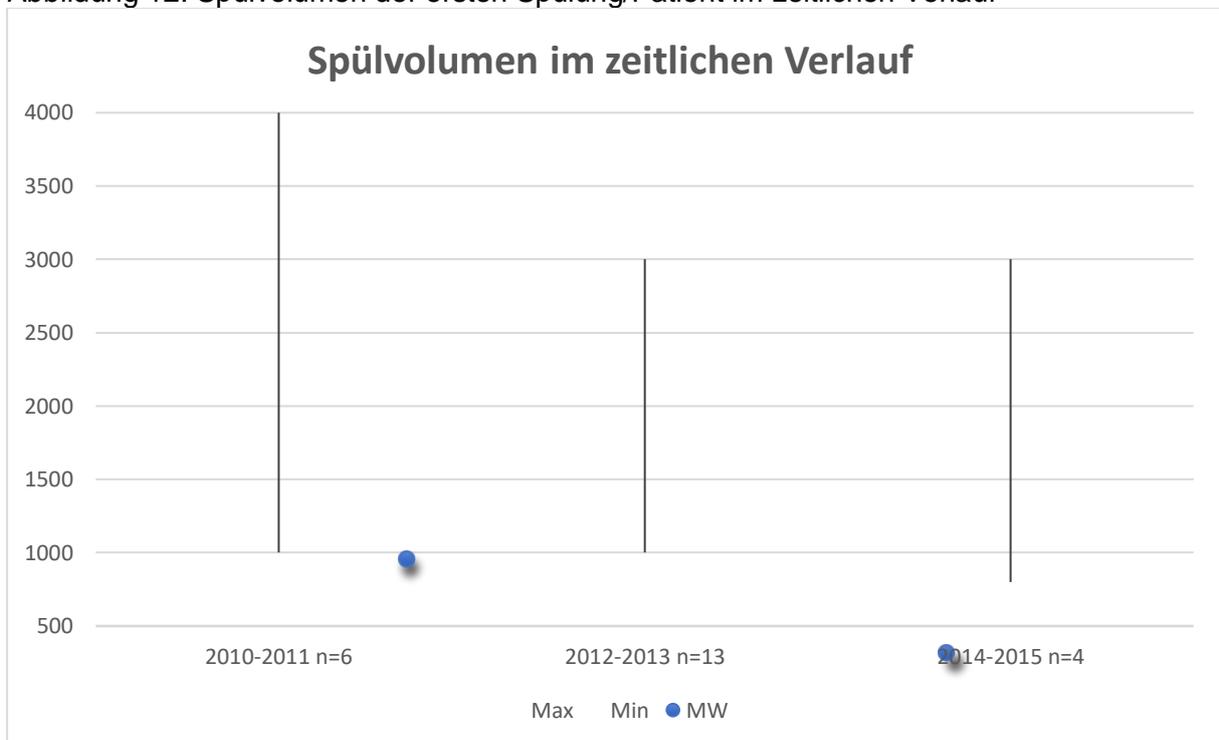
Eine weitere Analyse zeigt auf, ob sich das Spülvolumen und die Spülungsanzahl im zeitlichen Verlauf des Untersuchungszeitraum verändert haben. Ergebnisse sind in Abbildung 11 und Abbildung 12 dargestellt. Über den Untersuchungszeitraum April 2010 bis Oktober 2015 gibt es keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der Spülungen pro Patient ($p = 0.170$). Auch gibt es keinen signifikanten Unterschied im Spülvolumen der ersten Spülung im zeitlichen Verlauf ($p = 0.323$). Zur Berechnung wurden die Patienten in Gruppen (pro 2 Jahre 1 Gruppe) eingeteilt (3 Gruppen).

Abbildung 11: Anzahl NEL/Patient im zeitlichen Verlauf



Y-Achse: Anzahl der Spülungen/Patient, X-Achse Jahre der stattgefundenen Spülung im Untersuchungszeitraum, n= Anzahl der Patienten

Abbildung 12: Spülvolumen der ersten Spülung/Patient im zeitlichen Verlauf



Y-Achse: Spülvolumen in ml, X-Achse: Jahre der stattgefundenen Spülung, n= Anzahl der Patienten

Q. Mikrobiologie

Das Keimspektrum der Gruppen ist vergleichbar, dargestellt in Tabelle 6. Führend in den Gruppen sowohl der primären als auch sekundären Infektion ist *Staphylokokkus epidermidis*, gefolgt von *Enterobacter cloacae*. Serratien wurde in 3 von 4 Fällen bei einer primären Infektion nachgewiesen. Seltener isolierte Keime waren *Staphylococcus aureus*, *Escheria coli*, *Enterococcus faecalis*, Listerien, Klebsiellen. Andere Keime kamen vereinzelt vor. TBC führte in 3 Fällen zu einer sekundären Infektion. 2 Patienten hatten eine virale Infektion mit Zytomegalievirus, der Keimnachweis erfolgte bei beiden nur im Vollblut, nicht im Liquor.

Tabelle 6: Keimspektrum

	KG		NEG		Insg.
Patientenanzahl	n = 27		n = 23		n = 50
	I Infektion	II Infektion	I Infektion	II Infektion	
	n = 7	n = 20	n = 13	n = 10	
Keim					
Staphylococcus epidermidis	2	4	3	2	11
Enterobacter cloacae	1	2	1		4
Serratia	1		2	1	4
Staphylococcus aureus	1	2			3
Escherichia coli		1	2		3
Enterococcus faecalis		1	1	1	3
Listeria	1	1	1		3
Mycobacterium tuberculosis		2		1	3
Cytomegalievirus	1			1	2
Klebsiella			1	1	2
Haemophilus influenzae	1	1			2
Acinetobacter baumannii	1				1
Neisseria meningitidis	1				1
Pseudomonas aeruginosa		1			1
Salmonella			1		1
Beta-hemolytic Streptococcus	1				1
<i>unbekannt</i>		2	1	2	5

KG Kontrollgruppe, NEG Neuroendoskopische Gruppe, Tabelle basiert auf Gaderer et. al 2018 (3).

R. Labordiagnostik

Entzündungszeichen wurden im Vollblut (CRP, IL-6, Leukozyten) und auch im Liquor (Protein, Zellzahl, Glukose, Laktat) gemessen, der Keimnachweis zur Spezifizierung der Infektion erfolgte im Vollblut durch Blutkulturen und im Liquor.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede der Maximum Entzündungswerte festgestellt werden. Ähnlich schwere Infektionen der beiden Gruppen können anhand dieser Werte angenommen werden. Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Labordiagnostik Blut und Liquor

Variable	KG	NEG	p-Wert
Patientenanzahl	n = 27	n = 23	
Maximum CRP			
mg/l	66.7 (23.4 – 190)	65.8 (17.18 – 158)	0.794
Maximum Leukozyten			
/ μ l	16.15 (10.1 – 20.56)	14.68 (7.09 – 51.73)	0.750
Maximum Protein	n = 20	n = 21	
mg/dl	2970 (360 – 15840)	2532 (652 – 82470)	0.792
Maximum Zellzahl			
/ μ l	1600 (81 – 22240)	510 (75 – 20311)	0.549
Maximum Laktat	3,3 (1,3 – 14,3)	2,5 (1,4 – 12,5)	0,632
mmol/l			

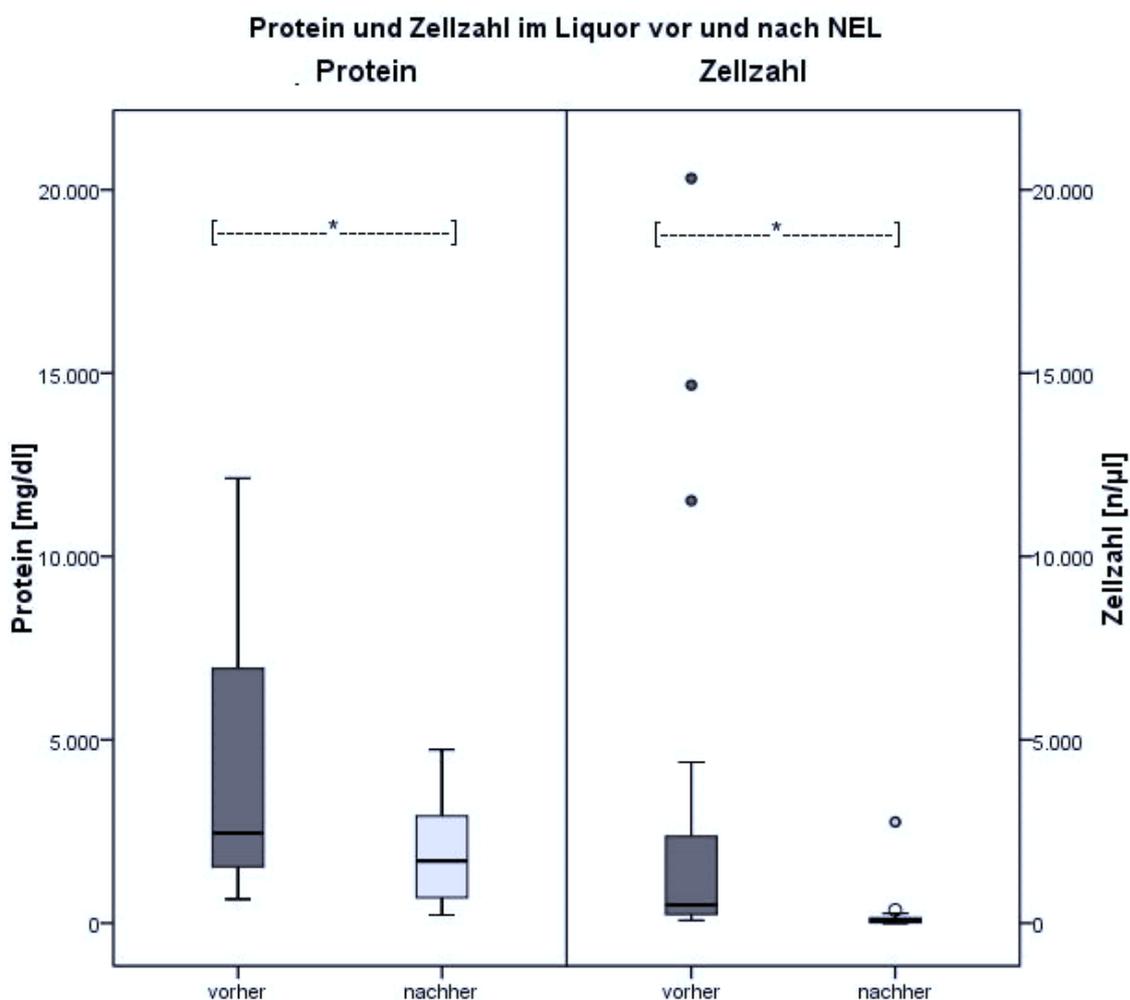
Wertangabe als Median (Streubreite), KG Kontrollgruppe, NEG Neuroendoskopische Lavage Gruppe .

Tabelle basiert auf Gaderer et. al 2018 (3).

Eine Abnahme der Infektionsparameter im Liquor in der NEG war signifikant nachweisbar. Die neuroendoskopische Spülung zeigte einen signifikanten Einfluss auf Protein-, und Zellzahl Werte im Liquor, gemessen vor und nach NEL bei allen Patienten der NEG.

Der durchschnittlich Proteinwert der höchsten gemessenen Werte im Liquor der NEG war 2759.9 mg/dl (652 – 82470 mg/dl), die höchste Zellzahl im Liquor war durchschnittlich 466.5 / μ l (58 – 20311). Beide zeigten nach NEL eine signifikante Abnahme, Protein 1856.5mg/dl (233 – 7226 mg/dl), $p = 0.002$, Zellzahl 78.5 / μ l (4 –2758 / μ l), $p=0.003$.

Abbildung 13: Protein und Zellzahl im Liquor vor und nach NEL



Boxplot. Protein im Liquor in mg/dl (links), Zellzahl im Liquor in n/ μ l (rechts), NEL Neuroendoskopische Lavage. Abbildung basiert auf Gaderer et. al 2018 (3).

S. Der stationäre Aufenthalt

Tabelle 8: Der stationäre Aufenthalt

Variable	KG	NEG	p-Wert		
Patientenanzahl	n = 27	n = 23			
Aufenthaltsdauer					
Tage	31.5 (9 - 91)	41 (5 - 129)	0.252		
Gestationsalter (Geburt)					
Wochen	32.33 (26.67 – 40)	30.16 (23.5 – 41)	0.15		
Gestationsalter (Aufnahme)					
Wochen	49 (26.67 – 655.7)	49.7 (23.5 – 463.6)	0.73		
Gestationsalter (1. Intervention)					
Wochen	49.33 (31.67 – 739)	50 (30.83 – 464)	0.85		
Dauer antibiotische Therapie					
Tage	20 (4 – 151)	28 (1 – 81)	0.235		
	Anzahl Neonaten n = 12	Anzahl > 28 Tage alt n = 15	Anzahl Neonaten n = 11	Anzahl > 28 Tage alt n = 12	Neonaten/> 28 Tage
Dauer stationärer Aufenthalt					
Tage	33 (9 - 91)	30.00 (11-77)	84 (11 - 129)	28.50 (5.0 – 49.0)	0.041 / 0.792
Dauer antibiotische Therapie					
Tage	24.5 (5 - 71)	16.0 (4 - 151)	33 (1 - 83)	26.3 (3 - 49)	0.037 / 0.533
Anzahl Patienten mit Shunt-implantation während Aufenthalt					
Dauer bis Shunt-implantation	n = 26		n = 16		
	19.0 (4.0 – 88.0)		22.0 (5.0 – 97.0)		0.753
Anzahl Patienten mit Shuntimplantation nach Entlassung					
Dauer bis Shunt-implantation	n = 1		n = 5		
	4.0 (4.0)		89.0 (14.0 – 101.0)		
Anzahl Patienten ohne Shuntimplantation					
	n = 0		n = 2		

Tabelle basiert auf Gaderer et. al 2018 (3).

Stationäre Aufenthaltsdauer

Die stationäre Aufenthaltsdauer der Gruppen war insgesamt vergleichbar ($p = 0.252$). Durchschnittlich betrug der stationäre Aufenthalt 31,5 Tage (9 - 91) in der KG und 41 Tage (5 - 129) in NEG. Tabelle 8 zeigt, dass Neonaten der NEG einen signifikant längeren stationären Aufenthalt als Neonaten der KG hatten. Durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer der Neonaten der NEG betrug 84 Tage (11 - 129), durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer der Neonaten der KG betrug 33 Tage (9 - 91) ($p = 0.041$).

Das durchschnittliche Gestationsalter bei Aufnahme ist ähnlich ($p = 0.73$). In der NEG waren die Patienten durchschnittlich 49.7 (23.5 – 463.6) Wochen alt und in der KG 49 (26.67 – 655.7) Wochen alt. Trotzdem waren die Neonaten der NEG mit 23,5 Wochen jünger als die Neonaten der KG mit 26,7 Wochen.

Die folgende Tabelle zeigt Operationen anderer Abteilungen während des stationären Aufenthaltes der Neonaten. Während in der KG bei 22% eine andere Operation neben den neurochirurgischen Operationen durchgeführt wurde, waren es in der NEG 39%. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0.09$).

Tabelle 9: Operationen der Neonaten während des stationären Aufenthaltes

Variable	KG	NEG
Patientenanzahl	n= 6/27	n= 9/23
Adenotomie	1	3
Aortenbogen Anastomose	1	0
Azetabuloplastik	1	0
Baclofenpumpenimplantation	1	0
LKG-Plastik	0	3
Leistenhernien OP	1	1
Orchidopexie	0	1
Parazentese	0	1

LKG = Lippen-Kiefer Gaumenspalte

Neben den neurochirurgischen Problemen der Neonaten gab es vor allem pulmonale Erkrankungen, welche einen längeren Aufenthalt mit sich zogen. In folgender Tabelle aufgelistet sind weitere Diagnosen des Patientenkollektivs, welche zur Dauer des stationären Aufenthaltes beitragen können. Eine prägnante Differenz der

Nebendiagnosen zwischen den Gruppen gab es nicht. 15% der KG sowie 26% der NEG hatten eine relevante pulmonale Nebendiagnose ($p = 0.23$).

Tabelle 10: Nebendiagnosen Patientenkollektiv

Variable	KG	NEG
Patientenanzahl	n= 4/27	n=6/23
ARDS	n= 3	n= 1
I°	1	0
II°	1	0
III°	1	1
IV°	0	0
BPD	n= 1	n= 4
Pneumonie	n=0	n=1

ARDS= acute respiratory distress syndrome, BPD = bronchopulmonale Dysplasie

Antibiotische Therapie

Flucloxacillin (50mg/kg KG) war das Antibiotikum der Wahl bei allen Patienten, die vor 2010 in stationärer Behandlung waren, ab 2010 war in der Regel Cefuroxim (50mg/kg KG) das Antibiotikum der Wahl (3, 89). Bei vorliegendem Antibiogramm wurde das Antibiotikum leitliniengerecht an den Keim angepasst. Flucloxacillin wurde bei 33% der KG als erste Antibiose als Einfachantibiose angewendet, sowie in Kombination mit Metronidazol bei 4% der NEG ($n = 1$). Cefuroxim wurde bei 7% der KG als Einfachantibiose sowie in Kombination mit Rifampicin bei 4% ($n = 1$) der KG angewendet. In der NEG wurde Cefuroxim bei 13% der Patienten angewendet, sowie in Kombination mit Metronidazol in 4% der NEG ($n = 1$). Ein häufig angewandtes Antibiotikum als Erstantibiose der NEG war neben Cefuroxim Meropenem bei 13% der Patienten als Einfachantibiose, sowie bei weiteren 17% der NEG in Kombination mit anderen Antibiotika, wie Vancomycin, Ceftriaxon und Clindamycin, sowie Fosfomycin.

2 Patienten der KG und 1 Patient der NEG erhielten die leitliniengerechte Therapie der Tuberkulose bei Nachweis von *Mycobacterium tuberculosis* mit Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol (104).

Tabelle 11:Details Antibiose

Patientenanzahl	KG n = 27	NEG n = 23	ALLE n = 50
1.Antibiose			
Flucloxacillin	9		9
Cefuroxim	2	3	5
Meropenem	2	3	5
Vancomycin Rifampicin	2	2	4
Amoxiclav Vancomycin	2	1	3
Meropenem Vancomycin	1	2	3
Cefotaxim		2	2
Meropenem Fosfomycin	1	1	2
PERI*	2	1	2
Ampicillin Gentamicin		1	1
Cefotaxim Vancomycin		1	1
Cefotaxim Gentamicin		1	1
Ceftriaxon		1	1
Ceftriaxon Meropenem Clindamycin		1	1
Cefuroxim Rifampicin	1		1
Cefuroxim Metronidazol		1	1
Flucloxacillin Metronidazol		1	1
Fosfomycin Rifampicin		1	1
Fosfomycin Rifampicin Meropenem	1		1
Meropenem Gentamicin	1		1
Penicillin Fosfomycin	1		1
Vancomycin	1		1
Vancomycin Ceftazidim	1		1

*Pyrazinamid, Ethambutol, Rifampicin, Isoniazid

Eine Änderung der ersten Antibiose nach vorliegendem Antibiogramm war bei 4 Patienten der KG (15%), sowie 3 Patient der NEG (13%) notwendig.

Bestand der geringste Verdacht einer viralen Meningoenzephalitis wurde zusätzlich die intravenöse Therapie mit Aciclovir (3 x 15-20 mg/kg KG/Tag) bis zum Ausschluss einer viralen Infektion begonnen (78-80). Ein Verdacht bestand bei 1 Patienten der KG, es gab keinen Keimnachweis in Liquor oder Vollblut. Zusätzlich erhielt dieser Patient Flucloxacillin.

Bei 1 Patient der KG sowie 1 Patient der NEG konnte eine abgelaufene CMV Infektion mit Nachweis von IgG im Vollblut postnatal nachgewiesen werden.

Die Dauer der intravenösen Antibiotikagabe war in den Gruppen vergleichbar ($p = 0.235$). Die durchschnittliche Dauer war 28 Tage (1 - 81) in der NEG, sowie 20 Tage (4 - 151) in der KG. Neonaten der Gruppen wurden länger antibiotisch therapiert, in der NEG durchschnittlich 33 Tage (1 - 83), in der KG 24,5 Tage (5 - 71) ($p = 0.037$).

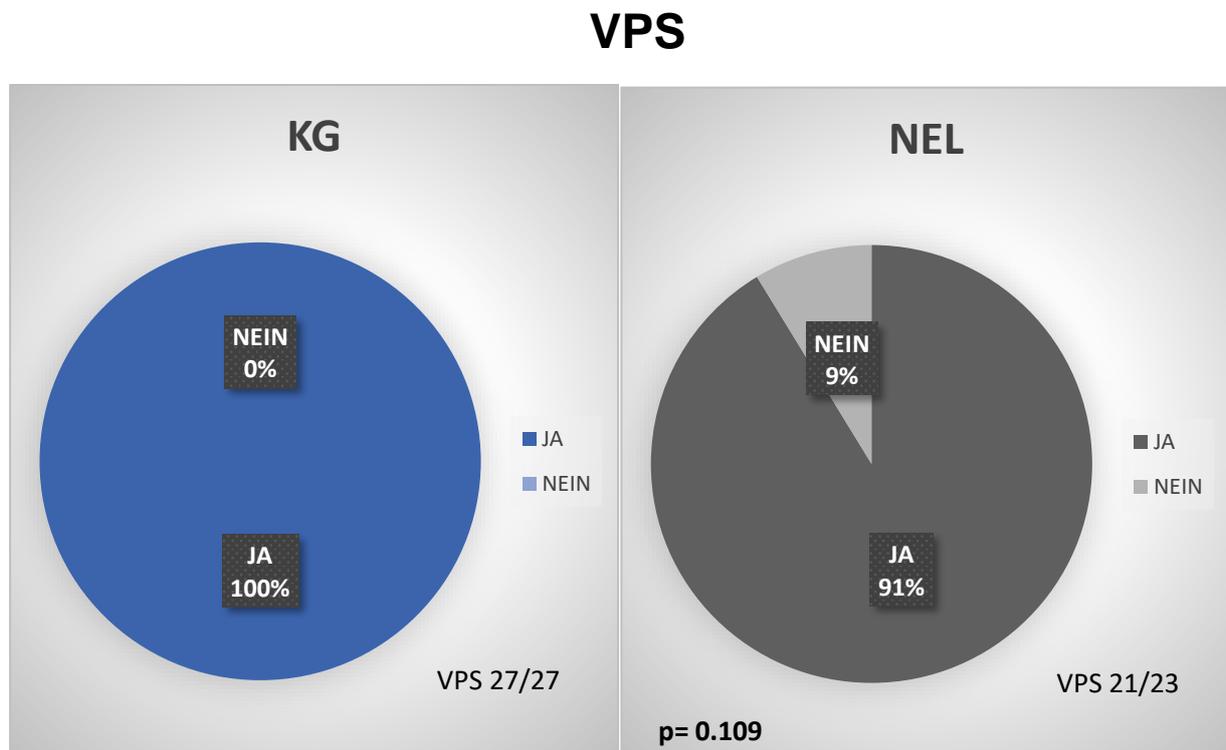
Shuntimplantation

Das Shunt freie Intervall bei Patienten mit Shuntimplantation während des stationären Aufenthalts lag in der KG bei 19,0 (4,0 – 88,0) Tagen und in der NEG bei 22,0 (5,0 – 97,0) Tagen ($p = 0.753$).

Ein Patient der KG und 7 Patienten der NEG wurden ohne VP - Shunt entlassen. Bis auf 2 Patienten der NEG benötigten alle Patienten im weiteren Verlauf einen VP – Shunt.

Bei allen Patienten dieser Studie ($n = 50$) wurde ein Bactiseal Katheter mit Rifampicin und Clindamycin beschichtet (Bactiseal, Codman (70)) implantiert.

Abbildung 14: VP-Shuntimplantationsrate KG und NEL



Kreisdiagramm der Shuntimplantationsrate in Prozent. Links KG Kontrollgruppe mit 100% Shuntimplantationsrate, rechts NEG Neuroendoskopische Gruppe mit 91 % Shuntimplantationsrate. $p = 0.109$

In der NEG konnten 7/23 Patienten ohne Shuntimplantation in gutem Allgemeinzustand, Infekt-, und symptomfrei entlassen werden, in der KG ein Patient.

5 Patienten der NEG benötigten den Shunt zu einem späteren Zeitpunkt und hatten durchschnittlich ein Shunt freies Intervall von 97 Tagen (25 – 167), 2 weitere benötigten im weiteren Verlauf keinen VP-Shunt.

In der KG bekamen 26/27 Patienten noch während ihres stationären Aufenthalts eine VP - Shuntimplantation, ein Patient wurde ohne Shunt entlassen, und 4 Tage später wieder aufgenommen zur Shuntimplantation.

Vor allem die Neonaten der NEG kamen im Vergleich zu älteren Patienten der NEG längere Zeit ohne Shuntimplantation aus. Neonaten der NEG durchschnittlich 35 Tage (10 - 97 Tage), ältere Patienten der NEG im Durchschnitt 17 Tage (5 - 45 Tage) ($p = 0.031$).

In vorliegender Studie gab es 2 Patienten der NEG, welche ohne VP Shunt entlassen wurden. Beide Patienten waren weibliche Neonaten bei Aufnahme.

Eine Patientin wurde bei Fieber, Bradykardie und Fontanelle über Niveau auf die Neonatalstation aufgenommen. Bei der Patientin wurde eine Serratien Infektion mit infektionsbedingtem Hydrozephalus diagnostiziert. Eine NEL mit 1000 ml Lactatfreier Ringerlösung wurde durchgeführt, ein Reservoir im selben Eingriff implantiert. Maximum Proteinwert im Liquor war 6659 mg/dl, Zellzahl 275 / μ l. Eine keimspezifische Antibiose mit Ampicillin/ Sulbactam, Gentamicin, und Meropenem wurde eingeleitet. Die Patientin konnte in gutem Allgemeinzustand, symptomfrei nach 15 Wochen entlassen werden.

Eine weitere Patientin der NEG kam postnatal auf die Neonatalstation. Bei Fieber und Fontanelle über Niveau sowie Ventrikeldilatation im Ultraschall bekam die Patientin eine NEL mit 3000 ml. Maximum Proteinwert im Liquor war 2987 mg/dl, maximale Zellzahl 832 / μ l. Antibiotische Therapie mit Cefuroxim wurde eingeleitet. Bei Nachweis von *Enterococcus faecalis* im Liquor wurde die Antibiose auf Meropenem, Vancomycin und Rifampicin nach Antibiogramm umgestellt. Nach 6 Wochen konnte die Patientin in gutem Allgemeinzustand ohne klinische Anzeichen eines Hydrozephalus entlassen werden. Komorbiditäten waren unter anderem ein ARDS Grad II, sowie Zustand nach Ileus bei Zustand nach nekrotisierender Enterokolitis, was den stationären Aufenthalt verlängerte.

T. Radiologische Diagnostik

Zur Bestimmung der Ventrikelweite und der Bewertung der Hydrocephaluspersistenz über die Zeit wurde der „frontal occipital horn ratio“ (FOHR) an 4 verschiedenen Zeitpunkten pro Patient gemessen: während des stationären Aufenthalts (1,0 ± 0,55 Monate NEG, 1,12 ± 0,44 KG), < 6 Monate postoperativ (4,56 ± 3,3 Monate NEG, 4,15 ± 3,8 Monate KG), < 12 Monate postoperativ (12,1 ± 3,6 Monate NEG, 12 ± 2,8 Monate KG), < 24 Monate postoperativ (27,8 ± 5,3 Monate NEG, 29,7 ± 10,3 Monate KG).

Alle Patienten zeigten eine initiale Vergrößerung der Ventrikel im Vergleich zu Normwerten im Kindesalter, dieser liegt durchschnittlich bei 0.37 (0.31 – 0.44) und wurde 1998 in einer Studie von O' Hayon veröffentlicht (105). In folgender Abbildung 15 sind Ausgangswerte der KG und NEG (B,C) im Vergleich zu Normwerten (A) dargestellt.

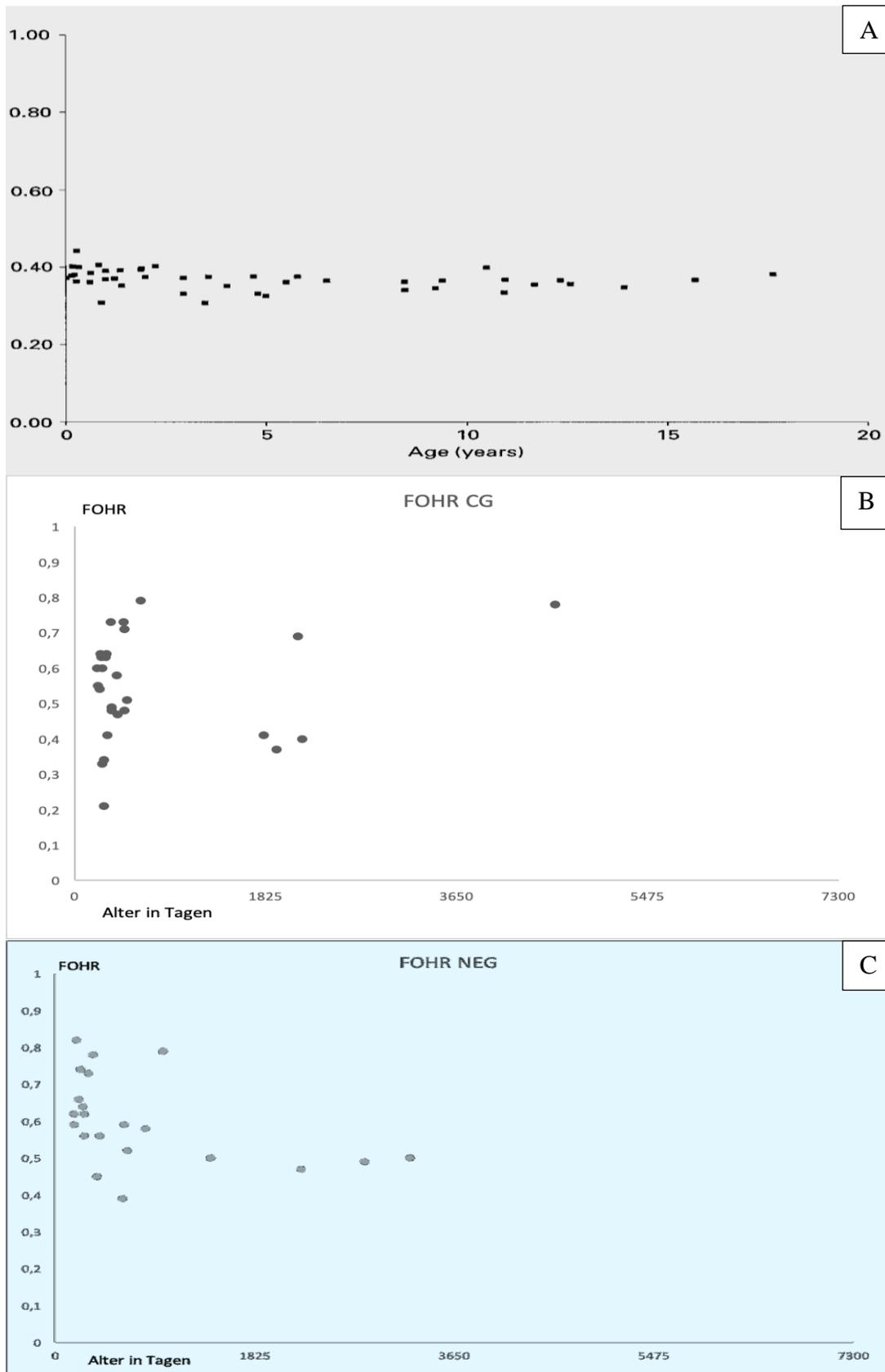
Die Tabelle FOHR Werte der Patientengruppen zeigt die detaillierte Auswertung aller FOHR Werte der beiden Gruppen. Der Ausgangswert der Gruppen ist vergleichbar und unterscheidet sich nicht signifikant. NEG 0.70 (0.59 – 0.82), KG 0.48 (0.34 – 0.73) ($p = 0.148$).

Tabelle 12: FOHR Werte der Patientengruppen

Variable	KG		NEG	
	Zeitraum in Monaten	FOHR	Zeitraum in Monaten	FOHR
Patientenanzahl	n = 27		n = 23	
FOHR 1 Mittelwert ± σ	1.12 ± 0.44	0.55 ± 0.15	1.0 ± 0.55	0.60 ± 0.12
Patientenanzahl	n = 20		n = 18	
FOHR 2 Mittelwert ± σ	4.15 ± 3.8	0.53 ± 0.15	4.56 ± 3,3	0.53 ± 0,10
Patientenanzahl	n = 17		n = 13	
FOHR 3 Mittelwert ± σ	12 ± 2.8	0.53 ± 0.16	12.1 ± 3.6	0.55 ± 0.09
Patientenanzahl	n = 21		n = 8	
FOHR 4 Mittelwert ± σ	29.7 ± 10.3	0.45 ± 0.11	27.8 ± 5.3	0.50 ± 0.13

KG Kontrollgruppe, NEG Neuroendoskopische Lavage Gruppe, FOHR Frontal occipital horn ratio, n-Anzahl

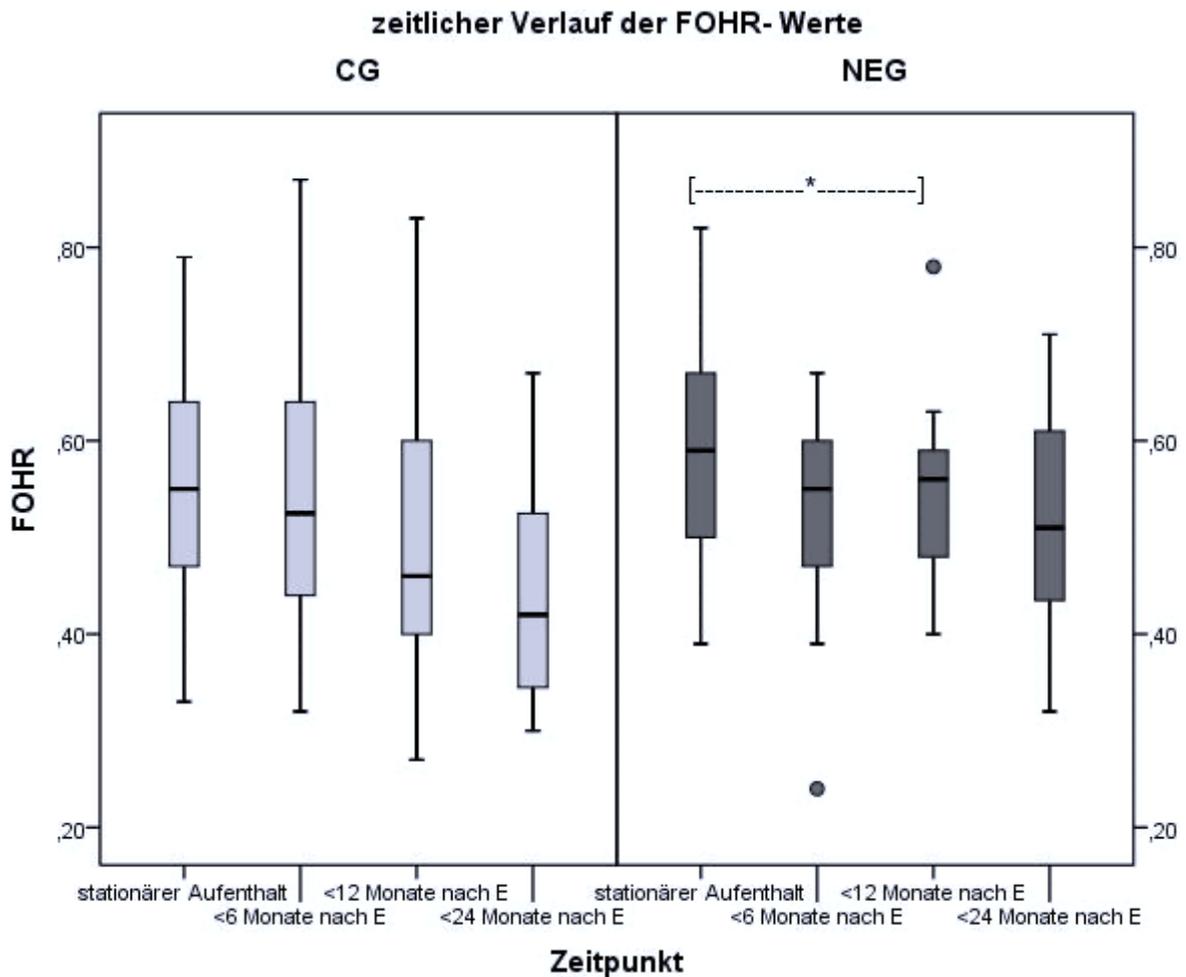
Abbildung 15: Vergleich FOHR KG/NEG mit Normwerten FOHR



A: FOHR Normwerte nach O'Hayon (105), B: FOHR Werte der KG=KG (Ausgangswert), C: FOHR Werte der NEG (Ausgangswert), Alter angegeben in Tagen (0 - 20 Jahre).

Die FOHR Werte der NEG zeigten eine signifikante Abnahme über die Zeit. Der FOHR < 12 Monate nach Aufenthalt der NEG zeigte durchschnittlich einen Wert von 0.60 (0.40 – 0.78) und nimmt signifikant ab ($p = 0.012$). FOHR Werte der KG zeigten eine nicht signifikante Abnahme über die Zeit.

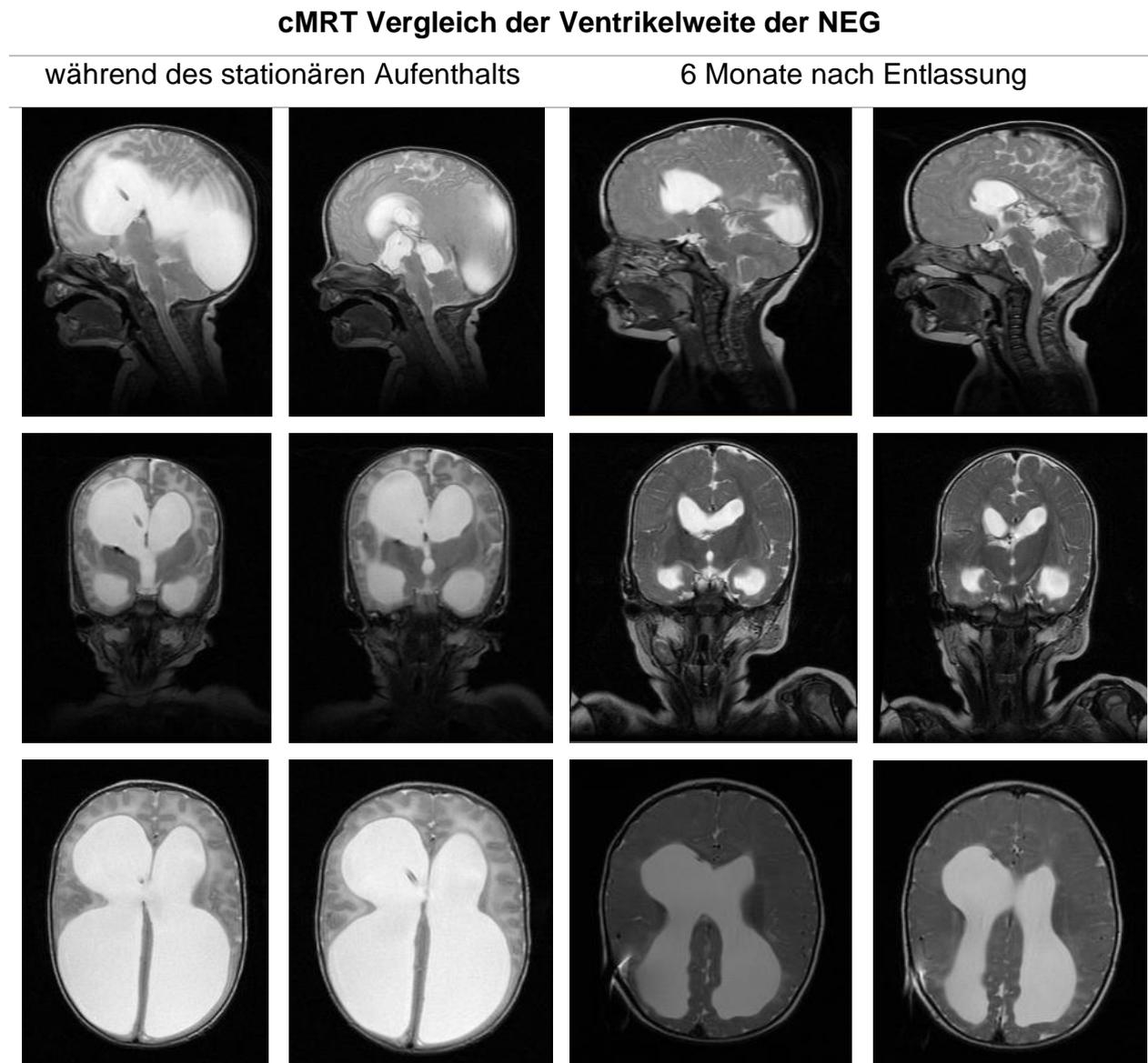
Abbildung 16: FOHR KG und NEG im zeitlichen Verlauf



Boxplot der FOHR Werte, gemessen in cMRT zum Zeitpunkt des Aufenthalts, <6 Monate nach Entlassung, <12 Monate nach Entlassung, < 24 Monate nach Entlassung. [--*--] zeigt signifikante Abnahme in der NEG im ersten Jahr nach Entlassung. KG=KG Kontrollgruppe, NEG Neuroendoskopische Lavage Gruppe, FOHR frontal occipital horn ratio. Abbildung basiert auf Gaderer et. al 2018 (3).

Abbildung 17 zeigt eine cMRT eines NEG Patienten mit Serratien/Staphylokokken Ventrikulitis. Er bekam noch während des stationären Aufenthalts bei persistierender Hydrozephalus Symptomatik einen VP - Shunt implantiert. 6 Monate nach Entlassung zeigt sich klinisch eine Abnahme der Ventrikelweite.

Abbildung 17: cMRT FOHR Verlaufsbeispiel der NEG



Beispiel FOHR Abnahme, cMRT eines Patienten der NEG, links nach Spülung und Shunt, rechts 6 Monate danach

U. Shuntrevisionsrate und Reinfektionsrate innerhalb von 2 Jahren nach Entlassung

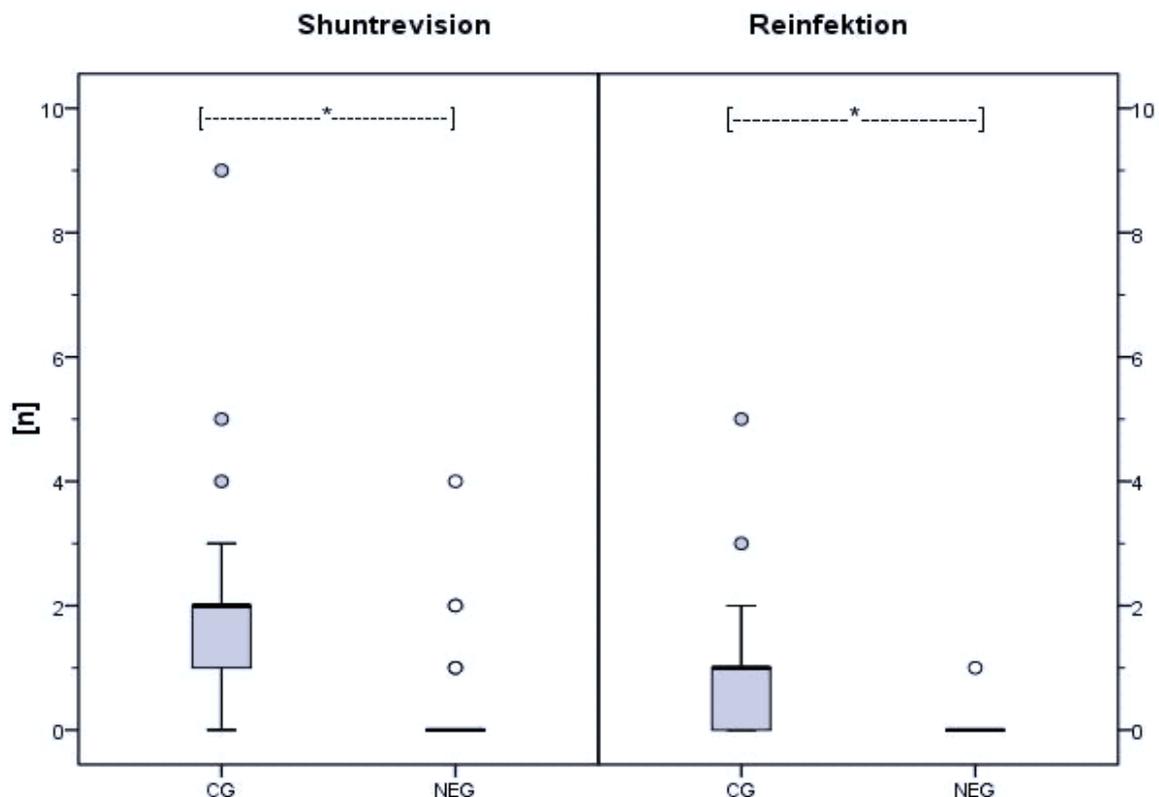
In der KG benötigten 23 von 27 Patienten eine Revisionsoperation in den ersten 2 Jahren nach Entlassung, verglichen mit 5 von 23 Patienten der NEG.

Mittelwert der Revisionsanzahl der KG war 1.93 ± 1.86 verglichen mit 0.43 ± 0.99 in der NEG ($p = 0.001$).

11 Patienten der KG hatten sowohl eine Shunt Revision als auch eine Reinfektion in den ersten 2 Jahren nach Entlassung. Dies kam in der NEG nicht vor.

17 Patienten mit rezidivierenden Shuntinfektionen gab es in der KG nach Entlassung, verglichen mit einem Patienten der NEG ($p = 0.001$). Diese 17 Patienten der KG hatten insgesamt 25 neurochirurgische Interventionen durch Reinfektionen. 1 Patient der NEG hatte eine neurochirurgische Intervention bei Reinfektion.

Abbildung 18 Shuntrevisions-, Reinfektionsrate 2 Jahre nach Entlassung KG und NEG



Boxplot. CG=KG = Kontrollgruppe, NEG Neuroendoskopische Lavage Gruppe, n Anzahl der Shuntrevisionen (links), n Anzahl der Reinfektionen (rechts). Abbildung basiert auf Gaderer et. al 2018 (3).

Diskussion

Zusammenfassend untersuchte die vorliegende Arbeit klinische Daten, Laboratoriumsdiagnostik, postoperative Komplikationen, sekundäre Komplikationen, Shuntrevisionsraten und Reinfektionsraten von allen Patienten, die zwischen 2004 - 2015 in der kinderneurochirurgischen Abteilung der Charité stationär mit der Diagnose Liquorinfektion zusammen mit einem Hydrozephalus behandelt wurden. Dabei wurden 2 Patientengruppen gegenübergestellt, 23 Patienten, welche ab 2010 eine NEL nach Ventrikulitis (primär/sekundär) bekommen haben, mit 27 Patienten, welche in einem ähnlichen Zeitraum davor konventionell behandelt wurden.

Die Studie konnte erstmals eine verringerte Shuntimplantationsrate bei Kindern mit NEL bei infektionsbedingtem Hydrozephalus zeigen. Die Shuntrevisions-, sowie Shuntreinfektionsraten konnten signifikant mit der Durchführung der NEL bei infektionsbedingtem Hydrozephalus im Vergleich zur KG gesenkt werden. Auch der direkte Einfluss der NEL auf die akute Infektion konnte durch signifikant fallende Protein-, und Zellzahlwerte im Liquor dargestellt werden. Das Follow-Up mit Messung des FOHR in cMRT Studien zeigte eine signifikante Abnahme des Hydrozephalus bei Betrachtung der Ventrikelweite bei Kindern mit NEL. Positiv hervorzuheben ist die längere Zeit bis zur Shuntimplantation bei Neonaten der NEG im Vergleich zur KG.

Die Patientengruppen unterschieden sich nicht bezüglich klinischer Symptomatik, Alter und Geschlecht. Neonaten in der Studie wurden im Ergebnisabschnitt getrennt zu älteren Kindern untersucht und signifikante Unterschiede dargestellt, da die Frühgeburt und ein Alter < 6 Monate bei Shuntimplantation unabhängige Risikofaktoren für z. B. Shuntrevisionen darstellen (106). Studien zu NEL bei Neonaten existieren bislang nur zur NEL bei PHH (89, 107).

Die Vergleichsgruppe wurde retrospektiv ausgewählt. In den Gruppen zeigte sich ein homogenes Bild des Alters und Geschlechtes, sowie der Anzahl an Patienten mit primärer und sekundärer Infektion, es zeigte sich ein heterogenes Bild der Infektionsursache, sowie dem Zeitpunkt der Erstinfektion. Es existierten jeweils Patienten mit primärer sowie sekundärer Infektion bei schon implantiertem VP – Shunt vor Aufnahme.

Eine Studie von Kumar A. et. al untersuchte nur Patienten mit ausgewählten multiresistenten gramnegativen Keimen, die Untersuchung war somit keimspezifisch, jedoch war das Alter der Patienten mit 0 – 45 Jahren sehr heterogen (108).

Die Durchführung der NEL wurde während des Untersuchungszeitraumes nicht geändert und von einem konstanten Operationsteam durchgeführt. Die statistische Auswertung war aufgrund der niedrigen Patientenzahl begrenzt möglich. Signifikante Ergebnisse müssen in Zusammenschau mit der geringen Patientenzahl interpretiert werden (3).

NEL bei Neonaten und Kindern < 6 Monate

In vorliegender Studie wurden 23 Neonaten (46%), mit einem korrigierten Alter von < 28 Tage bei Beginn des stationären Aufenthalts, inkludiert. 12 Patienten der KG (44,4%) und 11 Patienten der NEG (47,8%) waren Neonaten. Daher stellt diese Studie eine wichtige Grundlage der Therapie des infektionsbedingten Hydrozephalus bei Neonaten dar. Es bestehen aktuell keine vergleichbaren Studien zur NEL bei infektionsbedingtem Hydrozephalus im Kindesalter.

Kumar A. konnte in seiner Studie 2016 zeigen, dass die neuroendoskopische Lavage sogar als Therapie bei multiresistenter gramnegativer Ventrikulitis im Kindes-, und Erwachsenenalter (0 – 45 Jahre) gute Ergebnisse zeigt. Die Studie inkludierte 2 Kinder und 5 Erwachsene, welche schwere purulente Ventrikulitis mit multiresistenten Keimen, *Acinetobacter baumannii* (71%) oder *Pseudomonas aeruginosa* (29%) hatten. Prolongierte, unwirksame intravenöse und/oder intrathekale Antibiotikatherapie stellte die Indikation zur NEL dar. Die durchschnittliche Antibiotikagabe vor NEL war zwischen 3 und 8 Wochen. Alle 7 Patienten waren nach NEL keimfrei in Liquor und Vollblut, 1 erwachsener Patient verstarb an progredientem Hirnödem 3 Monate später (108).

Eine Studie aus Japan zur NEL bei infektionsbedingtem Hydrozephalus von 14 Erwachsenen konnte signifikante Unterschiede der Mortalitätsrate zeigen. 37,5% der Kontrollgruppe mit kontinuierlicher Lavage über eine EVD starben, in der Interventionsgruppe mit NEL verstarb kein Patient (109).

Es existiert eine retrospektive Studie von Etus V. et al., in der 23 Neonaten bei posthämorrhagischem Hydrozephalus (PHH) eine NEL erhielten, und dann verglichen wurden mit einer konservativ therapierten Gruppe, sowie einer subgalealen VP-Shuntimplantationsgruppe. Shuntimplantationsraten konnten in der Interventionsgruppe auf 60% gesenkt werden, die Reinfektionsraten 4,3 % vs. 27,5% und Ausbildung eines

multilokulären Hydrozephalus 8,6% vs. 34,4% waren in der neuroendoskopischen Lavage Gruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe sowie in der subgalealen VP-Shuntgruppe (40,9% MLH, 36,6% Reinfektion) (110).

Eine Studie unserer Abteilung konnte gute Ergebnisse der NEL bei PHH bei Neonaten zeigen. 56 Neonaten mit einem durchschnittlichen Alter von 31 + 2 SSW wurden mit der NEL bei PHH therapiert. Shuntimplantationsrate (55,4%) und Shuntrevisionsrate (36,5% nach 1 Jahr, 43,8% nach 2 Jahren) konnten gesenkt werden (77).

NEL: Durchführung, Anzahl, Spülvolumen

Patienten der NEG wurden im Durchschnitt 1.6 ± 1 Mal neuroendoskopisch gespült. 65,2% wurden einmal gespült, 34,8% wurden öfter als einmal gespült.

Eine Studie unserer Abteilung, welche retrospektiv die NEL bei PHH analysierte, zeigte ein ähnliches Ergebnis zur Durchführung der NEL. Von 19 Patienten wurden 79% einmal gespült, 21% benötigten eine zweite Spülung während des stationären Aufenthalts, öfter als zweimal wurde in dieser Studie nicht gespült (89).

In der Studie von Kumar A. wurden alle Patienten (n=7) einmal gespült (108), so auch in der Studie aus Japan zu NEL bei infektionsbedingtem Hydrozephalus bei Erwachsenen (n= 14) (109).

Das Spülvolumen in vorliegender Studie betrug im Mittelwert 1730 ± 873 ml. Die Entscheidung zur Beendigung der Spülung stellte immer der Operateur bei sichtbar klarem Liquor in Abhängigkeit der Vorbefunde, der Liquordiagnostik, sowie dem klinischen Zustand des Patienten.

Zur Durchführung der NEL bei PHH der Studie von Schulz et al. 2014 werden ähnliche Volumina beschrieben 2000 – 3000 ml (89).

Auch Etus V. beschreibt in seiner Studie zur NEL Spülvolumina von 2000 – 2500 ml (107).

Die NEL wurde mit erwärmter (37° C) laktatfreier Ringerlösung durchgeführt. Laktatfreie Ringerlösung zeigte schon in vorherigen Studien gute Ergebnisse in der Verwendung der neuroendoskopischen Spülung (89, 107, 111). Miyajima et al. untersuchte in vitro den Effekt verschiedener Lösungen zur neuroendoskopischen Lavage und zeigte, dass künstlicher Liquor im Vergleich zu NaCl – Lösung und laktatfreier Ringerlösung die geringsten Änderungen in Astrozyten hervorrief. Eine Schädigung der Astrozyten konnte durch alle Lösungen nicht gezeigt werden (112). Fujita et al., zeigte in seiner

Untersuchung, dass NaCl im Vergleich zu Ringerlösung und künstlichem Liquor einen nachteiligen Effekt auf die Hämostase und Elektrolyte im Liquor haben. Künstlicher Liquor (ACF-95) zeigte ein signifikant besseres Ergebnis als NaCl 0,9% nach 10 Minuten (100 ml/h) bezüglich der Blutstillung. Laktatfreie Ringerlösung war genauso effizient wie der künstliche Liquor (113). Künstlicher Liquor wird in Japan häufig verwendet (109, 114). Auch in England wurde künstlicher Liquor zur intraventrikulären Lavage bei Neonaten mit PHH in der großen randomisierten Multi Center DRIFT-Studie verwendet. Zusätzlich wurde dabei eine intrathekale Antibiotikagabe mit Vancomycin und Gentamicin durchgeführt, da die Lavage kontinuierlich erfolgte, durchschnittlich 3 Tage (2 – 7 Tage) lang. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte die Interventionsgruppe ein besseres kognitiver Outcome, niedrigere Mortalitätsrate und niedrigere Rate an schwerer körperlicher Behinderung (75).

In Deutschland ist künstlicher Liquor als medizinisches Produkt noch nicht käuflich verfügbar. Da laktatfreie Ringerlösung in diversen Studien ähnlich gute Ergebnisse zeigt wie künstlicher Liquor ist dies eine gute Alternative (112, 113). Ebenso ist der Einsatz von intrathekaler antibiotischen Therapie nicht zugelassen.

Mikrobiologie

Führende pathologische Keime im Liquor in beiden Gruppen mit jeweils primärer als auch sekundärer Infektionsgruppen waren Staphylokokkus epidermidis, gefolgt von Enterobacter cloacae. Seltener isolierte Keime waren Serratien, Staphylococcus aureus, Escheria coli, Enterococcus faecalis, Listerien und Klebsiellen. 2 Patienten hatten zuvor eine virale Infektion mit Zytomegalievirus pränatal mit IgG Nachweis im Vollblut.

46% des Patientenkollektiv waren Neonaten, definiert als < 28 Tage alt bei Aufnahme.

Escheria coli, Listerien, Serratien, stellen neben der Gruppe der B - Streptokokken sowie dem CMV häufige Erreger der neonatalen Infektion in Industrieländern dar (60).

Eine Studie von Kiwanuka et. al untersuchte die Keime in Neonaten bei V.a. Sepsis in Uganda. Die am häufigsten gefundenen Keime waren Staphylokokkus aureus (20%), E.coli (5%) Klebsiellen (2,5%), B-Streptokokken (1,3%) (n = 80)(60).

Folgende Tabelle zeigt die häufigsten pathologischen Keime nachgewiesen im Liquor des Patientenkollektiv verglichen mit dem prozentualen Vorliegen in anderen Studien bei infektionsbedingtem Hydrozephalus im Kindesalter.

Tabelle 13: pathogene Keime im Vergleich

Patientenkollektiv/Studie	KG	NEG	Wang 2004 (115)	Gonzalez 2018 (116)	Kulkarni 2001 (117)
Patientenanzahl	n = 27	n = 23	n = 11	n = 92	n = 51
Keim					
Staphylokokkus epidermidis	22%	26%	54%*	46%	43%*
Enterobacter cloacae	11%	9%	-	3%	-
Staphylokokkus aureus	11%	-	36%	9%	37%
E.coli/E.faecalis	4%/4%	9%/9%		-	-
Listerien	7%	4%	-	-	-
Serratien	4%	9%	-	-	-
Klebsiellen		9%	-	2%	-
CMV	4%	4%	-	-	-
Pseudomonas aeruginosa	4%	-	9%	5%	-
Acinetobacter baumannii	4%	-	-	2%	-
Gruppe der B- Streptokokken	4%	4%	-	19%	-
MRSA	-	-	-	14%	-
Sonstige	18%	17%	-	-	20%

*Koagulase negative Staphylokokken, KG Kontrollgruppe, NEG Neuroendoskopische Lavage Gruppe, n-Anzahl

Antibiotische Therapie

Die Empfehlungen der letzten Jahre zur antibiotischen Behandlung der akuten Infektion im Liquor sind weitgehend unverändert (78-80, 84).

Die Antibiotikagabe erfolgte intravenös. In Deutschland ist die intrathekale Antibiotikagabe derzeit noch off - label Therapie. Vor allem im Kindesalter wird sie in Deutschland noch nicht angewandt. Neurotoxische Wirkung intrathekaler Antibiotika ist aktuell noch unzureichend untersucht (108, 118).

Eine Studie aus 2008 verglich 27 erwachsene Patienten mit intravenöser Antibiotikatherapie mit 19 Patienten mit kombinierter intravenöser/ intrathekaler

Antibiotikatherapie. Die Patienten hatten alle eine multiresistente Acinetobactermeningitis nach neurochirurgischen Interventionen. Intravenös erhielten die Patienten entweder Carbapenem oder Ampicillin/Sulbactam, Imipenem oder Ceftazidim. Intrathekal erhielten 12 Patienten Colistin, 6 Patienten Aminoglykoside. Insgesamt starben 17 Patienten, auch wenn kein Patient aus der intrathekal mit Colistin therapierten Gruppe starb, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapien in Bezug auf die Therapiedauer und Mortalitätsrate gezeigt werden (119).

Eine weitere Studie aus 2017 untersuchte 21 erwachsene Patienten mit postoperativer, gramnegativer Meningitis/Ventrikulitis. Hauptkeime waren Acinetobacter (n = 14), Klebsiella pneumoniae (n = 3), Pseudomonas aeruginosa (n = 1), und Enterobacter cloacae (n = 1). Zur intrathekalen/intraventrikulären Antibiotikagabe wurde Amikacin (n = 7), Polymyxin B (n = 9) und Colistin (= Polymyxin E) (n = 5) verwendet. Ein Patient mit Nachweis mehrerer Keime erhielt eine Kombination aus Polymyxin B und Amikacin. Zur Gabe wurde die EVD bei 13 Patienten, ein lumbaler Zugang bei 8 Patienten verwendet. Keimfreier Liquor konnte bei allen Patienten erreicht werden, ein Patient mit Acinetobacterinfektion starb aufgrund pulmonaler Embolie. 6 Monats - Follow Up zeigte laut Autor einen besseren klinischen Zustand bei 14 Patienten, 7 Patienten zeigten ein gleichbleibendes, klinisches Bild. Die Definition eines klinisch gebesserten Zustands lag nicht vor (120).

Eine dritte Studie aus 2007 untersuchte 30 Kinder mit intraventrikulärer Shuntinfektion. Hauptkeime waren Koagulase- negative Staphylokokken, sowie gramnegative Bakterien. 10 der Kinder bekamen 3 - tägige intravenöse Antibiotikatherapie vor Shuntexternalisierung und Beginn der intraventrikulären antibiotischen Therapie mit Vancomycin oder Gentamicin, 20 bekamen sofort die Shuntexternalisierung und Beginn der intraventrikulären antibiotischen Therapie. Alle 10 Kinder, welche initial mit i. v. Antibiose behandelt wurden hatten noch positive Keimnachweise im Liquor, sodass auch bei diesen eine intraventrikuläre antibiotische Therapie nach durchschnittliche 3 Tagen begonnen wurde. Durchschnittlich betrug die Therapiedauer 8 Tage (3 -17 Tage) und wurde bei Keimfreiheit des Liquors sowie klinischer Besserung beendet und danach ein Shunt neu implantiert. Keimfreiheit wurde in allen 30 Fällen erzielt. Nach 6 - Monate Follow-Up gab es keine Reinfektion, alle Patienten blieben klinisch stabil. Der Autor empfiehlt die intraventrikuläre Gabe bei Patienten mit Shuntinfektion und Shuntexternalisierung vor Shuntentfernung (121).

Bei allen Patienten dieser Studie (n = 56) wurde ein Bactiseal Katheter mit Rifampicin und Clindamycin beschichtet (Bactiseal, Codman (70)) implantiert.

Studien zeigen eine Abnahme der Reinfektionen zwischen 11 - 17% durch die Verwendung von Antibiotika beschichteten Kathetern (Rifampicin und Gentamicin oder Rifampicin und Clindamycin) (122-124).

Da auch alle Patienten der KG Bactiseal Katheter bei Shuntimplantation erhielten kann dies als Bias der signifikanten Abnahme der Shuntrevisionen/Reinfektionen in der NEG im Vergleich zur KG ausgeschlossen werden.

Labordiagnostik

Eine signifikante Abnahme der Entzündungsparameter im Liquor konnte nur in der neuroendoskopischen Gruppe nach neuroendoskopischer Lavage gezeigt werden. Die NEL zeigte einen signifikanten Einfluss auf Protein-, und Zellzahl Werte im Liquor, gemessen vor und nach NEL bei allen Patienten der NEG (Abnahme Protein $p = 0.002$, Abnahme Zellzahl $p = 0.003$).

Weitere Studien konnten eine Keimfreiheit im Liquor nach NEL zeigen: Keimfreiheit im Liquor sowie Normalisierung der Glukosewerte und Abnahme der Zellzahl konnte sowohl in Studien mit Durchführung von NEL (109), bei einer Studie mit kontinuierlicher Liquordrainage (75), als auch bei einer Studie zu NEL bei therapieresistenter Acinetobacter baumannii Liquorinfektion gezeigt werden (125). Eine Abnahme der Proteinwerte konnten auch in Studien zur NEL bei posthämorrhagischem Hydrozephalus unserer Abteilung gezeigt werden (77, 89).

Der stationäre Aufenthalt

Die stationäre Aufenthaltsdauer der Gruppen war insgesamt vergleichbar ($p = 0.252$). Neonaten der NEG hatten einen signifikant längeren stationären Aufenthalt als Neonaten der KG. Durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer der Neonaten der NEG betrug 84 Tage (11 - 129), durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer der Neonaten der KG betrug 33 Tage (9 - 91) ($p = 0.041$). Eine längere antibiotische Therapie durch die Frühgeburtlichkeit mit Antibiotikagabe für weitere Erkrankungen, wie Pneumonien, kardiologische-, gastrointestinale Infekte, Harnwegsinfekte kann dies begründen. 15% der KG sowie 26% der NEG hatten eine relevante pulmonale Nebendiagnose (NEG $n = 6$, KG $n = 4$). Auch chirurgische Operationen anderer Abteilungen können hier eine

Ursache sein. Neonaten der NEG hatten deutlich mehr Nebendiagnosen, welche zu mehr Operationen während des stationären Aufenthalts führten (NEG n=9, KG n= 6).

Ein weiterer Grund hierfür kann das verringerte Gestationsalter der Neonaten der NEG im Vergleich zu den Neonaten der KG sein. Die jüngsten Neonaten der NEG mit 23.5 Wochen waren jünger als die jüngsten Neonaten der KG mit 26.7 Wochen. Bei extrem Frühgeborenen kann schon eine Geburtswoche mehr die Überlebensrate erhöhen, sowie der generelle Outcome verbessern (126).

Tyson et al untersuchte die Überlebensrate extrem unreifer Frühgeborenen in den USA 2008 und kam zu einer Überlebensrate von 3 - 23% bei Geburt in der 22. SSW, 8 - 33% bei Geburt in der 23. SSW, sowie 26 – 51% bei Geburt in der 24. SSW (126).

Überlebende Frühgeborene der 23. SSW hatten eine Aufenthaltsdauer von 163 – 181 Tagen, überlebende Frühgeborene der 24. SSW eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 136 – 145 Tagen, überlebende Frühgeborene der 25. SSW eine Aufenthaltsdauer von 111 – 121 Tagen. Weibliche Frühgeborene zeigten eine höhere Überlebensrate, sowie eine verkürzte Aufenthaltsdauer. Durchschnittliche waren die Patienten 23.9 ± 0.99 Wochen alt, die durchschnittliche Aufenthaltsdauer aller Patienten betrug 72 Tage (0 - 168) (126).

Die Gesundheitsberichterstattung in Deutschland gab eine durchschnittliche Verweildauer von Frühgeborenen mit extrem niedrigem Geburtsgewicht (<1000g) von 63,6 Tagen an (Daten seit 2000 - 2017, n = 59.675), sowie von Frühgeborenen mit extremer Unreife (< 28. SSW) mit 35.2 Tagen an. Auch wurde eruiert, dass die Zahl an unreifen Frühgeborenen (< 28. SSW und/ oder < 1000 g) in den letzten Jahren stark zugenommen hat in Deutschland. Waren es im Jahr 2000 noch 35127 dokumentierte Fälle, sind es 2017 schon 59444 Fälle(127).

Terada et al. zeigte in seiner Studie eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 77 ± 37 Tage der NEG im Gegensatz zu 110 ± 61 Tage der KG. Jedoch waren die Patienten dieser Studie im Durchschnitt 50,3 Jahre in der KG und 49,3 Jahre in der NEG alt (109).

Radiologische Diagnostik

Zur Bestimmung der Ventrikelweite und der Bewertung der Hydrozephaluspersistenz über die Zeit wurde in dieser Studie der FOHR an 4 verschiedenen Zeitpunkten pro Patient gemessen. Die FOHR Werte der NEG zeigten im Gegensatz zur KG eine signifikante Abnahme über die Zeit ab einem Jahr nach Entlassung ($p = 0.012$).

Andere Studien konnten eine ähnliche FOHR – Normwertüberschreitung, Normwert 0.37 (0.31 – 0.44) (105), bei Kindern mit Hydrozephalus mit Werten von durchschnittlich 0.54 – 0.68 zeigen (68, 128).

Der FOHR stellt einen verlässlichen Messwert zur Untersuchung der Ventrikelweite bei Hydrozephalus dar. Er ist allerdings subjektiv vom Beobachter abhängig, mit einer beschriebenen Zuverlässigkeit von > 90% (129).

Der FOHR stellt ein Verfahren zur Einschätzung des Hydrozephalusausmaßes dar auch zur Verlaufskontrolle bei Kindern mit Hydrozephalus. Die Bemessung kann sowohl ultrasonografisch als auch kernspintomografisch stattfinden. Eine Studie zeigt, dass die einheitliche Messung an cMRT Bildern von Neonaten und Kleinkinder mit offener Fontanelle zur exakteren Verlaufskontrolle führt. Bei Umstieg von Ultrasonografie bei noch offener Fontanelle und dann Bemessung des FOHR bei demselben Kind im Verlauf an cMRT Bildern bei geschlossener Fontanelle kann es zu Fehlmessungen kommen (105). Im Verlauf ist die Ventrikelweite auch von dem Drainageverhalten des VP Shunts abhängig.

Eine Relation hoher FOHR Werte zu Shuntrevisionsraten konnte nicht gezeigt werden (128). Auch eine Relation hoher FOHR Werte zum Zeitpunkt bis zur Shuntrevision konnte nicht gezeigt werden (68).

Als Alternative des FOHR dient heutzutage der von Jamous et al entwickelte FOHWR (130). Dieser wird bestimmt durch den Mittelwert der Weiten der jeweiligen Frontalhörner und Occipitalhörner geteilt durch den biparietalen Durchmesser. Die Korrelation zum Volumen und Ausmaß des Hydrozephalus ist gut. Besser anwendbar als der FOHR aber auch aufwändiger ist der FOHWR für asymmetrische Ventrikel, Schlitzventrikel, sowie stark erweiterte Ventrikel (129-131). In Zukunft wird durch automatisierte Messverfahren das Ventrikelvolumen in Relation zum Hirnvolumen eine wichtige Rolle spielen(132).

Shuntimplantation

Die VP - Shuntimplantationsrate betrug in der NEG 91%, in der KG 100% ($p = 0.109$), was höher ist als beim PHH, der als einziger als Vergleich nach NEL herangezogen werden kann.

Eine durchgeführte Studie zur NEL bei PHH bei Neonaten von d' Arcangues et al. unserer Abteilung zeigte eine Reduktion der Shuntabhängigkeitsrate im Vergleich zur Kontrollgruppe. 43% der Patienten benötigten keinen VP - Shunt nach NEL ($n = 19$). Auch

bei Patienten, welche einen Shunt implantiert bekamen, waren im ersten Jahr bei nur 36,4% Shuntrevisionen notwendig, im 2. Jahr bei weniger als der Hälfte 43,8% (77).

Kumar A. zeigte 2016 in seiner Studie zur NEL bei multiresistenter gram negativer Ventrikulitis im Kindes-, und Erwachsenenalter eine Reduktion der Shuntabhängigkeitsrate, diese betrug 86% (n = 7) (108).

Etus 2018 et al zeigt in seiner Studie zu NEL bei PHH eine Shuntimplantationsrate von 60,8% der NEG (n = 23) im Vergleich zu 93,1% der KG (n = 29) (110).

Der Zeitpunkt der Shuntimplantation ist vor allem bei Neonaten essenziell für ein besseres Outcome (74). Die Neonaten der NEG hatten im Durchschnitt ein Shunt freies Intervall von 35 Tagen (10 - 97 Tage), ältere Patienten der NEG im Durchschnitt 17 Tage (5 - 45 Tage). Ein längeres Shunt freies Intervall bedeutet für Neonaten auch eine progrediente Reifung, Zunahme des Körpergewichtes, bessere Lungenreifung (68) (133) und damit eine stabile Konstitution für eine Shuntimplantation.

Eine retrospektive Studie aus 2016 verglich 50 prämaturne Neonaten mit PHH mit initialer Reservoir Anlage mit 41 prämaturnen Neonaten mit PHH mit initialer VA/VP-Shunt Anlage. Das Reservoir wurde signifikant früher implantiert als der Shunt (29 versus 56 Tage nach Geburt, $p < 0.001$), jedoch gab es keine Unterschiede bezüglich Infektions-, Revisionsrate und Rate multilokulärer Hydrozephalus Bildung. Auch benötigten 10% der Kinder mit Reservoir keine Shuntimplantation, sodass eine primäre Reservoir Anlage bei Frühgeborenen mit PHH empfohlen wird (134).

Schulz M. et al konnte in seiner Studie ein verlängertes Shunt freies Intervall in der NEG bei PHH im Vergleich zur Interventionsgruppe zeigen. Die NEG hatte ein durchschnittliches Shunt freies Intervall von 42 Tagen (23 – 212 Tage) im Gegensatz zur KG mit einem Shunt freien Intervall von 19 Tagen (14 – 96) ($p = 0.16$) (89).

D’Arcangues et al. beschreibt in der Studie zu NEL bei PHH bei Neonaten unserer Abteilung ein Shunt freies Intervall von 26 Monaten (0 - 52 Monate) (n = 31), wobei 63,6% der NEG im ersten Jahr keine Shuntrevision hatten, und im zweiten Jahr noch 56,2% keine Shuntrevision hatten (77).

Das Shunt freie Intervall in dieser Studie bei Patienten mit Shuntimplantation während des stationären Aufenthalts lag in der KG bei 19.0 (4.0 – 88.0) und in der NEG bei 22.0 (5.0 – 97.0) Tagen ($p = 0.753$). Wobei in der NEG 5 Patienten ohne Shunt entlassen wurden, 3 Patienten bekamen einen VP Shunt, das Shunt freie Intervall dieser Patienten lag bei 89.0 (14.0 – 101.0). Ergebnisse sind allerdings nur schwer mit anderen Studien vergleichbar.

Ein späterer Shuntimplantationszeitpunkt und ein höheres Alter bei Shuntimplantation zeigte in verschiedenen Studien einen positiven Einfluss auf Revisions-, und Reinfektionsrate (68, 74, 117, 133). Eine Shuntimplantation unter dem 6. Lebensmonat, oder ein Geburtsgewicht < 2kg stellen ein erhöhtes Risiko für Shuntrevisionen dar (74). Ein Gestationsalter < 27. SSW zeigte ein erhöhtes Risiko für Shuntrevisionen (106). Eine retrospektive Studie von Spader et al. untersuchte das Shuntinfektionsrisiko bei VP - Shuntimplantation von Neonaten nach PHH. Eine signifikante Rolle spielte dabei das Gestationsalter bei VP - Shuntimplantation. Das durchschnittliche Alter bei Shuntimplantation der Kohorte mit Shuntinfektion lag bei 26,4 Wochen, das Alter der Kohorte ohne erneute Shuntinfektion bei 32,6 Wochen (69).

Shuntrevision

85,2% der Patienten der KG benötigten mindestens eine Shuntrevision in den ersten 2 Jahren nach Entlassung, verglichen mit 21.7% der NEG ($p = 0.001$). Die Obstruktion stand hier im Vordergrund. Dies ist vergleichbar mit anderen Studien, welche die Obstruktion auch als häufigste Ursache der Shuntrevision darstellen.

Allen Patienten dieser Studie (KG und NEG) wurde ein pro GAV Ventil implantiert. 2013 wurde eine Studie des Arbeitsbereichs für Kinderneurochirurgie der Charité Berlin veröffentlicht, welche retrospektiv das Outcome nach VP-Shuntimplantation mit proGAV Ventil untersuchte. 203 Kinder, durchschnittlich 6,5 Jahre alt, wurden mit einer Follow-Up Zeit von durchschnittlich 21.9 ± 10.3 Monate retrospektiv analysiert. Es zeigte sich eine Überlebensrate der Ventile von 83,8%, eine Überlebensrate der Shunts von 64,3%, Shuntrevisionen inkludiert. Die Shuntinfektionsrate lag bei 4,6%. Auch Kinder <1 Jahr bei Implantation zeigten eine Überlebensrate der Ventile von 77,3%, sowie eine Überlebensrate der Shunts von 60,9% (135).

Kestle et al untersuchte in seiner Studie 344 Kinder mit VP - Shunt, welche verschiedene Ventile implantiert bekamen. Insgesamt hatten davon 177 Patienten eine Shuntrevision, wovon in 131 Fällen Obstruktion, in 29 Fällen Infektion, in 13 Fällen Überdrainage, und in 2 Fällen die Bildung eines multilokulären Hydrozephalus die Ursache der Revision war. 62% hatten keine Shuntrevision im 1. Jahr, 52% keine Shuntrevision im 2. Jahr (66).

Pollack et al untersuchte in seiner Studie die Shuntrevisionsrate zwei verschiedener Ventile. Hierbei lag die Shuntrevisionsrate bei 32% (Codman Ventil) sowie 39% (anderes Ventil). Insgesamt wurden 52% des Patientenkollektivs innerhalb der ersten 2 Jahre

revidiert. Die Hauptursache war die Obstruktion 56% Codman vs. 57% KG, gefolgt von der Infektion in 34% der Fälle mit Codman Ventil vs. 23% der KG (65, 67).

Eine weitere Studie zeigt, dass bei jeder weiteren Shuntrevision, die ein Kind benötigt, das Risiko einer erneuten, darauf nachfolgenden Shuntrevision erhöht (73). Die erste Shuntrevision ist demnach schon zu vermeiden um Folgeoperationen zu verhindern.

Reinfektion

63% der KG hatten mindestens eine Reinfektion nach Entlassung, verglichen mit 4% der NEG ($p = 0.001$). Hiermit liegt der prozentuale Anteil der NEG unter der in Studien beschriebenen durchschnittlichen Reinfektionsrate. Eine positive Wirkung der NEL mit Verringerung der Reinfektionsrate kann angenommen werden.

Hierbei ist zu erwähnen, dass 74% der KG und 43% der NEG bei stationärem Aufenthalt eine sekundäre Infektion hatten. Dies unterstreicht die Studienaussage von Lazareff et al. des erhöhten Risikos einer Shuntinfektion bei jeder erneuten Shuntrevision welche mit zunehmender Anzahl der Revisionen zunimmt (73).

Gonzalez et al untersuchte in seiner Studie Kinder mit VP - Shunt und Reinfektion ($n = 92$). Die Zeit bis zur Reinfektion betrug im Durchschnitt 25 Tage (7 - 37 Tage), besonders in den ersten 30 Tagen nach VP - Shuntimplantation zeigten sich die meisten Reinfektionen (57%) (116).

Shuntinfektionen bei Kindern werden unabhängig von der Hydrozephalus Ätiologie in der Literatur zwischen 3 - 20% angegeben (8, 63-67). Das Gestationsalter, Alter bei Shuntimplantation < 6 Monate und der infektionsbedingte Hydrozephalus mit Z. n. Infektion stellen unabhängige Risikofaktoren zur Ausbildung einer Shuntinfektion dar (68). Ein erhöhtes Reinfektionsrisiko bei Z. n. Meningitis/Ventrikulitis wird in der Literatur beschrieben (69). Eine retrospektive Studie von Wang et. al zeigt, dass die Shuntinfektionsrate höher bei Kindern liegt (9,3%) im Vergleich zu Erwachsenen (1,7%)(115).

Spader et al. untersuchte in einer retrospektiven Studie die Shuntinfektionsrate von 105 Neonaten, welche bei PHH einen VP Shunt im Alter von 31.9 ± 16.2 Wochen implantiert bekamen. Die Infektionsrate lag bei 10,5% (69).

Browd et al. beschreibt eine Shuntinfektionsrate bei Kindern von 8 - 10% unabhängig von der Hydrozephalus Ätiologie (67). Kahle et al. beschreibt ein Shuntinfektionsrisiko von 5 - 9% pro implantiertem VP - Shunt vor allem in den ersten 3 postoperativen Monaten (8).

Eine Multi Center Studie zu Antibiotika beschichteten Shunts von Kandasamy et al beschreibt eine Shuntinfektionsrate von 3,8 – 6,3 % bei Kindern mit VP - Shunt. Ein signifikanter Vorteil der Antibiotika beschichteten Kathetern im Vergleich zu nicht beschichteten Kathetern konnte diese Studie nicht nachweisen (123).

Bei allen Patienten dieser Studie (n = 50) wurde ein Bactiseal Katheter mit Rifampicin und Clindamycin beschichtet (Bactiseal, Codman (70)) implantiert. In einer Studie konnte eine Reduktion von Shuntinfektionen bei primärer Shuntimplantation bei Verwendung von Antibiotika beschichteten Katheter gezeigt werden. Retrospektiv gegenübergestellt wurden 150 Kinder (2003 - 2006), welche Katheter mit Rifampicin und Gentamicin implantiert bekamen, mit 65 Kindern ohne Antibiotika beschichtete Katheter (136). Die Shuntinfektionsrate betrug 8,5% bei primärer Implantation Antibiotika beschichteter Katheter im Vergleich zu 17% bei primärer Implantation ohne Antibiotika beschichteter Katheter einer historischen Vergleichsgruppe (2002). In einer weiteren Studie mit Kindern (0-16 Jahren) mit Antibiotika - beschichteter Katheterimplantation (581 Implantationen, Rifampicin und Gentamicin) verglichen mit einer Kontrollgruppe mit nicht Antibiotika-beschichteter Katheterimplantation (1963 Implantationen) zeigte eine Abnahme der Chance einer Shuntinfektion mit einer Odds ratio von 0,6 (95% Konfidenzintervall 0.38, 0.93) (123). Eine weitere Studie mit 56 Kindern teilte ein ähnliches Ergebnis mit einer Abnahme der Shuntinfektionsrate um 11% (137) durch die Verwendung von Rifampicin/Clindamycin beschichteten Kathetern. Sowohl bei Kindern <1 Jahr bei Shuntimplantation konnten Antibiotika - beschichtete Katheter eine Reduktion der Shuntinfektionsrate aufweisen, von 25% auf 9% (124), als auch bei älteren Patienten (12 - 84 Jahre), konnte ein Vorteil der Antibiotika-beschichteten Katheter (31 Patienten), gegenüber der Standardkatheter (32 Patienten) bezüglich der Shuntinfektionsrate, 6,5% zu 15,6%, gezeigt werden. Auch Silber - beschichtete Katheter (32 Patienten) erzielten bessere Ergebnisse bezüglich der Shuntinfektion gegenüber der Standardkatheter, 9,4% Shuntinfektionsrate (138).

Eine große prospektive, randomisierte Studie bezüglich der Vorteile Antibiotika-beschichteter bzw. Silber - beschichteter Katheter für VP - Shunts wurde seit 2013 in England durchgeführt (122). Die Ergebnisse wurden 2020 veröffentlicht (139). Insgesamt wurden 1605 Patienten inkludiert. Reinfektionsraten und Zeit bis zur Reinfektion unbeschichteter, Silber-beschichteter sowie Antibiotika-beschichteter Katheter wurde verglichen. Antibiotika-beschichtete Katheter erzielten ein besseres Outcome mit weniger Reinfektionen (139).

Langzeitschäden

In einer Vergleichsstudie gaben 28% der Eltern von VP-Shunt Kindern erhebliche Probleme bei der zentralen Verarbeitung und Lernprozessen an, in der Vergleichsgruppe nur 5% der Eltern (140).

Quality of Life Score, eine Definition für das subjektive Wohlbefinden einer Person, einer bestimmten Gruppe (141), wurde für Kinder mit Hydrozephalus in einer Studie definiert und einer gesunden Population von Kindern gegenübergestellt. Im Vergleich zur gesunden Population war der Quality of Life Score bei 80% der Kinder mit Hydrozephalus unterhalb der Norm. Die größten Einschränkungen hatten Kinder kognitiv ca. 60%, motorische Defizite zeigten ca. 50%, soziale, emotionale, psychologische Defizite zeigten um die 20% (142, 143). Langzeit Follow Up Ergebnisse zum neurologischen Outcome wurde in dieser Studie nicht erhoben.

Fazit

Die neuroendoskopische Lavage reduziert die akute Symptomatik der Ventrikulitis und kann den sekundären Schaden der Infektion vermindern. Die NEL reduziert effektiv Protein-, und Zellzahl. Proteinkomplexe und Debris können aktiv im Liquor entfernt werden.

Die NEL führt im Vergleich zu konventionellen Verfahren der historischen Vergleichsgruppe zu einer Reduktion von Shuntimplantationsrate, Shuntrevisionsrate und Reinfektionsrate bei Kindern mit Liquorinfektion und Hydrozephalus sowohl bei primärer als auch sekundärer Infektion.

Besonders die Gruppe der Neonaten kann durch ein längeres Shunt freies Intervall von der NEL profitieren, um eine stabilere Ausgangssituation zu erreichen.

Die neuroendoskopische Lavage stellt eine sichere, komplikationsarme und effektive Methode in Kombination mit anderen Verfahren zur Therapie der Ventrikulitis im Kindesalter dar.

Ausblick

Die in dieser Studie aufgeführten positiven Ergebnisse der NEL bei Ventrikulitis stellen eine wichtige Grundlage zum Therapieprotokoll im Kindesalter dar. Die NEL kann sowohl in der Phase der akuten Infektion zur Verminderung der Infektion führen als auch sekundäre Schäden, sowie die Intensität einer notwendigen Langzeittherapie senken. Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass die Patientenzahl dieser Studie limitiert war.

Eine prospektive randomisiert, kontrollierte Studie eines homogenen Patientenkollektives wäre in Zukunft wünschenswert, ein längeres Follow Up mit Einbeziehung des neurologischen Outcomes der Patienten und Evaluierung der neurokognitiven-, motorischen Entwicklung sollte in zukünftigen Studien auf Basis einer multizentrischen Datenerfassung miteinbezogen werden.

Literaturverzeichnis

1. McAllister JP, 2nd. Pathophysiology of congenital and neonatal hydrocephalus. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17(5):285-94.
2. Harris CA, McAllister JP, 2nd. What we should know about the cellular and tissue response causing catheter obstruction in the treatment of hydrocephalus. *Neurosurgery.* 2012;70(6):1589-601; discussion 601-2.
3. Gaderer C, Schaumann A, Schulz M, Thomale UW. Neuroendoscopic lavage for the treatment of CSF infection with hydrocephalus in children. *Childs Nerv Syst.* 2018;34(10):1893-903.
4. Isaacs AM, Riva-Cambrin J, Yavin D, Hockley A, Pringsheim TM, Jette N, Lethebe, B. C., Lowerison, M., Dronyk, J., Hamilton, M. G. Age-specific global epidemiology of hydrocephalus: Systematic review, metanalysis and global birth surveillance. *PLoS One.* 2018;13(10):e0204926.
5. Hanlo PW, Cinalli G, Vandertop WP, Faber JA, Bogeskov L, Borgesen SE, Boschert, J., Chumas, P., Eder, H., Pople, I., K., Serlo, W., Vitzthum, E.. Treatment of hydrocephalus determined by the European Orbis Sigma Valve II survey: a multicenter prospective 5-year shunt survival study in children and adults in whom a flow-regulating shunt was used. *J Neurosurg.* 2003;99(1):52-7.
6. Handler LC, Wright MG. Postmeningitic hydrocephalus in infancy. Ventriculography with special reference to ventricular septa. *Neuroradiology.* 1978;16:31-5.
7. Warf BC, Dagi AR, Kaaya BN, Schiff SJ. Five-year survival and outcome of treatment for postinfectious hydrocephalus in Ugandan infants. *J Neurosurg Pediatr.* 2011;8(5):502-8.
8. Kahle KT, Kulkarni AV, Limbrick DD, Warf BC. Hydrocephalus in children. *Lancet.* 2016;387(10020):788-99.
9. Tully HM, Dobyns WB. Infantile hydrocephalus: a review of epidemiology, classification and causes. *Eur J Med Genet.* 2014;57(8):359-68.
10. Horinek D, Cihar, M., Tichy, M. Current methods in the treatment of posthemorrhagic hydrocephalus in infants. *Bratisl Lek Listy.* 2003;104:347-51.

11. Warf BC. Hydrocephalus in Uganda: the predominance of infectious origin and primary management with endoscopic third ventriculostomy. *J Neurosurg.* 2005;102(1 Suppl):1-15.
12. Muir RT, Wang S, Warf BC. Global surgery for pediatric hydrocephalus in the developing world: a review of the history, challenges, and future directions. *Neurosurg Focus.* 2016;41(5):E11.
13. Stone SS, Warf BC. Combined endoscopic third ventriculostomy and choroid plexus cauterization as primary treatment for infant hydrocephalus: a prospective North American series. *J Neurosurg Pediatr.* 2014;14(5):439-46.
14. Schulz M, Buhner C, Pohl-Schickinger A, Haberl H, Thomale UW. Neuroendoscopic lavage for the treatment of intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in neonates. *J Neurosurg Pediatr.* 2014;13(6):626-35.
15. Kulkarni AV, Riva-Cambrin J, Butler J, Browd SR, Drake JM, Holubkov R, Kestle, J. R., Limbrick, D. D., Simon, T. D., Tamber, M. S., Wellons, J. C., Whitehead, W. E. Outcomes of CSF shunting in children: comparison of Hydrocephalus Clinical Research Network cohort with historical controls: clinical article. *J Neurosurg Pediatr.* 2013;12(4):334-8.
16. Andeweg J. Intracranial venous pressures, hydrocephalus and effects of cerebrospinal fluid shunts. *Childs Nerv Syst.* 1989;5(5):318-23.
17. Pullen RG, DePasquale M, Cserr HF. Bulk flow of cerebrospinal fluid into brain in response to acute hyperosmolality. *Am J Physiol.* 1987;253(3 Pt 2):F538-45.
18. Kiefer M, Dr. Chronischer Hydrocephalus des Erwachsenen: Computer gestützte Ermittlung der Liquordynamik und Therapie mittels Schwerkraftventilen. Homburg/Saar: Neurochirurgische Klinik der Universitätskliniken des Saarlandes; 2005. p. 1-14; 37-44.
19. H.Isenberg. Meningitis im Kindesalter und Neugeborenenensepsis: Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, GmbH & Co. KG, Darmstadt 1998; 1998.
20. Cushing H. *Studies in intracranial physiology & surgery.* London: Oxford Univ. Press; 1925. 146 p.
21. Silverberg GD, Heit G, Huhn S, Jaffe RA, Chang SD, Bronte-Stewart H, Rubenstein, E, Possin, K., Saul, T. A. The cerebrospinal fluid production rate is reduced in dementia of the Alzheimer's type. *Neurology.* 2001;57(10):1763-6.
22. Hara M. K, C. KY, Ogashiwa M., Numoto M., Takeuchi K. CSF dynamics following shunt operation, with special reference to the diurnal changes of CSF circulation. 1983.

23. Minns RA, Brown JK, Engleman HM. CSF production rate: "real time" estimation. *Z Kinderchir.* 1987;42 Suppl 1:36-40.
24. Koh L, Zakharov A, Johnston M. Integration of the subarachnoid space and lymphatics: is it time to embrace a new concept of cerebrospinal fluid absorption? *Cerebrospinal Fluid Res.* 2005;2:6.
25. Sokolowski SJ. A new quantitative technique for the assessment of cerebrospinal fluid absorption in man. *Journal of the Neurological Sciences.* 1974;23(1):37-47.
26. Wagshul ME, Eide PK, Madsen JR. The pulsating brain: A review of experimental and clinical studies of intracranial pulsatility. *Fluids Barriers CNS.* 2011;8(1):5.
27. Czosnyka M, CZ, Whitfield PC., Donovan T., Pickard JD. Age dependence of cerebrospinal pressure-volume compensation in patients with hydrocephalus. *JNeurosurg.* 2001;94:482 - 6.
28. Carey ME, Davson H, Bradbury MW. The effect of severe hypoglycemia upon cerebrospinal fluid formation, ventricular iodide clearance, and brain electrolytes in rabbits. *J Neurosurg.* 1981;54(3):370-9.
29. McComb JG. Recent research into the nature of cerebrospinal fluid formation and absorption. *J Neurosurg.* 1983;59(3):369-83.
30. Domer FR. Basic physiology of cerebrospinal fluid outflow. *Experimental Eye Research.* 1977;25:323-32.
31. Johnston M, Papaiconomou C. Cerebrospinal fluid transport: a lymphatic perspective. *News Physiol Sci.* 2002;17:227-30.
32. Vries JK, Friedman WA. A quantitative assessment of CSF reabsorption in infants with meningomyelocele. *Surg Neurol.* 1980;13(1):38-40.
33. Gomez DG, Ehrmann JE, Gordon Potts D, Pavese AM, Gilanian A. The arachnoid granulations of the newborn human: An ultrastructural study. *Int J Dev Neurosci.* 1983;1(2):139-47.
34. Reiber H. Erregerspezifische Antikörper. In: Zettel UK LR, Mix E, editor. *Klinische Liquordiagnostik.* 2. Berlin: de Gruyter; 2005. p. 200-7.
35. Mollanji R, Bozanovic-Sosic R, Silver I, Li B, Kim C, Midha R., Johnston, M. Intracranial pressure accommodation is impaired by blocking pathways leading to extracranial lymphatics. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;280(5):R1573-81.

36. Silver I, Kim C, Mollanji R, Johnston M. Cerebrospinal fluid outflow resistance in sheep: impact of blocking cerebrospinal fluid transport through the cribriform plate. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2002;28(1):67-74.
37. Bozanovic-Sosic R, Mollanji R, Johnston MG. Spinal and cranial contributions to total cerebrospinal fluid transport. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;281(3):R909-16.
38. Papaiconomou C, Zakharov A, Azizi N, Djenic J, Johnston M. Reassessment of the pathways responsible for cerebrospinal fluid absorption in the neonate. *Childs Nerv Syst.* 2004;20(1):29-36.
39. Lowhagen P, Johansson BB, Nordborg C. The nasal route of cerebrospinal fluid drainage in man. A light-microscope study. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1994;20(6):543-50.
40. Oi S. Hydrocephalus research update--controversies in definition and classification of hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2010;50(9):859-69.
41. Oi S, Di Rocco C. Proposal of "evolution theory in cerebrospinal fluid dynamics" and minor pathway hydrocephalus in developing immature brain. *Childs Nerv Syst.* 2006;22(7):662-9.
42. Dandy WE. Experimental Hydrocephalus. *Ann Surg.* 1919;70(2):129-42.
43. Russell DS. Observations on the pathology of hydrocephalus. *The Ulster Medical Journal.* 1949;18(1):107-8.
44. Oi S, Sato O, Matsumoto S. [A new classification for congenital hydrocephalus [perspective classification of congenital hydrocephalus (PCCH)] and postnatal prognosis (Part 3). Neuronal maturation process and prognosis in neonatal hydrocephalus]. *No to hattatsu = Brain and development.* 1994;26(3):232-8.
45. Oi S, Honda Y, Hidaka M, Sato O, Matsumoto S. Intrauterine high-resolution magnetic resonance imaging in fetal hydrocephalus and prenatal estimation of postnatal outcomes with "perspective classification". *J Neurosurg.* 1998;88(4):685-94.
46. Oi S, Hidaka M, Honda Y, Togo K, Shinoda M, Shimoda M., Tsugane, R. Sato, O. Neuroendoscopic surgery for specific forms of hydrocephalus. *Childs Nerv Syst.* 1999;15(1):56-68.
47. Diener HC, Hacke W. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: H.C. Diener; 2003.

48. [06.06.2019; 18:30]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-004l_S1_Nicht-eitrig_eitrig_ZNS_Infektionen_Gehirn_Rueckenmark_Kinder_Jugendliche_2015-12.pdf.
49. Huy NT, Thao NT, Diep DT, Kikuchi M, Zamora J, Hirayama K. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2010;14(6):R240.
50. Sakushima K, Hayashino Y, Kawaguchi T, Jackson JL, Fukuhara S. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: a meta-analysis. *J Infect*. 2011;62(4):255-62.
51. Leib SL, Boscacci R, Gratzl O, Zimmerli W. Predictive value of cerebrospinal fluid (CSF) lactate level versus CSF/blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery. *Clin Infect Dis*. 1999;29(1):69-74.
52. Maskin LP, Capparelli F, Mora A, Hlavnicka A, Orellana N, Díaz MF, Wainsztein, N, Del Castillo, M. Cerebrospinal fluid lactate in post-neurosurgical bacterial meningitis diagnosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(9):1820-5.
53. Wong GK, Poon WS, Ip M. Use of ventricular cerebrospinal fluid lactate measurement to diagnose cerebrospinal fluid infection in patients with intraventricular haemorrhage. *J Clin Neurosci*. 2008;15(6):654-5.
54. Conen A, Walti LN, Merlo A, Fluckiger U, Battegay M, Trampuz A. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. *Clin Infect Dis*. 2008;47(1):73-82.
55. Schwab S, Werner, Unterberg, Hacke. *Neurointensiv. Auflage, editor2012*.
56. Davson H. SM. *Physiology of the CSF and blood-brain barrier*. CRC Press. 1996:489 - 523.
57. Reiber H. Cerebrospinal fluid data compilation and knowledge-based interpretation of bacterial, viral, parasitic, oncological, chronic inflammatory and demyelinating diseases. Diagnostic patterns not to be missed in neurology and psychiatry. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(4):337-50.
58. Reiber H. Knowledge-base for interpretation of cerebrospinal fluid data patterns. *Essentials in neurology and psychiatry*. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(6):501-12.
59. Li L, Padhi A, Ranjeva SL, Donaldson SC, Warf BC, Mugamba J, Johnson, D., Opio, Z., Jayarao, B., Kapur, V., Poss, M., Schiff, S. J. Association of bacteria with hydrocephalus in Ugandan infants. *J Neurosurg Pediatr*. 2011;7(1):73-87.

60. Kiwanuka J, Bazira J, Mwanga J, Tumusiime D, Nyesigire E, Lwanga N., Warf, B.C., Kapur, V., Poss, M., Schiff, S. J. The microbial spectrum of neonatal sepsis in Uganda: recovery of culturable bacteria in mother-infant pairs. *PLoS One*. 2013;8(8):e72775.
61. Deopujari CE, Padayachy L, Azmi A, Figaji A, Samantray SK. Neuroendoscopy for post-infective hydrocephalus in children. *Childs Nerv Syst*. 2018;34(10):1905-14.
62. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology*. 2001;56(12):1746-8.
63. Hasanain AA, Abdullah A, Alsawy MFM, Soliman MAR, Ghaleb AA, Elwy R., Ezzat, A. A. M., Al Menabbawy, A., Marei, A. A., Abd El Razik, B., El Hamaky, M. I., Schroeder, H. W. S., Fleck, S., El Damaty, A., Marx, S., Nowak, S., Baldauf, J., Zohdi, A., El Refaee, E. A. Incidence of and Causes for Ventriculoperitoneal Shunt Failure in Children Younger Than 2 Years: A Systematic Review. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2018.
64. Kestle JR, Riva-Cambrin J, Wellons JC, 3rd, Kulkarni AV, Whitehead WE, Walker ML., Oakes, W. J., Drake, J. M., Luerksen, T. G., Simon, T. D., Holubkov, R., A standardized protocol to reduce cerebrospinal fluid shunt infection: the Hydrocephalus Clinical Research Network Quality Improvement Initiative. *J Neurosurg Pediatr*. 2011;8(1):22-9.
65. Pollack IF, Albright AL, Adelson PD. A randomized, controlled study of a programmable shunt valve versus a conventional valve for patients with hydrocephalus. *Neurosurgery*. 1999;45(6):1399-408; discussion 408-11.
66. Kestle J, Drake J, Milner R, Sainte-Rose C, Cinalli G, Boop F. , Piatt, J., Haines, S., Schiff, S., Cochrane, D., Steinbok, P., MacNeil, N. Long-term follow-up data from the Shunt Design Trial. *Pediatr Neurosurg*. 2000;33(5):230-6.
67. Browd SR, Ragel BT, Gottfried ON, Kestle JR. Failure of cerebrospinal fluid shunts: part I: Obstruction and mechanical failure. *Pediatr Neurol*. 2006;34(2):83-92.
68. Riva-Cambrin J, Kestle JR, Holubkov R, Butler J, Kulkarni AV, Drake J. , Whitehead, W. E., Wellons, J. C., 3rd, Shannon, C. N., Tamber, M. S., Limbrick, D. D., Jr., Rozzelle, C., Browd, S. R., Simon, T. D. Risk factors for shunt malfunction in pediatric hydrocephalus: a multicenter prospective cohort study. *J Neurosurg Pediatr*. 2016;17(4):382-90.
69. Spader HS, Hertzler DA, Kestle JR, Riva-Cambrin J. Risk factors for infection and the effect of an institutional shunt protocol on the incidence of ventricular access device infections in preterm infants. *J Neurosurg Pediatr*. 2015;15(2):156-60.

70. Synthes D. Bactiseal (R) EVD United Kingdom 2015 [cited 2019 12.05.]. Available from: <https://emea.depuyssynthes.com/locations/de-de/produktbereiche/codman-neurosurgery/neuro-critical-care/bactiseal-evd>.
71. Smith AD, Buckley MG. Spatial navigational impairments in hydrocephalus. *Cogn Process*. 2012;13 Suppl 1:S329-32.
72. ReKate HL, Kranz D. Headaches in patients with shunts. *Semin Pediatr Neurol*. 2009;16(1):27-30.
73. Lazareff JA, Peacock W, Holly L, Ver Halen J, Wong A, Olmstead C. Multiple shunt failures: an analysis of relevant factors. *Childs Nerv Syst*. 1998;14(6):271-5.
74. McGirt MJ, Leveque JC, Wellons JC, Villavicencio AT, Hopkins JS, Fuchs HE, George, T. M.. Cerebrospinal fluid shunt survival and etiology of failures: a seven-year institutional experience. *Pediatr Neurosurg*. 2002;36(5):248-55.
75. Whitelaw A, Jary S, Kmita G, Wroblewska J, Musialik-Swietlinska E, Mander M., Hunt, L., Carter, M., Pople, I., Randomized trial of drainage, irrigation and fibrinolytic therapy for premature infants with posthemorrhagic ventricular dilatation: developmental outcome at 2 years. *Pediatrics*. 2010;125(4):e852-8.
76. Schuhmann MU, Ostrowski KR, Draper EJ, Chu JW, Ham SD, Sood S., McAllister, J. P. The value of C-reactive protein in the management of shunt infections. *J Neurosurg*. 2005;103(3 Suppl):223-30.
77. d'Arcangues C, Schulz M, Buhner C, Thome U, Krause M, Thomale UW. Extended Experience with Neuroendoscopic Lavage for Posthemorrhagic Hydrocephalus in Neonates. *World Neurosurg*. 2018;116:e217-e24.
78. 1. [22.06.2019]. Available from: https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2015/PDFs_Download/030-089I_S2k_Ambulant_erworbene_Meningoenzephalitis_2016-08-verlaengert_01.pdf.
79. 3. [22.06.2019]. Available from: https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2008/archiv/II08kap_037.pdf.
80. 2. [22.06.2019]. Available from: https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/II_34_ambulant_erworbene_bakterielle_eitrigue_meningoenzephalitis.pdf.
81. Nau R, Sörgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clinical microbiology reviews*. 2010;23(4):858-83.

82. Rupprecht TA, Pfister HW. Clinical experience with linezolid for the treatment of central nervous system infections. *Eur J Neurol*. 2005;12(7):536-42.
83. Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother*. 2007;41(2):296-308.
84. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, van de Beek D., Bleck, T. P., Garton, H. J. L., Zunt, J. R. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(6):e34-e65.
85. Tamber MS, Klimo P, Jr., Mazzola CA, Flannery AM. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 8: Management of cerebrospinal fluid shunt infection. *J Neurosurg Pediatr*. 2014;14 Suppl 1:60-71.
86. Wen DY, Bottini AG, Hall WA, Haines SJ. The Intraventricular Use of Antibiotic. *Neurosurgery Clinics of North America*. 1992;3(2):343-54.
87. Brian TR, Samuel RB, Richard HS. Surgical shunt infection: significant reduction when using intraventricular and systemic antibiotic agents. *Journal of Neurosurgery JNS*. 2006;105(2):242-7.
88. Collins CDE, Hartley JC, Chakraborty A, Thompson DNP. Long subcutaneous tunnelling reduces infection rates in paediatric external ventricular drains. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2014;30(10):1671-8.
89. Schulz M, Bühner C, Pohl-Schickinger A, Haberl H, Thomale UW. Neuroendoscopic lavage for the treatment of intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in neonates. *J Neurosurg Pediatr*. 2014;13(6):626-35.
90. Bruinsma N, Stobberingh EE, Herpers MJHM, Vles JSH, Weber BJ, Gavilanes DAWD. Subcutaneous ventricular catheter reservoir and ventriculoperitoneal drain-related infections in preterm infants and young children. *Clinical Microbiology and Infection*. 2000;6(4):202-6.
91. [06.06.2019]. Available from: <https://kinderneurochirurgie.charite.de/>.
92. Oi S. Hydrocephalus research update-controversies in definition and classification of hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010;50(9):859-69.
93. Reddy GK, Bollam P, Caldito G. Long-term outcomes of ventriculoperitoneal shunt surgery in patients with hydrocephalus. *World Neurosurg*. 2014;81(2):404-10.

94. Wu Y, Green NL, Wrench MR, Zhao S, Gupta N. Ventriculoperitoneal shunt complications in California: 1990 to 2000. *Neurosurgery*. 2007;61(3):557-62; discussion 62-3.
95. Gupta N, Park J, Solomon C, Kranz DA, Wrench M, Wu YW. Long-term outcomes in patients with treated childhood hydrocephalus. *J Neurosurg*. 2007;106(5 Suppl):334-9.
96. Reddy GK, Bollam P, Caldito G. Ventriculoperitoneal Shunt Surgery and the Risk of Shunt Infection in Patients with Hydrocephalus: Long-Term Single Institution Experience. *World Neurosurgery*. 2012;78(1):155-63.
97.

Studien zur operativen Therapie kindlicher Liquorzirkulationsstörungen [Internet]. FU Charite Berlin. 07.09.2016 [cited 07.12.2019].
98. Kim SA, Letyagin GV, Danilin VE, Sysoeva AA, Rzaev JA, Moisak GI. The benefits of navigated neuroendoscopy in children with multiloculated hydrocephalus. *Asian J Neurosurg*. 2017;12(3):483-8.
99. Schulz M, Bohner G, Knaus H, Haberl H, Thomale UW. Navigated endoscopic surgery for multiloculated hydrocephalus in children. *J Neurosurg Pediatr*. 2010;5(5):434-42.
100. Tarazi RA, Zabel TA, Mahone EM. Age-related differences in executive function among children with spina bifida/hydrocephalus based on parent behavior ratings. *Clin Neuropsychol*. 2008;22(4):585-602.
101. Mahone EM, Zabel TA, Levey E, Verda M, Kinsman S. Parent and self-report ratings of executive function in adolescents with myelomeningocele and hydrocephalus. *Child Neuropsychol*. 2002;8(4):258-70.
102. Lindquist B, Carlsson G, Persson EK, Uvebrant P. Learning disabilities in a population-based group of children with hydrocephalus. *Acta Paediatr*. 2005;94(7):878-83.
103. Dalen K, Bruaroy S, Wentzel-Larsen T, Laegreid LM. Intelligence in children with hydrocephalus, aged 4-15 years: a population-based, controlled study. *Neuropediatrics*. 2008;39(3):146-50.
104. DGPI. Leitlinie zur Diagnostik Therapie und Prävention der Tuberkulose im Kindes-, und Jugendalter AWMF online2017 [cited 2019 23.12.]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-016l_S2k_Tuberkulose-Kinder-Jugendliche-Diagnostik-Praevention-Therapie_2018-02.pdf.

105. o'hayon BaMDJaOMaTSaCM. Frontal and Occipital Horn Ratio: A Linear Estimate of Ventricular Size for Multiple Imaging Modalities in Pediatric Hydrocephalus. 1998;29:245-9.
106. Bir SC, Konar S, Maiti TK, Kalakoti P, Bollam P, Nanda A. Outcome of ventriculoperitoneal shunt and predictors of shunt revision in infants with posthemorrhagic hydrocephalus. Childs Nerv Syst. 2016;32(8):1405-14.
107. Etus V, Kahilogullari G, Karabagli H, Unlu A. Early Endoscopic Ventricular Irrigation for the Treatment of Neonatal Posthemorrhagic Hydrocephalus: A Feasible Treatment Option or Not? A Multicenter Study. Turk Neurosurg. 2018;28(1):137-41.
108. Kumar A, Agrawal D, Sharma BS. The Role of Endoscopic Lavage in Recalcitrant Multidrug-Resistant Gram-Negative Ventriculitis Among Neurosurgical Patients. World Neurosurg. 2016;93:315-23.
109. Terada Y, Mineharu Y, Arakawa Y, Funaki T, Tanji M, Miyamoto S. Effectiveness of neuroendoscopic ventricular irrigation for ventriculitis. Clin Neurol Neurosurg. 2016;146:147-51.
110. Etus V, Kahilogullari G, Karabagli H, Unlu A. Early Endoscopic Ventricular Irrigation for the Treatment of Neonatal Posthemorrhagic Hydrocephalus. A Feasible Treatment Option or Not ? -a multi center report. Turk Neurosurg. 2016.
111. Basaldella L, Marton E, Fiorindi A, Scarpa B, Badreddine H, Longatti P. External ventricular drainage alone versus endoscopic surgery for severe intraventricular hemorrhage: a comparative retrospective analysis on outcome and shunt dependency. Neurosurg Focus. 2012;32(4):E4.
112. Miyajima M, Shimoji K, Watanabe M, Nakajima M, Ogino I, Arai H. Role of artificial cerebrospinal fluid as perfusate in neuroendoscopic surgery: a basic investigation. Acta Neurochir Suppl. 2012;113:103-7.
113. Fujita Y, Doi K, Harada D, Kamikawa S. Modulation of physiological hemostasis by irrigation solution: comparison of various irrigation solutions using a mouse brain surface bleeding model. J Neurosurg. 2010;112(4):824-8.
114. Tabuchi S, Kadowaki M. Neuroendoscopic surgery for ventriculitis and hydrocephalus after shunt infection and malfunction: Preliminary report of a new strategy. Asian J Endosc Surg. 2015;8(2):180-4.
115. Wang KW, Chang WN, Shih TY, Huang CR, Tsai NW, Chang CS. , Chuang, Y. C., Liliang, P. C., Su, T. M., Rau, C. S., Tsai, Y. D., Cheng, B. C., Hung, P. L., Chang, C. J.,

- Lu, C. H., Infection of cerebrospinal fluid shunts: causative pathogens, clinical features, and outcomes. *Jpn J Infect Dis.* 2004;57(2):44-8.
116. Gonzalez S, Carbonaro M, Fedullo AG, Sormani MI, Ceinos MDC, Gonzalez R., Rosanova, M. T. Cerebrospinal fluid shunt-associated infections in pediatrics: Analysis of the epidemiology and mortality risk factors. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(3):198-203.
117. Kulkarni AV, Rabin D, Lamberti-Pasculli M, Drake JM. Repeat cerebrospinal fluid shunt infection in children. *Pediatr Neurosurg.* 2001;35(2):66-71.
118. Humphreys H, Jenks PJ. Surveillance and management of ventriculitis following neurosurgery. *J Hosp Infect.* 2015;89(4):281-6.
119. Rodríguez Guardado A, Blanco A, Asensi V, Pérez F, Rial JC, Pintado V., Bustillo, E., Lantero, M., Tenza, E., Álvarez, M., Maradona, J. A., Cartón, J. A. Multidrug-resistant *Acinetobacter meningitis* in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2008;61(4):908-13.
120. Khan SA, Waqas M, Siddiqui UT, Shamim MS, Nathani KR, Jooma R. Mehmood, F. Intrathecal and intraventricular antibiotics for postoperative Gram-negative meningitis and ventriculitis. *Surg Neurol Int.* 2017;8:226.
121. Arnell K, Enblad P, Wester T, Sjolín J. Treatment of cerebrospinal fluid shunt infections in children using systemic and intraventricular antibiotic therapy in combination with externalization of the ventricular catheter: efficacy in 34 consecutively treated infections. *J Neurosurg.* 2007;107(3 Suppl):213-9.
122. Jenkinson MD, Gamble C, Hartley JC, Hickey H, Hughes D, Blundell M. Griffiths, M. J., Solomon, T., Mallucci, C. L., The British antibiotic and silver-impregnated catheters for ventriculoperitoneal shunts multi-centre randomised controlled trial (the BASICS trial): study protocol. *Trials.* 2014;15:4.
123. Kandasamy J, Dwan K, Hartley JC, Jenkinson MD, Hayhurst C, Gatscher S., Thompson, D., Crimmins, D., Mallucci, C., Antibiotic-impregnated ventriculoperitoneal shunts--a multi-centre British paediatric neurosurgery group (BPNG) study using historical controls. *Childs Nerv Syst.* 2011;27(4):575-81.
124. Raffa G, Marseglia L, Gitto E, Germano A. Antibiotic-impregnated catheters reduce ventriculoperitoneal shunt infection rate in high-risk newborns and infants. *Childs Nerv Syst.* 2015;31(7):1129-38.

125. Kumar A, Verma N, Agrawal D, Sharma BS. Endoscopic lavage for antibiotic unresponsive severe *Acinetobacter baumannii* ventriculitis: an unexplored treatment option. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(7):1225-7.
126. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD. Intensive care for extreme prematurity--moving beyond gestational age. *N Engl J Med*. 2008;358(16):1672-81.
127. Krankenhausstatistik - Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern [Internet]. Abteilung H, Gruppe H 1, Referat H 101, Gustav-Stresemann-Ring 11, 65189 Wiesbaden. 2016 [cited 12.12.2019]. Available from: http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_fid_anzeige?p_fid=412&p_fund_typ=DQ&p_sprachkz=D&p_prot=3&p_uid=gast&p_aid=42206814.
128. Patra DP, Bir SC, Maiti TK, Kalakoti P, Cuellar H, Guthikonda B., Sun, H., Notarianni, C., Nanda, A. Role of radiological parameters in predicting overall shunt outcome after ventriculoperitoneal shunt insertion in pediatric patients with obstructive hydrocephalus. *Neurosurg Focus*. 2016;41(5):E4.
129. Kulkarni AV, Drake JM, Armstrong DC, Dirks PB. Measurement of ventricular size: reliability of the frontal and occipital horn ratio compared to subjective assessment. *Pediatr Neurosurg*. 1999;31(2):65-70.
130. Jamous M, Sood S, Kumar R, Ham S. Frontal and occipital horn width ratio for the evaluation of small and asymmetrical ventricles. *Pediatr Neurosurg*. 2003;39(1):17-21.
131. von Bezing H, Andronikou S, van Toorn R, Douglas T. Are linear measurements and computerized volumetric ratios determined from axial MRI useful for diagnosing hydrocephalus in children with tuberculous meningitis? *Childs Nerv Syst*. 2012;28(1):79-85.
132. Behrens P, Tietze A, Walch E, Bittigau P, Bühner C, Schulz M, Aigner, A. Thomale UW. Neurodevelopmental outcome at 2 years after neuroendoscopic lavage in neonates with posthemorrhagic hydrocephalus. *J Neurosurg Pediatr*. 2020:1-9.
133. Bowes AL, King-Robson J, Dawes WJ, James G, Aquilina K. Neuroendoscopic surgery in children: does age at intervention influence safety and efficacy? A single-center experience. *J Neurosurg Pediatr*. 2017;20(4):324-8.
134. Christian EA, Melamed EF, Peck E, Krieger MD, McComb JG. Surgical management of hydrocephalus secondary to intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *J Neurosurg Pediatr*. 2016;17(3):278-84.

135. Thomale UW, Gebert AF, Haberl H, Schulz M. Shunt survival rates by using the adjustable differential pressure valve combined with a gravitational unit (proGAV) in pediatric neurosurgery. *Childs Nerv Syst.* 2013;29(3):425-31.
136. Hayhurst C, Cooke R, Williams D, Kandasamy J, O'Brien DF, Mallucci CL. The impact of antibiotic-impregnated catheters on shunt infection in children and neonates. *Childs Nerv Syst.* 2008;24(5):557-62.
137. Eymann R, Steudel WI, Kiefer M. Infection rate with application of an antibiotic-impregnated catheter for shunt implantation in children - a retrospective analysis. *Klin Padiatr.* 2009;221(2):69-73.
138. Lemcke J, Depner F, Meier U. The impact of silver nanoparticle-coated and antibiotic-impregnated external ventricular drainage catheters on the risk of infections: a clinical comparison of 95 patients. *Acta Neurochir Suppl.* 2012;114:347-50.
139. Mallucci CL, Jenkinson MD, Conroy EJ, Hartley JC, Brown M, Moitt T., Dalton, J., Kearns, T., Griffiths, M. J., Culeddu, G., Solomon, T., Hughes, D., Gamble, C., BASICS study collaborators, Silver-impregnated, antibiotic-impregnated or non-impregnated ventriculoperitoneal shunts to prevent shunt infection: the BASICS three-arm RCT. *Health Technol Assess.* 2020;24(17):1-114.
140. Lacy M, Baldassarre M, Nader T, Frim D. Parent ratings of executive functioning in children with shunted hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg.* 2012;48(2):73-9.
141. Burckhardt CS, Anderson KL. The Quality of Life Scale (QOLS): reliability, validity, and utilization. *Health and quality of life outcomes.* 2003;1:60-.
142. Kulkarni AV. Quality of life in childhood hydrocephalus: a review. *Childs Nerv Syst.* 2010;26(6):737-43.
143. Donders J, Rourke BP, Canady AI. Emotional Adjustment of Children With Hydrocephalus and of Their Parents. *Journal of Child Neurology.* 1992;7(4):375-80.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Carina Gaderer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: [Neuroendoskopische Lavage für die Therapie der Liquorinfektion mit Hydrozephalus im Kindesalter] selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Carina Gaderer hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikationen:

Publikation I:

Gaderer C*, Schaumann A*, Schulz M, Thomale UW: Neuroendoscopic lavage for the treatment of CSF infection with hydrocephalus in children. Childs Nerv Syst (2018) 34: 1893.

URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00381-018-3894-7>

- Konzeption und Gestaltung: In Zusammenarbeit mit Prof. UW Thomale, welcher das Thema stellte sowie Dr. Schaumann, welcher den Inhalt der retrospektiven Datenerhebung vorab mit mir prüfte.
- Retrospektive Datenerhebung durch mich, Kontrolle und Einzelfallklärung durch Dr. Schaumann
- Erhebung der FOHR Werte durch mich und unabhängig davon auch durch Dr. Schaumann, statistische Auswertung von mir durchgeführt
- Alle Tabellen und Grafiken wurden von mir gestaltet
- Besprechung und Anpassung aller statistischen Auswertungen erfolgte regelmäßig in Zusammenarbeit mit Prof. UW Thomale und Dr. Schaumann
- Entwurf des Artikels wurde von mir durchgeführt, es erfolgte die Überarbeitung des gesamten Artikels mit Prof. UW Thomale, Änderungen am Abstract sowie Tabelle 4, Tabelle 7, Tabelle 8, und Abbildung 13 sowie Abbildung 18 gemeinsam mit Prof. UW Thomale sowie Dr. Schaumann

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Publikation I:

Gaderer C*, Schaumann A*, Schulz M, Thomale UW: Neuroendoscopic lavage for the treatment of CSF infection with hydrocephalus in children. Childs Nerv Syst (2018) 34: 1893.

URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00381-018-3894-7>

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank geht an meinen Doktorvater Prof. U.W. Thomale und an meinen Betreuer, Dr. med. Andreas Schaumann, die mir diese Arbeit ermöglicht haben und mir mit ihrer Erfahrung, ihrem Wissen und kritischen Diskussionen während der ganzen Zeit zur Seite standen.

Ich danke auch meiner Familie, meinem Lebenspartner und meinen Freunden, die mich Geduld lehrten, mich ermutigten und in meinem Vorhaben gestärkt haben.