

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Jörg Dötsch

Liquoranalytik bei Frühgeborenen mit Hydrozephalus: Erste Ergebnisse einer Pilotstudie zur intranasalen Muttermilchgabe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Bruno Jonas Lentzen
aus Düsseldorf

promoviert am 30. März 2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. A. M. Kribs

2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. B. Hanstein

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Dr. Titus Keller

Frau Dr. Laura Oberholz

Prof. Dr. rer. nat. Bent Brachvogel

Herr PD Dr. Ibrahim Duran

Frau Anna Hagemeyer, M.Sc. (Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik (IMSB))

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die erhobenen demographischen und klinischen Daten wurden von mir selbst auf den neonatologischen Stationen der Uniklinik Köln gesammelt und die gesammelten Liquorproben von mir prä-analytisch aufbereitet und asserviert. In Zusammenarbeit mit dem pflegerischen und ärztlichen Team habe ich die Applikation der intranasalen Muttermilch im stationären Alltag geplant und koordiniert.

Die Erstellung des zugrundeliegenden Datensatzes habe ich eigenständig geleistet.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden statistischen Ergebnisse sind mittels SPSS Version 29.0 (IBM, SPSS Statistics, IBM Corporation Chicago, IL, United States of America) sowie mit R-Version 4.3.2 (<http://www.r-project.org>) von mir erstellt worden. In der statistischen Analyse wurde ich von Fr. Hagemeyer (IMSB) und PD Dr. Duran beraten.

Alle Auswertungen, Tabellen, Abbildungen und Graphen wurden von mir erstellt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 22.11.2025

Unterschrift:

Danksagung

Ich möchte mich bei meiner Doktormutter PD Dr. Angela Kribs für die Aufnahme zur Promotion und die Bereitstellung des Themas bedanken. Bei meinem Betreuer Dr. Titus Keller bedanke ich mich vor allem für die enge Betreuung und gute Zusammenarbeit im Rahmen dieser Arbeit. In der Erstellung dieser Arbeit hatte er immer ein offenes Ohr für mich, hat neue Ideen und Ansätze eingebracht, mich immer wieder von Neuem motiviert weiterzumachen und an diese Arbeit zu glauben.

Ich danke Dr. Laura Oberholz für die gute Zusammenarbeit in der NAMU-Studie und Hilfestellungen in der Fertigstellung der Dissertationsschrift.

Diese Arbeit war nur möglich durch die zahlreiche Unterstützung in der klinischen Daten- und Probensammlung durch das ärztliche und pflegerische Team des Perinatalzentrums, der Frühgeborenenstation und der pädiatrischen Intensivstation. Hierfür möchte ich mich herzlich bedanken.

Ich danke PD Dr. Ibrahim Duran für die Beratung in der statistischen Aufarbeitung und dem kritischen Blick auf diese Dissertation.

Ich danke Frau Hagemeier, vom Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik, für die fachliche Beratung zu den statistischen Inhalten dieser Arbeit.

Bei meiner Partnerin Maren bedanke ich mich von ganzem Herzen für die jahrelange Unterstützung, die anhaltende Geduld, den fortlaufenden Zuspruch und die häufige Motivation neben dem Verzicht auf so viel gemeinsame Zeit. Außerdem danke ich meiner Familie und Freunden, die mir immer Mut gemacht haben und mich in der Fertigstellung dieser Arbeit bestärkt haben.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
ZUSAMMENFASSUNG	9
1. EINLEITUNG	12
1.1 Frühgeburt	12
1.1.1. Definition und Einteilung	12
1.1.2. Epidemiologie	13
1.1.3. Ätiologie	13
1.1.4. Frühgeburt-assoziierte Erkrankungen	14
1.1.5. Outcome	14
1.2 Intraventrikuläre Hämorrhagie	15
1.2.1. Epidemiologie	15
1.2.2. Risikofaktoren	15
1.2.3. Pathophysiologie	15
1.2.4. Pathogenese	16
1.2.5. Einteilung	17
1.2.6. Klinik	18
1.2.7. Diagnostik	18
1.2.8. Therapie	19
1.2.9. Outcome	19
1.3 Posthämorrhagische/r Ventrikeldilatation/ Hydrozephalus	19
1.3.1. Epidemiologie	19
1.3.2. Pathogenese	20
1.3.3. Diagnostik	20
1.3.4. Klinik	21
1.3.5. Verlauf und therapeutische Optionen	21
1.3.6. Outcome	22
1.4 Kongenitaler Hydrozephalus	23
1.5 Herleitung der primären Fragestellung	23
1.5.1. Neue Therapie-Ansätze	23
1.5.2. Intranasale Applikation	24
1.5.3. Intranasale Route	24
1.5.4. Intranasaler Transport von Stammzellen	25

1.5.5.	Pilotstudie: Intranasale Muttermilch bei Frühgeborenen mit Hydrozephalus	25
1.6.	Fragestellungen der Dissertation	27
2.	MATERIAL UND METHODEN	28
2.1	Studiendesign	28
2.2	Datenerhebung	28
2.2.1.	Ein- und Ausschlusskriterien	28
2.2.1.	Erhebungs-Zeitraum	29
2.2.2.	Eingeschlossenes Patientenkollektiv	29
2.2.3.	Projekt-Registrierung und Ethik-Votum	29
2.2.4.	Aufklärung	29
2.2.5.	Basisdaten	29
2.2.6.	Tagesdaten	30
2.2.7.	Liquordaten	31
2.3	Studien/Projekt-Durchführung	32
2.3.1.	Klinische Durchführung	32
2.3.2.	Kontroll- und Interventionsgruppe	32
2.3.3.	Liquor-Sammlung und Asservierung	34
2.4	Statistische Datenauswertung	34
2.4.1.	Deskriptive Statistik und explorativer Gruppenvergleich	34
2.4.2.	Assoziation der labormedizinischen Liquor-Parameter zu den zeitlichen Abständen der intranasalen Muttermilch-Applikation im linearen gemischten Modell	36
2.5	Verwendete Software	36
3.	ERGEBNISSE	37
3.1	Deskriptive Statistik der Basisdaten	37
3.1.1.	Demografische und klinische Merkmale	37
3.1.2.	Merkmale der IVH und des Hydrozephalus	41
3.2	Deskriptive Statistik der labormedizinischen Liquor-Parameter	44
3.3	Vergleich der Ausgangswerte der labormedizinischen Liquor-Parameter zwischen ELGAN und LGAN	46
3.4	Longitudinale Entwicklung der labormedizinischen Liquor-Parameter	50
3.5	Vergleich der longitudinalen Entwicklung in Abhängigkeit vom Gestationsalter	55

3.6	Ergebnisse des linearen gemischten Modells (LMM)	60
4.	DISKUSSION	63
4.1	Überblick der Ergebnisse	63
4.2	Klinische Charakteristika des Kollektivs	63
4.2.1.	Klinische Charakteristika des Gesamtkollektivs	63
4.2.2.	Klinische Charakteristika in Abhängigkeit vom Gestationsalter	65
4.3	Labormedizinische Liquor-Parameter	69
4.3.1.	Aktueller Stand der Forschung	69
4.3.2.	Vergleich der Ausgangswerte in Abhängigkeit vom Gestationsalter	71
4.3.3.	Longitudinale Entwicklung im Gesamtkollektiv	73
4.3.4.	Longitudinale Entwicklung in Abhängigkeit vom Gestationsalter	74
4.4	Primäre Fragestellung: Assoziation des zeitlichen Abstands der inMM-Gabe zu den labormedizinischen Liquor-Parametern	75
4.4.1.	Reflexion des Studiendesigns und der klinischen Umsetzung	75
4.4.2.	Lineares gemischtes Modell zur Assoziation des zeitlichen Abstands der inMM-Gabe und den labormedizinischen Liquor-Parametern	76
4.4.3.	Abschließende Diskussion der primären Fragestellung	80
4.5	Limitationen	82
4.6	Fazit	84
5.	LITERATURVERZEICHNIS	85
6.	ANHANG	93
6.1	Abbildungsverzeichnis	93
6.2	Tabellenverzeichnis	94
6.3	Projekt-Datenblätter	95
6.3.1.	Basisdatenblätter	95
6.3.2.	Tagesdatenblätter	98

Abkürzungsverzeichnis

AGA	appropriate for gestational age
ANS	Atemnotsyndrom des Neugeborenen
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
Bzw.	beziehungsweise
Bspw.	beispielsweise
CP	Infantile Zerebralparese
CPAP	continuous positive airway pressure
CSF	Liquor cerebrospinalis
cUS	kranielle Ultraschalluntersuchung
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V.
ELBW	Extreme low birth weight (< 1000 g)
ELGAN	extreme low gestational age neonates (< 28 SSW)
FG	Frühgeborene
GM	germinale Matrix
HC	Hydrozephalus
inMM	intranasale Muttermilch
IQR	Interquartilsabstand
IUGR	Intrauterine Wachstumsretardierung
IVDD	intraventrikuläres Drainage-Device
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
LBW	low birth weight (1500 - 2500 g)
LGA	large for gestational age
LGAN	low gestational age neonates (28 - < 32 SSW)
ImLP	labormedizinische Liquor-Parameter
LMM	Lineares gemischtes Modell
LT	Lebenstag
MM	Muttermilch
MSC	mesenchymale Stammzellen
MW	Mittelwert
MWU	Mann-Whitney-U-Test
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
PHH	Posthämorrhagischer Hydrozephalus
PHVD	Posthämorrhagische Ventrikeldilatation
PHVI	Posthämorrhagischer venöse Infarzierung
PPROM	preterm premature rupture of membranes
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
PVHI	periventrikuläre hämorrhagische Infarzierung
SD	Standardabweichung
SGA	small for gestational age
SE	standard error/ Standardfehler
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
UKK	Universitätsklinikum Köln
VD	Ventrikeldilatation
VPS	ventrikuloperitonealer Shunt
VLBW	very low birth weight (1000 – 1499 g)
Vs.	Versus
WHO	world health organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem
Z.n.	Zustand nach

Zusammenfassung

Hintergrund

Frühgeborene mit einem drainagepflichtigen Hydrozephalus (posthämorrhagischer/kongenitaler Genese) haben ein erhöhtes Risiko für ein schlechtes neurologisches Outcome. Der klinische Verlauf dieser Kinder wird durch perinatale Risikofaktoren und interventionsbedingte Maßnahmen in der Erstversorgung insbesondere in den ersten Lebenstagen beeinflusst. Der klinische Verlauf nach Anlage einer Liquor-Drainage zur therapeutischen Liquorableitung zeigt eine große interindividuelle Variation von Sistieren der Ventrikeldilatation bis hin zur anhaltenden Ventrikeldilatation mit Notwendigkeit der langfristigen Ableitung über einen ventrikuloperitonealen Shunt. In diesem Verlauf bieten die labormedizinischen Liquor-Parameter (Leukozytenzahl, Erythrozytenzahl, Proteinkonzentration, Glukose- und Laktatkonzentration) einen Einblick in die Prozesse im zentralen Nervensystem.

Die therapeutischen Möglichkeiten in der Behandlung der Frühgeborenen mit einem drainagepflichtigen Hydrozephalus sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt begrenzt. In präklinischen sowie klinischen Studien konnte der Transport von Substanzen und Zellen über die nasale Route ins ZNS nachgewiesen werden. In präklinischen sowie ersten klinischen Arbeiten konnte ein Effekt der intranasalen Applikation von Muttermilch auf das zentrale Nervensystem beobachtet werden.

Zielsetzung:

Ziel dieser Studie ist es, die demografischen und klinischen Charakteristika des eingeschlossenen Kollektivs von Frühgeborenen darzustellen sowie den longitudinalen Verlauf der labormedizinischen Liquor-Parameter bei Frühgeborenen mit drainagepflichtigem Hydrozephalus zu untersuchen. Speziell wurde hierbei eine Abhängigkeit vom Gestationsalter untersucht. Als Pilotarbeit wurde erstmals die Assoziation des zeitlichen Abstands intranasaler Muttermilch-Gaben zu den labormedizinischen Liquor-Parameter mithilfe eines intraindividuellen Cross-over-Designs untersucht.

Methodik:

Diese Dissertation ist eingebettet in die prospektive, longitudinale NAMU-Studie. In dieser Studie wurden Frühgeborene mit drainagepflichtigem Hydrozephalus in der Neonatologie der UK Köln rekrutiert. In einem Basisdatenblatt wurden bei Studieneinschluss für jedes eingeschlossene Kind die grundlegenden Daten mit maternalen Faktoren, perinatalen und postpartalen Merkmalen, der postpartalen und neonatalen Versorgung, den postnatalen und neonatalen Komplikationen, insbesondere der IVH und anschließenden Ventrikeldilatation sowie den entsprechenden Drainagemodalitäten dokumentiert.

Im Rahmen des Studiendesigns wurde nach einem tagesalternierenden Schema Muttermilch intranasal verabreicht und überzähliger Liquor aus den regelmäßigen Drainagen gesammelt, aufbereitet und asserviert. Zu den Liquorproben wurden die tagesabhängigen klinischen Daten mithilfe eines Tagesdatenblatts, inklusive Liquor-Routinedaten (Leukozytenzahl, Erythrozytenzahl, Proteinkonzentration, Glukose- und Laktatkonzentration) festgehalten. Die deskriptive Statistik der Basis- und Tagesdaten wurde für die Gesamtpopulation sowie getrennt für ELGAN (< 28 SSW) und LGAN (≥ 28 SSW) berechnet. Hinsichtlich der labormedizinischen Liquor-Parameter wurden die Ausgangswerte statistisch auf Gestationsalter-abhängige Unterschiede überprüft und in Streudiagrammen die Verläufe der einzelnen Kinder sowie in Gruppen, unterteilt nach dem Gestationsalter, dargestellt. Der Zusammenhang des zeitlichen Abstands der intranasalen Muttermilch-Applikationen zu den labormedizinischen Liquorparametern wurde mittels eines gemischten linearen Modells überprüft.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 15 Kinder in die Studie eingeschlossen, deren klinische Daten erhoben und deren Liquorproben gesammelt wurden. Im Vergleich der klinischen Daten zwischen ELGAN und LGAN zeigten sich, abgesehen vom Zeitpunkt der VP-Shunt-Implantation, keine signifikanten Unterschiede in den klinischen Daten. Es zeigten sich keine Unterschiede der Ausgangswerte der Liquor-Parameter in Abhängigkeit vom Gestationsalter. Die graphische Auswertung offenbarte einen interindividuell stark variierenden longitudinalen Verlauf der Liquor-Parameter und partielle Unterschiede in Abhängigkeit vom Gestationsalter. In der Analyse des Zusammenhangs zwischen dem zeitlichen Abstand zu intranasalen Muttermilch-Gaben und den Liquor-Parameter zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse, jedoch signifikante Assoziationen zum Gestationsalter sowie dem chronologischen Alter für die Erythrozytenzahl, Glukose- und Laktatkonzentration im Liquor.

Schlussfolgerung:

Diese Studie liefert eine erste deskriptive Analyse klinischer Merkmale und labormedizinischer Liquorparameter bei Frühgeborenen mit drainagepflichtigem Hydrozephalus. Das täglich alternierende Cross-over-Design der intranasalen Muttermilchgabe ist in der klinischen Praxis methodisch geeignet und bietet ein belastbares Modell für zukünftige Interventionsstudien. Der explorative Anteil dieser Arbeit zeigt ein spezielles Kollektiv und die große interindividuelle Variabilität der Liquor-Parameter sowie charakteristische Verlaufsprofile auf, die durch das Gestationsalter beeinflusst sind.

Im hypothesenprüfenden Teil dieser Arbeit zeigten sich, wie bereits vermutet, keine Veränderungen der Liquor-Routineparameter (Zellzahl, Protein, Glukose, Laktat) in

Abhängigkeit vom Applikationszeitpunkt. Diese Routineparameter bilden kurzfristige Effekte intranasaler Interventionen im Liquor nicht ausreichend ab.

Die vorliegenden Daten schaffen eine fundierte Grundlage für weiterführende Analysen auf molekularer Ebene. Insbesondere zukünftige Untersuchungen des Liquorproteoms und parakriner Signalträger wie extrazellulärer Vesikel versprechen neue Einblicke in die biologischen Effekte intranasaler Muttermilch-Gaben und eröffnen Perspektiven für potenzielle neuroprotektive Therapiekonzepte.

1. Einleitung

Frühgeborene (FG) mit drainagepflichtigem Hydrozephalus (HC) zählen zu den neurologisch besonders gefährdeten Patientengruppen in der Neonatologie. Bereits früh postnatal kann eine intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) zur Entwicklung eines posthämorrhagischen Hydrozephalus (PHH) mit unvorhersehbarem Verlauf und limitierten Therapieperspektiven führen. Die derzeitige Behandlung fokussiert sich in erster Linie auf die Druckentlastung durch Liquorableitung, gezielte neuroprotektive Strategien stehen bislang nicht zur Verfügung.

Das NAMU-Projekt (NASale MUTtermilch) verfolgt einen innovativen translationalen Ansatz: Die intranasale Applikation von Muttermilch (MM) als potenziell neuroprotektive Intervention. Ziel ist es, den Einfluss der Muttermilch auf das zentrale Nervensystem zu untersuchen, insbesondere im Hinblick auf Veränderungen in der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis (CSF). Die vorliegende Dissertation betrachtet einen ersten, explorativen Teilaspekt dieses Projekts. Analysiert werden die demografischen und klinischen Merkmale der in der Studie eingeschlossenen FG sowie die labormedizinischen Routineparameter aus den gewonnenen Liquorproben. In den folgenden Kapiteln werden die für diese Arbeit relevanten Definitionen, Mechanismen und Krankheitsbilder dargelegt, die als Grundlage für das Verständnis der weiteren Ausführungen dienen.

1.1 Frühgeburt

In diese Arbeit wurden ausschließlich frühgeborene Kinder eingeschlossen. Die Frühgeburt stellt eine bedeutende und weitreichende Komplikation im Verlauf einer Schwangerschaft dar und hat einen großen Einfluss auf die perinatale Morbidität und Mortalität. Etwa 75 % der perinatalen Mortalität und rund 50 % der langfristigen Morbidität sind auf die initiale Frühgeburtlichkeit zurückzuführen^{1,2}.

1.1.1. Definition und Einteilung

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Frühgeburtlichkeit als die Geburt des Kindes vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) bzw. weniger als 259 Tage nach Ende der letzten Periodenblutung der Mutter. Darüber hinaus unterteilt die WHO FG anhand des Gestationsalters in extreme FG (ELGAN, extremely low gestational age neonates), die vor der 28. SSW geboren werden, frühe FG (LGAN, low gestational age neonates), die ab der 28. SSW bis zur 32. SSW zur Welt kommen, sowie moderate bis späte FG (moderate to late preterm), die in der 32. bis zur 37. SSW geboren werden.

Die Verteilung unter allen frühgeborenen Kindern liegt bei etwa 5 % für die ELGAN, rund 20 % für die LGAN sowie circa 80 % für die moderaten bis späten FG².

Frühgeburten werden zudem unterschieden, ob diese medizinisch indiziert oder spontan erfolgen. Medizinisch indizierte Frühgeburten werden entweder durch eine Sectio oder medikamentöse Einleitung der Geburt definiert. Spontane Frühgeburten werden wiederum unterteilt, ob diese mit oder ohne vorzeitigem Blasensprung (PPROM: Spontane Ruptur der Fruchtblase vor der 37. SSW und eine Stunde vor Auftreten von Wehen) aufgetreten sind. Die Gründe für eine medizinisch indizierte Geburt bzw. vorzeitig eingeleitete Geburt können maternal (Präeklampsie, Eklampsie, Vorzeitige Plazentalösung, Plazenta praevia) oder fetal (IUGR, fetaler Distress) bedingt sein³. Der Großteil, etwa zwei Drittel, der Frühgeburten treten spontan auf und rund 30 bis 35 % der Frühgeburten sind demnach medizinisch indiziert².

1.1.2. Epidemiologie

Im Jahr 2022 waren laut Bundesauswertung der Perinatalmedizin 7,69 % der lebendgeborenen Kinder in Deutschland Frühgeburten. Weltweit lag der Anteil von Frühgeburten im Jahr 2020 bei circa 9,9 %. Die Gesundheitsberichterstattung für Deutschland zeigt, dass die Zahl der extrem unreifen FG (< 28. SSW oder < 1000 g Geburtsgewicht) in den letzten beiden Jahrzehnten deutlich zugenommen hat. Lag die Zahl deutschlandweit im Jahr 2000 noch bei 35.127 dokumentierten Fällen, stieg die Zahl bis 2017 auf 59.444 Fälle an⁵. Die nationalen Frühgeburten-Raten variieren global zwischen 4 bis 16 %⁶. Insgesamt ist im letzten Jahrzehnt die globale Frühgeburten-Rate stabil geblieben⁶.

1.1.3. Ätiologie

Die Ursachen und Mechanismen, die zur einer Frühgeburt führen sind bisher nur wenig verstanden, jedoch sind die bisher identifizierten Risikofaktoren der Frühgeburtslichkeit vielfältig und in der nachfolgenden Aufzählung dargestellt⁷. Zu den Risikofaktoren zählen eine Frühgeburt/Totgeburt/Abort/Schwangerschaftsabbruch in der Vorgeschichte, Mehrlingsschwangerschaften, geringer zeitlicher Abstand zur vorangegangenen Schwangerschaft, ein maternaler Diabetes, eine maternale arterielle Hypertonie, ein maternaler niedriger sozioökonomischer Status, ein maternaler Nikotinabusus, eine maternale Parodontitis, ein maternales niedriges Bildungsniveau, ein niedriger maternaler BMI, uterine Anomalien, ein maternales Alter von < 20 oder > 35 Jahren, Infektionen, ein kurze Zervixlänge, Zervixhals-Exzisionen in der Vorgeschichte, eine assistierte Befruchtung, vaginale Blutungen oder ein Polyhydramnion^{2,8}. In etwa 65 % der erfassten Frühgeburten besteht hingegen keiner der aufgeführten Risikofaktoren³.

1.1.4. Frühgeburt-assoziierte Erkrankungen

FG haben im Vergleich zu Termin-Geborenen ein erhöhtes Risiko für verschiedene akute Krankheitsbilder. Hierzu zählen das akute Atemnotsyndrom (ANS), die bronchopulmonare Dysplasie (BPD), der persistierende Ductus arteriosus (PDA), Neugeborenen-Apnoen, die FG-Anämie, die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) und die Retinopathia praematorum (ROP). Auch neurologische Komplikationen treten bei FG vermehrt auf, insbesondere die IVH und die periventrikuläre Leukomalazie (PVL).

Aufgrund des noch unreifen Immunsystems besteht bei FG ein erhöhtes Risiko für Infektionen wie eine Pneumonie, Sepsis, Meningitis oder urogenitale Infektionen. Zudem treten Temperaturinstabilitäten, ein Kernikterus und Ernährungsschwierigkeiten häufiger auf als bei Termin-Geborenen^{9,10}. Weltweit sind Frühgeburtlichkeit und die aufgeführten Komplikationen die zweithäufigste Todesursache von Kindern vor dem 5. Lebensjahr und verantwortlich für 75 % der Mortalität in der Neonatalperiode¹¹.

1.1.5. Outcome

Frühgeburtlichkeit kann neben den akuten Komplikationen zu langfristigen Auswirkungen bei den überlebenden Kindern führen. Hierzu zählen unter anderem Einschränkungen der Seh-¹² und Hörfähigkeit¹³, chronische Lungenerkrankungen (BPD, Sauerstoff-Abhängigkeit, eingeschränkte Lungenfunktion, erhöhte Hospitalisierungsraten bei respiratorischen Infektionen)¹⁴. Lernstörungen, kognitive und motorische Einschränkungen, die infantile Zerebralparese¹⁵, Verhaltensstörungen sowie psychiatrische Störungen sind mit Frühgeburtlichkeit assoziiert¹⁶.

Das kurz- und langfristige Outcome wird maßgeblich durch Erkrankungen wie die BPD¹⁷, die NEC¹⁸, die IVH¹⁹, die PVL²⁰ sowie neonatale Infektionen beeinflusst. Die Morbidität steht hierbei in einem inversen Zusammenhang mit dem Gestationsalter⁹. Je niedriger das Gestationsalter bei der Geburt ist, umso unreifer sind die Kinder bei der Geburt und desto höher ist das Risiko für das Auftreten der genannten Erkrankungen sowie anhaltenden Störungen der neurologischen Entwicklung⁹.

Trotz der technologischen Fortschritte und Bemühungen in der neonatalen Intensiv-Versorgung in den letzten Jahrzehnten, wie etwa die Einführung der CPAP-Beatmung, der mechanischen Ventilation sowie der exogenen Surfactant-Gabe, die das Überleben von FG steigern, verbleibt dennoch eine gesteigerte Mortalität und ein erhöhtes Risiko für spätere körperliche und kognitive Einschränkungen, vor allem für FG unter der 28. SSW sowie für Kinder mit einem extrem niedrigem Geburtsgewicht (< 1000g, ELBW)⁹.

1.2 Intraventrikuläre Hämorrhagie

Der Großteil des Patientenkollektivs dieser Arbeit entwickelte eine IVH und im Verlauf einen PHH. Die IVH gehört zu den häufigsten zerebralen Erkrankungen bei FG und hat einen relevanten Einfluss auf die spätere neurologische Entwicklung¹⁹.

Daher wird im Folgenden die IVH mit Fokus auf ihre Entstehung, Einteilung und Bedeutung für die Entwicklung eines PHH näher erläutert.

1.2.1. Epidemiologie

Die Inzidenz der IVH steht im inversen Zusammenhang zu dem Gestationsalter und dem Geburtsgewicht. FG mit niedrigem Geburtsgewicht und Gestationsalter zeigen ein erhöhtes Risiko für eine IVH²¹. Bezüglich des Auftretens der IVH beschreibt die EPIPAGE-Studie aus Frankreich von 2008 mit einem Kollektiv von 1.812 Kindern, dass bei FG in circa 20 % der Fälle ein IVH auftritt²². In einer US-amerikanischen Studie zur Morbidität und Mortalität von Extrem-FG wird in einer Population von 9.575 FG eine Inzidenz von rund 16 % beobachtet²³. Poryo et al. bezifferten im Jahr 2018 die Rate des Auftretens einer IVH mit 15 bis 25 % bei FG unter der 32. SSW. In dieser Arbeit zeigen die Autor:innen, dass die Inzidenz der IVH mit steigendem Gestationsalter abnimmt. FG mit einem Gestationsalter von weniger als 28 Wochen haben ein signifikant höheres Risiko für eine IVH im Vergleich zu denen, die ab der 28. SSW geboren werden²⁴.

1.2.2. Risikofaktoren

Die Entstehung der IVH ist multifaktoriell beeinflusst. Zu den Risikofaktoren für die Entstehung einer IVH zählen ein Gestationsalter unter der 32. SSW, ein Geburtsgewicht unter 1.500 g, eine fehlende antenatale Steroid-Therapie bei Frauen mit Risiko der Frühgeburtlichkeit, ein frühes Abnabeln (< 30 s nach Geburt), eine maternale Infektion, intrauterine Infektionen, Komplikationen unter der Geburt, perinatale Hypoxie, IUGR, postpartale Maßnahmen zur Kreislaufstabilisierung (parenterale Flüssigkeitstherapie, Katecholamintherapie, Pufferung), Intubation mit mechanischer Ventilation, Störungen der Blutgerinnung, eine Thrombozytopenie, eine Hypoglykämie, ein Pneumothorax, eine Lungenblutung, die postpartale Verlegung in ein anderes Krankenhaus und genetische Faktoren^{2,24-26}.

1.2.3. Pathophysiologie

Die IVH entsteht in der germinalen Matrix (GM), eine Region im Gehirn, die ventrolateral der Seitenventrikel, auf Höhe der Foramen Monroi und über dem Kopf des Nucleus caudatus liegt. Intraventrikuläre Blutungen in anderen Lokalisationen sind seltener und eine eigene Entität. Aus der GM migrieren neuronale Vorläuferzellen ab der 10. bis zur 20. SSW in Richtung des

zerebralen Cortex und dem Thalamus aus, gefolgt von neuroglialen Vorläuferzellen ab der 20. SSW. Die auswandernden Zellen spielen eine zentrale Rolle in der Entwicklung und Ausreifung des Gehirns ¹⁹.

Das Gewebe der germinalen Matrix nimmt mit zunehmender Schwangerschaftsdauer ab, bis es etwa in der 36. SSW zu einer Involution kommt. Die GM ist reich an Zellen, von gelatinöser Konsistenz und stark vaskularisiert. Die mit Endothel ausgekleideten Gefäße der GM weisen nicht die Charakteristika von Arteriolen oder Venolen auf und werden deshalb als unreifes vaskuläres Gefäßnetz beschrieben, welches eine besondere Fragilität aufweist und deshalb eine Prädilektionsstelle für eine Blutung darstellt ¹⁹.

Die GM wird arteriell aus der A. cerebri anterior (Heubner'sche Arterie), aus Ästen der A. cerebri media (Striatumäste) und A. carotis interna (A. chorioidalis anterior) versorgt. Das Gewebe liegt somit in einem Grenzgebiet der vaskulären Versorgung verschiedener Hirnarterien und weist deshalb nach dem Prinzip der letzten Wiese eine besondere Vulnerabilität für ischämische Läsionen auf.

Die venöse Drainage erfolgt über die medullären Venen und die V. thalamostriata in die V. terminalis, die innerhalb der GM verläuft und in die V. cerebri magna (Galen-Vene) abfließt.

1.2.4. Pathogenese

Die Pathogenese der IVH ist multifaktoriell. Das beschriebene unreife vaskuläre Gefäßnetz zeigt eine erhöhte Vulnerabilität für eine hämodynamische Schwankungen. Eine fluktuierende zerebrale Perfusion ist ein weiterer Faktor in der IVH-Entstehung. Ein gesteigerter zerebraler Blutfluss, durch bspw. eine systemische Blutdruck-Erhöhung, schnelle Volumensubstitution, Hyperakapnie oder einem verminderten Hämatokrit, kann zu einer Ruptur der fragilen GM-Gefäße mit nachfolgender Blutung führen. Während eine zerebrale Hypoperfusion, etwa im Rahmen einer neonatalen Azidose oder Hypoxie, ischämie-induzierte Läsionen begünstigt und so ebenfalls die Entstehung einer IVH fördern kann.

Auch entzündliche Prozesse spielen eine Rolle in der Pathogenese der IVH. Im Rahmen einer Chorioamnionitis kommt es zu einem Anstieg proinflammatorischer Zytokine im neonatalen Blutkreislauf, welche die Gefäßintegrität der germinalen Gefäße schädigen und zur Entstehung einer Blutung beitragen. Ein weiterer Einflussfaktor ist der Zeitpunkt der Nabelschnurdurchtrennung, das Abnabeln. Spätes Abnabeln ist ein Faktor, der mit einer geringeren Inzidenz der IVH assoziiert ist ¹⁹. Unter später Abnabelung ist die Durchtrennung der Nabelschnur nach mehr als 30 – 60 Sekunden zu verstehen.

Ein weiterer pathogenetischer Mechanismus ist eine Störung des venösen Abflusses in der V. terminalis, verursacht bspw. durch eine Erhöhung des intrathorakalen Drucks durch Wehen, die vaginale Geburt, eine postnatale Beatmung oder einen Pneumothorax. Der erhöhte intrathorakale Druck kann eine Blutung in den vulnerablen GM-Gefäßen auslösen. Zudem

spielen Störungen der Thrombozytenfunktion und Blutgerinnung eine Rolle in der IVH-Entstehung und können diese begünstigen ¹⁹.

1.2.5. Einteilung

Die erste Schweregrad-Einteilung der IVH wurde 1978 durch Lou Ann Papile ²⁷ anhand von CT-Untersuchungen aufgestellt. Bleibt die Blutung aus dem germinalen Gefäßnetz unter dem Ependym (Epithelschicht, die das Ventrikelsystem auskleidet) begrenzt, sprach man von einer IVH Grad I (Subependymale Blutung). Bei einer Ruptur des Ependyms und einer Ausbreitung der Blutung im Ventrikelsystem wurde von einer IVH Grad II gesprochen. Bei einer intraventrikulären Ansammlung von Blut und deutlicher Dilatation der Ventrikel lag eine IVH Grad III vor. Kommt es im Rahmen der IVH zur Infarzierung des umliegenden Hirnparenchyms (PHVI) wurde diese Blutung als IVH Grad IV klassifiziert. Die von Papile etablierte Klassifikation wurde 1999 durch die pädiatrische Sektion der DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) überarbeitet. Diese Dissertation arbeitet mit der DEGUM-Klassifikation. In dieser Klassifikation werden auf der Basis von bildgebenden Befunden aus der Schädelsonographie drei Schweregrade definiert. Grad I beschreibt die subependymale Blutung. Grad II wird durch eine leichte bis mäßige Einblutung in weniger als 50 % des Ventrikellumens definiert und Grad III durch eine schwere Einblutung in mehr als 50 % des Ventrikellumens. In der aufgestellten Klassifikation wird die PHVI nicht als IVH IV. Grades, sondern als eigene Entität betrachtet. In sonographischen Untersuchungen zeigt sich, dass die Grad IV Blutung keine direkte Ausdehnung der IVH, sondern eine sekundäre Komplikation der Blutung ist. Die hämorrhagische Infarzierung des periventrikulären Hirnparenchyms (PHVI) tritt auf, wenn es durch ausgedehnte Ventrikelblutungen zur Kompression der abführenden Venen kommt, die die periventrikuläre Region drainieren ²⁸. Im Allgemeinen werden die IVH Grad I und II als leichte Formen, IVH Grad III sowie die PHVI als schwere Formern zusammengefasst.

Volpe et al. beschreiben, anhand von umfangreichen Studien mit ultraschall-basierter Diagnostik, folgende Häufigkeitsverteilung der IVH-Schweregrade: 40 % mit einer IVH Grad I, 25 % mit Grad II, 20 % mit einer Grad III und 15 % mit einer IVH und begleitender PHVI. Unter den Fällen, die eine PHVI aufwiesen, zeigten 90 % eine IVH Grad III ¹⁹.

Der Zeitpunkt des Auftretens der IVH kann intrauterin, intrapartum oder in der frühen postnatalen Phase liegen. Postnatal tritt eine IVH in rund 50 % der Fälle am ersten LT, in 25 % am zweiten und in 15 % am dritten LT auf. Etwa 10 % aller IVH treten ab dem vierten LT auf.

1.2.6. Klinik

Die klinische Symptomatik von FG mit einer IVH kann mannigfaltig sein. FG mit schweren Hirnblutungen (Grad III / III + PHVI) zeigen häufig deutliche neurologische Symptome wie bspw. Koma, generalisierte Krampfanfälle, respiratorische Probleme bis hin zu zentralen Apnoen, fehlende Hirnstamm-Reflexe oder Paresen. Zusätzlich können in schweren Fällen ein starker Abfall des Hämatokrits, eine Vorwölbung der Fontanelle, Bradykardien oder Temperatur-Instabilität auf eine IVH hinweisen.

Die IVH kann sich aber auch klinisch dezenter durch Einschränkungen des Bewusstseinszustands, einer Abnahme der Spontanmotorik, respiratorische Störungen, einem Abfall des Blutdrucks oder Störungen der Okulomotorik präsentieren. Häufig ist die IVH jedoch klinisch nicht apparent und fällt nur durch einen nicht anders zu erklärenden Abfall des Hämatokrits auf.

1.2.7. Diagnostik

Die Diagnostik der IVH umfasst das Erkennen der klinischen Symptome und die bildgebende Diagnostik mittels einer transkraniellen Sonographie²⁹. Da intraventrikuläre Blutungen bei FG, wie im vorherigen Abschnitt erläutert, eine hohe Inzidenz aufweisen und klinisch häufig inapparent verlaufen, ist ein sonographisches Screening von Risiko-FG in der neonatologischen Versorgung essenziell. Die amerikanische Academy of Pediatrics empfiehlt das Routine-Screening für alle FG, die unter der 30. SSW geboren werden und für FG > 30. SSW, die zusätzliche Risikofaktoren aufweisen, wie der Z.n. Reanimation, eine schwere Azidose, eine katecholaminpflichtige Hypotension, eine anhaltende mechanische Ventilation, eine neonatale Sepsis oder einen Pneumothorax³⁰. Die systematische und wiederholte Durchführung der Untersuchung nach der Geburt und in der ersten Lebenswoche ermöglicht eine Identifizierung der Blutung, eine präzise Bestimmung des Zeitpunkts sowie die Einschätzung des Schweregrads der Blutung³¹.

Die Vorteile der Schädel-Sonographie sind die hohe Bildauflösung, das Fehlen ionisierender Strahlung, die unmittelbare Verfügbarkeit durch portable Geräte sowie eine einfache Durchführbarkeit. Mithilfe dieser Methode lassen sich nicht nur die IVH, sondern auch die periventrikuläre hämorrhagische Infarzierung (PHVI), die posthämorrhagische Ventrikeldilatation (PHVD) und der HC zuverlässig nachweisen¹⁹.

1.2.8. Therapie

Die bisherigen Therapiemöglichkeiten der IVH sind begrenzt. Eine kausale Behandlung, die die Ausbreitung der Blutung nach ihrem Auftreten verhindert, existiert bislang nicht²⁹. Studien zeigen das Potential von rekombinantem Erythropoetin die Inzidenz, insbesondere schwerer intraventrikulärer Blutungen, zu reduzieren und das neurologische Outcome zu verbessern^{32,33}. Bevor rekombinantes Erythropoetin jedoch als Standardtherapie bei FG mit IVH etabliert werden kann, sind größere multizentrische Studien notwendig³⁴.

Aktuelle Therapien haben vor allem einen präventiven Charakter. Sie zielen darauf ab, die zerebrale Perfusion aufrecht zu erhalten, weitere Hirnschäden zu minimieren und Komplikationen frühzeitig zu erkennen¹⁹. Dazu zählen eine rasche und adäquate Reanimation, die Aufrechterhaltung der arteriellen Perfusion, die Vermeidung von Hypo-/Hypertension, die Gewährleistung des zerebralen Blutflusses, eine adäquate Oxygenierung und Ventilation zur Vermeidung von Hypo-/Hyperkapnie und Azidose sowie die Bereitstellung einer angemessenen Flüssigkeits- und Nährstoffversorgung³⁴.

1.2.9. Outcome

Das Auftreten einer IVH ist mit einer signifikant gesteigerten Langzeit-Morbidität und Mortalität assoziiert und hat einen großen Einfluss auf die spätere neurologische Entwicklung von FG³⁵. FG, die eine IVH mit einer PHVI zeigen, haben ein erhöhtes Risiko für eine spätere Einschränkung, die in einem Großteil der Fälle auf eine moderate bis schwere infantile Zerebralparese und kognitive Einschränkungen zurückzuführen ist³⁶.

1.3 Posthämorrhagische/r Ventrikeldilatation/ Hydrozephalus

Eine häufige Komplikation der IVH ist die Entwicklung einer posthämorrhagischen Ventrikeldilatation (PHVD). Speziell bei Kindern mit schwerer IVH, mit oder ohne begleitende periventrikuläre hämorrhagische Infarzierung, kann sich die PHVD innerhalb von 10 bis 14 Tagen nach Beginn der Blutung entwickeln³⁴. Die progrediente PHVD wird bei Auftreten klinischer Symptomatik auch als posthämorrhagischer Hydrozephalus (PHH) bezeichnet³⁷.

1.3.1. Epidemiologie

Die Inzidenz des PHH variiert je nach Studie deutlich. In einer Übersichtsarbeit von Christian et al. (2016) zeigen 8 bis 10 % aller FG mit einer IVH im Verlauf einen PHH. Das Risiko für einen PHH ist dabei abhängig vom Schweregrad der Blutung.

Kinder mit einer Blutung ersten und zweiten Grades entwickeln in 1 % und 4 % der Fälle einen PHH. Bei schweren Blutungen wie einer IVH Grad III und III + PHVI treten hingegen bei 25 %

bzw. 28 % ein PHH auf³⁸ In einer Studie von Murphy et al. (2002) zeigen unter den überlebenden FG 4 - 5 % der Kinder mit einer IVH Grad I, 6 - 14 % der Kinder mit einer IVH Grad II, 75 - 77 % der Kinder mit einer IVH Grad III und 66 - 83 % der Kinder mit einer IVH 3. Grades mit PHVI im Anschluss eine PHVD³⁹. Somit ist das Auftreten der PHVD und des PHH eng assoziiert mit dem Schweregrad der initialen IVH.

1.3.2. Pathogenese

In der Arbeit von Murphy et al. wird der Verlauf der PHVD weiter spezifiziert. 50 % der Kinder mit IVH zeigen einen Ventrikeldilatation. Bei 25 % zeigt sich eine Progression der Ventrikeldilatation und bei 25 % ist die Dilatation nicht progredient. Die Ventrikeldilatation verläuft zu Beginn langsam. Von den FG mit progredienter Ventrikel-Aufweitung tritt bei 10 % im Verlauf eine rapide Progression auf. 50 % zeigen eine anhaltende langsame Zunahme, die in 60 % an Progredienz zunimmt und in 40 % sistiert. Bei 40 % der initial langsam progredienten Ventrikeldilatation kommt es zum Arrest³⁹. Die wichtigste Determinante für den weiteren Verlauf der PHVD stellt der Schweregrad der IVH dar¹⁹.

Die anhaltende progrediente PHVD bei klinischer Symptomatik wird als PHH bezeichnet. In der Pathogenese des PHH sind der akute und der chronische Prozess beschrieben. Der akute PHH wird innerhalb von Tagen apparent. Dabei hängt die Entwicklung von der Menge des Blutes ab, welches ins Ventrikelsystem gelangt ist. Kommt es durch ein Blutkoagel zu einem Verschluss des Aquaeductus mesencephali und dem Foramen des vierten Ventrikels und nachfolgend zu einer Störung der Liquor-Abflusses, tritt ein nicht-kommunizierender HC auf, der eine schnelle Progression aufweist⁴⁰.

Der chronische PHH tritt innerhalb von Wochen auf. Er wird auf eine fibrosierende Arachnoiditis, meningeale Fibrose und subependymale Gliose zurückgeführt, die zu einer Störung des Liquor-Flusses und Absorption führt, in diesem Fall wird von einem kommunizierenden HC gesprochen⁴⁰.

1.3.3. Diagnostik

Die transkraniale Sonographie ist das diagnostische Verfahren der Wahl, um den Beginn der PHVD sowie deren mögliche Progression zum PHH zu detektieren. Aufgrund des langen asymptomatischen Verlaufs sollten bei FG mit einer IVH regelmäßige transkraniale Ultraschall-Untersuchungen (cUS) zur Bestimmung der Ventrikelgröße durchgeführt werden. In den neonatologischen Zentren sind standardisierte Untersuchungsprotokolle für Kinder in Risiko-Konstellationen etabliert.

1.3.4. Klinik

Die Klinik des PHH ist in der frühen Phase des Verlaufs asymptomatisch aufgrund des flexiblen Schädels, des großen extrazerebralen Raums und des hohen Wassergehalts der weißen Substanz. Später zeigen sich folgende Zeichen des erhöhten Hirndrucks: Eine rasche Zunahme des Kopfumfangs (> 2 cm/Woche), die Diastase der Schädelnähte, eine gespannte Fontanelle, rezidivierendes Erbrechen, eine gesteigerte Reizbarkeit, Bradykardien, Apnoen sowie im sehr späten Stadium ein Sonnenuntergangsphänomen der Augen ⁴¹.

Dieser zeitliche Ablauf der Symptomatik unterstreicht die Notwendigkeit regelmäßiger klinischer Kontrollen und ultraschallgestützter Verlaufskontrollen, um eine progrediente Ventrikeldilatation rechtzeitig zu erkennen und entsprechend zu behandeln.

1.3.5. Verlauf und therapeutische Optionen

Die Behandlung des PHH richtet sich nach dem Verlauf der Ventrikeldilatation sowie dem klinischen Zustand des Kindes und umfasst konservative, temporäre und definitive Maßnahmen.

Bei einer langsamen progredienten Dilatation, die seit weniger als zwei Wochen besteht, mit einer konstanten Zunahme der Kopfumfangs sowie stabilen intrakraniellen Druck-Indizes, kann unter engmaschiger Beobachtung zugewartet werden.

Bei anhaltend langsamer progredienter Dilatation nach Ablauf der zwei Wochen und dem moderaten Anstieg des Kopfumfangs und der Druck-Indexes sollte Liquor über serielle Lumbalpunktionen drainiert werden. Hierfür muss nachgewiesen sein, dass die Ventrikel und der subarachnoidale Raum in Verbindung stehen, also ein kommunizierender HC vorliegt. Bei schnell voranschreitender Progression der Ventrikeldilatation innerhalb von wenigen Tagen, mit einer deutlichen Zunahme des Kopfumfangs und der Druck-Indexes kann zur zeitlichen Überbrückung Liquor über rezidivierende Lumbalpunktionen drainiert werden.

Bei unzureichendem Ansprechen auf die Lumbalpunktionen sollten neurochirurgische Maßnahmen zur Liquor-Drainage ergriffen werden ¹⁹.

Bei Kindern, die ein zu geringes Gewicht, zu klein oder klinisch zu instabil sind oder deren Liquor zu blut- oder eiweißhaltig ist, um eine definitive Liquorableitung durch einen ventrikuloperitonealen Shunt (VP-Shunt) zu erreichen, wird eine temporäre Liquor-Ableitung über ein IVDD etabliert. Zu den möglichen IVDDs zählen eine direkte externale Ventrikeldrainage, eine getunnelte externale Ventrikeldrainage oder ein intraventrikulärer Katheter, der entweder mit einem kranialen subkutanen Reservoir, einem supraklavikulären subkutanen Pouch oder einem subgalealen „Space“ verbunden ist.

Eine weitere therapeutische Möglichkeit bei Vorliegen eines nicht kommunizierenden HC ist die endoskopische Drittventrikulostomie zur Förderung des CSF-Abflusses aus den Seitenventrikeln

Unter den Maßnahmen der seriellen Lumbalpunktionen oder der temporären Liquor-Drainage über ein IVDD kann es zu einem spontanen Stillstand der Ventrikeldilatation kommen. Speziell bei schweren Blutungen ist die Wahrscheinlichkeit für ein spontanes Sistieren der Dilatation jedoch eher gering³⁴. Kommt es unter den vorgestellten therapeutischen Maßnahmen zu einer anhaltenden Progression der Ventrikeldilatation wird ein VP-Shunt als definitive Liquorableitung implantiert. Der VP-Shunt ist ein System, das den Liquor aus den Seitenventrikel in die Peritonealhöhle leitet und stellt eine definitive Therapie des PHH dar. Faktoren, die die Indikation zur eine Versorgung mit einem VP-Shunt bestimmen, sind: Ein ausreichendes Gewicht (Standard der Neonatologie UK Köln: >2000 g), das postnatale Alter und der klinische Zustand des Kindes. Ist eine Ableitung in den Bauchraum, beispielsweise aufgrund von abdominellen Entzündungsprozessen oder peritonealen Verwachsungen, nicht möglich, kann der Liquor auch über einen ventrikuloatrialen (VA-)Shunt in den rechten Vorhof abgeleitet werden. Der Standard der definitiven Therapie ist aber der VP-Shunt.

In einer Studie von Levy et al. (1997) zum neurologischen Outcome von Kindern mit schnell progressivem PHH erhielten 78 % der Kinder mit einer IVH Grad III und 94 % aller Kinder mit einer IVH Grad III mit PHVI einen VP-Shunt⁴².

In der Arbeit von Christian et al. (2016) wird berichtet, dass 38 % der Kinder mit einem PHH einen VP-Shunt als permanente Liquor-Ableitung erhalten haben³⁸.

1.3.6. Outcome

Die Entwicklung eines PHH ist mit einem schlechten neurologischen Outcome assoziiert⁴³. Besonders Kinder mit PHH, vor allem die einen VP-Shunt benötigen, haben ein erhöhtes Risiko für Entwicklungsverzögerungen, eine infantile Zerebralparese, Epilepsien sowie Verhaltens- und kognitive Störungen⁴⁴⁻⁴⁸.

Der neurologische Outcome wird durch das Ausmaß der Schädigung der weißen Substanz determiniert. Diese hängt wiederum vom Schweregrad der IVH, der Progression der Ventrikeldilatation und der Notwendigkeit einer VP-Shunt-Anlage ab.

Ein weiterer entscheidender Faktor ist der Zeitpunkt der Einleitung einer temporären Liquor-Drainage. Studien zeigen, dass eine frühe Indikationsstellung zur temporären Liquor-Drainage bei einem PHH mit einem besseren Outcome in der neurologischen Entwicklung assoziiert ist, im Vergleich zu einer späteren Intervention^{49,50}. Dies wird auf den mit der Ventrikeldilatation assoziierten erhöhten intrakraniellen Druck zurückgeführt, der die zerebrale Hämodynamik und die Myelinisierung beeinträchtigt⁵¹.

1.4 Kongenitaler Hydrozephalus

Neben Kindern mit einem HC posthämorrhagischer Genese wurden in die NAMU-Studie auch FG mit einem kongenitalen HC miteingeschlossen.

Die Inzidenz des kongenitalen HC ist deutlich geringer als die des posthämorrhagischen HC. Die Inzidenz des kongenitalen HC ist in Entwicklungsländern höher als in Industriestaaten. Die höchsten gepoolten Inzidenzen werden mit 145-316 Fälle auf 100.000 Geburten in Afrika und Lateinamerika beobachtet ⁵². Die Ätiologie des kongenitalen HC ist heterogen. Der Großteil der Fälle resultiert aus einer Störung der Absorption des Liquor cerebrospinalis. Zu den häufigsten Ursachen zählen die Aquädukt-Stenose, Neuralrohr-Defekte, wie die Myelomeningozele (Spina bifida) mit Chiari-Malformation Typ II oder enzephalen Störungen wie dem Dandy-Walker-Syndrom ^{53,54}. Auch genetische Faktoren spielen eine Rolle in der Pathogenese wie bspw. beim x-chromosomal vererbten angeborenen HC, dem eine Mutation im L1CAM-Gen zugrunde liegt ⁵⁵.

Es existieren zahlreiche Klassifikationen und Einteilung des kongenitalen HC. Eine der am häufigsten verwendeten orientiert sich an der Lokalisation der Obstruktion der Liquorzirkulation. Je nach Aufdehnung der beteiligten Liquorräume wird der kongenitale HC in „nicht-kommunizierend“ (Obstruktion oberhalb oder an den Foramen des 4. Ventrikels) oder „kommunizierend“ (Obstruktion subarachnoidal oder spinal) eingeteilt.

Die Diagnostik und Therapie unterscheiden sich nicht zum PHH.

Der Outcome des kongenitalen HC ist jedoch besser im Vergleich zum PHH. Mit geringeren Raten für schwere Defizite in der kognitiven und sprachlichen Entwicklung, der infantile Zerebralparesen und epileptischen Krampfanfällen ⁵⁶.

1.5 Herleitung der primären Fragestellung

1.5.1. Neue Therapie-Ansätze

Die bislang dargestellten präventiven und therapeutischen Ansätze in der Behandlung der IVH sowie des daraus resultierenden PHVD beziehungsweise PHH und des kongenitalen HC bei FG sind zum aktuellen Zeitpunkt laut Studienlage begrenzt ^{19,29}.

Ein neuer Therapieansatz stellt die Transplantation von Stammzellen zur Regeneration von Schädigungen des zentralen Nervensystems dar ⁵⁷⁻⁵⁹. Die Stammzellen werden entweder stereotaktisch direkt in das zentrale Nervengewebe oder intrathekal in den Liquorraum injiziert.

In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass die intraventrikuläre Transplantation von Stammzellen präventiv auf die Entwicklung eines PHH wirkt. Sie hemmt den periventrikulären Zelltod, reduziert Inflammationsprozesse und eine reaktive Gliose und fördert zeitgleich die

Myelinisierung⁵⁸⁻⁶¹. Im funktionellen Outcome zeigten sich signifikante Verbesserungen in späteren Verhaltens- und Kognitionstestungen nach Stammzell-Transplantation⁶².

In einer ersten klinischen Phase-I-Studie von Ahn et al. im Jahr 2018 wurde bei neun Kindern mit schwerer IVH zwei unterschiedliche Dosierungen mesenchymaler Stammzellen (MSC) intraventrikulär verabreicht. MSC haben sich aufgrund ihrer antiinflammatorischen Eigenschaften und der guten Histokompatibilität in den Tiermodellen bewährt⁶³.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Stammzelltherapie einen positiven Effekt auf die Entwicklung des PHH zu haben scheint und zur einer Reduktion der zerebralen Inflammation, des nervalen Zelltods, der reaktiven Gliose und der neurologischen Einschränkungen führt. Die Autoren betonen jedoch die Notwendigkeit weiterer klinischer Untersuchungen in Phase 2- und Phase-3-Studien an Patient:innen, um die Sicherheit und Wirksamkeit dieses innovativen Therapieansatzes bestätigen zu können⁶⁰.

1.5.2. Intranasale Applikation

Der intraventrikuläre oder intrathekale Applikationsweg von Stammzellen sind, aufgrund ihrer Invasivität, in der Anwendbarkeit limitiert. Als Alternative sehen kann Möglichkeit der intranasalen Applikation genutzt werden. Seit 1989 der Transport von Therapeutika ins Gehirn nach intranasaler Gabe erstmals nachgewiesen konnte, wurde der potenzielle intranasale Zugang zum Gehirn weiter untersucht. Dabei konnte in diversen Arbeiten gezeigt werden, dass Medikamente⁶⁴, Neurotrophine⁶⁵, Peptide⁶⁶, Wachstumsfaktoren⁶⁷ und Zellen⁶⁸ nach Applikation in die Nase das zentralnervöse Gewebe erreichen. Über die intranasale Applikation kann die neonatale Bluthirnschranke überwunden und systemische Auswirkungen minimiert werden⁶⁷. Die Vorteile der intranasalen Route sind die potenzielle Anwendung auch bei klinisch instabilen Kindern, aufgrund des nicht invasiven Vorgehens und der Möglichkeit der wiederholten Anwendung.

1.5.3. Intranasale Route

Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurden zahlreiche Hypothesen zur intranasalen Route aufgestellt. Als mögliche Transportwege werden diskutiert: Ein parazellulärer Transport, durch permeable Zellverbindungen. Ein intrazellulärer Transport, über Rezeptor-vermittelte Endozytose. Ein perineuraler Transport, entlang des Raums zwischen Nerv und Myelinscheide und ein perivaskulärer Transport, entlang der Gefäße zwischen Gefäßendothel und umgebenden Gliazellen⁶⁹.

1.5.4. Intranasaler Transport von Stammzellen

Der Transport von Stammzellen über die intranasale Route wurde erstmals 2009 von Danielyan et al. im Tier-Modell nachgewiesen⁶⁸. In der Arbeit zu möglichen zellbasierten Therapieansätzen für neurodegenerative Erkrankungen wurde gezeigt, dass intranasal applizierte Zellen das zentrale Nervensystem erreichen und in den Gehirnen von Mäusen und Ratten detektiert werden können.

Weitere präklinische Studien bestätigten diese Ergebnisse und belegten nach intranasaler Applikation von Stammzellen unterschiedlicher Herkunft den Transport ins ZNS und einen Effekt auf das zentrale Nervengewebe im Gehirn^{57,68-71}. Nach zerebraler Ischämie und hypoxischem Hirnschaden zeigten sich ein reduzierter Verlust von Hirnmasse, eine Steigerung der endogenen Neurogenese sowie der Modulation der zerebralen Inflammation, welches sich in späteren funktionellen Verbesserungen feststellen ließ⁶⁹. Die applizierten Zellen konnten unter anderem im Bulbus olfactorius, dem Großhirn-Kortex, im Kleinhirn sowie im Subarachnoidalraum nachgewiesen werden⁶⁸.

Aufgrund der Verfügbarkeit im neonatologischen Setting, der unkomplizierten Gewinnung sowie der immunologischen Verträglichkeit stellt Muttermilch (MM) eine praktische Quelle für Stammzellen dar. Neben den nutritiven Bestandteilen wie Proteinen, Fetten und Kohlenhydraten, enthält MM bioaktive Substanzen wie Wachstumsfaktoren und Neurotrophine sowie verschiedene Zellen wie Immunzellen und Stammzellen^{72,73}.

In der Vergangenheit konnte zahlreiche Studien belegen, dass gestillte oder mit MM ernährte frühgeborene Kinder eine verbesserte neurologische Entwicklung aufweisen^{74,75}.

Die intranasale Applikation von MM könnte somit einen innovativen, nicht-invasiven Therapieansatz bei neonatalen Hirnschädigungen darstellen.

1.5.5. Pilotstudie: Intranasale Muttermilch bei Frühgeborenen mit Hydrozephalus

Im Perinatalzentrum der Uniklinik Köln wird seit 2012 FG mit einem sehr geringen Geburtsgewicht (VLBW) und einer schweren IVH nach Einwilligung der Eltern MM intranasal verabreicht. Die initiale Annahme, dass intranasale Applikation in der klinischen Anwendung sicher ist, stützte sich auf die klinische Erfahrung, dass intranasal verabreichte MM bei nasaler Kongestion angewendet wird⁷⁶. In späteren Arbeiten wurde diese Annahme der sicheren Anwendung wissenschaftlich bestätigt⁷⁷.

Die erste Arbeit von Keller et al. (2019), die sich mit intranasaler Muttermilch (inMM) und dem neuromorphologischen Outcome von FG mit schwerer IVH beschäftigte, zeigte unter 31 VLBW-FG einen Trend zu geringer ausgeprägten porenzephalen Defekten und einer

verringerten Rate von progressiver Ventrikeldilatation und HC-assoziierten neurochirurgischen Eingriffen bei den FG, die inMM erhielten ⁷⁶.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die NAMU-Studie konzipiert und die Hypothese aufgestellt, dass intranasal applizierte MM einen Effekt auf FG mit neonatalem Hirnschaden, insbesondere dem intraventrikulär drainiertem Liquor cerebrospinalis (CSF), hat.

In dieser Dissertation werden die klinischen Charakteristika eines eingeschlossenen Kollektivs von FG mit drainagebedürftigem HC analysiert. Dabei wird ein Vergleich zwischen extrem frühgeborenen Kindern vor der 28. Schwangerschaftswoche (ELGAN) und frühen frühgeborenen Kindern zwischen der 28. und 32. Schwangerschaftswoche (LGAN) herausgearbeitet.

Außerdem werden die labormedizinischen Routine-Parameter des Liquors (ImLP) (Leukozyten-, Erythrozytenzahl, Protein-, Laktat-, Glukosekonzentration) für dieses Kollektiv explorativ betrachtet, ein Vergleich zwischen den beiden Gruppen aufgestellt, die longitudinale Entwicklung der ImLP dargestellt sowie im Rahmen dieser Pilotanalyse die Hypothese überprüft, ob eine Assoziation zwischen dem zeitlichen Abstand der inMM und den ImLP besteht.

Bisherige wissenschaftlichen Arbeiten haben sich vorrangig mit dem Vergleich der ImLP zwischen FG und reifgeborenen NG konzentriert. Diese Arbeit untersucht erstmals die ImLP abhängig vom Gestationsalter und bietet einen Einblick in die Wertebereiche und den zeitlichen Verlauf bei FG mit intraventrikulärem Reservoir bei drainagepflichtigem HC. Zu möglichen Referenzbereichen von CSF-Parametern bei FG mit IVDD sind in der bestehenden Literatur aktuell nur zwei Arbeiten vorliegend, die diesen Sachverhalt untersuchen. Zu der Hypothese einer Assoziation zwischen der Applikation von inMM und den ImLP liegen in der aktuell vorliegenden Literatur derzeit noch keine Arbeiten vor.

1.6. Fragestellungen der Dissertation

Primäre Fragestellung:

- Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Zeitabstand der intranasalen Muttermilch-Gaben und Veränderungen der Liquor-Routineparameter Leukozyten- und Erythrozytenzahl, Protein-, Laktat- und Glukosekonzentration bei Frühgeborenen mit drainagepflichtigem Hydrozephalus?

Sekundäre Fragenstellungen:

- Welche klinischen Charakteristika weist das vorliegende Kollektiv an Frühgeborenen auf und ist ein Unterschied zwischen extremen Frühgeborenen unter der 28. Schwangerschaftswoche und frühen Frühgeborenen ab der 28. Schwangerschaftswoche festzustellen?
- Zeigt sich ein Unterschied in den Liquor-Routineparametern unmittelbar nach Anlage der Ventrikeldrainage zwischen extremen Frühgeborenen unter der 28. Schwangerschaftswoche und frühen Frühgeborenen ab der 28. Schwangerschaftswoche ?
- Wie entwickeln sich die Liquor-Routineparameter Leukozyten-, die Erythrozytenzahl sowie die Protein-, Laktat- und Glukosekonzentration im Verlauf des Beobachtungszeitraums im Gesamtkollektiv und in den beiden Subgruppen?

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Diese Dissertation wurde im Rahmen der NAMU Studie verfasst. Die NAMU-Studie ist eine prospektive longitudinale, beobachtende Kohortenstudie mit einem intraindividuellen Crossover-Design, die die Assoziation des zeitlichen Abstands der Applikation von inMM zur Zusammensetzung des Proteoms des Liquor cerebrospinalis untersucht. Das intraindividuelle Crossover-Design wird im Rahmen der inMM-Gaben bei jedem/r Patient:in angewendet und so eine Kontrollgruppe geschaffen. Zu Anfang werden die perinatalen Basisdaten erhoben und anschließend durch die longitudinale Datenerfassung der klinische Verlauf von FG mit einem drainagebedürftigen HC (HC mit der Indikation zur Implantation eines intraventrikulären Katheters mit Reservoirs/extraventrikulärer Drainage oder regelmäßigen Lumbalpunktionen) dokumentiert. Der CSF, der in der wiederholten Liquordrainage über das IVDD gewonnen wird und nicht für die klinische Diagnostik verwendet wird, wird aufbereitet und asserviert. Für jede asservierte Liquorprobe werden die jeweiligen ImLP dokumentiert.

Der Untersuchungszeitraum erstreckt sich vom Einschluss in die Studie bis zum Zeitpunkt der letzten therapeutisch indizierten Liquor-Drainage. Der Studieneinschluss erfolgt nach der Implantation eines intraventrikulären Katheters oder der ersten Lumbalpunktion zur therapeutischen Liquor-Drainage. Das Einschlussende ist entweder durch die Implantation eines dauerhaft Liquor-ableitenden VP-Shunts oder dem Sistieren der progredienten Ventrikeldilatation und der damit einhergehenden Ende der therapeutischen Liquor-Drainage definiert.

2.2 Datenerhebung

2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden FG mit einem Gestationsalter unter der 37. SSW und einem Lebensalter von maximal 12 Monaten eingeschlossen. Voraussetzung war das Vorliegen eines HC unabhängig von dessen Ätiologie, sofern dieser eine Drainage über einen intraventrikulären Katheter mit Reservoir, einer externen Ventrikeldrainage oder wiederholten Lumbalpunktionen erforderte. Als Ausschlusskriterium gilt das Vorliegen einer bekannten metabolischen Grunderkrankung. Kinder, bei denen ein entsprechender Verdacht besteht oder eine solche Diagnose gestellt wurde, werden von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

2.2.1. Erhebungs-Zeitraum

Die Rekrutierung der Studienkohorte erfolgte in der Abteilung für Neonatologie (Perinatal-Zentrum (Level 1) und Frühgeborenenstation) sowie in der pädiatrischen Intensivmedizin der Kinderklinik der Universität zu Köln (UKK) von Februar 2020 bis Juni 2022.

2.2.2. Eingeschlossenes Patientenkollektiv

In diesem Zeitraum zeigten 16 Kinder in den oben genannten pädiatrischen Abteilungen der UKK das Krankheitsbild eines drainagepflichtigen HC. Von diesen Kindern erfüllten 15 die Einschlusskriterien. Bei einem Kind wurde nach erfolgter Aufklärung keine Zustimmung durch die gesetzlichen Vertreter erteilt, sodass dieses Kind nicht eingeschlossen werden konnte.

2.2.3. Projekt-Registrierung und Ethik-Votum

Das Studienprojekt wurde unter dem Titel „Cerebrospinal Fluid Proteom in Dependence of Intranasal Breast Milk (NAMU)“ am 7. Februar 2020 im Studienregister ClinicalTrials.gov registriert (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04229693). Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln geprüft und mit einem positiven Ethikvotum bewertet. Die Durchführung erfolgt in Übereinstimmung mit den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung aus 2013.

2.2.4. Aufklärung

Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte die Aufklärung, der für die Studie in Frage kommenden Kinder mit HC, durch ein persönliches Aufklärungsgespräch mit den Eltern oder bevollmächtigten Personen. Anschließend erfolgte die schriftliche Einwilligung und die Aushändigung der Aufklärungsunterlagen in Kopie. Im Gespräch wurde zudem darüber aufgeklärt, dass die Teilnahme an der Studie zu jedem Zeitpunkt ohne die Angabe von Gründen und ohne negative Konsequenzen abgebrochen werden kann.

2.2.5. Basisdaten

Es erfolgte eine retrospektive Erfassung der klinischen Basisdaten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in einem standardisierten Basisdatenblatt. Die Daten der FG wurden unter Verwendung einer Identitätsnummer (ID) in pseudonymisierter Form erfasst.

Zu jedem Kind wurden folgende grundlegenden perinatalen Merkmale in einem Basis-Datenblatt erhoben:

- Gestationsalter
- Geburtsgewicht
- Risikofaktoren für maternale und fetale Infektionen
- Geburtsmodus
- Parameter der postnatalen Adaption
- Maßnahmen der postnatalen Erstversorgung
- Versorgung in den ersten drei Lebenstagen
 - Atemunterstützung bzw. Beatmung
 - Kreislaufunterstützung
 - Sepsis-Screening
 - Neurologisches Screening
- Form der Ernährung
- Versorgung mit MM
- Stillentwicklung
- Daten zur Durchführung der intranasalen Muttermilch-Applikation
- Liquor-Drainage des HC
 - Methode der Drainage
 - Lokalisation der Drainage im Ventrikelsystem
 - Zeitpunkt der Drainage-Anlage
- Ätiologie des HC
- Relevante Nebendiagnosen (z.B. BPD, NEC, ROP, Sepsis, Infektionen, Anämie etc.)

Eine Kopie des verwendeten Basis-Datenblatts befindet sich im Anhang.

2.2.6. Tagesdaten

Die Erhebung der Tagesdaten erfolgte prospektiv. Zur Dokumentation des klinischen Zustands des Neugeborenen wird, an Tagen in denen CSF von den therapeutischen und diagnostischen Routine-Entnahmen asserviert wurden, die klinischen Daten des jeweiligen Kindes erfasst.

Die dokumentierten Tagesdaten umfassten:

- Ernährungsstatus: Applikation der Nahrung über eine Magensonde, per Flasche oder durch Stillen und die Zusammensetzung der Ernährung (Formula-Nahrung oder MM)
- Beatmung/ Atemunterstützung: Informationen zur Dauer und Art der respiratorischen Unterstützung
- Intranasale Muttermilch: Zeitpunkt und Frequenz der Applikation sowie Abstand zu der anschließenden Liquorpunktion sowie Informationen über die verabreichte MM

- Bildgebung: Befunde der kranialen Sonographie zur Beurteilung des Grades der IVH, des zeitlichen Verlaufs der PHVD und der Entwicklung des HC
- Laborwerte: Blutbildbestimmungen und Entzündungsmarker (C-Reaktives-Protein (CrP) oder Interleukin-6 (IL-6) im Serum)
- Tagesaktueller Kopfumfang
- Medikation: Angaben zur medikamentösen Therapie

2.2.7. Liquordaten

Neben der Sammlung der klinischen Daten wurden für die asservierten Liquorproben die Rahmenbedingungen der Drainage und die ImLP des gesammelten CSF festgehalten. Hier ist zu erwähnen, dass nicht zu jeder asservierten Liquorprobe die zugehörigen ImLP vorliegen, da im klinischen Alltag, speziell bei mehrfacher Liquor-Drainage pro Tag, nicht nach jeder Drainage das gewonnene Material in die hiesige klinische Chemie zur Laboranalytik geschickt wird. Die folgenden Daten werden zur Liquor-Drainage erfasst:

Datum und Uhrzeit der Drainage, Drainagevolumen, Anzahl der täglichen Drainagen, makroskopischer Eindruck der Liquorprobe sowie die labormedizinischen Liquor-Standard-Parameter (ImLP) wie Leukozytenzahl, Erythrozytenzahl, Eiweiß-, Glukose- und Laktatkonzentration

Hinsichtlich des ImLP Erythrozytenzahl werden im klinischen Alltag in den labormedizinischen Befunden entweder absolute oder semiquantitative Angaben gemacht. Zur Vereinheitlichung der Daten wurde die Daten in Intervalle überführt. Daraus ergibt sich folgende Einteilung: Die entsprechende Ordinal-Skalierung setzt sich wie folgt zusammen:

1 = ≤ 6 Erythrozyten/ μ l

2 = ≤ 90 Erythrozyten/ μ l

3 = ≤ 350 Erythrozyten/ μ l

4 = > 350 Erythrozyten/ μ l

5 = > 800 Erythrozyten/ μ l.

2.3 Studien/Projekt-Durchführung

2.3.1. Klinische Durchführung

In der neonatologischen Abteilung der UKK wurde als therapeutischer Standard etabliert, dass FG mit dem Verdacht einer oder bestätigter IVH in regelmäßigen Abständen von vier Stunden



Abbildung 1 Beispielbild der inMM-Applikation (Keller, 2019)

mit einer 1 ml Spritze jeweils einen Tropfen (Volumen von circa 0,1 ml) MM, bei unzureichenden maternaler Laktation auch MM einer Spenderin, in beide Nasenöffnungen verabreicht bekommen. Die Gabe erfolgt durch das pflegerische Personal der neonatologischen Abteilung oder den Eltern. Zur Dokumentation im Rahmen des Studiendesigns wird ein wöchentlicher Tagesplan erstellt, in dem jede Applikationen durch die verabreichende Person festgehalten wird.

2.3.2. Kontroll- und Interventionsgruppe

Zur Untersuchung der Assoziation des alternierenden Abstands der inMM-Gaben zum CSF wurde im Studienprotokoll eine intraindividuelle Kontrollgruppe durch das Crossover-Design etabliert. Im Studienprotokoll wurde definiert, dass die inMM entweder im kurzen Abstand von 30 Minuten vor der Liquor-Drainage (Intervention) oder erst im Anschluss an die Liquor-Drainage (Kontrolle) verabreicht wurde. In der Kontrollgruppe besteht somit ein größerer zeitlicher Abstand von mindestens vier Stunden zwischen der Liquor-Drainage und der vorangegangenen inMM-Gabe. In der Interventionsgruppe beträgt dieser Abstand 30 Minuten. Durch dieses Protokoll konnten bei jedem Kind alternierende Abstände zwischen intranasaler

Muttermilch-Applikation und dem Zeitpunkt der Liquor-Drainage geschaffen werden. Die Intervention ist somit durch die Gabe der intranasalen Muttermilch im kurzen Abstand und die Kontrolle durch den größeren Abstand zur Liquor-Drainage definiert. Somit ergibt sich pro FG jeweils eine Gruppe von Liquorproben, die der Kontrollgruppe zugeordnet werden und jeweils eine Gruppe von Liquorproben, die der Interventionsgruppe zugeordnet werden.

Überhangeffekte durch die vorangegangenen intranasalen Muttermilch-Applikationen auf die Proben der Kontroll-Gruppe können nicht ausgeschlossen werden.

Der Abstand von 30 Minuten vor der Liquorentnahme als Interventionsbedingung wurde auf Grundlage klinischer Daten aus der Studie von Born et al. (2002) gewählt, in der maximale Konzentrationen intranasal applizierter Substanzen im Liquor innerhalb dieses Zeitfensters nachgewiesen wurden. Da laut Born et al. die Konzentrationen intranasal applizierter Substanzen im Liquor mit zunehmendem Zeitabstand abnehmen, ist in der Kontrollgruppe, in der die inMM erst nach der Drainage erfolgte, von einem geringeren Effekt auszugehen.

Die Umsetzung dieses Protokolls der zeitlich alternierenden Abstände wurde durch Einweisung des pflegerischen und ärztlichen Personals, der Eltern und der Orientierung an wöchentlichen Tagesplänen zur Applikation der inMM erreicht.

Zur Veranschaulichung der Etablierung der intraindividuellen Interventions- und Kontrollgruppe innerhalb der Stichproben eines Kindes wird die tagesabhängige zeitlich alternierende Applikation der inMM in Abbildung 2 schematisch dargestellt.

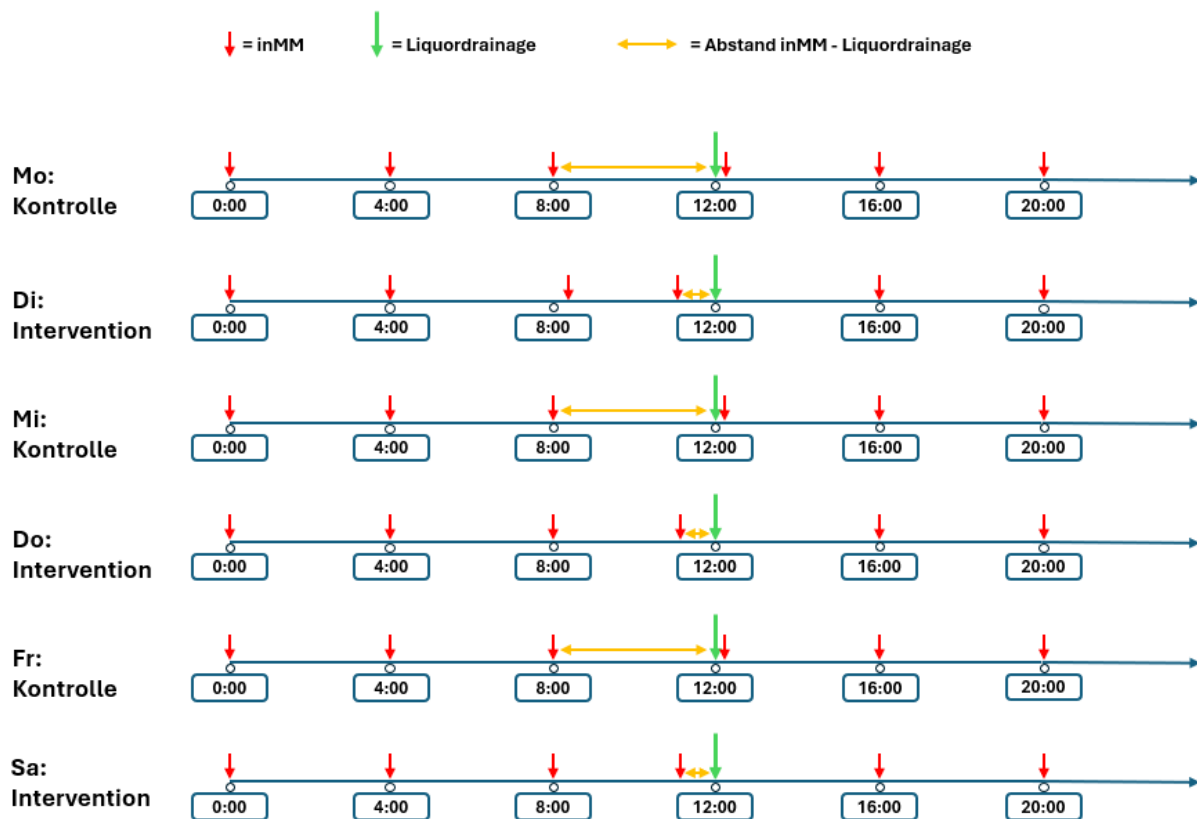


Abbildung 2 Schema der zeitlich alternierenden inMM-Applikation

2.3.3. Liquor-Sammlung und Asservierung

Die Sammlung der Proben des CSF erfolgte im Rahmen der regulär indizierten therapeutischen Liquor-Drainagen. Die therapeutische Indikation ist die Kontrolle des Hirndrucks bzw. der progredienten Ventrikeldilatation, zu diagnostischen Zwecken durch Bestimmung der ImLP oder Durchführung von mikrobiologischer Diagnostik. Die Drainagen wurden durch das ärztliche Personal der neonatologischen Station durchgeführt und unter sterilen Bedingungen über einen intraventrikulären Katheter mit Reservoir, eine externe Ventrikeldrainage oder durch eine Lumbalpunktion der CSF entnommen.

Das Liquor-Volumen der Drainage, das nicht für die labormedizinische Diagnostik benötigt wurde und ansonsten verworfen wurde, stand der NAMU-Studie zur Verfügung. Die zur Verfügung stehenden Probenvolumen variierten je nach Verlauf der Ventrikeldilatation und der klinischen Situation zwischen weniger als einem und mehreren Millilitern. Der Zeitpunkt und das Volumen der Drainage wurden im Wochenplan des Studienprotokolls dokumentiert. Der gesammelte CSF wurde in sterile 1,5 ml Safe-Lock Tubes (Eppendorf BIOPUR) gefüllt und bei 9.500 Drehungen/min für fünf Minuten in einer Zentrifuge (Hettich Mikro 120) zentrifugiert. Im Anschluss wurde das flüssige Überstand-Kompartiment kontrolliert in ein neues Eppendorf-Röhrchen überführt und das zelluläre Sediment verworfen.

Die asservierte flüssige Fraktion der Liquorprobe wurde mit einem Etikett mit der entsprechenden Patienten- und Proben-ID sowie Entnahmedatum und Uhrzeit gekennzeichnet und bis zur weiteren experimentellen Auswertung im Rahmen des NAMU-Studie bei -80°C eingefroren.

Die Asservierungs-Zeitpunkte orientierten sich an den klinisch indizierten Zeitpunkten der Liquor-Drainage. An Tagen mit mehrmaliger Liquor-Drainage wurde die Probenasservierung auf eine Probe pro Tag beschränkt, möglichst zur gleichen Tageszeit, um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Tagen zu gewährleisten.

2.4 Statistische Datenauswertung

2.4.1. Deskriptive Statistik und explorativer Gruppenvergleich

Zur Auswertung der erhobenen Daten im Rahmen der NAMU-Studie wurden zunächst die grundlegenden perinatalen Basisdaten des gesamten Patientenkollektiv sowie die der Gruppe der extremen FG (ELGAN, < 28. SSW) und den frühen FG (LGAN, ≥ 28. SSW) tabellarisch dargestellt.

Außerdem wurden in einem explorativen Ansatz die Ausgangswerte der ImLP der ELGAN- und der LGAN-Gruppe auf Unterschiede getestet.

Kontinuierliche Daten wurde auf ihre Normalverteilung überprüft und anschließend als Mittelwert mit Standardabweichung (MW±SD), teilweise durch den Median mit

Interquartilsabstand (IQR) ergänzt, angegeben. Die Darstellung der kategoriellen Variablen erfolgte durch Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten.

Ausreißer, die 1,5 Interquartilsabstände unter dem unteren oder dem oberen Quartil liegen, wurden ausgeschlossen

Für den explorativen Gruppenvergleich kontinuierlicher Variablen und die Testung der ImLP Ausgangswerte wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Für ordinale Parameter kam zu diesem Zweck der Fisher's exakter Test zur Anwendung.

Für den Vergleich der ImLP-Ausgangswerte wurde die jeweils erste asservierte Liquorprobe pro Kind verwendet.

Da die Erythrozytenzahl im Liquor eine ordinale Variable ist, wurde Fishers exakter Test angewendet, der unter diesen Umständen verlässlicher ist.

Für alle statistischen Test wurde ein Signifikanzniveau von 5 % ($\alpha = 0,05$) festgelegt und ein Ergebnis als signifikant erachtet, wenn $p \leq \alpha$.

Neben der deskriptiven Statistik wurden zur visuellen Darstellung der zeitlichen Verläufe der ImLP individuelle Streudiagramm erstellt. Diese Diagramme wurden pro ImLP in einem Panel-Plot gebündelt dargestellt.

Diese Darstellungsform in Panel-Plots wurde gewählt, um die Heterogenität der longitudinalen Verläufe der ImLP innerhalb der Studienpopulation anschaulich zu visualisieren. Auf der Ordinate (y-Achse) wurde des jeweiligen ImLP aufgetragen und auf der Abszisse (x-Achse) das chronologische Alter. Dabei ist zu beachten, dass die Ordinate in den einzelnen Streudiagrammen unterschiedlich skaliert ist, um die interindividuelle Variation der Messwerte abzubilden. Auch die Abszisse variiert zwischen den einzelnen Kindern aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume in der Studie.

Darüber hinaus wurden die Streudiagramme der jeweiligen ImLP getrennt nach dem Gestationsalter für die ELGAN- und die LGAN-Gruppe dargestellt.

In den jeweiligen Streudiagrammen wird auf der Ordinate der entsprechende ImLP aufgetragen, während die Abszisse das postnatale Alter in Tagen zeigt.

2.4.2. Assoziation der labormedizinischen Liquor-Parameter zu den zeitlichen Abständen der intranasalen Muttermilch-Applikation im linearen gemischten Modell

Zur Analyse einer möglichen Assoziation zwischen dem zeitlichen Abstand der inMM-Applikation und den ImLP im eingeschlossenen Patientenkollektivs wurde ein lineares gemischtes Modell (LMM) für wiederholte Messungen verwendet.

Ein LMM ist in dieser Situation ein praktikables statistisches Verfahren, da es sowohl feste Faktoren (z. B. variierender zeitlicher Abstand zur inMM-Applikation) als auch zufällige Faktoren (z. B. individuelle Unterschiede zwischen den Patient:innen) gleichzeitig berücksichtigen kann. Es ermöglicht die Modellierung korrelierter Daten, wie sie bei wiederholten Messungen innerhalb desselben Kindes auftreten, und erlaubt die Schätzung individueller Verläufe.

Außerdem erlaubt es die Untersuchung interindividuelle Faktoren (zwischen den Kindern) als auch intraindividuelle Faktoren (Verlauf über die Zeit).

Im LMM wurde der jeweilige ImLP als abhängige Variable und der zeitliche Abstand zu inMM-Gabe als fester Faktor und somit unabhängige Variable definiert. Damit wird die Hypothese, dass eine Assoziation zwischen dem zeitlichen Abstand zur inMM-Applikation und dem jeweiligen ImLP besteht, überprüft. Als weitere begleitende feste Faktoren, die einen Einfluss auf die ImLP haben können, wurden das Gestationsalter, der Lebensstag und das Geschlecht miteingeschlossen. Die festen Faktoren zeitlicher Abstand zur inMM sowie Lebensstag wurden zusätzlich als zufällige Effekte, sodass diese je Kind als zufällige Steigung (Slope) einbezogen werden. Als zufälliger Achsenabschnitt (Intercept) wurde die Patienten-ID berücksichtigt, um die Korrelationen zwischen den wiederholten Messungen desselben Kindes zu berücksichtigen.

2.5 Verwendete Software

Die deskriptive Statistik, die Streudiagramme, der Mann-Whitney-U-Test und der Exakte Test nach Fisher wurden mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics SPSS Version 29.0 (IBM Corporation Chicago, IL, United States of America) durchgeführt. Die Berechnungen des linearen gemischten Modells wurde in der Statistiksoftware R (R-Version 4.3.2, <http://www.r-project.org>) durchgeführt, unter Verwendung der Pakete *lme4* für die Modellierung und *lmerTest* zur Ermittlung der Signifikanzniveaus.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik der Basisdaten

3.1.1. Demografische und klinische Merkmale

Im Zeitraum von Februar 2020 bis Juni 2022 zeigten 16 FG das Krankheitsbild eines HC mit Indikation zur Liquordrainage. 15 dieser Kinder wurden in die NAMU-Studie der neonatologischen Abteilungen des Universitätsklinikums Köln eingeschlossen.

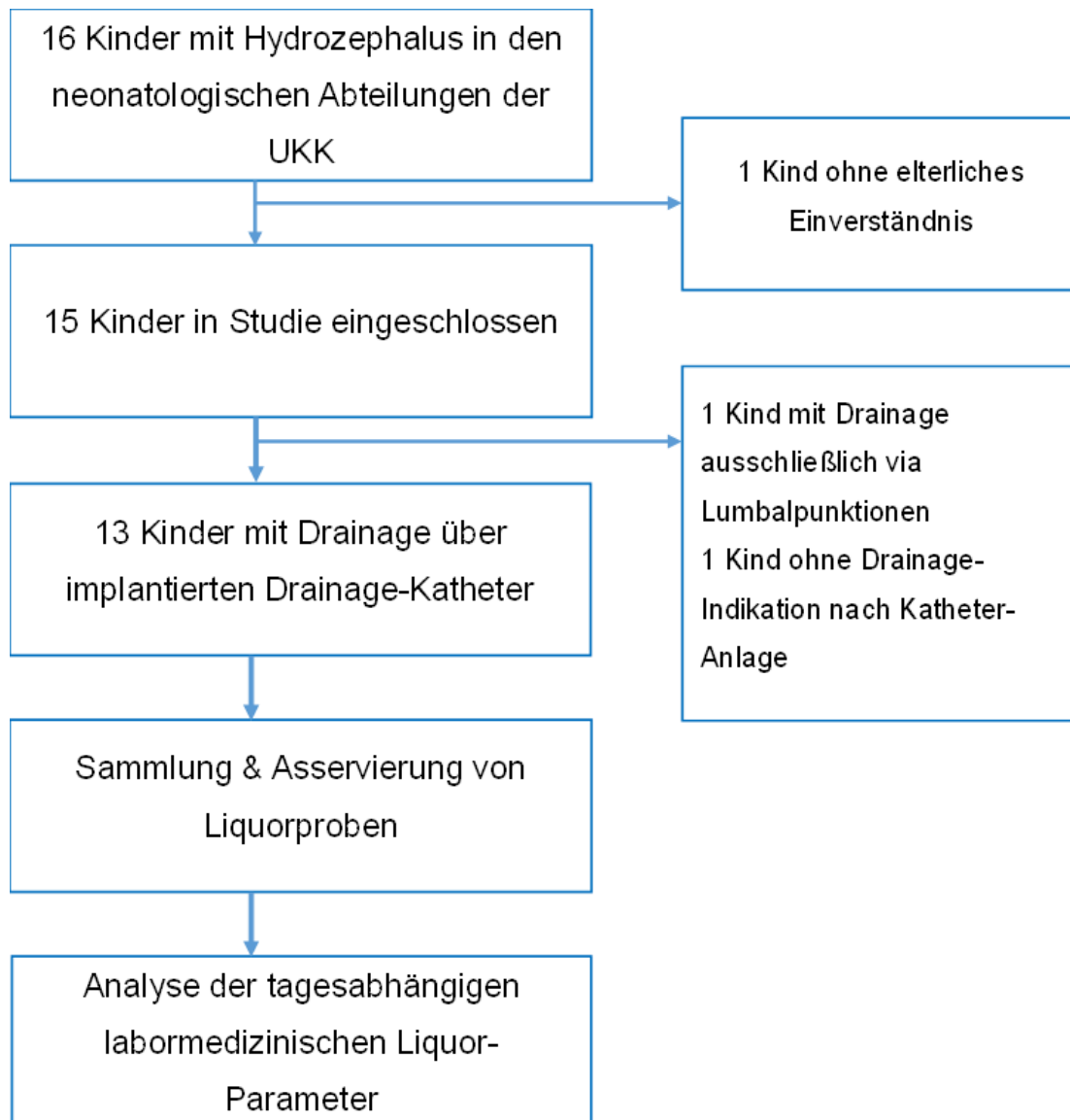


Abbildung 3 Auswahl des Patientenkollektivs und der zu analysierenden Liquorproben

Von zwei ursprünglich eingeschlossenen Kindern konnten keine Liquorproben in die Analyse miteinbezogen werden. In einem Fall zeigte das Kind nach Studieneinschluss keine Indikation zur Liquor-Drainage, sodass keine Liquorproben gesammelt werden konnten. Im anderen Fall wurde bei sistierter PHVD kein IVDD implantiert. Aufgrund der unterschiedlichen

Zusammensetzung, ist der lumbal gewonnenen CSF nur eingeschränkt mit dem aus dem Ventrikelsystem gewonnenen CSF vergleichbar^{78,79}. Deswegen wurden die aus den Lumbalpunktionen asservierten Liquorproben nicht in die nachfolgende Analyse eingeschlossen. Beide nicht-einbezogenen Kinder gehörten der ELGAN-Gruppe an.

Im Folgenden werden die demografischen und perinatalen Merkmale der eingeschlossenen 15 Frühgeborenen dargestellt und zwischen der ELGAN- und LGAN-Gruppe verglichen.

Die Basisdaten der Kinder und zu Geburt und perinataler Versorgung sind auf der folgenden Seite in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1 Demographische und perinatale Daten der Studienpopulation

Merkmal		Gesamt (n = 15)	ELGAN (n = 9)	LGAN (n = 6)	p-Wert
Gestationsalter (d)	Mittelwert (±SD)	182 (±24)	165 (±9)	208 (±9)	0,001 ^a
	Mittelwert (± SD)	912 (±442)	628 (±163)	1339 (±376)	0,001 ^a
Geburtsgewicht (g)	ELBW	10 (67%)	9 (100%)	1 (17%)	< 0,001 ^a
	VLBW	3 (20%)	0	3 (50%)	
	LBW	2 (13%)	0	2 (33%)	
Geschlecht	Männlich	9 (60%)	7 (78%)	2 (33%)	0,119 ^b
	Weiblich	6 (40%)	2 (22%)	4 (66%)	
Einling/Zwilling	Einling	6 (40%)	4 (44%)	2 (33%)	1,000 ^b
	Zwilling	9 (60%)	5 (56%)	4 (67%)	
Geburtsmodus	Spontan	1 (7%)	1 (11%)	0	1,000 ^b
	Sectio	14 (93%)	8 (89%)	6 (100%)	
APGAR (Pkt.)	1min	4,6 (±2,3)	5 (±2)	5 (±2)	0,864 ^a
	5min	6,2 (±1,7)	6 (±2)	6 (±2)	0,689 ^a
	10min	7,5 (±1,4)	8 (±1)	7 (±2)	0,456 ^a
Erstversorgung	CPAP	15 (100%)	9 (100%)	6 (100%)	1,000 ^b
	Invasive Beatmung	3 (20%)	0	3 (50%)	0,044 ^b
	Kreislaufunterstützung	7 (47%)	4 (44%)	3 (50%)	1,000 ^b
Management des 1-3. LT	CPAP	12 (80%)	9 (100%)	3 (50%)	0,044 ^b
	Invasive Beatmung	10 (67%)	6 (67%)	4 (67%)	1,000 ^b
	Kreislaufunterstützung	9 (60%)	7 (78%)	2 (33%)	0,136 ^b

ELBW: extreme low birth weight; VLBW: very low birth weight; LBW: low birth weight;
 ELGAN: extreme low gestational age neonates; LGAN: low gestational age neonates
 Anmerkung: Einheiten für Gestationsalter, Gewicht und APGAR, Prozentangaben gerundet.

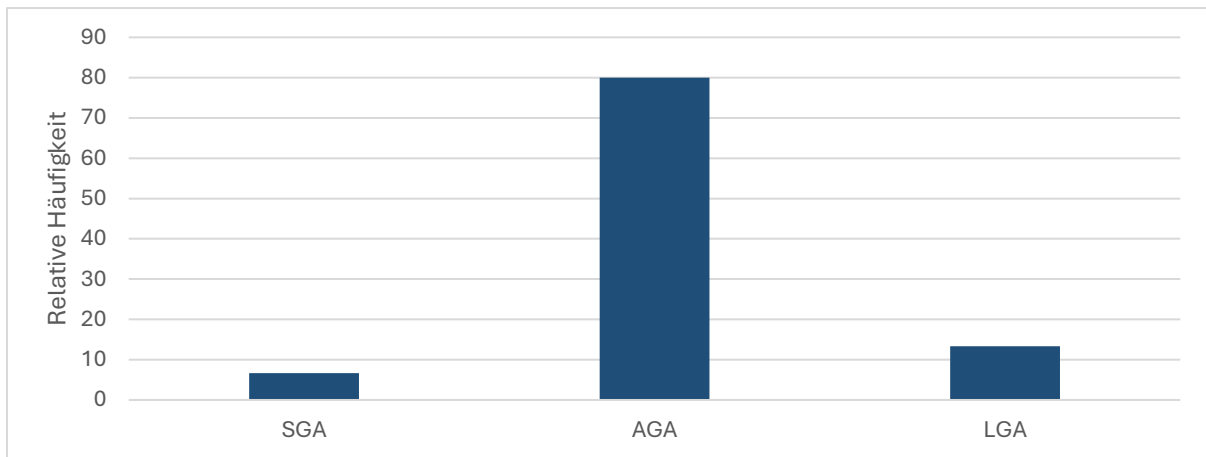
^a: Testung durch Mann-Whitney-U-Test; ^b: Testung durch Exakter Fisher-Test

Signifikanzniveau: 0,050

Linksbündig: kontinuierliche Daten. Rechtsbündig: kategoriale Daten

Das mittlere Gestationsalter im Gesamt-Kollektiv liegt bei 182 Tagen, was der 26 + 0 SSW entspricht. Das mittlere Geburtsgewicht liegt bei 912 g, mit einem deutlichen Unterschied zwischen den ELGAN (628 g) und den LGAN (1339 g). Aufgrund des Geburtsgewicht werden 67 % des Kollektivs als ELBW (extreme low birth weight) eingeordnet. Hier zeigen sich erneut Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Während unter den ELGAN 100 % der FG ein ELBW zeigen, sind es unter den LGAN nur 17 %.

In der Auswertung der Geburtsgewichte, anhand der Perzentile, zeigt sich, dass der Großteil der eingeschlossenen Kinder ein altersentsprechendes Geburtsgewicht (AGA) aufweist.



SGA: small for gestational age; AGA: appropriate for gestational age; LGA: large for gestational age

Abbildung 4 Geburtsgewichtspersentilen nach Gestationsalter

60 % der Kinder werden als Zwillings geboren. Der Geburtsmodus ist in 93 % der Fälle die Sectio. In der postnatalen Anpassung steigt der APGAR von einem Punkt-Mittelwert von 4,6 nach 1 min, über 6,2 nach 5 min, auf 7,5 nach 10 min.

In der Erstversorgung werden zunächst alle Kinder mit einer CPAP-Beatmung unterstützt. In der weiteren Versorgung zeigen sich Unterschieden zwischen den beiden Gruppen. Von den LGAN wurden 50 % im Rahmen der Erstversorgung intubiert, konträr zu 0 % bei den ELGAN. Etwa die Hälfte der Kinder im Gesamtkollektiv und in beiden Gruppen benötigte Maßnahmen zur Kreislaufunterstützung. In der Versorgung in den ersten drei Lebenstagen zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppe in der CPAP-Beatmung, der auf die primäre Intubation und invasive Beatmung im Rahmen der Erstversorgung bei den LGAN zurückzuführen ist.

Neben der berichteten demographischen und perinatalen Merkmalen werden zur weiteren Charakterisierung der Studienpopulation die pränatale Risikofaktoren für das Auftreten einer IVH erfasst, insbesondere Hinweise auf eine maternale Infektion bzw. ein Amnioninfektionssyndrom (AIS). Bei neun von 15 Müttern bestand eine vorzeitige Wehentätigkeit und in vier Fällen ein vorzeitiger Blasensprung. Bei sieben Müttern waren pränatal die Werte für das C-reaktive Protein (CRP) als Marker für einen inflammatorischen Prozess im erhöhten Bereich, in einem Fall bestand zusätzlich Fieber (Temperatur > 38,5 °C). Bezüglich des Geburtsmodus ist auszuführen, dass von den eingeschlossenen Kindern vier per primärer Sectio (Entbindung vor Beginn der Eröffnungswehen) und zehn Kinder per sekundärer Sectio (Entbindung nach Beginn der Eröffnungswehen) zur Welt kamen. Unter den Kindern, die per sekundärer Sectio zur Welt kamen, war es in einem Fall eine eilige Sectio (E-E-(Entscheidung-Entbindung-)Zeit ≤ 30 min) und in drei Fällen eine Notfallsectio (E-E-Zeit ≤ 20 min). Ein Kind wurde spontan geboren. Eine späte Abnabelung (> 30 - 60 s) wurde bei sieben von 15 Kindern dokumentiert.

3.1.2. Merkmale der IVH und des Hydrozephalus

Im folgenden Abschnitt werden die Daten zum Auftreten, Verlauf und der Schweregrad-Einteilung der IVH, der PHVD und des HC dargestellt und zwischen den ELGAN- und LGAN-FG verglichen.

Tabelle 2 Basisdaten der IVH und des HC

Merkmal		Gesamt (n = 15)	ELGAN (n = 9)	LGAN (n = 6)	p- Wert
IVH		13 (87%)	9 (100%)	4 (67%)	0,143 ^b
	Pränatal	1 (7%)	0	1 (17%)	0,044^b
	Postnatal	12 (80%)	9 (100%)	3 (50%)	
Zeitpunkt	Lebenstag (d)	Ø 2,9 (±1,5)	Ø 3,1 (±1,5)	Ø 2,3 (±1,5)	0,600 ^a
IVH links	Grad I	1 (8%)	1 (11%)	0	0,689 ^a
	Grad II	3 (23%)	2 (22%)	1 (25%)	
	Grad III	2 (15%)	2 (22%)	0	
	Grad III + PHVI	7 (54%)	4 (44%)	3 (75%)	
IVH rechts	Grad I	0	0	0	0,066 ^a
	Grad II	1 (8%)	0	1 (25%)	
	Grad III	2 (15%)	2 (22%)	0	
	Grad III + PHVI	9 (69%)	7 (78%)	2 (50%)	
Ätiologie VD	Post-hämorrhagisch	13 (87%)	9 (100%)	4 (67%)	0,143 ^b
	Konnatal	2 (13%)	0	2 (33%)	
Ventrikeldilatation	Zeitpunkt (d)	Ø 6,5 (±3,7)	Ø 6,2 (±3,8)	Ø 7,3 (±4,1)	0,727 ^a
Liquor-Drainage	IVDD	14 (93%)	8 (89%)	6 (100%)	1,000 ^b
	Lumbalpunktion	1 (7%)	1 (11%)	0	
Verlauf der VD	Passagere VD	3 (20%)	3 (33%)	0	0,229 ^b
	Manifester HC	12 (80%)	6 (67%)	6 (100%)	
VP-Shunt	Implantation	12 (80%)	6 (67%)	6 (100%)	0,229 ^b
	Zeitpunkt (d)	Ø 102,9 (±37,3)	Ø 134,5 (±12,3)	Ø 71,3 (±23,0)	0,002^a

d: Lebenstag; IVH: Intraventrikuläre Hämorrhagie; HC: Hydrozephalus; VD: Ventrikeldilatation; PHVI: Posthämorrhagische Ventrikeldilatation; Ø: Mittelwert; ±: Standardabweichung; ^a: Testung durch Mann-Whitney-U-Test; ^b: Testung durch Exakter Fisher-Test; Linksbündig: kontinuierliche Daten, rechtsbündig: kategorielle Daten

Im vorgestellten Kollektiv an FG zeigte ein Großteil der Kinder eine IVH. Lediglich in der Gruppe der ELGAN-FG wiesen zwei Kinder keine Blutung. Nur in einem Fall trat die IVH bereits pränatal auf. Im Mittel trat die IVH am 3. LT auf.

Unter den Kindern mit IVH zeigte ein Großteil schwere Blutungen (Grad III und Grad III mit PHVI) mit 69 % in der linken Hemisphäre und 74 % in der rechten Hemisphäre.

In der Genese des HC wiesen 13 % des Kollektivs einen kongenitalen HC auf. Die Kinder gehörten zur Gruppe der LGAN-FG.

In der Versorgung des HC wurden 14/15 der Kinder mit einem IVVD versorgt über welches wiederholt CSF drainiert werden konnte. Ein Kind konnte ausreichend mit wiederholten Lumbalpunktionen therapiert werden. Im weiteren Verlauf zeigten drei Kinder (20%) eine passagere Ventrikeldilatation und bei 80% manifestierte sich die Ventrikeldilatation im Sinne eines HC. Bei diesen Kinder wurde dann in allen Fällen ein VP-Shunt implantiert.

Zu den grundlegenden Daten zu IVH und HC werden im Folgenden noch einige Ergänzungen zusätzlich zu den tabellarisch dargestellten Daten aufgeführt.

Bei näheren Betrachtung der Daten zur IVH zeigte sich bei sechs Kindern eine einseitige und bei fünf eine Beteiligung beider Großhirnhemisphären durch eine PHVI. Bei vier Kinder zeigte sich keine Beteiligung des umliegenden Hirngewebes im Sinne einer PHVI. Bei progredienter Ventrikeldilatation, die als behandlungspflichtiger (posthämorrhagischer) HC gewertet wurde, wurde als therapeutische Maßnahme in nahezu allen Fällen CSF über ein IVDD drainiert. Die Implantation des IVDD erfolgte im Mittel am 21. (± 9) LT. Ein Kind konnte ausreichend mit seriellen Lumbalpunktionen behandelt werden, ohne dass ein neurochirurgischer Eingriff mit Einbringen eines IVDD notwendig wurde. Bei fünf Kindern mit IVDD war ein Wechsel des Systems erforderlich. Die Gründe hierfür waren u. a. der Verdacht auf oder der Nachweis einer bakteriellen Infektion, eine vermutete Keimbesiedlung des Systems, mechanische Defekte oder eine unzureichende Liquor-Drainage über das System. In diesen Fällen erfolgte entweder ein Austausch des Rickham-Reservoirs oder die Umstellung auf eine externe Ventrikeldrainage (EVD).

Alle 15 eingeschlossenen Kinder erhielten inMM. Die erste Gabe erfolgte im Mittel am dritten LT (± 1 Tag). Diese Maßnahme ist als standardisierte Behandlungsoption bei Kindern mit Verdacht auf zerebrale Schädigungen bereits in der klinischen Routine der neonatologischen Abteilungen des Universitätsklinikums Köln etabliert und wurde somit teils bereits vor Studienbeginn initiiert.

Die tägliche Anzahl sowie die Intervalle zwischen den Gaben waren vergleichbar mit dem NAMU-Studiendesign. Ab dem Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie erhielten die Kinder die inMM-Gaben dann jeweils tages-alternierend entweder vor oder nach der Liquor-Drainage. So konnten alternierende Abstände zwischen der inMM-Gabe und der Liquor-Drainage

geschaffen werden, ohne dass inMM-Gaben ausgelassen werden mussten. Der Beobachtungszeitraum zwischen Einschluss in die NAMU-Studie und Entlassung aus dem stationären Setting oder Implantation des VP-Shunts (Ende des Zeitraums in dem eine Liquor-Drainage potenziell möglich ist) betrug im gesamten Kollektiv durchschnittlich 70 (\pm 41) Tage. Der kürzeste Beobachtungszeitraum betrug sieben und der längste 141 Tage.

Die häufigsten Begleiterkrankungen (neben der IVH und dem HC), die bei den Kindern im stationären Aufenthalt diagnostiziert wurden, sind in der folgenden Abbildung 6 dargestellt.

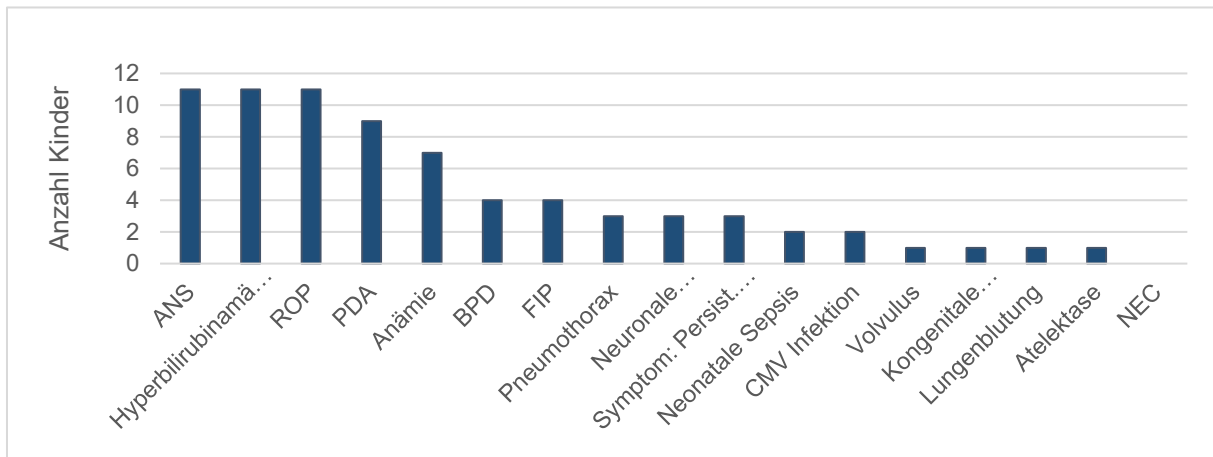
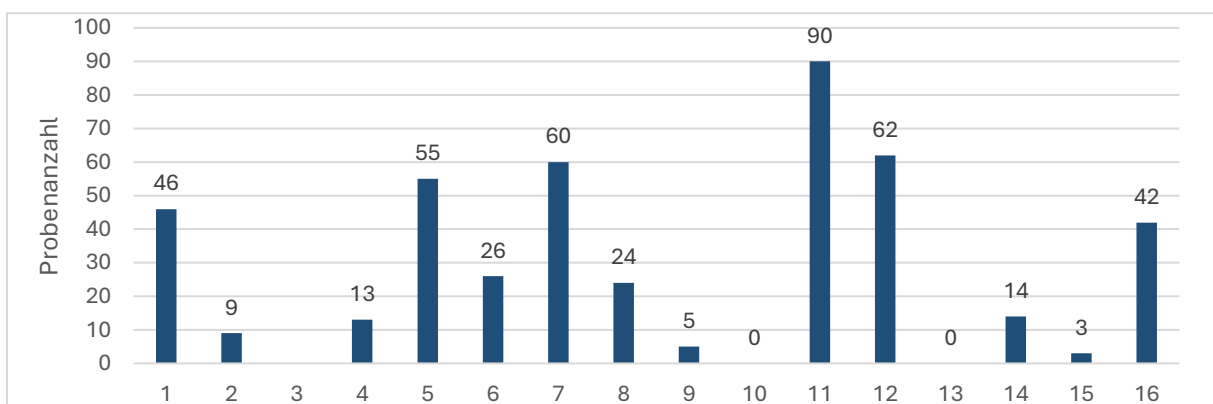


Abbildung 5 Begleiterkrankungen der eingeschlossenen Kinder

Im Beobachtungszeitraum der Studie ist keines der Kinder aus der Studie ausgeschieden oder verstorben. Der individuelle Beobachtungszeitraum pro Kind betrug im Mittel 54,6 Tage, mit einer Spannweite von drei bis 126 Tagen. Im Beobachtungszeitraum wurden insgesamt 449 Proben des drainierten CSF gesammelt. Die Anzahl der Proben, die bei den jeweiligen Kindern gesammelt wurden, variiert deutlich zwischen den einzelnen Kindern. Die vorliegende heterogene Anzahl an Liquorproben je eingeschlossenem Kind ist in der folgenden Abbildung 7 dargestellt. Durchschnittlich wurden 31 (\pm 28) Proben pro Kind gesammelt.



Abszisse: Patienten-ID

Abbildung 6 Anzahl der Liquorproben pro Kind

3.2 Deskriptive Statistik der labormedizinischen Liquor-Parameter

Nach der Darstellung der demographischen und perinatalen Basisdaten wird im folgenden Abschnitt der Fokus der Analyse auf die ImLP gelegt.

Von den 13 Kindern wurden insgesamt 449 Liquorproben mit den entsprechenden klinischen Daten des jeweiligen Tages sowie den ImLP gesammelt.

Da die Bestimmung einzelner Liquor-Parameter jeweils durch die behandelnden Stationsärzt:innen tagesabhängig veranlasst wurde, liegt nicht für jede Probe ein vollständiger Datensatz aller ImLP vor. Daraus ergeben sich unterschiedliche Fallzahlen (n) je ImLP, was in der nachfolgenden Tabelle entsprechend berücksichtigt wurde. Die deskriptive Statistik der ImLP wird in der Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 Deskriptive Statistik der labormedizinischen Liquor-Parameter

		Gesamt	ELGAN	LGAN
Leukozyten(/ μ l)	MW	6,84 (\pm 5,82)	6,53 (\pm 5,50)	8,91 (\pm 7,39)
	Median	5,00	5,00	6,00
	IQR	7	7	15
Protein (g/l)	MW	1,21 (\pm 0,55)	1,23 (\pm 0,54)	1,07 (\pm 0,61)
	Median	1,22	1,25	0,83
	IQR	0,68	0,61	0,36
Glukose (mg/dl)	MW	36,49 (\pm 11,47)	39,34 (\pm 9,13)	21,65 (\pm 11,04)
	Median	38,00	40,00	20,00
	IQR	14	13	16
Laktat (mmol/l)	MW	2,64 (\pm 0,59)	2,65 (\pm 0,60)	2,57 (\pm 0,51)
	Median	2,60	2,60	2,60
	IQR	0,80	0,80	0,6

Gesamt: Leukozyten (n=360), Protein (n=368), Glukose (n=391), Laktat (n=388)

ELGAN: Leukozyten (n=313), Protein (n=321), Glukose (n=328), Laktat (n=331)

LGAN: Leukozyten (n=47), Protein (n=47), Glukose (n=63), Laktat (n=57)

Erythrozytenzahl nicht miteinbezogen aufgrund der Ordinalskalierung

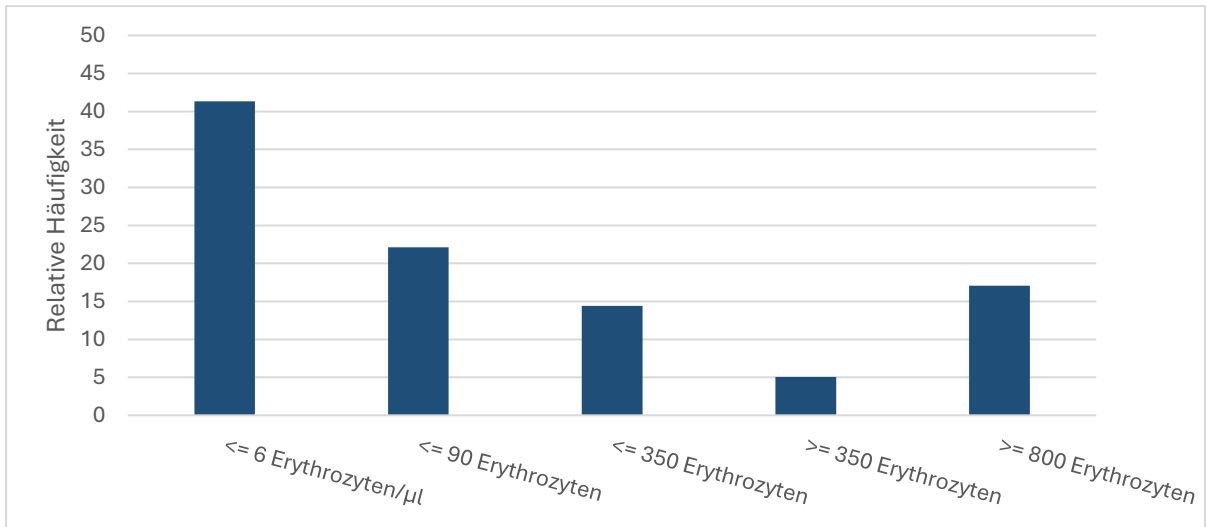
MW: Mittelwert; IQR: Interquartilsabstand

In der Deskriptiven Statistik der ImLP zeigen bei der Leukozytenzahl bei den LGAN ein höherer Mittelwert, Median und Interquartilsabstand. Bezüglich der Protein- und Glukosekonzentration zeigt sich das entgegengesetzte Bild mit höheren Werte in der ELGAN Gruppe.

Die Laktatkonzentration zeigt geringe Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

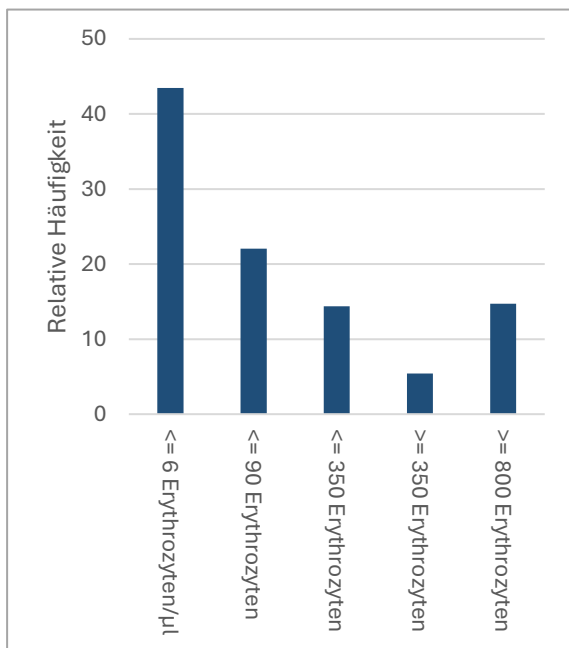
In der Anzahl der vorliegenden Proben zeigt sich eine deutliche Ungleichverteilung zwischen der ELGAN- und der LGAN-Gruppe. Aufgrund dieser ungleichen Verteilung war eine statistische Testung im Hinblick auf einen Gruppenvergleich der ImLP nicht durchführbar.

Die Erythrozytenzahl wurde aufgrund der ordinalskalierten Erfassung nicht in die tabellarische Auswertung einbezogen, sondern in Form von Häufigkeitsverteilungen grafisch dargestellt.

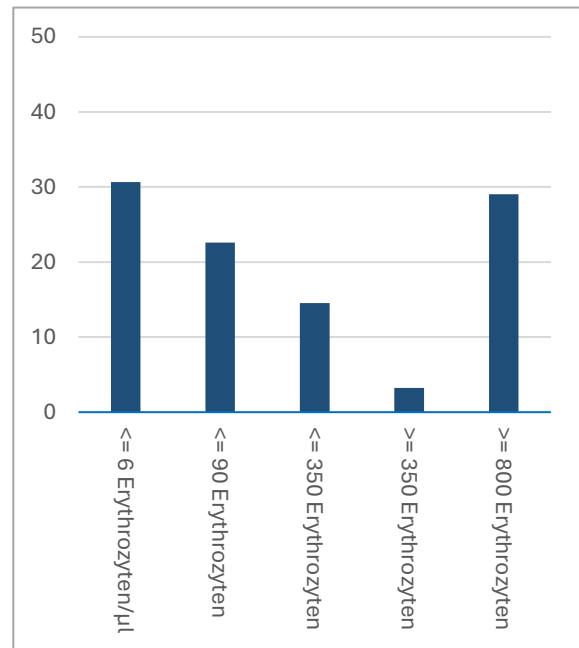


Relative Häufigkeit in Prozent (%)

Abbildung 7 Erythrozytenzahl in der Gesamtpopulation



Ordinate: Relative Häufigkeit in Prozent (%)



Ordinate: Relative Häufigkeit in Prozent (%)

Abbildung 8 links: Erythrozytenzahl/µl ELGAN; rechts: Erythrozytenzahl/µl LGAN

Im Vergleich der beiden Gruppen bzgl. Erythrozytenzahl im CSF zeigen die LGAN relativ gesehen mehr Liquorproben mit Erythrozytenzahlen über 800/µl.

3.3 Vergleich der Ausgangswerte der labormedizinischen Liquor-Parameter zwischen ELGAN und LGAN

Im kommenden Abschnitt wird die Fragestellung bearbeitet, ob sich ein Unterschied in den Ausgangswerten der ImLP nach Einschluss in die Studie zwischen den beiden Gruppen zeigt. Die Aufteilung der Grundgesamtheit der Proben in den beiden Gruppen zeigt eine Ungleichverteilung zugunsten der ELGAN-Gruppe. Zusätzlich handelt es sich um eine unbalancierte Stichprobe: Die Anzahl der einbezogenen Proben pro Kind variiert erheblich (siehe Abbildung 7), wodurch einzelne Kinder und deren Proben einen unterschiedlich starken Einfluss auf das Gesamtergebnis haben. Aus diesem Grund wird die Fragestellung speziell auf die Untersuchung der jeweils ersten labormedizinisch analysierten Liquorprobe nach Einschluss in die Studie fokussiert.

Die Fragestellung wird durch den Mann-Whitney-U-Test und den exakten Test nach Fisher überprüft. Nicht für jede asservierte Liquorprobe lagen ImLP vor, da im klinischen Alltag, insbesondere bei mehrfacher Liquor-Drainage pro Tag, nicht jede Probe zur labordiagnostischen Untersuchung eingesandt wurde. Daraus ergibt sich, dass der Ausgangswert eines ImLPs für einige Kinder nicht durch die erste asservierte Probe, sondern durch eine der nachfolgenden Proben bestimmt wurde. Die jeweilige Probe, welche als Ausgangswert in die Analyse einbezogen wurde, sowie der LT der Probenentnahme, sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4 Zeitpunkt der Liquor-Entnahme nach IVDD-Implantation

Pat. ID	Proben-ID		LT	Tage nach IVDD-Implantation
1	2		69	56
2	2		55	49
4	4		40	26
5	1		32	6
6	1		31	13
7	1		38	0
8	1		34	7
9	1		39	33
11	2		36	9
12	5		35	18
14	1		40	9
15	1		47	17
16	7		70	51

Anmerkungen: Drei Kinder ohne zu analysierende Proben (siehe Flowchart, Abbildung 3),
 LT: Lebenstag an dem die Liquorprobe asserviert wurde

Die ImLP stellen die abhängigen Variable dar, während die Gruppierungsvariable durch die Einteilung in ELGAN- und LGAN-Kinder definiert ist.

Die vorliegenden Ausgangswerte der ImLP in den beiden Gruppen sind nicht normalverteilt. Die Verteilung der Ausgangswerte der ImLP innerhalb der jeweiligen Gruppe werden deshalb im Folgenden in Boxplots graphisch für jeden Parameter dargestellt.

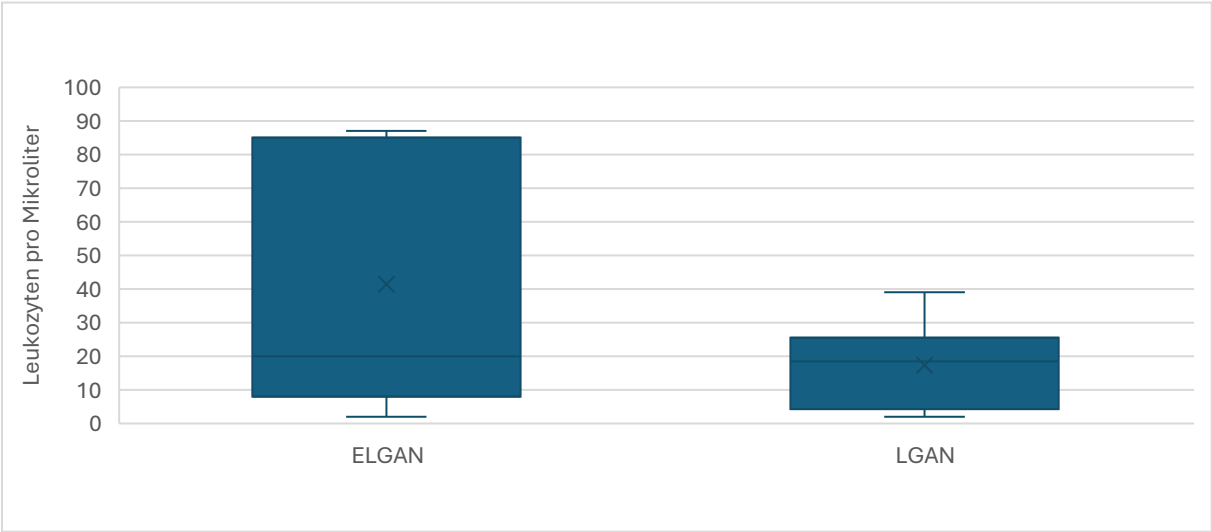


Abbildung 9 Boxplot Leukozytenzahl ELGAN/LGAN

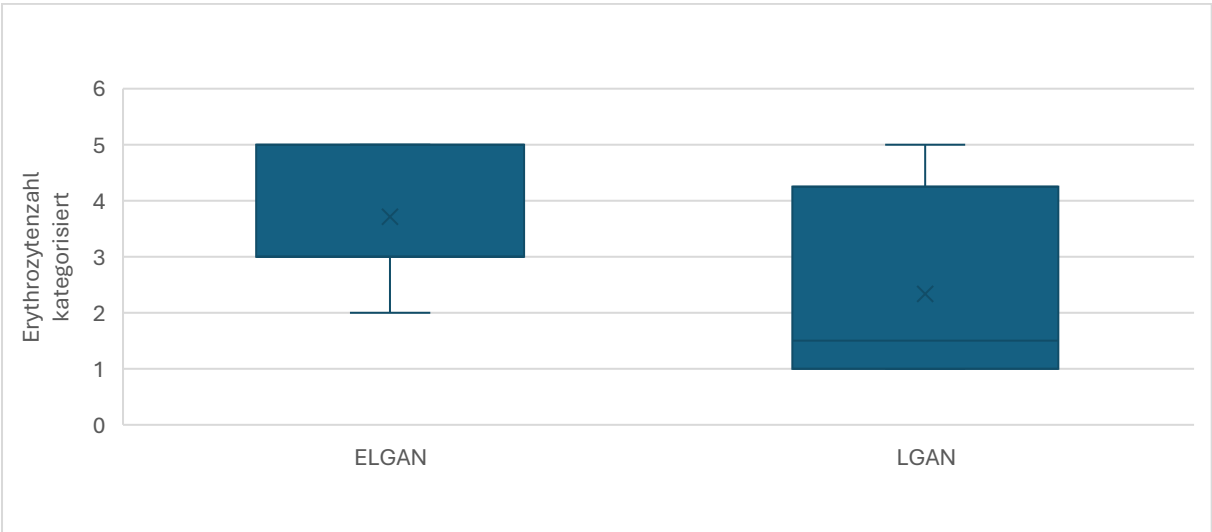


Abbildung 10 Boxplot Erythrozytenzahl ELGAN/LGAN

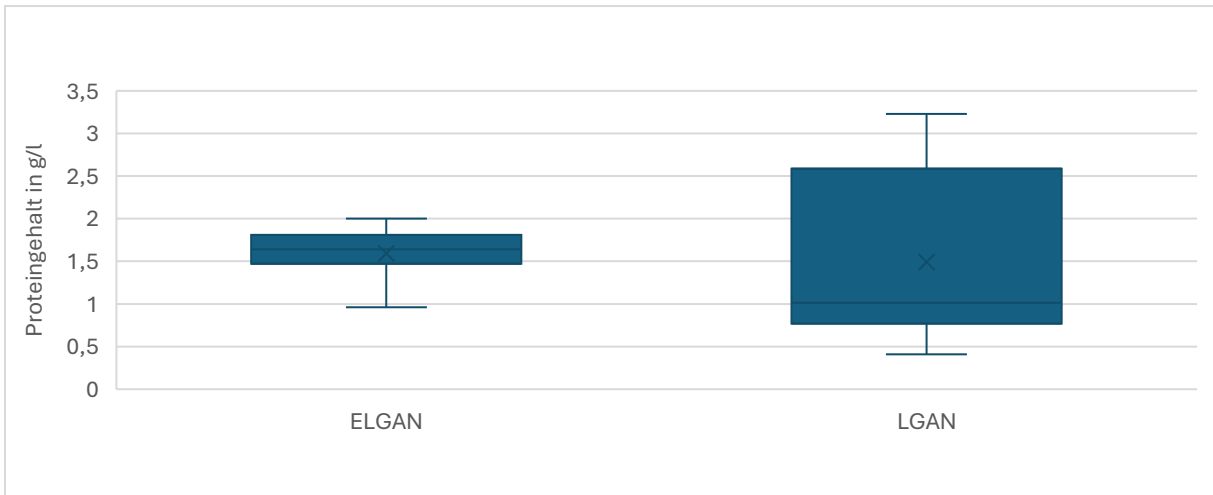


Abbildung 11 Boxplot Proteinkonzentration ELGAN/LGAN

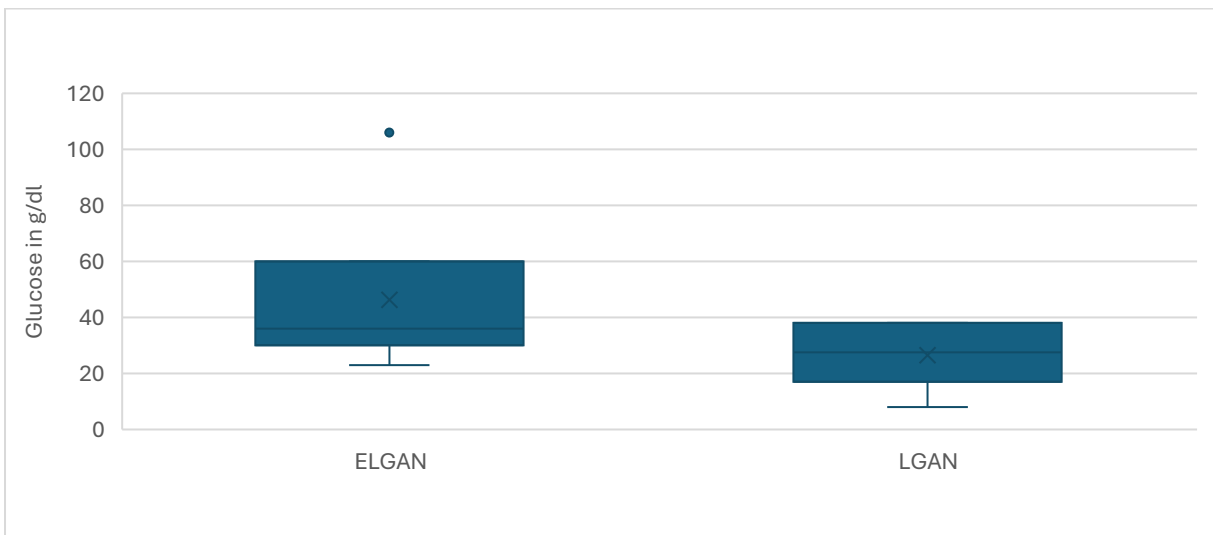


Abbildung 12 Boxplot Glukosekonzentration ELGAN/LGAN

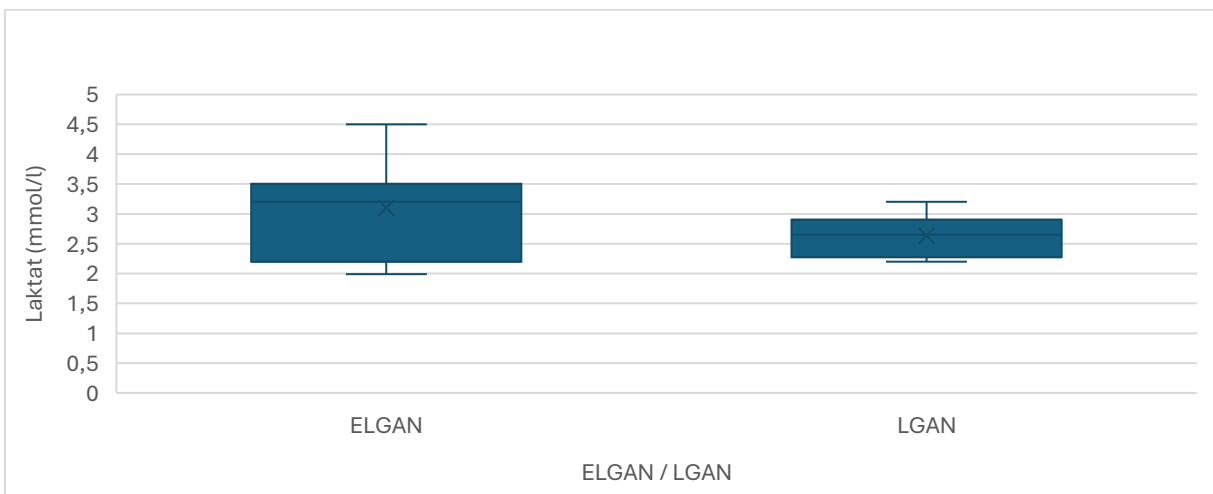


Abbildung 13 Boxplot Laktatkonzentration ELGAN/LGAN

Es zeigen sich wechselnde Verteilungsbreiten der einzelnen ImLP der beiden Gruppen von FG.

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der Testung des Unterschieds der ImLP-Ausgangswerte dargestellt.

Tabelle 5 Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests und Fishers exakter Test

Parameter	p-Wert
Leukozytenzahl	0,431
Erythrozytenzahl	0,107
Proteinkonzentration	0,391
Glukosekonzentration	0,151
Laktatkonzentration	0,280

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den ImLP-Ausgangswerten zwischen den beiden Gruppen.

3.4 Longitudinale Entwicklung der labormedizinischen Liquor-Parameter

Im diesem Abschnitt werden die zeitlichen Verläufe der ImLP für jedes eingeschlossene Kind in einem Panel-Plot dargestellt. Jeder Panel-Plot ist eine Zusammenstellung der Streudiagramme pro Patient:in für den jeweiligen ImLP.

Zur besseren Einordnung der individuellen Verläufe erfolgt vorab eine kurze Übersicht über relevante klinische Merkmale, Interventionen und relevante Zeitpunkte der eingeschlossenen Kinder in Tabelle 6. Der ImLP Erythrozytenzahl wurde aufgrund seines ordinalen Skalenniveaus nicht in die Streudiagramme aufgenommen, da eine adäquate grafische Darstellung des zeitlichen Verlaufs in dieser Form nicht möglich war.

Tabelle 6 Klinische Merkmale der jeweiligen Patient:innen

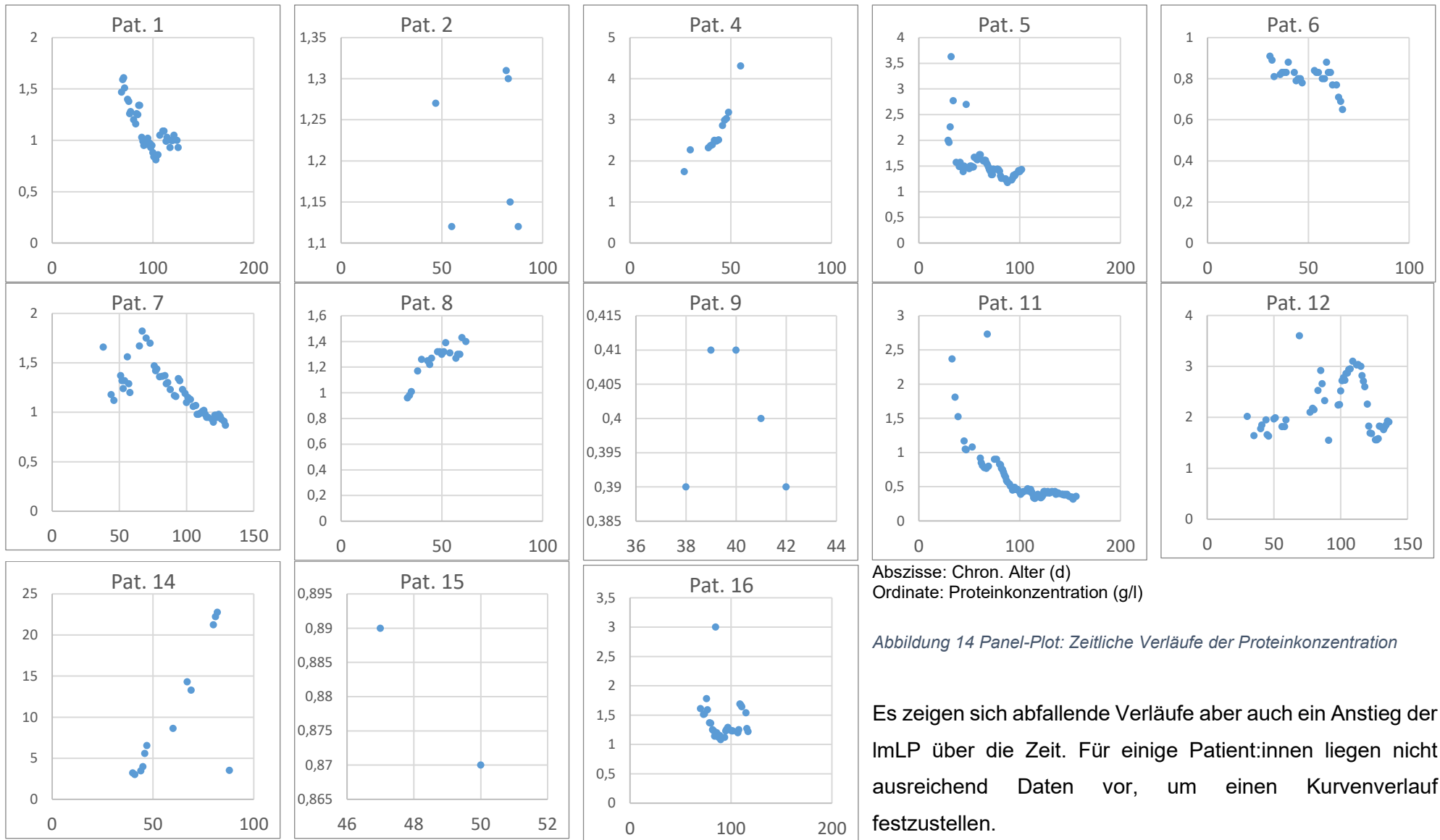
ID	Ggw. (g)	GA (d)	IVH-Grad	IVDD- Anlage (LT)	IVDD-Wechsel/ Neuanlage (LT: d)	Implant. VPS (LT)	CSF-Infektion (LT)
1	540	158	III	12		125	98
2	770	199	II	5		90	-
4	1260	198	III + PHVI	13	1. 32; 2. 50; 3. 57	69	28
5	658	180	III + PHVI	22		104	-
6	1290	212	III + PHVI	17		67	-
7	530	160	III + PHVI	37	92	129	-
8	980	180	III + PHVI	25		---	-
9	1620	223	KHC	5		42	-
11	690	161	III + PHVI	26		156	36; 59
12	465	159	III + PHVI	16	1. 65; 2. 93	136	
14	1870	210	III + PHVI	30	1. 31; 2. 60; 3. 73; 4. 80; 5. 84; 6. 96	103	46
15	1224	207	KHC	29		41	-
16	550	160	III + PHVI	18		121	-

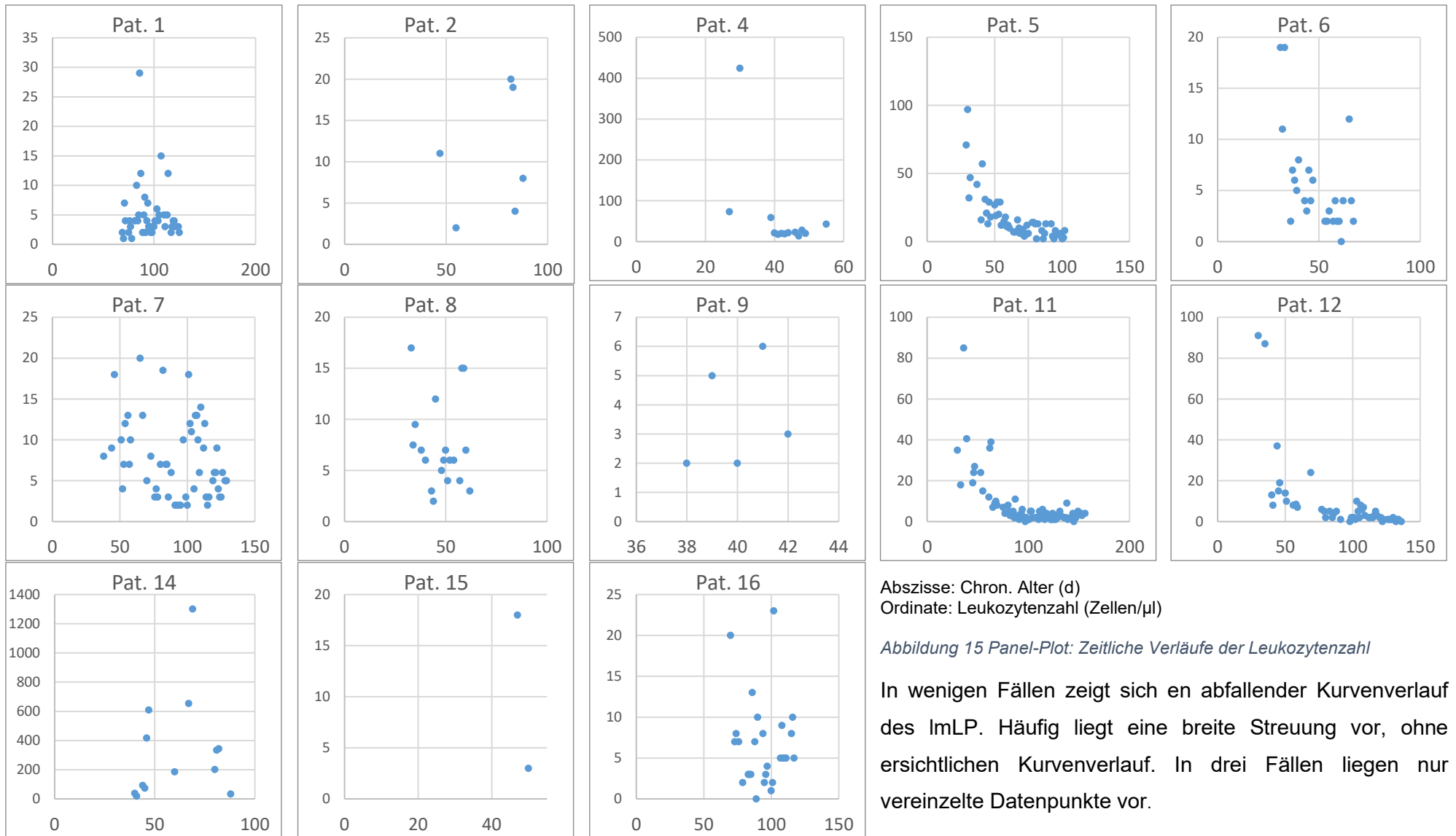
GGw.: Geburtsgewicht; GA: Gestationsalter; IVDD: intraventrikuläres Drainage-Device; VPS: VP-Shunt

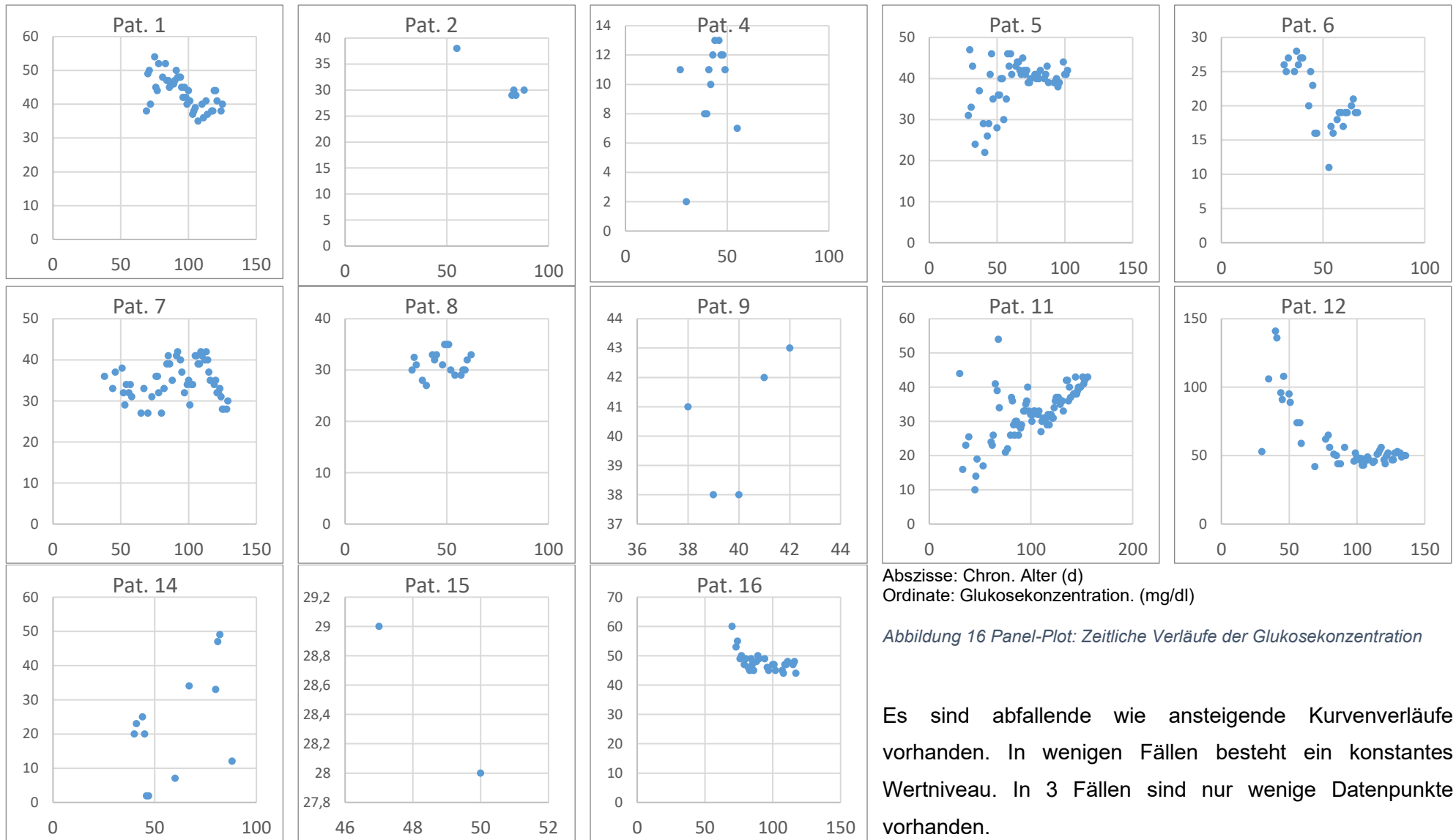
LT: chronologisches Alter in Tagen (d)/Lebenstag

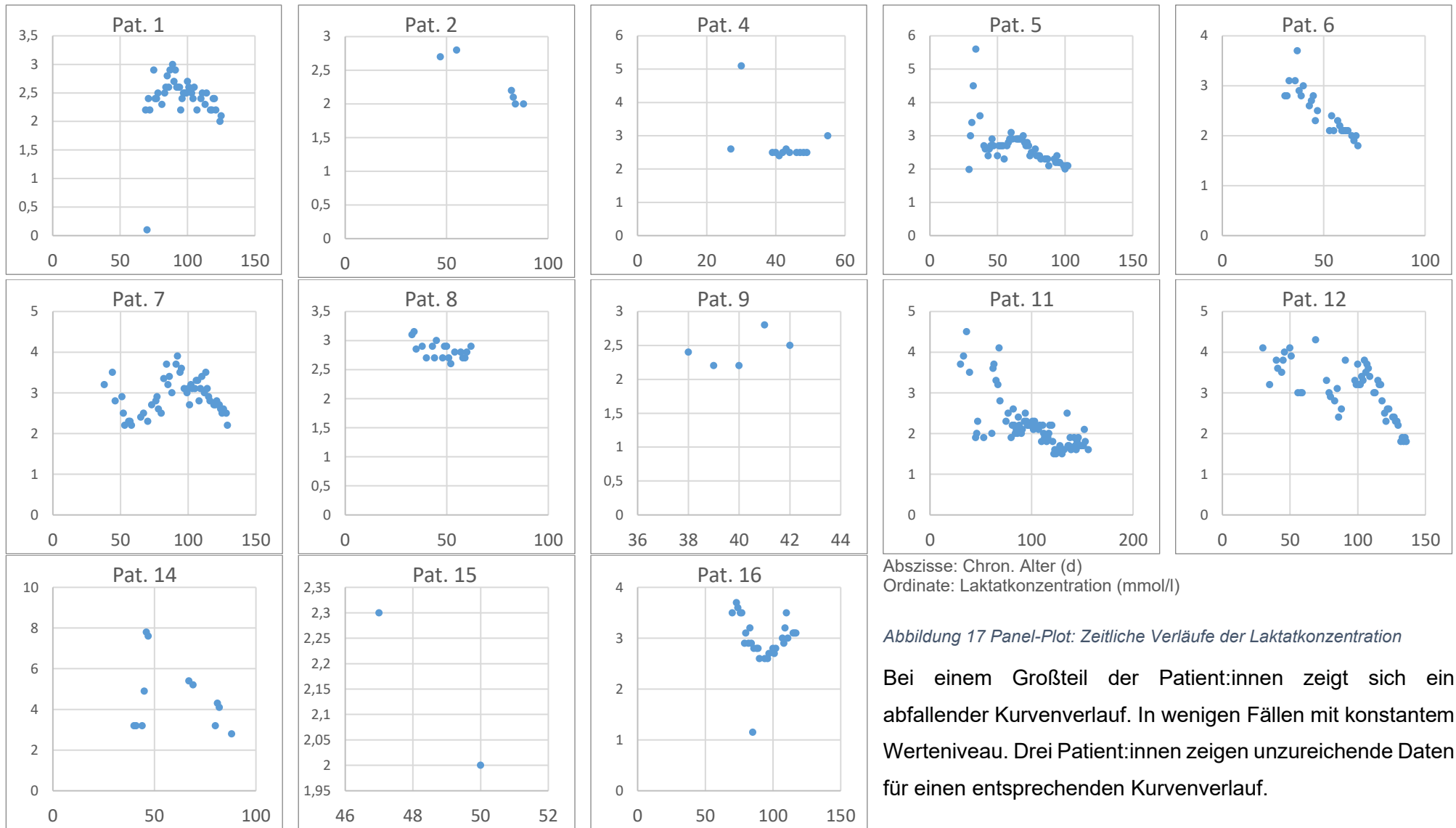
PHVI: posthämorrhagische Ventrikelinfarzierung; KHC: kongenitaler Hydrozephalus

IVDD-Wechsel: chronologisches Alter in Tagen (d)









Die Panelplots stellen die heterogenen longitudinalen Verläufe der jeweiligen ImLP dar, die in der späteren Diskussion weiter erläutern werden.

3.5 Vergleich der longitudinalen Entwicklung in Abhängigkeit vom Gestationsalter

In diesem Abschnitt wird der zeitliche Verlauf der ImLP in der Gruppe der extremen FG (ELGAN) und der frühen FG (LGAN) in Streudiagrammen dargestellt.

Alle kontinuierlichen Variablen wurden getrennt nach der Gruppenzugehörigkeit dargestellt. Für die ordinale Variable Erythrozytenzahl war diese Darstellung nicht umsetzbar.

Die Darstellung folgt für einen vereinfachten visuellen Vergleich zwischen den beiden Gruppen auf der nächsten Seite.

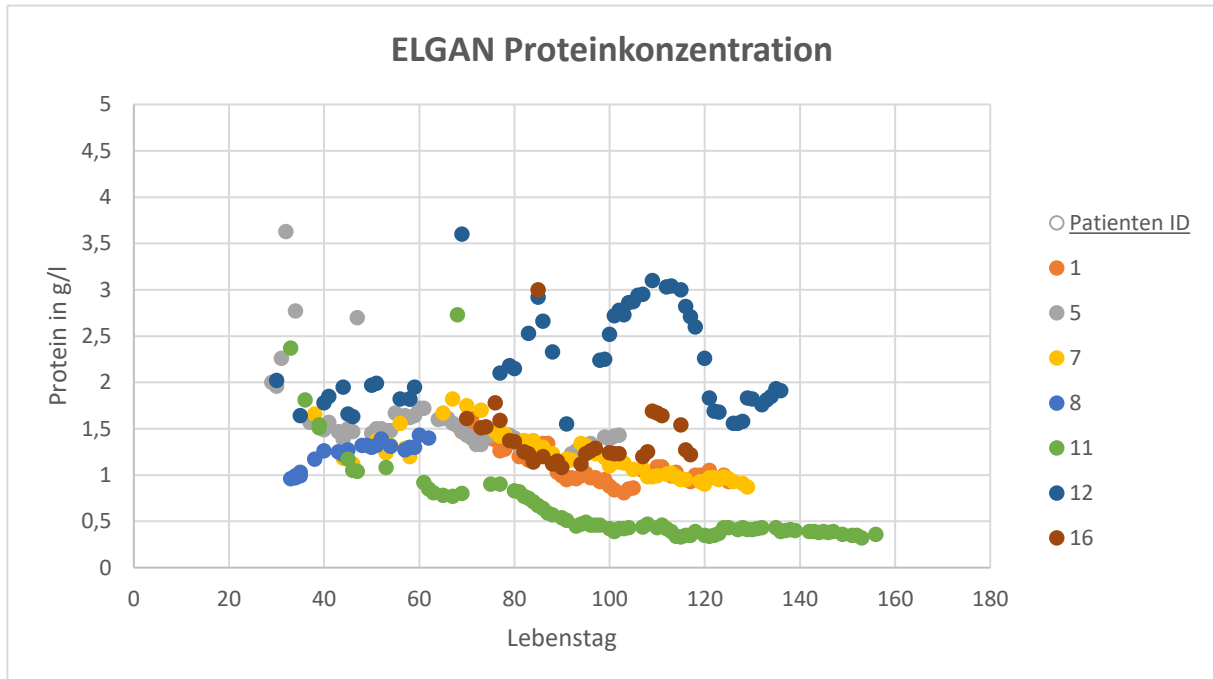


Abbildung 18 Zeitlicher Verlauf der Proteinkonzentration ELGAN

Für die ELGAN zeigt die Proteinkonzentration im CSF im Beobachtungszeitraum in einem Großteil der Fälle abnehmende Werte. In einzelnen Fällen (Pat. 8, 16) zeigt sich ein eher konstanter Verlauf mit zwischenzeitlichem Anstieg der Proteinkonzentration.

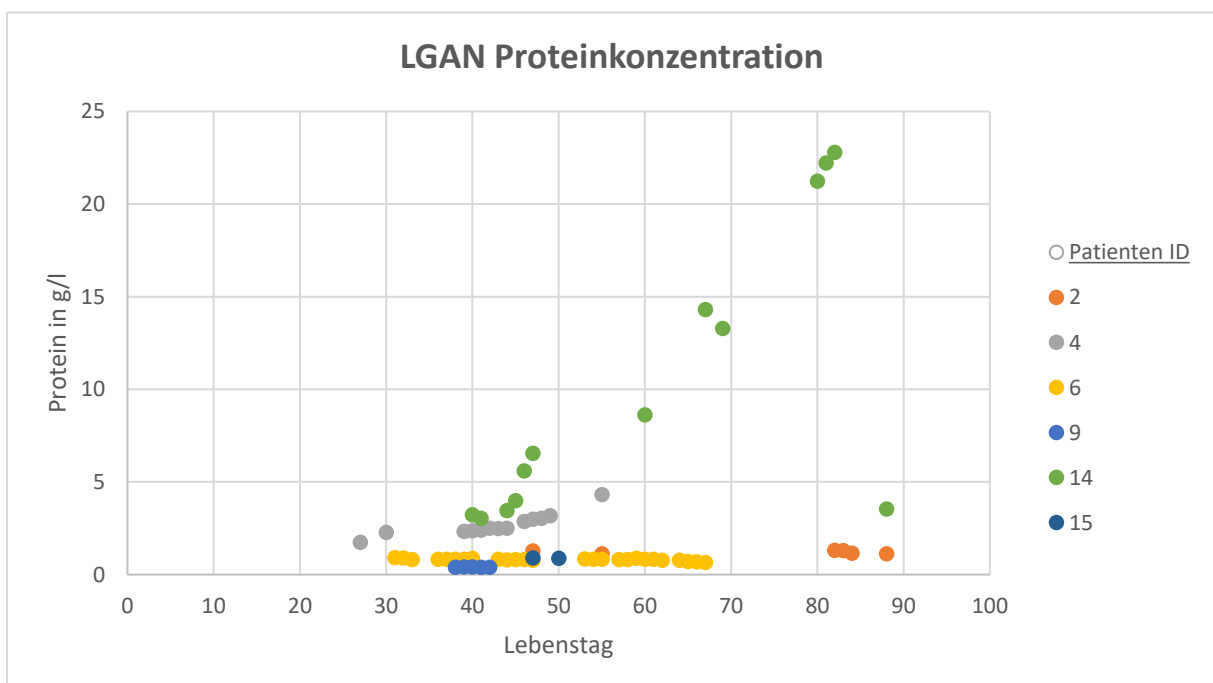


Abbildung 19 Zeitlicher Verlauf der Proteinkonzentration LGAN

Unter den LGAN zeigen sich stabile Kurvenverläufe für die Proteinkonzentration und ansteigende Werte für die Patient:innen 4 und 14.

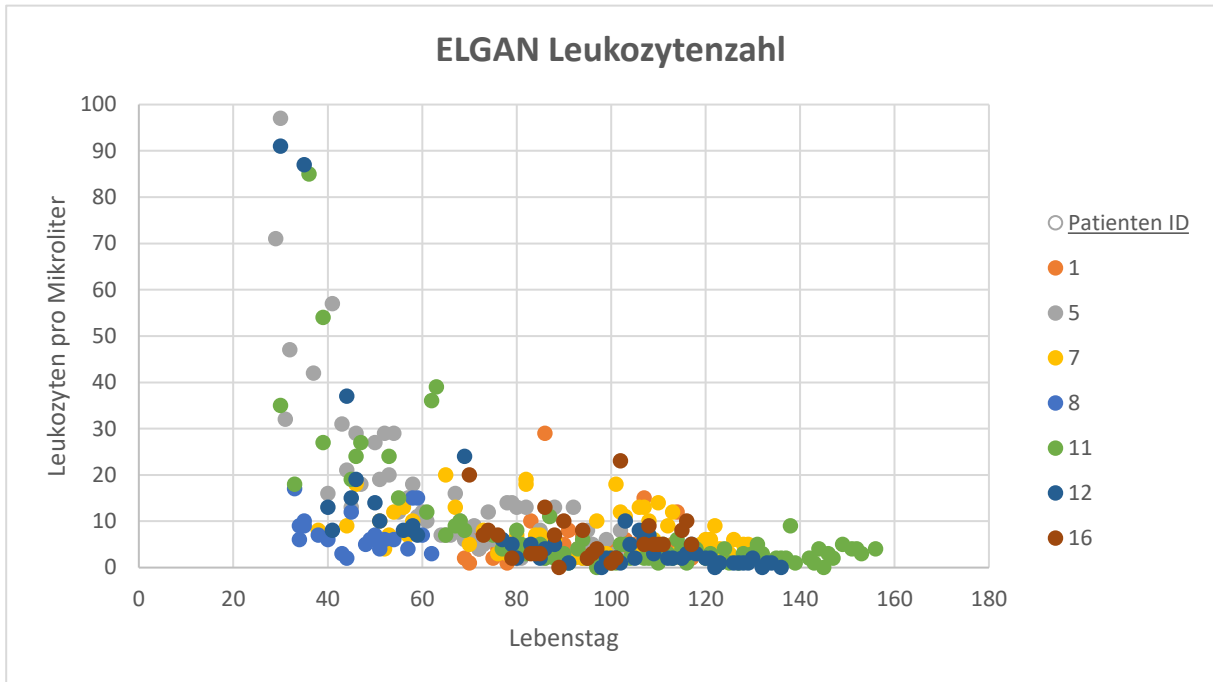


Abbildung 20 Zeitlicher Verlauf der Leukozytenzahl ELGAN

Zu Beginn des Beobachtungszeitraums zeigt sich eine breite Streuung der Werte für die Leukozytenzahl. Im Verlauf dann eine abfallende Tendenz hin zu stabilen Werte-Niveaus zum Ende des Beobachtungszeitraums.

In der LGAN-Gruppe sind die hohen Werten von Pat. 14 offensichtlich. Die restlichen Patient:innen zeigen größtenteils konstante Werte der Leukozytenzahl im CSF.

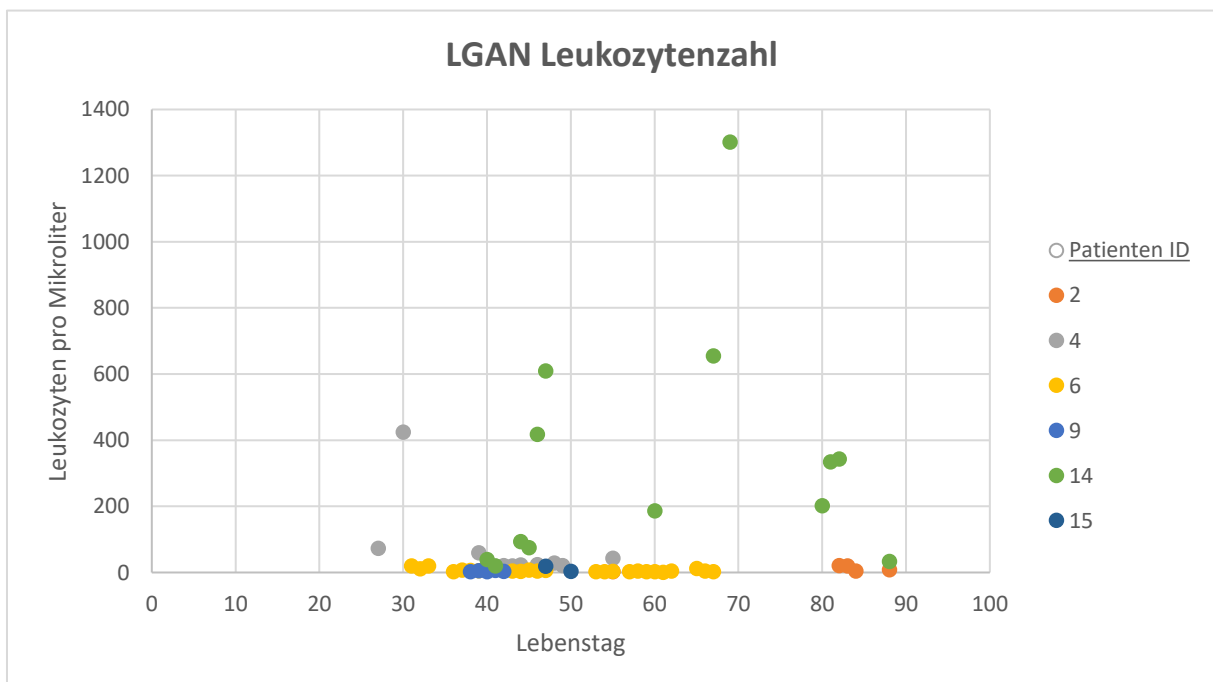


Abbildung 21 Zeitlicher Verlauf der Leukozytenzahl LGAN

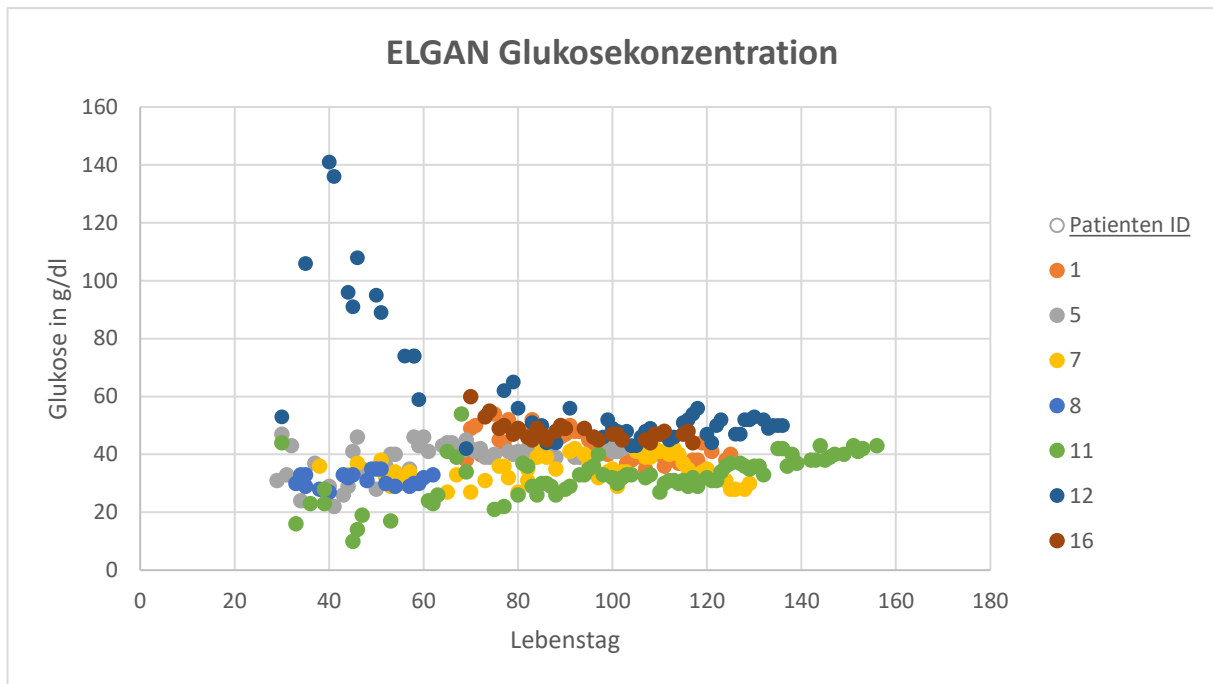


Abbildung 22 Zeitlicher Verlauf der Glukosekonzentration ELGAN

Für die Glukosekonzentration der ELGAN zeigen sich, abgesehen von Pat. 14, stabile bis gering ansteigende Werte.

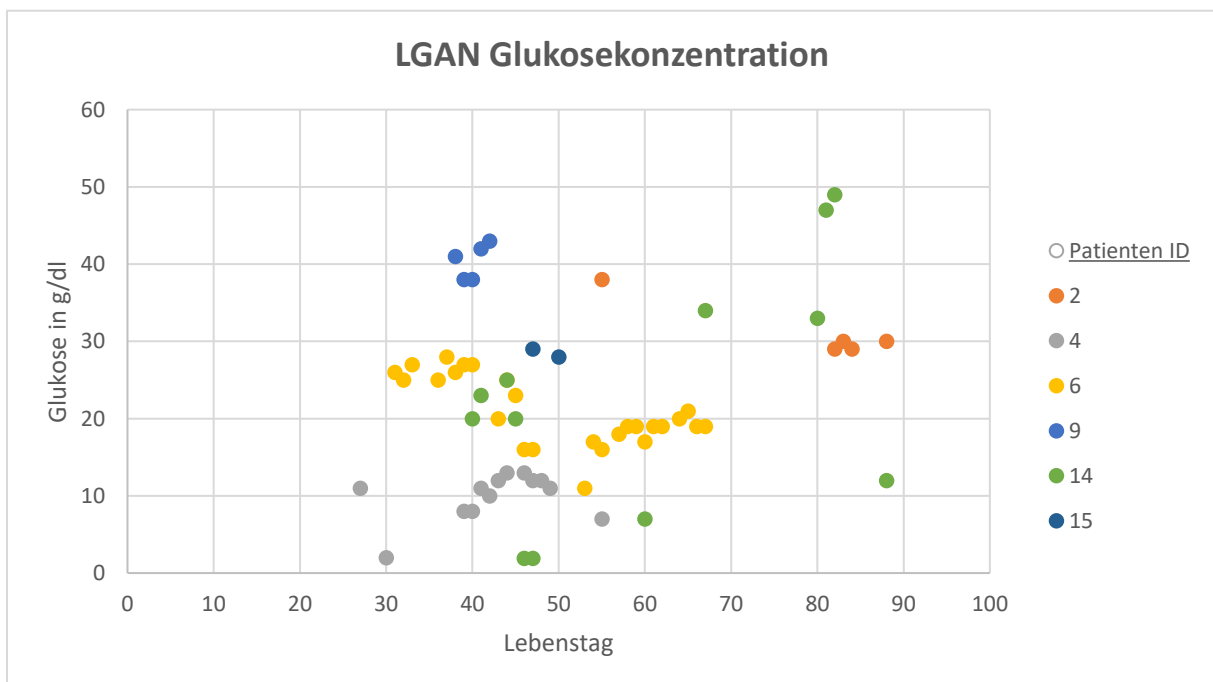


Abbildung 23 Zeitlicher Verlauf der Glukosekonzentration LGAN

In der LGAN-Gruppe zeigt sich eine heterogene Streuung der Werte mit individueller Variation über den gesamten Beobachtungszeitraum. Insgesamt zeigt sich kein klarer Trend.

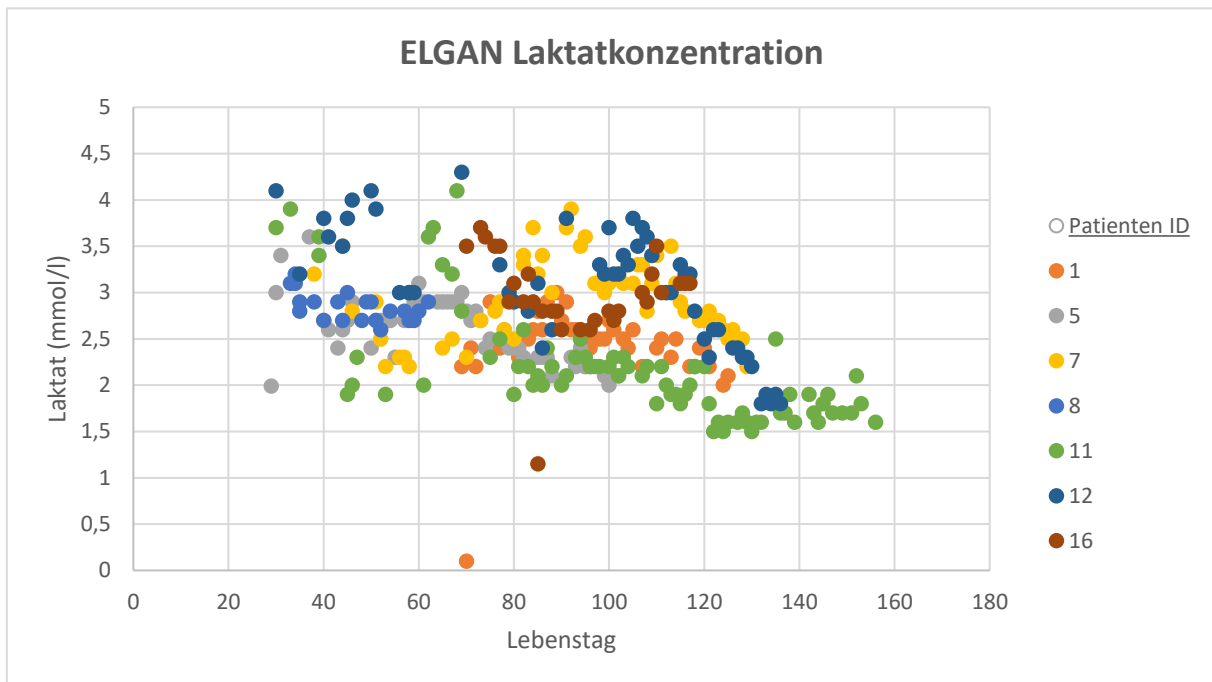


Abbildung 24 CSF-Verlauf Laktatkonzentration ELGAN

Für die Laktatkonzentration in der ELGAN-Gruppe ist über den Beobachtungszeitraum ein Abwärtstrend erkennbar, wobei die individuellen Verläufe deutlich variieren.

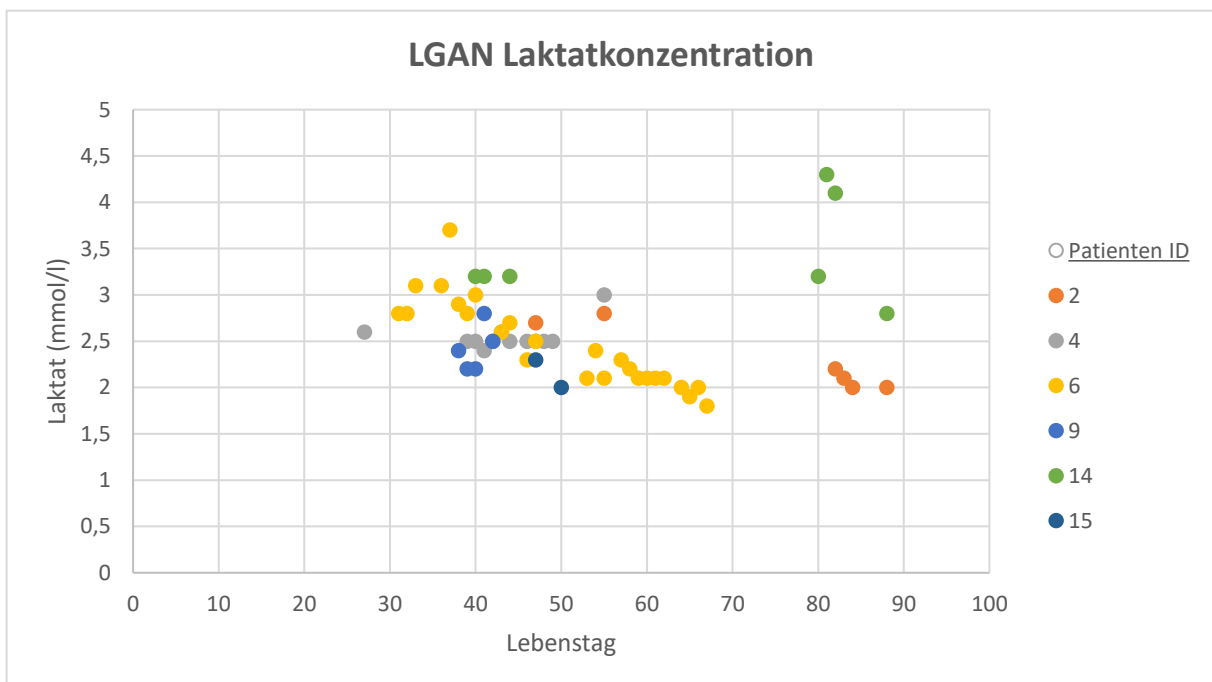


Abbildung 25 CSF-Verlauf Laktatkonzentration LGAN

Die Laktatkonzentration der LGAN-Gruppe zeigt insgesamt einen gering absteigenden Verlauf mit Ausreißern vor allem bei Pat. 14.

3.6 Ergebnisse des linearen gemischten Modells (LMM)

Im folgenden Abschnitt wird untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem Zeitabstand der intranasalen Gabe von Muttermilch (inMM) und der Veränderung labormedizinischer Liquor-Parameter (ImLP) besteht.

Für die jeweiligen ImLP wurde ein lineares gemischtes Modell (LMM) berechnet.

Die Schätzung (β -Koeffizient) gibt die Größe des jeweiligen festen Effekts mit einem Standardfehler (SE) und dem Konfidenzintervall an. Außerdem wird der p-Wert der Teststatistik für den jeweiligen Faktor angegeben.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des LMM für den jeweiligen ImLP dargestellt.

Tabelle 7 LMM Ergebnisse Proteinkonzentration

Effekt/Faktor	β -Koeffizient	Standardfehler (SE)	Konfidenzintervall [5% ; 95%]	p-Wert
Intercept	3,879	1,731	[-2,499 ; 6,461]	0,124
inMM-Abstand	0,002	0,008	[-0,015 ; 0,019]	0,801
Gestationsalter	-0,011	0,009	[-0,027 ; 0,022]	0,331
Lebenstag	0,003	0,006	[-0,009 ; 0,007]	0,958
Geschlecht	-0,255	0,361	[-0,704 ; 1,548]	0,559

Fester Effekt der Fragestellung: inMM-Abstand

Zusätzliche feste Effekte: Gestationsalter, Lebenstag, Geschlecht (Referenzkategorie: männlich)

Zufälliger Effekt: Patienten-ID

Das lineare gemischte Modell zeigt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Abstand zur inMM-Applikation und der Proteinkonzentration im CSF. Der Intercept weist auf die individuellen Ausgangsniveaus der Proteinkonzentration der Kinder hin, ohne jedoch statistisch signifikant zu sein.

Tabelle 8 LMM Ergebnisse Leukozytenzahl

Effekt/Faktor	β -Koeffizient	Standardfehler (SE)	Konfidenzintervall [95%]	p-Wert
Intercept	80,747	151,434	[-35,378;263,669]	0,533
inMM-Abstand	0,500	0,896	[-1,018 ; 1,887]	0,558
Gestationsalter	-0,352	0,778	[-1,374 ; 0,222]	0,470
Lebenstag	-0,110	0,301	[-0,425 ; 0,193]	0,365
Geschlecht	16,475	19,493	[-0,823 ; 52,399]	0,845

Fester Effekt der Fragestellung: inMM-Abstand; Zusätzliche feste Effekte: Gestationsalter, Lebenstag, Geschlecht (Referenzkategorie: männlich); Zufälliger Effekt: Patienten-ID

Das lineare gemischte Modell für die Leukozytenzahl zeigt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Abstand der inMM-Applikation und der Leukozytenzahl. Der Intercept weist auf interindividuelle Unterschiede in der Leukozytenzahl hin.

Tabelle 9 LMM Ergebnisse Erythrozytenzahl

Effekt/Faktor	β -Koeffizient	Standardfehler (SE)	Konfidenzintervall [95%]	p-Wert
Intercept	8,945	2,550	[4,869 ; 13,036]	0,004
inMM-Abstand	0,003	0,012	[-0,019 ; 0,024]	0,817
Gestationsalter	-0,026	0,013	[-0,047 ; -0,005]	0,076
Lebenstag	-0,027	0,005	[-0,037 ; -0,018]	< 0,001
Geschlecht	0,271	0,541	[-0,530 ; 1,103]	0,636

Fester Effekt der Fragestellung: inMM-Abstand; Zusätzliche feste Effekte: Gestationsalter, Lebenstag, Geschlecht (Referenzkategorie: männlich); Zufälliger Effekt: Patienten-ID

Für die Erythrozytenzahl zeigt sich kein Zusammenhang zum zeitlichen Abstand der inMM-Applikation. Wohingegen durch das LMM die signifikanten interindividuellen Unterschiede in der Erythrozytenzahl zwischen den Kindern bestätigt werden können. Auch für das postnatale Alter (Lebenstag) zeigt das Modell einen signifikanten negativen Zusammenhang zu diesem ImLP. Ähnlich zeigt sich der Zusammenhang zum Gestationsalter, jedoch ohne statistisch signifikantes Ergebnis

Tabelle 10 LMM Ergebnisse Glukosekonzentration

Effekt/Faktor	β -Koeffizient	Standardfehler (SE)	Konfidenzintervall [95%]	p-Wert
Intercept	98,873	16,935	[72,44 ; 124,605]	< 0,001
inMM-Abstand	-0,056	0,053	[-0,146 ; 0,037]	0,299
Gestationsalter	-0,317	0,084	[-0,441 ; -0,188]	0,007
Lebenstag	-0,019	0,063	[-0,129 ; 0,085]	0,765
Geschlecht	-11,652	3,443	[-17,029 ; -6,152]	0,021

Fester Effekt der Fragestellung: inMM-Abstand; Zusätzliche feste Effekte: Gestationsalter, Lebenstag, Geschlecht (Referenzkategorie: männlich); Zufälliger Effekt: Patienten-ID

Das LMM zeigt keinen Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Abstand zur inMM-Applikation und der Glukosekonzentration. Der Intercept zeigt signifikante interindividuelle Unterschiede in der Glukosekonzentration und für die Faktoren Gestationsalter und das Geschlecht zeigt sich ein signifikanter negativer Zusammenhang zur Glukosekonzentration im CSF.

Tabelle 11 LMM Ergebnisse Laktatkonzentration

Effekt/Faktor	β -Koeffizient	Standardfehler (SE)	Konfidenzintervall [95%]	p-Wert
Intercept	6,307	1,002	[4,888 ; 10,356]	< 0,001
inMM-Abstand	0,030	0,024	[-0,011 ; 0,068]	0,280
Gestationsalter	-0,015	0,004	[-0,035 ; -0,007]	0,015
Lebenstag	-0,015	0,004	[-0,025 ; -0,007]	0,002
Geschlecht	-0,054	0,218	[-0,446 ; 0,321]	0,811

Fester Effekt der Fragestellung: inMM-Abstand; Zusätzliche feste Effekte: Gestationsalter, Lebenstag, Geschlecht (Referenzkategorie: männlich); Zufälliger Effekt: Patienten-ID

Für die Laktatkonzentration im CSF weist das LMM keinen Zusammenhang zum zeitlichen Abstand zu inMM-Applikation nach. Erneut kann das Modell jedoch die statistisch signifikanten interindividuellen Unterschiede beschreiben und zeigt einen negativen Zusammenhang zum Gestationsalter und dem postnatalem Alter.

4. Diskussion

4.1 Überblick der Ergebnisse

Die Analyse der klinischen Basisdaten zeigt ein Kollektiv von FG mit niedrigem durchschnittlichem Gestationsalter und Geburtsgewicht. Bei der Mehrzahl der Kinder lag ein posthämorrhagisch bedingter HC vor, dem in den meisten Fällen eine schwergradige IVH vorausging. Nach initialer temporärer Liquor-Drainage erfolgte bei einem Großteil der FG eine definitive Versorgung mittels VP-Shunt.

Der Vergleich der klinischen Daten der ELGAN- mit den LGAN-FG ergab signifikante Unterschiede in der Atemunterstützung und Beatmung in der Erstversorgung sowie den ersten drei Lebenstagen. Zudem differiert der Zeitpunkt der VP-Shunt-Implantation signifikant zwischen den Gruppen. Bezüglich der Ausgangswerte der ImLP nach Anlage der IVDD zeigten sich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

In der graphischen Darstellung der ImLP in Panel Plots sind interindividuell unterschiedliche Verläufe der jeweiligen ImLP zu erkennen. In der gruppierten Darstellung je nach ELGAN- oder LGAN-Zugehörigkeit lassen sich gewisse Tendenzen der Entwicklung der ImLP ableiten: In der ELGAN-Gruppe zeigen sich mit steigendem postnatalem Alter abnehmende Konzentrationen von Protein- und Laktatkonzentration sowie eine sinkende Leukozytenzahl, während die Glukosekonzentration tendenziell ansteigt. In der LGAN-Gruppe sind hingegen keine Trends für Protein- und Glukosekonzentration sowie Leukozytenzahl erkennbar, am ehesten ist eine größere Streuung der ImLP zu beobachten. Für die Laktatkonzentration zeigt sich jedoch auch eine abnehmende Tendenz in dieser Gruppe.

Im linearen gemischten Modell zeigt sich keine signifikante Assoziation zwischen dem zeitlichen Abstand der inMM-Applikation und den ImLP.

4.2 Klinische Charakteristika des Kollektivs

4.2.1. Klinische Charakteristika des Gesamtkollektivs

Im folgenden Abschnitt folgt eine detaillierte Diskussion der erhobenen klinischen Daten. Die eingeschlossene Population stellt sich als sehr spezielles Kollektiv dar. Mit einem durchschnittlichen Gestationsalter von 26 SSW ist die Gruppe von FG sehr unreif und repräsentiert einen Anteil von 0,6 % aller Lebendgeburten⁴. Auch die Betrachtung des Geburtsgewichts der Kinder zeigt, dass zwei Drittel der Kinder als ELBW mit einem Gewicht von unter 1000 g geboren wurden und somit einen Anteil von unter 1% der Lebendgeborenen in Deutschland⁴ repräsentieren. In der Geschlechterverteilung zeigt sich ein höherer Anteil von männlichen FG. Für männliche Föten zeigt sich in der Literatur ein höheres Risiko für Frühgeburtlichkeit im Vergleich zu weiblichen^{80,81}. Zudem haben männliche FG ein erhöhtes

Risiko für eine perinatale Morbidität wie bspw. eine IVH und ein erhöhtes Risiko einen schlechten Outcome zu entwickeln ^{82,83}.

Der Anteil an Zwillingen an der gesamten Population ist höher als der Einlinge. Zwar sind 54 % der Zwillingsgeburten Frühgeburten (vs. 9,6 % bei Einlingsgeburten), jedoch machen Zwillinge anteilig nur etwa 20 % alle Frühgeburten aus ⁸⁴. Der deutlich höhere Anteil in diesem FG-Kollektiv ist möglicherweise auf das fünffach höhere Risiko für Frühgeburts-assoziierte Komplikationen bei Zwillingen zurückzuführen ⁸⁴, die letztendlich zu einem Einschluss in diese Arbeit führten.

Die eingeschlossenen Kinder zeigen zu einem Großteil (74 %) schwergradige IVHs, häufig mit einer ein- oder beidseitigen Parenchyminfarzierung. Die Rate schwerer IVH in dem untersuchten Kollektiv ist deutlich erhöht im Vergleich zu vorliegenden epidemiologischen Daten. In einer umfangreichen Arbeit aus dem Oxford-Vermont-Netzwerk, eine internationale Kooperation von neonatalen Abteilungen, die circa 250.000 VLBW-FG aus 917 NICUs (Neonatal intensive care unit) im Zeitraum 2009 bis 2013 einschloss, zeigten etwa 5 % der FG eine schwergradige IVH ¹⁹. In weiteren Arbeiten werden Inzidenzen von 25-31 % für eine IVH und 11-27 % für schwergradige IVH-Blutungen beschrieben ^{36,38}. Die Kinder mit einer höhergradigen IVH haben ein höheres Risiko einen PHH zu entwickeln als FG mit leichtgradigen Blutungen ^{19,38,85,86}. Im Verlauf korreliert der Schweregrad der Blutung mit dem späteren (neurologischen) Outcome ^{87,88}.

In der vorliegenden Arbeit zeigten 100 % der Kinder im Verlauf eine Ventrikeldilatation, die in einen therapie- und somit drainagebedürftigen HC überging. Im Falle der nicht blutungs-assoziierten Ventrikeldilatation wurde von einer kongenitalen Ätiologie ausgegangen. Die Raten der progredienten Ventrikeldilatation bis zur Manifestation eines HC sind somit in diesem Kollektiv deutlich höher als in anderen Arbeiten in denen circa 25-30 % der Kinder einen HC entwickelten ^{38,39}. Bei 93 % der Kinder wurde ein intraventrikuläres Drainagesystem (IVDD) zur temporären Liquor-Drainage eingebracht. Ein Kind (7 %) konnte ausreichend durch rezidivierende Lumbalpunktionen in variierenden zeitlichen Abständen therapiert werden.

Die in dieser Dissertation beobachteten Raten (93 %) der temporären Liquor-Drainage über ein IVDD sind deutlich höher als in der Literatur beschrieben. Exemplarisch ist hierzu die Arbeit von Riva-Cambrin et al. von 2012 zu nennen, in der insgesamt 110 FG mit IVH in einer multizentrischen Studie betrachtet wurden. In dieser Studie erhielten 66 % der Kinder eine temporäre Liquor-Drainage durch ein IVDD zur Therapie des PHH ⁸⁹. Weitere Arbeiten zeigen ähnliche oder niedrige Raten der IVDD-Versorgung ^{90,91}.

Die erhöhten Raten der schweren IVH, der Entwicklung eines manifesten HC und der Versorgung mit einem IVDD sind auf das Einschlusskriterium des drainagebedürftigen HC zurückzuführen. In dieser Arbeit stellt sich im Verlauf bei drei Kindern (20 %) ein Arrest der

Ventrikeldilatation unter der temporären Liquor-Drainage ein und bei 80 % wurden VP-Shunts zur langfristigen Liquorableitung eingesetzt.

Im Vergleich zu den Raten der VP-Shunt-Implantation aus der Arbeit von Levy et al. (1997) sind die hier beobachteten Raten ähnlich⁴². In einer aktuelleren Arbeit von Christian et al. (2016) erhielten dagegen nur 38 % der Kinder mit einem HC/PHH einen VP-Shunt³⁸. Otluoğlu et al. (2024) konnten in einer monozentrischen Arbeit zeigen, dass Kinder mit höhergradigen intraventrikulären Blutungen signifikant häufiger die Indikation für eine permanente Liquor-Ableitung zeigen⁹². Die deutlich erhöhten Raten der VP-Shunt-Versorgung in dieser Dissertation können auf dieser Grundlage erklärt werden. Die Kinder, die nach einer IVH einen VP-Shunt implantiert bekommen, haben ein signifikant schlechteres Outcome der neurologischen Entwicklung mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Entwicklungsverzögerungen und motorischen und kognitiven Einschränkungen als Kinder mit IVH ohne Shunt-Bedarf^{36,48,93,94}.

Somit ist zu den klinischen Daten der Patientenpopulation dieser Arbeit zusammenzufassen, dass sich die Beobachtungen in den wissenschaftlichen Konsens einreihen, dass eine schwergradige IVH ein höheres Risiko für eine progrediente Ventrikeldilatation und Entwicklung eines HC/PHH bedeutet und höhere Raten einer temporären oder schließlich auch permanenten Liquorableitung aufweist. Jedoch ist bei diesen Beobachtungen ein möglicher Selektionsbias zu betonen, der durch das Einschlusskriterium des drainagebedürftigen HC bedingt ist. Außerdem ist festzuhalten, dass in dieser Arbeit ein seltenes und morbides Kollektiv an FG mit einem potenziell schlechteren Outcome⁴⁸ untersucht wird.

4.2.2. Klinische Charakteristika in Abhängigkeit vom Gestationsalter

In der bisherigen Literatur ist die Einteilung nach Geburtsgewicht (ELBW, VLBW, LBW) gebräuchlicher als die Einteilung nach dem Gestationsalter. Diese Arbeit fokussiert sich daher bewusst auf die Analyse in Abhängigkeit vom Gestationsalter. Nach dem aktuellen Wissenstand verhält sich die Morbidität und Mortalität invers zum Gestationsalter^{9,11,95,96}. Vor diesem Hintergrund wurden die bereits betrachteten klinischen Daten erneut unterteilt und zwischen den ELGAN (< 28.SSW) und den LGAN (≥ 28.SSW - < 32.SSW) verglichen.

Im Vergleich der beiden Gruppen zeigten sich vereinzelt Unterschiede. Neben dem signifikanten Unterschied des Gestationsalters, der die klare Trennung der beiden in Gruppen in der gewählten Unterteilung betont, ergeben sich bezüglich des Geburtsgewichts folglich deutliche Unterschiede. Unter den ELGAN werden alle Kinder als ELBW definiert, unter den LGAN sind es lediglich 17 %. Die LGAN-Gruppe weist ein signifikant höheres Geburtsgewicht auf, was auf die längere intrauterine Entwicklung bei höherem Gestationsalter zurückzuführen ist. Das Gestationsalter und das Geburtsgewicht sind ein Prädiktor für das Überleben der frühgeborenen Kinder, vor allem bei Kindern unter der 27. SSW⁹⁷.

In der postnatalen Anpassung, die durch den APGAR-Score beschrieben wird, zeigen sich im Mittel keine bis nur sehr geringe Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In der deskriptiven Statistik der Erstversorgung im Kreißsaal und in den ersten drei Lebenstagen zeigen sich jedoch Unterschiede. Die LGAN-FG wurden signifikanter häufiger in der Erstversorgung intubiert und mechanisch beatmet.

Generell gilt die Empfehlung der europäischen Konsensus-Leitlinie⁹⁸, dass die Versorgung von FG möglichst ohne Intubation und mechanische Ventilation durchgeführt werden soll. Alle Kinder mit dem Risiko der Entwicklung eines Atemnotsyndroms (ANS), speziell FG unter der 30. SSW, sollten initial mit CPAP unterstützt werden. Im Cochrane-Review von Ho et al. von 2020⁹⁹ war der Einsatz von CPAP mit einem verminderten Therapieversagen, welches definiert ist, als anhaltende Apnoen, Hypoxie oder Hyperkapnie, einem verminderten Einsatz mechanischer Ventilation und reduzierter Mortalität assoziiert. In den Empfehlungen der WHO zur Versorgung von FG aus 2023¹⁰⁰ wird die CPAP-Therapie für FG unter der 37. SSW empfohlen, wenn klinische Anzeichen eines ANS bestehen. Die Inzidenz des ANS nimmt mit abnehmenden Gestationsalter zu¹⁰¹. Übereinstimmend zeigte sich in einer schwedischen Register-Studie in der Studienpopulation von FG mit einem Gestationsalter zwischen der 22. und 31. SSW als Indikator für die sinkende ANS-Inzidenz eine Abnahme der Rate der mechanischen Ventilation mit zunehmenden Gestationsalter¹⁰². In dem untersuchten Kollektiv ist jedoch, gemessen an der durchgeführten Beatmung im Rahmen der Erstversorgung, in den beiden Gruppen diese Tendenz nicht zu bestätigen. Für Kinder unter der 32. SSW besteht die Empfehlung zur initialen CPAP-Therapie generell, unabhängig vom Vorliegen von ANS-Symptomen. In der europäischen Konsensusleitlinie zur Behandlung des Atemnotsyndroms von 2023 wird die Intubation als Maßnahme empfohlen, wenn die Kinder nicht auf die CPAP-Beatmung via Maske oder nasalen Prong ansprechen⁹⁸. Die europäische Leitlinie wird von den Autoren jedoch als begrenzt anwendbar für FG jünger als 24. SSW beschrieben, da für dieses Patientenkollektiv bisher nur unzureichende Daten vorliegen, was die Anwendbarkeit auf die vorliegende ELGAN-Gruppe teilweise einschränkt.

In den ersten drei Lebenstagen zeigt sich bezüglich des Managements der Kinder ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Nachdem in der ELGAN-Gruppe in der Erstversorgung alle Kinder unter CPAP ausreichend stabil waren, wurden innerhalb der ersten drei Lebenstage 66 % der Kinder intubiert und invasiv beatmet. Unter den LGAN waren hingegen bereits ein Großteil der Kinder seit der Kreißsaal-Erstversorgung invasiv beatmet und ein geringerer Anteil wurde im Verlauf intubiert und invasiv beatmet. In beiden Gruppen waren zum Ende der ersten drei Lebenstage zwei Drittel der Kinder invasiv beatmet. Die Unterschiede des Managements im Rahmen der Erstversorgung sind möglicherweise darin begründet, dass die invasive Beatmung ein Risikofaktor für die Entwicklung einer IVH²⁴⁻²⁶ ist und die IVH in einem Großteil der Fälle zu einem drainagepflichtigen HC geführt hat, der

wiederum das Kriterium für einen Studieneinschluss ist. Somit ist potenziell der höhere Anteil invasiver Beatmung im Rahmen der Erstversorgung bei den reiferen Kindern der LGAN-Gruppe zu erklären.

Im Einsatz kreislaufunterstützender Maßnahmen in der Erstversorgung zeigten sich nur geringe, nicht signifikante Unterschiede in den beiden Gruppen. In beiden Gruppen erhielten etwa die Hälfte der Kinder diese Maßnahmen.

Im Vergleich der Schweregrade-Ausprägung der aufgetretenen IVH zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Zu erwähnen ist jedoch, dass zwei von sechs (33 %) Kindern in der LGAN-Gruppe keine intraventrikuläre Blutung hatten. In diesen beiden Fällen wurde von einer kongenitalen Genese der Ventrikeldilatation und des resultierenden HC ausgegangen. Im Vergleich hatte der HC in der ELGAN Gruppe bei 100 % der Kinder eine posthämorrhagische Genese.

Der kongenitale HC hat niedrigere Inzidenzen als der PHH, was vor allem darauf zurückzuführen ist, dass FG ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer IVH haben. 15-25 % von FG unter der 32. SSW erleiden eine IVH mit dem Risiko einer darauffolgenden Ventrikeldilatation^{22,24}. In Anbetracht der Zahl der Lebendgeburten pro Jahr liegt die Zahl der PHH somit deutlich höher. Für den kongenitalen HC liegt die Inzidenz in Industrieländern bei 77-81/100.000 Geburten. Im Vergleich liegt die Inzidenz in Schwellen- und Entwicklungsändern mit 105-123/100.000 Geburten signifikant niedriger^{52,103}. Die unterschiedlichen Ätiologien des HC innerhalb des Kollektivs sind erneut auf das Einschlusskriterium des drainagepflichtigen HC zurückzuführen und dementsprechend nicht weiter zu interpretieren.

Hinsichtlich des therapeutischen Managements des HC zeigen sich nur geringfügige, nicht signifikante Unterschiede. In der LGAN-Gruppe wurde CSF ausschließlich durch eine temporäre Ventrikeldrainage über ein IVDD (Rickham-Reservoir oder eine EVD) therapeutisch entnommen, während in der ELGAN-Gruppe ein Kind (11 %) ausreichend durch Lumbalpunktionen ohne das Einbringen einer Ventrikeldrainage therapiert werden konnte. Im Verlauf und der definitiven Therapie des HC zeigen sich nicht signifikante Unterschiede. In der ELGAN-Gruppe kam es bei 33 % der Kinder unter der temporären Ventrikeldrainage durch ein IVDD zu einem Arrest der Ventrikeldilatation ohne anschließende Implantation eines VP-Shunts. In der LGAN-Gruppe zeigten 100 % der Kinder eine anhaltend progrediente Ventrikeldilatation und wurden neurochirurgisch mit einem VP-Shunt versorgt.

In einer Kohorte von FG mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g berichteten Murphy et al. (2002), dass bei 40 % der Kinder unter temporärer Liquor-Drainage mittels serieller Lumbalpunktionen sowie dem Einsatz von CSF-sekretionshemmenden Carboanhydrasehemmern, wie Acetazolamid, ein Arrest der Ventrikeldilatation erreicht und keine VP-Shunt-Implantation notwendig wurde. Ähnlich wie in dem untersuchten Kollektiv

wiesen 80 % dieser Kinder eine schwere IVH auf³⁹. Die beschriebene temporäre Gabe von Carboanhydrasehemmern ist laut der aktuellen Versorgungsleitlinie (2014) jedoch nicht mehr empfohlen¹⁰⁴ und ein Vergleich zu dieser Population ist durch die unterschiedliche Versorgung nur eingeschränkt möglich.

In einem Review von Badhiwala et al. (2015) zu den Verläufen der temporären Drainage via IVDD, bei Kindern mit einem heterogenen Spektrum an IVH-Schweregraden, wurden Raten von 14-32 % für einen Arrest des HC unter der temporären Liquor-Drainage ohne Implantation eines VP-Shunt berichtet¹⁰⁵.

Wellons et. al. (2009) verglichen in ihrer Arbeit die Inzidenz der VP-Shunt Implantation unter VLBW-FG mit schweren IVH in Abhängigkeit der Maßnahme zur temporären Liquor-Drainage. Sie konnten beobachten, dass 31 % der Kinder mit einer IVDD einen Arrest ohne nachfolgende VP-Shunt-Implantation zeigten¹⁰⁶. Im Vergleich zu den zitierten Arbeiten ist in der ELGAN-Gruppe die Rate des HC-Arrests bzw. die Shunt-Implantationsrate ähnlich. In der LGAN-Gruppe weicht die Inzidenz der VP-Shunt-Implantation jedoch deutlich, aber nicht signifikant, ab.

Der Schweregrad der IVH wird als die wichtigste Determinante für die Entwicklung eines PHH beschrieben^{19,92}, außerdem führen ein höheres Gestationsalter und ein späterer Zeitpunkt des Auftretens der IVH zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer letztendlichen VP-Shunt-Implantation⁴⁵. In den beiden Gruppen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Ausprägung der IVH, ebenso wenig wie im Zeitpunkt des IVH-Zeitpunkts. Hinsichtlich des Gestationsalters bestätigt sich jedoch die Beobachtung in dem Kollektiv, dass ein höheres Gestationsalter mit einer höheren Rate an VPS-Implantationen einhergeht⁴⁵. Die signifikanten Unterschiede im Lebensalter zum Zeitpunkt der VPS-Implantation sind darauf zurückzuführen, dass das niedrigere Gestationsalter in der ELGAN Gruppe auch mit einem geringeren Geburtsgewicht assoziiert ist und diese Kinder länger brauchten, um auf das Gewicht von 2.000 g zu kommen, das in der neonatologischen Abteilung der UK Köln eine Voraussetzung zur VP-Shunt-Implantation ist.

Ein späterer Shuntimplantationszeitpunkt und ein höheres Alter bei Shuntimplantation zeigt in mehreren Studien einen positiven Einfluss auf Revisions-, und Reinfektionsrate^{107,108}. Wie bereits erwähnt zeigen Kinder, die nach einer IVH einen VP-Shunt implantiert bekommen, ein signifikant schlechteres Outcome der neurologischen Entwicklung mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Entwicklungsverzögerungen und späteren motorischen und kognitiven Einschränkungen als Kinder ohne VP-Shunt-Implantation^{48,93}.

4.3 Labormedizinische Liquor-Parameter

4.3.1. Aktueller Stand der Forschung

Im folgenden Teil wird auf die erhobenen Werte der labormedizinischen Liquor-Parameter (ImLP) aus den insgesamt 449 Proben, die im Rahmen der Arbeit gesammelt wurden, eingegangen.

Von diversen Autor:innen wurde in Übersichtsarbeiten^{109,110} und multi-¹¹¹ sowie monozentrischen¹¹² Studien bereits der Stellenwert der ImLP in der Meningitis-Diagnostik als Forschungsthema bearbeitet. Weitere Studien untersuchten die biochemische Zusammensetzung, microRNA, GDNF (Glial Cell Derived Neurotrophic Factor) oder Hämoglobin und Ferritin im Liquor und erfassten dabei begleitend die ImLP¹¹³⁻¹¹⁶. Innerhalb der Meningitis- und ZNS-Infektions-Diagnostik wurden Studien mit dem Ziel der Definition von Referenzbereiche aufgestellt, die zur Einschätzung einer möglichen Infektion dienen sollten^{110,117}.

In Standardwerken zur klinischen Arbeit, wie beispielsweise die 23. Edition des Harriet Lane Handbook des John Hopkins Hospital (2023) werden für die ImLP von FG Cut-off-Werte zur Beurteilung des CSF-Status mit Leukozytenzahl ≤ 25 / μ l, Glukosekonzentration ≥ 24 mg/dl und Proteinkonzentration $\leq 1,70$ g /L angegeben¹¹⁸. Übereinstimmend kommen diverse Studien zu dem Schluss, dass die ImLP, aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität, allein kein zuverlässiges Instrument zur Diagnostik von CSF-Infektionen darstellen^{110,111,117,119-121}. Die Ergebnisse und daraus abgeleiteten Referenzbereiche für die ImLP dieser Studien sind heterogen, sodass die in dieser Arbeit erhobenen Werte teils außerhalb, teils innerhalb der definierten Referenzbereiche liegen.

Andere Arbeiten präsentieren die erhobenen ImLP hingegen rein deskriptiv, in Form von Mittelwerten und deren Standardabweichung sowie Medianen^{112,113,122}. Im Vergleich der deskriptiven Daten der jeweiligen Arbeiten mit dieser Dissertation zeigt sich erneut ein heterogenes Bild. Es werden höhere Durchschnittswerte und Mediane aber auch niedrigere Werte der einzelnen ImLP berichtet. Im Vergleich der zitierten Arbeiten, mit den in dieser Dissertation erhobenen ImLP, sind jedoch Einschränkungen zu machen. Ein Großteil der einbezogenen Arbeiten basiert auf Liquorproben, die aus Lumbalpunktionen gewonnen wurden^{111-113,115,117,122}. Der lumbal-drainierte CSF weist vor allem in der Proteinkonzentration und der Leukozytenzahl Unterschiede zum ventrikulären CSF auf^{78,79,123}.

Ein weiterer Unterschied besteht in der Form der Datenerhebung. In der vorliegenden Dissertation wurden Mittelwerte, Mediane und IQR aus longitudinal erhobenen ImLP bestimmt. Die longitudinale Erhebung erstreckte sich über mehrere Wochen bis Monate. Die ImLP unterliegen jedoch zeitlichen Veränderungen^{117,120}, die die deskriptive Statistik der ImLP maßgeblich beeinflussen. Dieser Aspekt ist bei den erhobenen ImLP, der zum Vergleich

herangezogenen Arbeiten, die als Querschnittstudien nur zu einem definierten Zeitpunkt erfassen, zu berücksichtigen.

Zudem wurden in mehreren Arbeiten generell Kinder mit einer IVH¹²⁰ oder spezifisch Liquorproben, die Erythrozytenzahlen über 500-1.000/ μ l aufwiesen¹¹⁷, ausgeschlossen. Der Vergleich mit dem Kollektiv, welches zu einem Großteil eine IVH aufweist und kein Ausschlusskriterium bezüglich der CSF-Erythrozytenzahl aufweist, ist somit begrenzt. In dem untersuchten Kollektiv sind bei einem Großteil der Kinder durch die IVH Blutbestandteile in den CSF gelangt, die einen Einfluss auf die ImLP haben¹¹².

In der aktuellen Literatur findet sich lediglich eine Arbeit, die die zuvor genannten Einschränkungen nicht aufweist und somit weitestgehend für einen Vergleich der Daten mit dieser Dissertation geeignet ist. Die Fall-Kontroll-Studie von Bajaj et al. (2012)¹¹⁹ untersuchte longitudinale Veränderungen der ImLP bei FG anhand serieller Liquorproben, die über ein intraventrikuläres Drainage-System (IVDD) entnommen wurden und verglich die ImLP zwischen mikrobiologisch kulturpositiven und -negativen Proben. Die Liquorproben wurden in Abständen von fünf bis acht Tagen aus einem IVDD gewonnen – maximal sieben aufeinanderfolgende Proben pro Kind. Insgesamt wurden 52 Kinder mit einem medianen Gestationsalter von 26 SSW (Spannweite: 23. - 33. SSW) in die Studie eingeschlossen. 88 % der Kinder wiesen eine schwere IVH auf. Insgesamt wurden 266 kulturnegative Liquorproben gesammelt, die aufgrund der zuvor beschriebenen Entnahme-Bedingungen für einen Vergleich mit den vorliegenden Liquordaten geeignet sind. Im Vergleich der Arbeit von Bajaj et al. zu den ImLP dieser Dissertation zeigen die Daten der zitierten Arbeit höhere Leukozytenzahlen und Proteinkonzentrationen sowie niedrigere Glukosekonzentrationen. Ein möglicher Faktor, der einem Unterschied der ImLP zugrunde liegen kann, ist das Gestationsalter, da die ImLP sich mit zunehmendem Gestationsalter verändern, worauf zu einem späteren Zeitpunkt noch eingegangen wird. Das Kollektiv von Bajaj et al. war in Bezug auf das Gestationsalter vergleichbar unreif, wie die in dieser Arbeit untersuchten Kinder. Weitere Faktoren, die einen Unterschied bedingen können, sind das postnatale Alter bei IVDD-Implantation, der zeitliche Abstand zwischen Implantation und Drainage, die longitudinale Datenerfassung und die Auswirkung vorangegangener Liquor-Drainagen.

Der Zeitpunkt der Implantation des IVDD war mit einem Median von 19 LT in beiden Arbeiten vergleichbar. Hinsichtlich des Beginnes der Liquor-Drainage zeigt sich jedoch, dass in der Arbeit von Bajaj et al. die ersten Proben bereits am Tag der IVDD-Implantation und danach in regelmäßigen Abständen von fünf bis acht Tagen entnommen wurden. In dieser Dissertation wurde jedoch erst nach durchschnittlich 23 Tagen nach der IVDD-Anlage mit der Liquorsammlung im Rahmen der Studie begonnen, also bei höherem postnatalen Alter der Kinder. Die geringe Leukozytenanzahl und der Proteinkonzentrationen können somit auf die Abnahme der beiden ImLP mit zunehmendem postnatalem Alter zurückzuführen sein^{117,120,124}.

Daher ist eine Auswirkung vorangegangener wiederholter Liquor-Drainagen nicht auszuschließen. Analog ist somit möglicherweise die höheren Glukosekonzentrationen in den hier untersuchten Daten auf die Zunahme des ImLP mit steigendem postnatalen Alter zurückzuführen, der bisher aber nur für reife NG und nicht für FG beschrieben wurde ^{125,126}

Auch das Auftreten schwerer IVHs (Bajaj: 88 %, Dissertation: 73 %) könnte, durch die Menge der eingetretenen Blutbestandteile, ein Faktor bezüglich möglicher Unterschiede im Vergleich der erhobenen ImLP gewesen sein ¹¹². Bajaj et al. kommen zu dem Schluss, dass in den aufeinanderfolgenden Liquor-Drainagen eine signifikante Abnahme der Proteinkonzentration im Vergleich zwischen der ersten und den nachfolgenden Proben zu beobachten ist und darauffolgend keine Veränderungen der ImLP Erythrozytenzahl und Glukosekonzentration über die Zeit auftreten. Auf diese longitudinalen Beobachtungen wird im späteren Kapitel 4.3.3 genauer eingegangen.

In diesem Kontext ist zusammenzufassen, dass zu den ImLP zu dieser speziellen Population von FG mit drainagepflichtigem HC und einliegendem Drainagereservoir (IVDD) zum aktuellen Zeitpunkt die Literatur sehr begrenzt ist. Die vorliegende Arbeit leistet daher einen Beitrag zur Erweiterung des derzeitigen Kenntnisstands in diesem speziellen Themengebiet.

Es ist außerdem auf die zwei Kinder im Gesamtkollektiv einzugehen, die keine blutungsassoziierten HC sondern eine kongenitale Genese des HC zeigen. Für FG mit angeborenem HC mit einliegendem IVDD zur Liquor-Drainage liegen keine konkreten Wertebereiche oder Durchschnittswerte der ImLP in der gegenwärtigen Literatur vor. In einem Großteil der bisher betrachteten Arbeiten sind kongenitale Fehlbildungen ein Ausschlusskriterium gewesen, wobei diese häufig nicht genauer spezifiziert wurden und zu diskutieren ist, ob der kongenitale HC unter dieses Ausschlusskriterium gefallen ist. Der Anteil der Proben an der Gesamtzahl an Liquorproben, die von Kindern mit kongenitalem HC mit in die Analyse eingegangen sind, liegt jedoch nur bei 1,8 % und aufgrund der geringen Anzahl sind keine Referenzbereiche oder belastbare statistische Kennzahlen zu ermitteln.

4.3.2. Vergleich der Ausgangswerte in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Das folgende Kapitel diskutiert den Zusammenhang zwischen den ImLP und dem Gestationsalter. Ein statistischer Vergleich aller gesammelten Proben zwischen den ELGAN- und LGAN-FG wurde, aufgrund der unbalancierten Daten mit einem erheblichen Unterschied in der Probenanzahl zwischen den beiden Gruppen, nach Rücksprache mit den statistischen Kolleg:innen des IMSB (Institut für medizinische Statistik und Bioinformatik) als nicht zielführend erachtet. Da die ungleiche Verteilung sowie die unterschiedliche Gewichtung einzelner Patient:innen eine verzerrende Wirkung auf die statistische Analyse ausüben und

die Aussagekraft eines Gruppenvergleichs erheblich einschränken können. Stattdessen wurden die Ausgangswerte der ImLP nach Implantation des IVDD analysiert.

Die Boxplots der Ausgangswerte der ImLP zeigen visuelle Unterschiede zwischen den ELGAN- und LGAN-FG zum Zeitpunkt der ersten Liquorentnahme nach IVDD-Implantation. In der statistischen Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test für die Leukozytenzahl, Protein-, Glukose- und Laktatkonzentration sowie Fishers exakten Test für die Erythrozytenzahl konnte kein signifikanter Unterschied (p -Wert $< 0,05$) festgestellt werden. Auf Basis der zugrundeliegenden Daten lässt sich anhand der Ausgangswerte der ImLP nach Anlage des IVDD keine Assoziation zum Gestationsalter nachweisen.

In der wissenschaftlichen Diskussion finden sich teils widersprüchliche Ergebnisse zur Assoziation der Zusammensetzung des CSF und dem Gestationsalter. Einige Autor:innen berichten signifikante Unterschiede in der Proteinkonzentration im CSF in Abhängigkeit vom Gestationsalter ^{110,117,126,127}. Als möglicher Erklärungsansatz für diesen Unterschied wird die Entwicklung und die damit einhergehenden Veränderungen der Blut-Liquor-Schranke ¹²⁷ sowie die erhöhte Konzentration an Wachstumsfaktoren und anderen Proteinen im CSF bei geringerem Gestationsalter genannt ¹²⁸. Hinsichtlich der Leukozytenzahl und der Glukosekonzentration werden hingegen keine Assoziation zum Gestationsalter beschrieben. Andere Arbeiten sehen generell keine Assoziation der ImLP zum Gestationsalter ¹²⁰⁻¹²². Die Laktatkonzentration wurde in den einbezogenen Studien nicht untersucht.

Wie bereits in vorherigen Kapiteln dargelegt, ist der Vergleich mit anderen Arbeiten zu ImLP nur eingeschränkt möglich: Viele der genannten Studien schließen FG mit einer IVH oder Proben mit erhöhten Erythrozytenzahlen aus ^{120,126}, da intraventrikuläre Blutungen die Physiologie und Zusammensetzung des Liquors, insbesondere der Proteinkonzentration, beeinflussen kann ^{129,130}. Außerdem wurden in mehreren Studien Kinder mit kongenitalem HC ausgeschlossen ^{109,116}, während in dieser Arbeit der kongenitale HC kein Ausschlusskriterium darstellt. Als weiterer Einflussfaktor auf die Ausgangswerte der ImLP wird die Häufigkeit und das Drainage-Volumen der Lumbalpunktionen vor der IVDD-Anlage vermutet, hierzu liegen in dieser Dissertation jedoch keine Daten vor. Auch eine potenzielle Infektion des Liquors wurde nicht durch eine mikrobiologische Kulturdiagnostik ausgeschlossen, wie es in zahlreichen verglichenen Arbeiten der Fall war.

Weitergehend ist in der kritischen Betrachtung das postnatale Alter als Einflussfaktor zu beachten. Mit zunehmenden postnatalen Alter kommt es zur Veränderungen der ImLP ¹²⁰, wie im nächsten Kapitel anhand der zeitlichen Verläufe weiter dargelegt wird. Da der zeitliche Abstand zwischen IVDD-Implantation und der Erhebung der Ausgangswerte der ImLP jedoch im Mittel zwischen den beiden Gruppen ähnlich ist, ist nicht von einer Verzerrung und einer möglichen Aufhebung der Unterschiede auszugehen. Zusammenfassend reiht sich diese

Dissertation in die bestehende Literatur ein, die keine Zusammenhang zwischen den ImLP und dem Gestationsalter feststellen konnte.

4.3.3. Longitudinale Entwicklung im Gesamtkollektiv

Die Beschreibung des longitudinalen Verlaufs der ImLP hat vor allem explorativen Charakter, da das Patientenkollektiv, aufgrund seiner geringen Größe, nicht zur Definition von Referenzwerten für dieses spezifische pädiatrischen Population herangezogen werden kann. Dennoch ermöglicht die hohe Anzahl an Messzeitpunkten eine aussagekräftige Darstellung individueller Verläufe über den Zeitraum der Liquor-Drainage hinweg. Der zeitliche Verlauf zeigt deutliche interindividuell variierende Entwicklungen der jeweiligen ImLP.

In der Literatur zur longitudinalen Entwicklung der ImLP bei FG ist erneut die Arbeit von Bajaj et al.¹¹⁹ hervorzuheben. In dieser Arbeit wurde CSF bei FG mit IVDD in wiederholten Drainagen in Abständen von fünf bis acht Tagen gesammelt und die Entwicklung der einzelnen ImLP untersucht. Die Studie zeigt, dass der Anteil der neutrophilen Granulozyten und die Proteinkonzentration mit steigendem postnatalem Alter abnimmt. Dagegen zeigen die Erythrozytenzahl, die Glukosekonzentration und der Anteil an Lymphozyten und Eosinophilen keine Veränderungen über die Zeit.

In weiteren Arbeiten zur longitudinalen Entwicklung der ImLP bei FG wurden bei serieller Drainage lediglich eine Probe mit in die Analyse eingeschlossen und der drainierte CSF per Lumbalpunktion gewonnen. Durch die Beschränkung der Probenanzahl pro Patient ist in diesen Arbeiten nur ein interindividueller, jedoch kein intraindividueller longitudinaler Verlauf abzubilden.

Unter den genannten Einschränkungen beobachteten Srinivasan et al.¹¹⁷ (2007) in einem Kollektiv von reifen NG und FG, dass die Leukozytenzahl und Glukosekonzentration über die ersten 30 LT konstant bleibt und die Proteinkonzentration im CSF abnimmt. FG zeigen, im Vergleich zu reifgeborenen Kindern, eine geringere Abnahme der Proteinkonzentration, was die Autor:innen auf die unreife Blutliquor-Schranke^{131,132} und die höhere Konzentration an Wachstumsfaktoren und anderen Proteinen im CSF von FG zurückführen¹²⁸.

Ein weiterer Einblick in die longitudinale Entwicklung bietet die Arbeit von Mhanna et al.¹²⁰ (2008). In dieser wurden die ImLP bei VLBW-FG untersucht, die einer Lumbalpunktion bei Verdacht eine Sepsis unterzogen wurden. Es wurden eine Abnahme der Proteinkonzentration und der Leukozytenzahl im Liquor mit zunehmendem postnatalen Alter festgestellt. In den beiden zuvor genannten Arbeiten wurden jedoch Kinder mit einer IVH oder Erythrozytenzahlen > 500 / μ l ausgeschlossen.

Die in der vorliegenden Arbeit beobachteten Kurvenverläufe schließen sich somit in Teilen den Beobachtungen der bisher zu diesem Sachverhalt durchgeführten Arbeiten^{117,119,120} an, zeigen

jedoch auch variable Verläufe der ImLP, die konträr zu den zitierten Entwicklungen der ImLP stehen, wie beispielsweise ein Anstieg der Protein- und Glukosekonzentration mit zunehmendem postnatalen Alter.

Aufgrund der kleinen Population in dieser Studie sind aus den longitudinalen Verläufen der Parameter keine Schlüsse auf eine Gesamtpopulation zu ziehen, sondern eher auf die individuellen Verläufe zu verweisen. Generell kann diese Arbeit als Beitrag zu der bisherigen wissenschaftlichen Literatur zum longitudinalen Verlauf der jeweiligen ImLP mit steigendem postnatalen Alter bei FG mit HC und IVDD gesehen werden.

4.3.4. Longitudinale Entwicklung in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Auch der longitudinale Verlauf der ImLP wurde getrennt nach Gestationsalter für ELGAN- und LGAN-Kinder betrachtet. Im Gegensatz zu den individuellen Verläufen lassen sich in der gruppierten Darstellung Gestationsalter-abhängige Tendenzen mit steigendem postnatalen Alter erkennen.

In der ELGAN-Gruppe zeigt sich, abgesehen von einem einzelnen Kind, eine Abnahme der Proteinkonzentration. Die Leukozytenzahl zeigt initial eine breite Streuung und sinkt im zeitlichen Verlauf, ähnlich wie die Abnahme der Laktatkonzentration mit zunehmendem postnatalen Alter. Die Glukosekonzentration zeigt dagegen, abgesehen von einem Kind mit anfangs hohen und dann abfallenden Konzentrationen, stabile Konzentrations-Level in dieser Gruppe. In der LGAN-Gruppe zeigen sich insgesamt konstantere Verläufe. Die Proteinkonzentration bleibt im Wesentlichen konstant, abgesehen von einem Kind mit deutlichem Konzentrationsanstieg über die Zeit. Die Leukozytenzahl und Glukosekonzentration unterliegen moderaten interindividuellen Schwankungen, bleiben aber im Wesentlichen ebenfalls konstant. Die Laktatkonzentration in dieser Gruppe sinkt bei einem Kind deutlich, während sie beim Rest einen stabilen Verlauf zeigt. Im Gegensatz zu den LGAN zeigt sich also bei den ELGAN eine Dynamik, die der in der Literatur beschriebenen Abnahme der Proteinkonzentration und Leukozytenanzahl entspricht, jedoch auch im Widerspruch zu den Ergebnissen vorheriger Arbeiten steht ^{117,119,120,128}. Im Gegensatz dazu bleiben die ImLP in der LGAN-Gruppe mit zunehmendem postnatalen Alter weitestgehend stabil.

Die in der Interpretation der longitudinalen Verläufe beobachteten Unterschiede können auf die Entwicklung mit steigenden Gestationsalter und den damit einhergehenden Veränderungen der Blut-Liquor-Schranke ^{127,132} sowie der sinkenden Konzentration an Wachstumsfaktoren und anderen Proteinen im Liquor bei steigendem Gestationsalter zurückzuführen sein ¹²⁸. Die Abweichungen der Entwicklungstendenz einzelner Kinder von den Gesamt-Tendenzen sind am ehesten auf Infektionen des Liquors bei einzelnen Kindern zurückzuführen, zu denen aber die entsprechenden Daten der mikrobiologischen Kulturdiagnostik nicht vorliegen. Weitere Arbeiten sind notwendig, um die longitudinalen

Verläufe der ImLP und deren Assoziation zum Gestationsalter präziser beschreiben zu können.

4.4 Primäre Fragestellung: Assoziation des zeitlichen Abstands der inMM-Gabe zu den labormedizinischen Liquor-Parametern

4.4.1. Reflexion des Studiendesigns und der klinischen Umsetzung

Bevor die Diskussion der primären Fragestellung kommt, wird eine zusammenfassende kritische Reflexion der gewählten Methodik vorangestellt. Um die Hypothese zu prüfen, dass der zeitliche Abstand zwischen der Applikation der inMM und der anschließenden Liquor-Drainage eine Assoziation zu Veränderungen des Liquors, speziell der ImLP, aufweist, wurde ein intraindividuelles Cross-Over-Design mit täglich alternierenden zeitlichen Abständen der inMM-Applikation zu Liquor-Drainage ausgewählt. Dieses Design wird auch als „Within-Subjects-Design“ oder „Repeated Measures Design“ bezeichnet. Das Studiendesign bietet den Vorteil, dass es die Variabilität zwischen den Kindern eliminiert, indem jedes Individuum als die eigene Kontrolle herangezogen wird. So werden die Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe reduziert, die Genauigkeit der Ergebnisse verbessert und die statistische Power erhöht werden.

Das intraindividuelle Cross-Over-Design ist gut geeignet für die Analyse von kleinen Effekten in longitudinalen Studien. Aufgrund des täglich alternierenden Zeitintervalls, besteht jedoch zusätzlich das Risiko von Übertragungseffekten (Carry-over-Effect), was im vorliegenden Setting bedeuten würde, dass inMM-Gaben aus den vorangegangenen Tagen in Zusammenhang mit der Entwicklung der tagesaktuellen ImLP gebracht werden könnten.

In der Umsetzung des Studiendesigns im klinischen Alltag der neonatologischen Stationen zeigten sich Probleme und Schwierigkeiten. Zahlreiche Personengruppen wie die pädiatrischen Pflegekräfte, die zuständigen Ärzt:innen sowie die Eltern waren in der Umsetzung des beschriebenen Studiendesigns involviert. Die hohe Anzahl der Beteiligten in der Umsetzung des Studiendesigns mit den Gaben der inMM, deren Planung und die zeitliche Koordination zur anschließenden Liquor-Drainage sowie der damit verbundenen Sammlung und Asservierung der Liquorproben, bedeutete einen erhöhten Organisationsaufwand und eine vielfältige Quelle für potenzielle Bias. Aufgrund dieses hohen Organisationsaufwandes und den diversen beteiligten Personengruppen konnte die regelmäßige inMM-Gabe und die tagesalternierenden Zeitabstände der inMM-Gabe vor der Liquor-Drainage nicht vollständig entsprechend der Vorgaben des Studienprotokolls eingehalten werden. Dadurch kann sich ein verzerrender Einfluss auf die Analyse einer möglichen Assoziation zwischen dem zeitlichen Abstand und den ImLP eingestellt haben. Um diese vielfältigen Einflussfaktoren zu minimieren,

ist in der Planung zukünftiger Studien zu dieser Fragestellung, eine Umsetzung der Studie durch eine verantwortliche Person zu empfehlen, die alle Aufgaben im Ablauf der Studie, speziell in der Koordination der inMM-Applikation und der Probensammlung, gebündelt übernimmt.

Hinsichtlich der applizierten inMM zeigt sich in der klinischen Umsetzung ebenfalls eine weitere Variabilität. Die inMM wurde entweder frisch nach dem Abpumpen oder nach Abpumpen am Vortag und zwischenzeitlicher gekühlter Lagerung intranasal verabreicht. Die Zeitspanne zwischen Abpumpen und Applikation sowie die Lagerungsbedingungen können die Zusammensetzung der MM insbesondere die Inhaltsstoffe und die Anzahl vitaler Zellen maßgeblich beeinflussen¹³³. Diese Faktoren sind in der Untersuchung der Assoziation zwischen zeitlichem Abstand zur inMM-Gabe und den ImLP zu beachten.

Eine ideale Umsetzung des Studienprotokolls würde eine zeitnahe Applikation frisch abgepumpter MM erfordern. Selbst unter optimalen Bedingungen würden in diesem Fall weiterhin maternale Einflussfaktoren auf die MM bestehen¹³⁴. Gemäß dem Studienprotokoll wurde den FG jeweils ein Tropfen MM je Nasenloch in einem Applikations-Durchgang verabreicht. Die Menge an potenziell aktiven Bestandteilen der MM^{72,135} die dabei verabreicht wird, ist jedoch nicht genau quantifizierbar. Ob eine ausreichende intranasale Exposition erreicht wird, bleibt unklar und sollte in zukünftigen Studien näher untersucht werden.

4.4.2. Lineares gemischtes Modell zur Assoziation des zeitlichen Abstands der inMM-Gabe und den labormedizinischen Liquor-Parametern

Zur Fragestellung, ob eine Assoziation zwischen dem zeitlichen Abstand der inMM-Gabe zur Liquor-Drainage und den labormedizinischen Liquor-Parametern (ImLP) besteht, wurde für die einzelnen ImLP ein lineares gemischtes Modell aufgestellt.

Das lineare gemischte Modell wurde für diese Fragestellung gewählt, da dieses Modell korrelierte Daten innerhalb von Subjekten (Patient:innen) erlaubt. Dies ist in dieser Arbeit durch wiederholte Messungen bei den jeweiligen Kindern gegeben. Zum Vergleich kann bspw. eine lineare Regression die individuellen Abhängigkeiten der wiederholten Messung der ImLP für ein einzelnes Kind nicht berücksichtigen. Das lineare gemischte Modell bietet mehr Flexibilität und ist im Gegensatz zu bspw. einer ANOVA-Varianzanalyse in der Lage mehrere Faktoren zu berücksichtigen. Es ist somit in der Lage die Variabilität zwischen den jeweiligen Kindern einzubeziehen. Zudem toleriert es variierende Messzeitpunkte und zeigt eine größere Akzeptanz von fehlenden Daten als eine ANOVA. Ein weiterer Vorteil gegenüber einem klassischen linearen Modell ist, dass es mit den unbalancierten Daten dieser Arbeit

(Unterschiedliche Probenanzahl pro Kind) besser umgehen kann und genauere Schätzungen der Parameter liefert.

In den angewandten Modellen wird der zeitliche Abstand zur inMM-Gabe als fester Faktor (fixed effect) definiert, während Gestationsalter, Lebensstag (bei Probenentnahme) und Geschlecht weitere feste Faktoren festgelegt wurden, die es zu quantifizieren gilt. Der feste Faktor des zeitlichen Abstands bildet dabei die zentrale Variable der primären Fragestellung ab, während die weiteren Faktoren auf eine mögliche Assoziation zu den ImLP überprüft werden. Der zufällige Faktor (random effect) Patienten-ID dient der Berücksichtigung individueller Unterschiede und einer verbesserten Modellanpassung zur Reduktion der individuellen Variabilität.

Es werden im Folgenden die Ergebnisse der Modellberechnungen für die jeweiligen ImLP dargestellt und interpretiert. Auf die primäre Fragestellung der Assoziation des zeitlichen Abstand der inMM zu den ImLP wird anschließend eingegangen.

In den Modellen für die ImLP Proteinkonzentration und Leukozytenzahl zeigt der Intercept sowie die festen Faktoren keine signifikanten Ergebnisse. Ein Zusammenhang zwischen den beiden ImLP und Änderungen des zeitlichen Intervalls der inMM-Gabe sowie den weiteren festen Faktoren ist somit nicht anzunehmen. Die Schätzung des festen Faktors inMM-Abstand weist jedoch darauf hin, dass ein positiver Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Abstand zur inMM-Gabe und der Leukozytenzahl bestehen könnte. Durch die fehlende Signifikanz ist diese Annahme mit der gebotenen Zurückhaltung zu bewerten.

Für die Leukozytenzahl zeigt der feste Faktor Lebensstag im Schätzer einen negativen Zusammenhang. Eine Beobachtung, die den bereits beschriebenen Arbeiten von Mhanna et al.¹¹⁹, Srinivasan et al.¹¹⁶ und Bajaj et al.¹¹⁸, die eine Abnahme der Leukozytenzahl mit steigendem postnatalen Alter zeigen, folgt, auch wenn das Ergebnis des Modells nicht signifikant ist. Eine Abnahme der Proteinkonzentration im Verlauf, die von den genannten Autoren beschrieben wurde, zeigte sich in den LMM-Ergebnissen nicht. Eine Abnahme der Proteinkonzentration mit steigendem postnatalen Alter könnte als Abnahme der Neuroinflammation, vermittelt unter anderem durch Zytokine die im CSF von FG mit PHH vermehrt vorliegen⁴⁵, interpretiert werden oder auf Veränderungen der Blut-Liquor-Schranke zurückgeführt werden^{117,122}.

Der feste Faktor des Gestationsalters zeigt in den LMM-Ergebnissen einen negativen Zusammenhang der nicht signifikant ist. Dies entspricht dem aktuellen Kenntnissstand, dass das Gestationsalter keine signifikante Assoziation zu den beiden ImLP hat^{117,119,120}. Die Abhängigkeit der ImLP vom jeweiligen Geschlecht, die im LMM keinen signifikanten Zusammenhang zeigt, wurde in der gegenwärtigen Literatur bisher nicht bearbeitet.

Im linearen gemischten Modell für den ImLP Erythrozytenzahl ist der Intercept (Achsenabschnitt) signifikant, was bedeutet, dass die Erythrozytenzahl im CSF interindividuelle Unterschiede zwischen den FG des Kollektivs aufweist. Die Bedeutung interindividueller Unterschiede bei der Modellierung dieser Daten und den damit einhergehenden Vorteil der Berücksichtigung durch das lineare gemischte Modell wird somit unterstrichen. Die interindividuellen Unterschiede könnten auf die unterschiedlichen Schweregrade der IVH bei den FG, dem individuell variierenden zeitlichen Abstand zum Auftreten der Blutung, den Unterschieden im Umfang der bereits erfolgten Liquor-Drainage und der damit assoziierten Menge an drainierten Blutbestandteilen ¹¹⁶ sowie auf individuelle Einflussfaktoren zurückzuführen sein.

Der feste Faktor des Lebensstages ist signifikant. Die Erythrozytenzahl im CSF sinkt somit mit zunehmendem postnatalen Alter. Diese Beobachtung deckt sich mit dem aktuellen Wissensstand, wonach die, durch die IVH in die Liquorräume gelangte, Blutbestandteile über die Zeit abgebaut und resorbiert werden ^{19,116}.

Die festen Faktoren Gestationsalter und Geschlecht sind in diesem Modell nicht signifikant. In der gegenwärtigen Literatur sind diese Zusammenhänge bisher nicht näher untersucht worden. Generell ist aber anzumerken, dass nur in einem geringen Teil der Arbeiten, die sich mit den ImLP bei FG beschäftigen, die Erythrozytenzahl des Liquors miteinbezogen wird, da eine Erythrozytenzahl über einem spezifischen Wert (häufig 500 Zellen/ μ l), eine stattgehabte intraventrikuläre Blutung oder eine blutige Lumbalpunktion häufig ein Ausschlusskriterium sind. Der für die Fragestellung essenzielle feste Faktor des zeitlicher Abstand zur inMM-Gabe zeigt keine Assoziation zur Erythrozytenzahl.

Im Modell für die Glukosekonzentration im Liquor ist der Intercept (Achsenabschnitt) signifikant und weist, analog zur Erythrozytenzahl, auf interindividuelle Unterschiede in der CSF-Glukosekonzentration hin.

Das postnatale Alter, welches dem festen Faktor Lebensstages entspricht, zeigt keinen signifikanten Zusammenhang, was die Beobachtungen von Mhanna et al. ¹²⁰, Srinivasan et al. ¹¹⁷ und Bajaj et al. ¹¹⁹, dass das postnatale Alter keine Assoziation zu diesem ImLP aufweist, bestätigt. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass die Glukosekonzentration im CSF immer auch abhängig ist von der Konzentration im Serum, die wiederum von Faktoren wie Ernährung und Infektionen beeinflusst wird ¹³⁶.

Der feste Faktor Gestationsalter zeigt ein signifikantes Ergebnis. Mit zunehmendem Gestationsalter wird eine geringe Abnahme der Glukosekonzentration beschrieben. Dieser Zusammenhang wurde auch in der Arbeit von Mhanna et al. ¹²⁰ sowie weiteren Studien ^{127,137}, untersucht, hier zeigte sich jedoch keine Abhängigkeit der CSF-Glukosekonzentration vom Gestationsalter.

Der feste Faktor Geschlecht weist ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang auf. Männliche FG zeigen signifikant niedrigere Glukosekonzentrationen im Vergleich zu weiblichen FG. Ein entsprechender geschlechtsspezifischer Unterschied ist in der aktuellen Literatur bislang nicht dokumentiert. Zur Hypothesenbildung zu diesem Ergebnis kann die Arbeit von Green et al.¹³⁷ (1994) zu Rate gezogen werden, die niedrige Glukosekonzentrationen im CSF als Merkmal eines PHH beschreibt.

In dem untersuchten Kollektiv zeigen drei von neun Jungen keinen manifesten HC, sondern nur eine temporäre Ventrikeldilatation ohne Indikation einer definitiven Liquorableitung mit einem VP-Shunt. Nach den Erkenntnissen von Green et al. hätten somit die Jungen des Kollektivs im Mittel höhere Werte als die Mädchen aufweisen müssen, da alle weiblichen FG einen PHH entwickelten, was sich in dem vorliegenden Kollektiv nicht bestätigt. Die einbezogene Studie von Green et al. basierte jedoch auf einer geringen Anzahl an eingeschlossenen FG, wodurch die getroffenen Hypothesen sich nur begrenzt übertragen lassen. Das in dieser Dissertation betrachtete Kollektiv ist zwar vergleichbar klein, es wurden aber deutlich mehr Liquorproben miteinbezogen. Der hinsichtlich der primären Fragestellung relevante feste Effekt des zeitlichen Abstands zur inMM-Gabe ist nicht signifikant und zeigt keine klinisch relevante Assoziation mit der Glukosekonzentration.

Im linearen gemischten Modell für den ImLP der Laktatkonzentration waren der Intercept und die festen Faktoren Gestationsalter und Lebensstag signifikant. Das Modell weist somit auf interindividuelle Unterschiede hin und zeigt, dass die Laktatkonzentration mit zunehmendem Gestationsalter und steigendem postnatalen Alter signifikant abnimmt. Das Geschlecht sowie der für die primären Fragestellung relevante feste Effekt, der zeitliche Abstand zwischen inMM-Gabe und Liquorentnahme, sind diesem Modell nicht signifikant.

Die Laktatkonzentration ist ein Marker für das Ausmaß und die Prognose einer generalisierten oder lokalisierten zerebralen Ischämie und wird zudem bei oxidativem Stress durch freigesetztes Eisen im Liquor gebildet. Bei Kindern mit PHVD und PHH ist das freie Eisen im Liquor erhöht¹³⁸. Die Laktatkonzentration korreliert außerdem mit inflammatorischen Mediatoren im CSF, sodass eine Abnahme der Neuroinflammation mit zunehmendem Gestationsalter und postnatalem Alter angenommen werden kann¹³⁹, die mit der oben stehenden Hypothese der Abnahme der Proteinkonzentration als Marker für eine zurückgehende Neuroinflammation einhergeht.

Die Abnahme der Laktatkonzentration mit steigendem postnatalen Alter kann ein Indikator für eine verbesserte Versorgung des Hirngewebes mit Sauerstoff sein, was möglicherweise auf die vorangegangenen rezidivierenden Liquor-Drainagen und einem damit einhergehenden verminderten intrakraniellen Druck zurückgeführt werden kann^{140,141}.

In der gegenwärtig begrenzt vorliegenden Literatur für FG-Kollektive berichten Mathew et al.¹⁴² bei nicht-asphyktischen Kindern hingegen von Gestationsalter- und postnatalem Alter

unabhängigen Laktatkonzentrationen. Aufgrund der deutlichen Unterschiede der Studienpopulationen ist der direkte Vergleich aber nur sehr eingeschränkt möglich. Zur Laktatkonzentration im CSF speziell für FG mit HC liegt in der aktuellen Literatur lediglich eine wissenschaftliche Arbeit vor, die höhere Laktatkonzentrationen bei Kindern, die eine permanente Shunt-Versorgung benötigen, beschreibt¹⁴³. Diese Beobachtung ist möglicherweise durch die anhaltend gesteigerten intrakraniellen Drücke zu begründen, die zu einer permanenten Shunt-Ableitung führen.

4.4.3. Abschließende Diskussion der primären Fragestellung

Bezüglich der Fragestellung ist anhand der durchgeführten linearen gemischten Modelle zusammenzufassen, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem festen Faktor des zeitlichen Abstand der inMM-Gabe zur Liquor-Drainage und den ImLP Leukozyten- und Erythrozytenzahl, Protein-, Laktat- und Glukosekonzentration gezeigt werden konnte.

Die Diskussion und Einordnung der Fragestellung anhand der beobachteten Ergebnissen ist durch die wenig vorliegende Literatur zum Thema inMM bei FG mit HC begrenzt. Als Erste publizierten Keller et al. zum Thema der Gabe von inMM eine retrospektive Beobachtungsstudie mit 31 VLBW-FG mit schwerer IVH zu dem Vergleich der morphologischen Befunde im kranialen Ultraschall zwischen Kindern, die für mindestens 28 Tage inMM erhalten haben und Kindern, die diese Maßnahme nicht erhalten haben. Es zeigte sich eine niedrigere Inzidenz für porenzepthale Defekte und PHVD und eine geringere Rate von neurochirurgischen Eingriffen zur Therapie des PHH nach dem Erhalt von inMM. So wurde die Hypothese aufgestellt, dass inMM einen positiven Effekt auf die neuronale Entwicklung von FG mit schwerer IVH hat⁷⁶.

Hoban et al. zeigten 2024, dass inMM in der Anwendung kein erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse bedeutet⁷⁷. In einer Arbeit von Gallipoli et al. von 2025¹⁴⁴, die auf der Studienpopulation von Hoban et al.⁷⁷ basiert, wurden zudem die kurzfristigen und langfristigen Auswirkungen der Applikation von inMM im Vergleich zur einer historischen Kontrollgruppe untersucht. Es zeigten sich in der Analyse keine signifikanten Unterschiede in der Rate der aufgetretenen PHVD, der Indikation zur chirurgischen Versorgung mit einem Reservoir oder VPS oder der Rate der periventrikulären Defekte. Auch im Langzeit-Outcome, der anhand von entwicklungsdiagnostischen Scores erhoben wurde, zeigten sich keine signifikante Unterschiede.

In einer der aktuellen Arbeiten zu diesem Thema von Demir et. al. von 2025 wurden 22 VLBW-FG mit IVH miteingeschlossen. Es wurden elf Kinder, die mindestens 28 Tage frische InMM (< 2h nach Abpumpen) erhielten mit einer Kontrollgruppe von elf Kinder, die keine inMM erhielten, verglichen. Es wurden die kurzfristigen Auswirkungen im kranialen Ultraschall sowie die langfristigen Auswirkungen in der Bailey-Entwicklungsdiagnostik betrachtet. Es zeigt sich

eine signifikant niedrige Inzidenz der PHVD und eine signifikante Abnahme der Ausprägung der intraventrikulären Blutung in der Interventionsgruppe. Die Rate der Indikation zur Implantation eines IVDD oder VPS war in beiden Gruppen ähnlich, ebenso wie die Scores in den Bailey Entwicklungs-Scores.

Abgesehen von den genannten Studien liegen bislang keine klinischen Untersuchungen zur intranasalen Applikation von MM bei FG mit drainagepflichtigem HC vor. Es handelt sich somit noch um ein junges, wachsendes Forschungsfeld und die bisher gemachten Beobachtungen und Schlussfolgerungen variieren. Der CSF wurde bisher nicht auf eine mögliche Assoziation zu der Applikation von inMM untersucht.

In dieser Pilotarbeit konnte keine Assoziation zwischen dem zeitlichen Abstand von inMM zur Liquordrainage und den ImLP festgestellt werden. Hinsichtlich der überprüften Fragestellung ist festzuhalten, dass viele Faktoren einen Einfluss auf den CSF und dem möglichen Zusammenhang zur inMM-Applikation haben können.

In der Arbeit von Koutsouras et al. aus dem Jahr 2022 wird die Pathogenese des PHH sowie Auswirkungen auf den CSF betrachtet. Durch die intraventrikuläre Blutung kommt es zur Schädigung der Blut-Hirn-Schranke inklusive der ependymalen Auskleidung der Ventrikel, einer verminderten Reabsorption des CSF, der Akkumulation des CSF in den Ventrikeln, einer abnormen CSF-Produktion, der Störung der CSF-Zirkulation in den Liquorräumen, einer veränderten Zusammensetzung des CSF, einer erhöhten Konzentration von neuroinflammatorischen Zytokinen und einem veränderten osmotischen Gradienten zwischen CSF und Blut ⁴⁵. Die genannten Faktoren und Vorgänge sind in der Einordnung der Ergebnisse dieser primären Fragestellung zu berücksichtigen.

Auch für die MM zeigen sich bei näherer Betrachtung zahlreiche Faktoren, die bei der Einordnung der Ergebnisse der inMM-Fragestellung zu berücksichtigen sind. Die applizierte MM mit ihren zahlreichen Bestandteilen wie Stammzellen ⁷², Zytokinen ⁷² und Immunglobulinen unterliegt einer zeitlichen Entwicklung ^{145,146} und ist abhängig von maternalen Faktoren. So verändert sich die Zusammensetzung, der in den Brustdrüsen sezernierten MM, mit steigendem chronologischem Alter des Kindes ^{145,146} und ist von dem Ernährungszustand, Lebensgewohnheit und dem Gesundheitszustand der Mutter abhängig ¹⁴⁶. In diversen präklinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Wachstumsfaktoren und mesenchymale Stammzellen nach intranasaler Applikation einen Effekt auf die neuronale Entwicklung haben ¹⁴⁷⁻¹⁵¹. Unter der Annahme, dass mesenchymale Stammzellen in der MM enthalten sind ⁷² und diese Zellen über die intranasale Route das ZNS und den Liquorraum erreichen ¹⁵² sowie einen Effekt auf die zentralnervösen Strukturen haben ^{59,147-151,153}, ist die Wirkung der mesenchymalen Zellen zeitabhängig.

In einer Arbeit von Vaes et al. ¹⁵⁴ aus dem Jahr 2021 konnte eine signifikante Abnahme des therapeutischen Potenzials bei neonatalem Hirnschaden durch eine Zunahme des zeitlichen

Abstands zum schädigenden Ereignis festgestellt werden. Diese Beobachtung ist in die kritische Diskussion der Ergebnisse miteinzubeziehen, da in der vorliegenden Arbeit mehrere Tage bis Wochen zwischen den schädigenden Faktoren der intraventrikulären Blutung bzw. dem Beginn der Ventrikeldilatation und dem Beginn der inMM-Applikation im Rahmen der Studie liegt. Zudem ist, wie bereits erwähnt, zu diskutieren inwiefern der Gehalt dieser neurotrophen Inhaltsstoffe und Zellen in der MM variiert und somit einen potenziellen Einfluss der inMM beeinflusste.

Als weiterer Einflussfaktor auf den CSF und dementsprechend die ImLP sind die rezidivierenden Liquor-Drainagen zu diskutieren. Abhängig von Zeitpunkt und Patient wurde ein- bis dreimal pro Tag CSF drainiert mit Drainagevolumina bis zu 10 ml pro Drainage. Diese therapeutische Intervention ist in die Betrachtung der Assoziation zwischen zeitlichem Abstand der MM-Gaben und der Entwicklung der ImLP sicherlich miteinzubeziehen.

Letztendlich sind auch die ImLP als primäre Endpunkte der Fragestellung einer Assoziation zwischen dem zeitlichen Abstand der inMM-Gaben und dem drainierten CSF kritisch zu hinterfragen. In der Diagnostik von CSF-Infektionen werden sie regulär genutzt, sind aber wie bereits diskutiert als diagnostisches Instrument kritisch zu betrachten ^{110,111,117,119-121}.

Wie in dieser Arbeit dargelegt, zeigen ImLP longitudinale Veränderungen mit zunehmendem postnatalen Alter. Dass diese jedoch kurzfristige Veränderungen des Liquors in Zusammenhang mit den tagesalternierenden zeitlichen Abständen der inMM-Gaben zeigen, ist in der aktuellen Literatur nicht beschrieben und konnte in dieser Dissertation nicht gezeigt werden. Als spezifischere Parameter könnten in zukünftigen Arbeiten die Bestimmung von Muttermilch-Bestandteilen oder indirekten Indikatoren wie bspw. neurotrophen Zytokinen, extrazellulären Vesikeln oder der direkte Nachweis von Stammzellen im CSF dienen, um eine mögliche Assoziation zwischen intranasal verabreichter MM und dem drainierten CSF weiter zu untersuchen.

4.5 Limitationen

Zur fundierten Einordnung dieser Dissertation müssen einige weitere Faktoren, Aspekte und methodische Rahmenbedingungen berücksichtigt werden.

Das eingeschlossene Kollektiv an FG mit HC war mit 15 Kindern klein und dementsprechend die Validität und Generalisierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt. Die jährliche Anzahl der Kinder mit einem drainagebedürftigen HC ist selbst in einem Level 1 Zentrum der Perinatalversorgung, wie das der Uniklinik Köln, aufgrund der geringen Inzidenz der schweren IVH und des anschließenden PHH sowie der geringen Inzidenz eines kongenitalen HC, begrenzt. Die geringe Stichprobengröße schränkt die statistische Aussagekraft ein.

Signifikante Ergebnisse müssen in Zusammenschau mit der geringen Patientenzahl interpretiert werden.

Durch die Unterteilung nach dem Gestationsalter zum Vergleich der klinischen Basisdaten, der ImLP-Ausgangswerte und dem longitudinalen Verlauf wurden die Fallzahlen zu klein, um valide und repräsentative Ergebnisse zu liefern. Dennoch konnten einige Tendenzen beschrieben werden. Eine Wiederholung des Vergleichs mit einer höheren Stichprobengröße ist zu empfehlen.

Zu den methodischen Problemen, die einen Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Dissertation mit anderen Arbeiten zu dieser Thematik beeinflussen, gehören die Heterogenität der betrachteten Kohorten (geografisch definierte vs. multizentrische vs. monozentrische Studien) der Heterogenität in der Zusammensetzung der Kinder mit unterschiedlichen Gestationsaltern, den unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien sowie der unterschiedlichen Interpretation der Ergebnisse unterteilt entweder nach dem Geburtsgewicht oder nach dem Gestationsalter. Auch eine mögliche Infektion des CSF könnte ein verzerrender Faktor in der Analyse der ImLP sein. Die entsprechenden Daten zur mikrobiologischen Kulturdiagnostik der jeweiligen Liquorproben liegen in dieser Dissertation nicht vor, wie es in einem Teil der zitierten Arbeiten der Fall war.

Die vorliegende Arbeit wird außerdem dadurch limitiert, dass Kinder mit kongenitalem HC ($n = 2$) mit in die Studie eingeschlossen wurden, da das Einschlusskriterium ein drainagebedürftiger HC war, unabhängig der Ätiologie. Der CSF dieser Kinder stand nicht unter dem Einfluss von, durch die IVH eingetretenem, Blutbestandteile. Der Anteil der von diesen zwei Kindern einbezogenen Proben liegt mit acht von insgesamt 449 Proben nur bei 1,78 %. Aufgrund dieses geringen Anteils ist von keiner relevanten Verzerrung der deskriptiven Statistik der ImLP sowie der Ergebnisse des linearen gemischten Modells auszugehen.

Erschwerend in der Umsetzung der Studie ist auch der Beginn der COVID-19-Pandemie in Deutschland im März 2020 zu erwähnen, die zu temporären Zugangsbeschränkungen zu den jeweiligen perinatalen Stationen führte, was die Sammlung und Asservierung der Liquorproben sowie Erfassung der klinischen Daten zwischenzeitlich deutlich beeinträchtigte.

4.6 Fazit

Im vorliegenden Patientenkollektiv ließ sich keine Assoziation zwischen dem zeitlichen Abstand intranasal applizierter MM und den ImLP nachweisen. Ebenso zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der ImLP nach Anlage einer intraventriculären Drainage zwischen extrem frühgeborenen (ELGAN) und frühgeborenen Kindern (LGAN). Die longitudinale Entwicklung der Liquorparameter bestätigt teilweise bestehende Beobachtungen aus der Literatur, etwa den Rückgang von Erythrozytenzahl und Glukosekonzentration im CSF mit steigendem postnatalen Alter. Dabei zeigte sich insbesondere in der ELGAN-Gruppe eine ausgeprägtere Dynamik, insbesondere in Hinblick auf die Leukozytenzahl und Proteinkonzentration, während die Parameter in der LGAN-Gruppe vergleichsweise stabil blieben.

Zu berücksichtigen ist die begrenzte Fallzahl und die Heterogenität der Kohorte in Bezug auf Gestationsalter, HC-Ätiologie und dem klinischen Verlauf. Die resultierende eingeschränkte statistische Aussagekraft schränkt die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein. Diese Dissertation stellt die erste Arbeit dar, die den Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Abstand der intranasal applizierter MM-Gaben und dem CSF bei FG mit HC untersucht. Sie zeigt, dass ein alternierendes Cross-over-Design in der Neonatologie prinzipiell durchführbar ist und als methodische Grundlage für weitere Studien dienen kann.

Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen die Notwendigkeit weiterführender Analysen auf molekularer Ebene – etwa im Liquorproteom oder parakriner Mediatoren wie Interleukinen, Neurotrophen und extrazellulären Vesikeln. Zukünftige Studien sollten das prospektive, intraindividuelle Cross-over-Design weiter nutzen, um kurzfristige Effekte intranasaler MM-Gaben auf die Liquorzusammensetzung zu untersuchen. Der Nachweis einer spezifischen Modulation auf molekularer Ebene wäre ein entscheidender Beleg für das Prinzip der intranasalen MM-Gaben. Um darüber hinaus den Einfluss dieser Intervention auf das entwicklungsneurologische Outcome zu bewerten, ist eine randomisierte, kontrollierte Studie mit longitudinalem Follow-up erforderlich.

5. Literaturverzeichnis

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet* 2012; **379**(9832): 2162-72.
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet* 2008; **371**(9606): 75-84.
3. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; **52**: 3-12.
4. Gesundheitswesen IfQuTi. Bundesauswertung Perinatalmedizin: Geburtshilfe, 2023.
5. Berger R, Abele H, Garnier Y, Kuon R, Rath W, Maul H. Frühgeburt: Epidemiologie, Prädiktion und Prävention. *Der Gynäkologe* 2020; **53**(5): 331-7.
6. Ohuma EO, Moller A-B, Bradley E, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *The Lancet* 2023; **402**(10409): 1261-71.
7. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2016; **21**(2): 68-73.
8. Sankaran S. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice Sixth edition. Obstet Med: © The Royal Society of Medicine Press Limited.; 2012: 88-9.
9. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008; **371**(9608): 261-9.
10. Natarajan G, Shankaran S. Short- and Long-Term Outcomes of Moderate and Late Preterm Infants. *Am J Perinatol* 2016; **33**(3): 305-17.
11. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg* 2015; **120**(6): 1337-51.
12. O'Connor AR, Wilson CM, Fielder AR. Ophthalmological problems associated with preterm birth. *Eye (Lond)* 2007; **21**(10): 1254-60.
13. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005; **352**(1): 9-19.
14. Greenough A. Long term respiratory outcomes of very premature birth (<32 weeks). *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; **17**(2): 73-6.
15. Pascal A, Govaert P, Oostra A, Naulaers G, Ortibus E, Van den Broeck C. Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol* 2018; **60**(4): 342-55.
16. WHO. Born too soon: decade of action on preterm birth. Geneva: World Health Organization; 2023, 2023.
17. Schmidt AR, Ramamoorthy C. Bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr Anaesth* 2022; **32**(2): 174-80.
18. Bazacliu C, Neu J. Necrotizing Enterocolitis: Long Term Complications. *Curr Pediatr Rev* 2019; **15**(2): 115-24.
19. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Chapter 24 - Preterm Intraventricular Hemorrhage/Posthemorrhagic Hydrocephalus. In: Volpe JJ, Inder TE, Darras BT, et al., eds. *Volpe's Neurology of the Newborn (Sixth Edition)*: Elsevier; 2018: 637-98.e21.
20. Novak CM, Ozen M, Burd I. Perinatal Brain Injury: Mechanisms, Prevention, and Outcomes. *Clin Perinatol* 2018; **45**(2): 357-75.
21. Egesa WI, Odoch S, Odong RJ, et al. Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage: A Tale of Preterm Infants. *Int J Pediatr* 2021; **2021**: 6622598.
22. Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, et al. Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2010; **52**(6): e119-e25.
23. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *Jama* 2015; **314**(10): 1039-51.
24. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, et al. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Hum Dev* 2018; **116**: 1-8.

25. Szpecht D, Wiak K, Braszak A, Szymankiewicz M, Gadzinowski J. Role of selected cytokines in the etiopathogenesis of intraventricular hemorrhage in preterm newborns. *Child's Nervous System* 2016; **32**(11): 2097-103.
26. Korček P, Širc J, Berka I, Kučera J, Straňák Z. Does perinatal management have the potential to reduce the risk of intraventricular hemorrhage in preterm infants? *Front Pediatr* 2024; **12**: 1361074.
27. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978; **92**(4): 529-34.
28. Deeg KH, Staudt F, von Rohden L. [Classification of intracranial hemorrhage in premature infants]. *Ultraschall Med* 1999; **20**(4): 165-70.
29. Christian P. Speer MG, Jörg Dötsch. Pädiatrie. 5 ed. Heidelberg: Springer Berlin; 2018.
30. Hand IL, Shellhaas RA, Milla SS. Routine Neuroimaging of the Preterm Brain. *Pediatrics* 2020; **146**(5).
31. Leijser LM, de Vries LS. Chapter 8 - Preterm brain injury: Germinal matrix–intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. In: de Vries LS, Glass HC, eds. *Handbook of Clinical Neurology*: Elsevier; 2019: 173-99.
32. Wang H, Zhang L, Jin Y. A meta-analysis of the protective effect of recombinant human erythropoietin (rhEPO) for neurodevelopment in preterm infants. *Cell Biochem Biophys* 2015; **71**(2): 795-802.
33. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **11**(11): Cd004863.
34. Leijser LM, de Vries LS. Preterm brain injury: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Handb Clin Neurol* 2019; **162**: 173-99.
35. Sherlock RL, Anderson PJ, Doyle LW. Neurodevelopmental sequelae of intraventricular haemorrhage at 8 years of age in a regional cohort of ELBW/very preterm infants. *Early Human Development* 2005; **81**(11): 909-16.
36. Radic JA, Vincer M, McNeely PD. Outcomes of intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in a population-based cohort of very preterm infants born to residents of Nova Scotia from 1993 to 2010. *J Neurosurg Pediatr* 2015; **15**(6): 580-8.
37. Nimmervoll M AC, Hauser T, Gruber A KS. Aktuelles zur intraventrikulären Blutung des Frühgeborenen // Intraventricular hemorrhage in preterm infants – an update. *Journal für Neurologie und Psychiatrie* 2019; **20** (4): 134-9.
38. Christian EA, Jin DL, Attenello F, et al. Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000-2010. *J Neurosurg Pediatr* 2016; **17**(3): 260-9.
39. Murphy BP, Inder TE, Rooks V, et al. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; **87**(1): F37-41.
40. Robinson S. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. *J Neurosurg Pediatr* 2012; **9**(3): 242-58.
41. Ingram MC, Huguenard AL, Miller BA, Chern JJ. Poor correlation between head circumference and cranial ultrasound findings in premature infants with intraventricular hemorrhage. *J Neurosurg Pediatr* 2014; **14**(2): 184-9.
42. Levy ML, Masri LS, McComb JG. Outcome for preterm infants with germinal matrix hemorrhage and progressive hydrocephalus. *Neurosurgery* 1997; **41**(5): 1111-7; discussion 7-8.
43. Brouwer A, Groenendaal F, van Haastert IL, Rademaker K, Hanlo P, de Vries L. Neurodevelopmental outcome of preterm infants with severe intraventricular hemorrhage and therapy for post-hemorrhagic ventricular dilatation. *J Pediatr* 2008; **152**(5): 648-54.
44. Merhar S. Biomarkers in Neonatal Posthemorrhagic Hydrocephalus. *Neonatology* 2012; **101**(1): 1-7.

45. Koutsouras GW, Koustov T, Zyck S, Krishnamurthy S. Pathophysiologic mechanisms and strategies for the treatment of post-hemorrhagic hydrocephalus of prematurity. *Child's Nervous System* 2022; **38**(3): 511-20.
46. Luu TM, Ment LR, Schneider KC, Katz KH, Allan WC, Vohr BR. Lasting effects of preterm birth and neonatal brain hemorrhage at 12 years of age. *Pediatrics* 2009; **123**(3): 1037-44.
47. Dorner RA, Burton VJ, Allen MC, Robinson S, Soares BP. Preterm neuroimaging and neurodevelopmental outcome: a focus on intraventricular hemorrhage, post-hemorrhagic hydrocephalus, and associated brain injury. *J Perinatol* 2018; **38**(11): 1431-43.
48. Adams-Chapman I, Hansen NI, Stoll BJ, Higgins R. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus requiring shunt insertion. *Pediatrics* 2008; **121**(5): e1167-77.
49. Leijser LM, Miller SP, van Wezel-Meijler G, et al. Posthemorrhagic ventricular dilatation in preterm infants: When best to intervene? *Neurology* 2018; **90**(8): e698-e706.
50. Cizmeci MN, Groenendaal F, Liem KD, et al. Randomized Controlled Early versus Late Ventricular Intervention Study in Posthemorrhagic Ventricular Dilatation: Outcome at 2 Years. *J Pediatr* 2020; **226**: 28-35.e3.
51. Ayannuga OA, Shokunbi MT, Naicker TA. Myelin Sheath Injury in Kaolin-Induced Hydrocephalus: A Light and Electron Microscopy Study. *Pediatr Neurosurg* 2016; **51**(2): 61-8.
52. Dewan MC, Rattani A, Mekary R, et al. Global hydrocephalus epidemiology and incidence: systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 2019; **130**(4): 1065-79.
53. Castañeyra-Ruiz L, Hernández-Abad LG, Carmona-Calero EM, Castañeyra-Perdomo A, González-Marrero I. AQP1 Overexpression in the CSF of Obstructive Hydrocephalus and Inversion of Its Polarity in the Choroid Plexus of a Chiari Malformation Type II Case. *J Neuropathol Exp Neurol* 2019; **78**(7): 641-7.
54. du Plessis AJ, Robinson S, Volpe JJ. Chapter 3 - Congenital Hydrocephalus. In: Volpe JJ, Inder TE, Darras BT, et al., eds. *Volpe's Neurology of the Newborn* (Sixth Edition): Elsevier; 2018: 58-72.
55. Weller S, Gärtner J. Genetic and clinical aspects of X-linked hydrocephalus (L1 disease): Mutations in the L1CAM gene. *Hum Mutat* 2001; **18**(1): 1-12.
56. Mohamed M, Mediratta S, Chari A, et al. Post-haemorrhagic hydrocephalus is associated with poorer surgical and neurodevelopmental sequelae than other causes of infant hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 2021; **37**(11): 3385-96.
57. Zhang YT, He KJ, Zhang JB, Ma QH, Wang F, Liu CF. Advances in intranasal application of stem cells in the treatment of central nervous system diseases. *Stem Cell Res Ther* 2021; **12**(1): 210.
58. Park WS, Ahn SY, Sung SI, Ahn JY, Chang YS. Mesenchymal Stem Cells: The Magic Cure for Intraventricular Hemorrhage? *Cell Transplant* 2017; **26**(3): 439-48.
59. Ahn SY, Chang YS, Sung DK, et al. Mesenchymal stem cells prevent hydrocephalus after severe intraventricular hemorrhage. *Stroke* 2013; **44**(2): 497-504.
60. Ahn SY, Chang YS, Sung SI, Park WS. Mesenchymal Stem Cells for Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: Phase I Dose-Escalation Clinical Trial. *Stem Cells Transl Med* 2018; **7**(12): 847-56.
61. Park WS, Sung SI, Ahn SY, et al. Optimal Timing of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Neonatal Intraventricular Hemorrhage. *Cell Transplant* 2016; **25**(6): 1131-44.
62. Vinukonda G, Liao Y, Hu F, et al. Human Cord Blood-Derived Unrestricted Somatic Stem Cell Infusion Improves Neurobehavioral Outcome in a Rabbit Model of Intraventricular Hemorrhage. *Stem Cells Transl Med* 2019; **8**(11): 1157-69.
63. Komiotis C, Mavridis I. The role of stem cells in the management of neonatal posthemorrhagic hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 2024; **41**(1): 40.
64. Illum L. Transport of drugs from the nasal cavity to the central nervous system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2000; **11**(1): 1-18.
65. Born J, Lange T, Kern W, McGregor GP, Bickel U, Fehm HL. Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *Nature Neuroscience* 2002; **5**(6): 514-6.

66. Alcalá-Barraza SR, Lee MS, Hanson LR, McDonald AA, Frey WH, 2nd, McLoon LK. Intranasal delivery of neurotrophic factors BDNF, CNTF, EPO, and NT-4 to the CNS. *J Drug Target* 2010; **18**(3): 179-90.
67. Jin K, Xie L, Childs J, et al. Cerebral neurogenesis is induced by intranasal administration of growth factors. *Ann Neurol* 2003; **53**(3): 405-9.
68. Danielyan L, Schäfer R, von Ameln-Mayerhofer A, et al. Intranasal delivery of cells to the brain. *Eur J Cell Biol* 2009; **88**(6): 315-24.
69. Salehi MS, Jurek B, Karimi-Haghighi S, et al. Intranasal application of stem cells and their derivatives as a new hope in the treatment of cerebral hypoxia/ischemia: a review. *Rev Neurosci* 2022; **33**(6): 583-606.
70. Jiang Y, Zhu J, Xu G, Liu X. Intranasal delivery of stem cells to the brain. *Expert Opin Drug Deliv* 2011; **8**(5): 623-32.
71. Galeano C, Qiu Z, Mishra A, et al. The Route by Which Intranasally Delivered Stem Cells Enter the Central Nervous System. *Cell Transplant* 2018; **27**(3): 501-14.
72. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am* 2013; **60**(1): 49-74.
73. Hassiotou F, Beltran A, Chetwynd E, et al. Breastmilk Is a Novel Source of Stem Cells with Multilineage Differentiation Potential. *STEM CELLS* 2012; **30**(10): 2164-74.
74. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, et al. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. *Pediatrics* 2007; **120**(4): e953-9.
75. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Breastfeeding and intelligence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015; **104**(467): 14-9.
76. Keller T, Körber F, Oberthuer A, et al. Intranasal breast milk for premature infants with severe intraventricular hemorrhage—an observation. *Eur J Pediatr* 2019; **178**(2): 199-206.
77. Hoban R, Gallipoli A, Signorile M, et al. Feasibility of intranasal human milk as stem cell therapy in preterm infants with intraventricular hemorrhage. *J Perinatol* 2024.
78. Podkovic S, Kashyap S, Wiginton J, et al. Comparison of Ventricular and Lumbar Cerebrospinal Fluid Composition. *Cureus* 2020; **12**.
79. Kakadia B, Zaher M, Badger C, Kavi T. Comparison of Lumbar and Ventricular Cerebrospinal Fluid for Diagnosis and Monitoring of Meningitis (P5.9-012). *Neurology* 2019; **92**(15 supplement): P5.9-012.
80. Cooperstock M, Campbell J. Excess males in preterm birth: interactions with gestational age, race, and multiple birth. *Obstet Gynecol* 1996; **88**(2): 189-93.
81. Vatten LJ, Skjaerven R. Offspring sex and pregnancy outcome by length of gestation. *Early Hum Dev* 2004; **76**(1): 47-54.
82. Kent AL, Wright IM, Abdel-Latif ME. Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants. *Pediatrics* 2012; **129**(1): 124-31.
83. Mohamed MA, Aly H. Male gender is associated with intraventricular hemorrhage. *Pediatrics* 2010; **125**(2): e333-9.
84. Roman A, Ramirez A, Fox NS. Prevention of preterm birth in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2022; **4**(2s): 100551.
85. Gilard V, Tebani A, Bekri S, Marret S. Intraventricular Hemorrhage in Very Preterm Infants: A Comprehensive Review. *J Clin Med* 2020; **9**(8).
86. Whitelaw A. Intraventricular haemorrhage and posthaemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions. *Semin Neonatol* 2001; **6**(2): 135-46.
87. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res* 2010; **67**(1): 1-8.
88. Morales WJ. Antenatal therapy to minimize neonatal intraventricular hemorrhage. *Clin Obstet Gynecol* 1991; **34**(2): 328-35.
89. Riva-Cambrin J, Shannon CN, Holubkov R, et al. Center effect and other factors influencing temporization and shunting of cerebrospinal fluid in preterm infants with intraventricular hemorrhage. *J Neurosurg Pediatr* 2012; **9**(5): 473-81.

90. Willis B, Javalkar V, Vannemreddy P, et al. Ventricular reservoirs and ventriculoperitoneal shunts for premature infants with posthemorrhagic hydrocephalus: an institutional experience. *J Neurosurg Pediatr* 2009; **3**(2): 94-100.
91. de Vries LS, Liem KD, van Dijk K, et al. Early versus late treatment of posthaemorrhagic ventricular dilatation: results of a retrospective study from five neonatal intensive care units in The Netherlands. *Acta Paediatr* 2002; **91**(2): 212-7.
92. Otluglu GD, Isik S, Paker B, et al. Intraventricular Hemorrhage and Related Hydrocephalus Patients Demographics in a University Hospital NICU: Single-Center Data. *Turk Neurosurg* 2024; **34**(2): 283-8.
93. Resch B, Gedermann A, Maurer U, Ritschl E, Müller W. Neurodevelopmental outcome of hydrocephalus following intra-/periventricular hemorrhage in preterm infants: short- and long-term results. *Childs Nerv Syst* 1996; **12**(1): 27-33.
94. Park J, Park SH, Kwon YR, et al. Long-term outcomes of very low birth weight infants with intraventricular hemorrhage: a nationwide population study from 2011 to 2019. *World J Pediatr* 2024; **20**(7): 692-700.
95. Scharf RJ, Scharf GJ, Stroustrup A. Developmental Milestones. *Pediatr Rev* 2016; **37**(1): 25-37; quiz 8, 47.
96. Synnes A, Hicks M. Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Children at School Age and Beyond. *Clin Perinatol* 2018; **45**(3): 393-408.
97. Draper ES, Manktelow B, Field DJ, James D. Prediction of survival for preterm births by weight and gestational age: retrospective population based study. *BMJ* 1999; **319**(7217): 1093-7.
98. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology* 2023; **120**(1): 3-23.
99. Ho JJ, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Early versus delayed initiation of continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **2002**(2): Cd002975.
100. New World Health Organization recommendations for care of preterm or low birth weight infants: health policy. *EClinicalMedicine* 2023; **63**: 102155.
101. Yadav S, Lee B, Kamity R. Neonatal Respiratory Distress Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
102. Norman M, Jonsson B, Söderling J, Björklund LJ, Håkansson S. Patterns of Respiratory Support by Gestational Age in Very Preterm Infants. *Neonatology* 2023; **120**(1): 142-52.
103. Isaacs AM, Riva-Cambrin J, Yavin D, et al. Age-specific global epidemiology of hydrocephalus: Systematic review, meta-analysis and global birth surveillance. *PLoS One* 2018; **13**(10): e0204926.
104. Mazzola CA, Choudhri AF, Auguste KI, et al. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 2: Management of posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 2014; **14**(Supplement_1): 8-23.
105. Badhiwala JH, Hong CJ, Nassiri F, Hong BY, Riva-Cambrin J, Kulkarni AV. Treatment of posthemorrhagic ventricular dilation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis of outcomes and complications. *J Neurosurg Pediatr* 2015; **16**(5): 545-55.
106. Wellons JC, Shannon CN, Kulkarni AV, et al. A multicenter retrospective comparison of conversion from temporary to permanent cerebrospinal fluid diversion in very low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus. *J Neurosurg Pediatr* 2009; **4**(1): 50-5.
107. Riva-Cambrin J, Kestle JR, Holubkov R, et al. Risk factors for shunt malfunction in pediatric hydrocephalus: a multicenter prospective cohort study. *J Neurosurg Pediatr* 2016; **17**(4): 382-90.
108. McGirt MJ, Leveque JC, Wellons JC, 3rd, et al. Cerebrospinal fluid shunt survival and etiology of failures: a seven-year institutional experience. *Pediatr Neurosurg* 2002; **36**(5): 248-55.

109. Srinivasan L, Harris MC, Shah SS. Lumbar puncture in the neonate: challenges in decision making and interpretation. *Semin Perinatol* 2012; **36**(6): 445-53.
110. Zimmermann P, Curtis N. Normal Values for Cerebrospinal Fluid in Neonates: A Systematic Review. *Neonatology* 2021; **118**(6): 629-38.
111. Smith PB, Garges HP, Cotton CM, Walsh TJ, Clark RH, Benjamin DK, Jr. Meningitis in preterm neonates: importance of cerebrospinal fluid parameters. *Am J Perinatol* 2008; **25**(7): 421-6.
112. Garcia-Bonilla M, Yahanda AT, Isaacs AM, et al. Pro-inflammatory cerebrospinal fluid profile of neonates with intraventricular hemorrhage: clinical relevance and contrast with CNS infection. *Fluids Barriers CNS* 2024; **21**(1): 17.
113. Otun A, Morales DM, Garcia-Bonilla M, et al. Biochemical profile of human infant cerebrospinal fluid in intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic hydrocephalus of prematurity. *Fluids Barriers CNS* 2021; **18**(1): 62.
114. Rajkumar R, Bhaya B, Mamilla D, et al. A preliminary evaluation of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) levels in cerebrospinal fluid across various gestational ages and clinical conditions of the neonate. *Int J Dev Neurosci* 2018; **65**: 61-5.
115. Fejes Z, Erdei J, Pócsi M, et al. Elevated Pro-Inflammatory Cell-Free MicroRNA Levels in Cerebrospinal Fluid of Premature Infants after Intraventricular Hemorrhage. *Int J Mol Sci* 2020; **21**(18).
116. Mahaney KB, Buddhala C, Paturu M, et al. Elevated cerebrospinal fluid iron and ferritin associated with early severe ventriculomegaly in preterm posthemorrhagic hydrocephalus. *J Neurosurg Pediatr* 2022; **30**(2): 169-76.
117. Srinivasan L, Shah SS, Padula MA, Abbasi S, McGowan KL, Harris MC. Cerebrospinal fluid reference ranges in term and preterm infants in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr* 2012; **161**(4): 729-34.
118. By The Johns Hopkins Hospital CCA, MD, Sunaina Kapoor, MD, MPH and Tiffany E Mark, M. The Harriet Lane Handbook. 23 ed: Elsevier; 2023.
119. Bajaj M, Lulic-Botica M, Natarajan G. Evaluation of cerebrospinal fluid parameters in preterm infants with intraventricular reservoirs. *J Perinatol* 2012; **32**(10): 786-90.
120. Mhanna MJ, Alesseh H, Gori A, Aziz HF. Cerebrospinal fluid values in very low birth weight infants with suspected sepsis at different ages. *Pediatric Critical Care Medicine* 2008; **9**(3): 294-8.
121. Sarff LD, Platt LH, McCracken GH. Cerebrospinal fluid evaluation in neonates: Comparison of high-risk infants with and without meningitis. *The Journal of Pediatrics* 1976; **88**(3): 473-7.
122. Majumdar A, Jana A, Jana A, Biswas S, Bhattacharyya S, Bannerjee S. Importance of Normal Values of CSF Parameters in Term Versus Preterm Neonates. *J Clin Neonatol* 2013; **2**(4): 166-8.
123. Sommer JB, Gaul C, Heckmann J, Neundörfer B, Erbguth FJ. Does lumbar cerebrospinal fluid reflect ventricular cerebrospinal fluid? A prospective study in patients with external ventricular drainage. *Eur Neurol* 2002; **47**(4): 224-32.
124. Diniz EM, Netto AS, Livramento JA, et al. [Cerebrospinal fluid of premature newborn infants during the neonatal period. II. Cytomorphological study]. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1982; **39**(6): 409-12.
125. Byington CL, Kendrick J, Sheng X. Normative Cerebrospinal Fluid Profiles in Febrile Infants. *The Journal of Pediatrics* 2011; **158**(1): 130-4.
126. Rodriguez AF, Kaplan SL, Mason EO, Jr. Cerebrospinal fluid values in the very low birth weight infant. *J Pediatr* 1990; **116**(6): 971-4.
127. Häfeli WE, Rieder HP, Kaeser HE. [Perinatal relation of the blood-cerebrospinal fluid barrier and its effect on protein composition of the cerebrospinal fluid]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1985; **133**(10): 749-53.
128. Johansson PA, Dziegielewska KM, Liddel SA, Saunders NR. The blood-CSF barrier explained: when development is not immaturity. *Bioessays* 2008; **30**(3): 237-48.

129. Srinivasan L, Shah SS, Abbasi S, Padula MA, Harris MC. Traumatic lumbar punctures in infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2013; **32**(10): 1150-2.
130. Hines EM, Nigrovic LE, Neuman MI, Shah SS. Adjustment of cerebrospinal fluid protein for red blood cells in neonates and young infants. *J Hosp Med* 2012; **7**(4): 325-8.
131. Statz A, Felgenhauer K. Development of the blood-CSF barrier. *Dev Med Child Neurol* 1983; **25**(2): 152-61.
132. Adinolfi M, Beck SE, Haddad SA, Seller MJ. Permeability of the blood-cerebrospinal fluid barrier to plasma proteins during foetal and perinatal life. *Nature* 1976; **259**(5539): 140-1.
133. Williamson MT, Murti PK. Effects of storage, time, temperature, and composition of containers on biologic components of human milk. *J Hum Lact* 1996; **12**(1): 31-5.
134. Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev* 2015; **91**(11): 629-35.
135. Nuzzi G, Trambusti I, ME DIC, Peroni DG. Breast milk: more than just nutrition! *Minerva Pediatr (Torino)* 2021; **73**(2): 111-4.
136. Seehusen DA, Reeves MM, Fomin DA. Cerebrospinal fluid analysis. *Am Fam Physician* 2003; **68**(6): 1103-8.
137. Green KA, Shaw NJ. Is a low cerebrospinal fluid blood glucose ratio indicative of infection in patients with post haemorrhagic hydrocephalus? *Early Hum Dev* 1994; **36**(3): 187-90.
138. Savman K, Nilsson UA, Blennow M, Kjellmer I, Whitelaw A. Non-protein-bound iron is elevated in cerebrospinal fluid from preterm infants with posthemorrhagic ventricular dilatation. *Pediatr Res* 2001; **49**(2): 208-12.
139. Turner MA, Drury JA, Carlin A, et al. CSF cytokine levels in preterm infants may reflect systemic inflammation and are independent of gestation. *Early Hum Dev* 2009; **85**(4): 259-62.
140. Hejčl A, Bolcha M, Procházka J, Hušková E, Sameš M. Elevated intracranial pressure, low cerebral perfusion pressure, and impaired brain metabolism correlate with fatal outcome after severe brain injury. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2012; **73**(1): 10-7.
141. Maertzdorf WJ, Vles JS, Beuls E, Mulder AL, Blanco CE. Intracranial pressure and cerebral blood flow velocity in preterm infants with posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; **87**(3): F185-8.
142. Mathew OP, Bland H, Boxerman SB, James E. CSF lactate levels in high risk neonates with and without asphyxia. *Pediatrics* 1980; **66**(2): 224-7.
143. Palpan Flores A, Saceda Gutiérrez J, Brin Reyes JR, Sierra Tamayo J, Carceller Benito F. Risk factors associated with conversion of an Ommaya reservoir to a permanent cerebrospinal fluid shunt in preterm posthemorrhagic hydrocephalus. *J Neurosurg Pediatr* 2020: 1-8.
144. Gallipoli A, Unger S, El Shahed A, et al. Outcomes after intranasal human milk therapy in preterm infants with intraventricular hemorrhage. *J Perinatol* 2025; **45**(2): 202-7.
145. Gao X, McMahan RJ, Woo JG, Davidson BS, Morrow AL, Zhang Q. Temporal changes in milk proteomes reveal developing milk functions. *J Proteome Res* 2012; **11**(7): 3897-907.
146. Witkowska-Zimny M, Kaminska-El-Hassan E. Cells of human breast milk. *Cell Mol Biol Lett* 2017; **22**: 11.
147. Scafidi J, Hammond TR, Scafidi S, et al. Intranasal epidermal growth factor treatment rescues neonatal brain injury. *Nature* 2014; **506**(7487): 230-4.
148. Villar-Gómez N, Ojeda-Hernandez DD, López-Muguruza E, et al. Nose-to-Brain: The Next Step for Stem Cell and Biomaterial Therapy in Neurological Disorders. *Cells* 2022; **11**(19).
149. McDonald CA, Djuliannisaa Z, Petraki M, et al. Intranasal Delivery of Mesenchymal Stromal Cells Protects against Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Int J Mol Sci* 2019; **20**(10).
150. van den Heuij LG, Fraser M, Miller SL, et al. Delayed intranasal infusion of human amnion epithelial cells improves white matter maturation after asphyxia in preterm fetal sheep. *J Cereb Blood Flow Metab* 2019; **39**(2): 223-39.
151. Lu S, Li K, Yang Y, et al. Optimization of an Intranasal Route for the Delivery of Human Neural Stem Cells to Treat a Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury Rat Model. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2022; **18**: 413-26.

152. Ahn SY, Chang YS, Sung DK, et al. Optimal Route for Mesenchymal Stem Cells Transplantation after Severe Intraventricular Hemorrhage in Newborn Rats. *PLoS One* 2015; **10**(7): e0132919.
153. Ahn SY, Chang YS, Park WS. Mesenchymal stem cells transplantation for neuroprotection in preterm infants with severe intraventricular hemorrhage. *Korean J Pediatr* 2014; **57**(6): 251-6.
154. Vaes JEG, van Kammen CM, Trayford C, et al. Intranasal mesenchymal stem cell therapy to boost myelination after encephalopathy of prematurity. *Glia* 2021; **69**(3): 655-80.

6. Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Beispielbild der inMM-Applikation (Keller, 2019)	32
Abbildung 2 Schema der zeitlich alternierenden inMM-Applikation	33
Abbildung 3 Auswahl des Patientenkollektivs und der zu analysierenden Liquorproben.....	37
Abbildung 4 Geburtsgewichtspersentilen nach Gestationsalter	40
Abbildung 5 Begleiterkrankungen der eingeschlossenen Kinder	43
Abbildung 6 Anzahl der Liquorproben pro Kind.....	43
Abbildung 7 Erythrozytenzahl in der Gesamtpopulation.....	45
Abbildung 8 links: Erythrozytenzahl/ μ l ELGAN; rechts: Erythrozytenzahl/ μ l LGAN	45
Abbildung 9 Boxplot Leukozytenzahl ELGAN/LGAN	47
Abbildung 10 Boxplot Erythrozytenzahl ELGAN/LGAN.....	47
Abbildung 11 Boxplot Proteinkonzentration ELGAN/LGAN.....	48
Abbildung 12 Boxplot Glukosekonzentration ELGAN/LGAN	48
Abbildung 13 Boxplot Laktatkonzentration ELGAN/LGAN	48
Abbildung 14 Panel-Plot: Zeitliche Verläufe der Proteinkonzentration	51
Abbildung 15 Panel-Plot: Zeitliche Verläufe der Leukozytenzahl	52
Abbildung 16 Panel-Plot: Zeitliche Verläufe der Glukosekonzentration.....	53
Abbildung 17 Panel-Plot: Zeitliche Verläufe der Laktatkonzentration	54
Abbildung 18 Zeitlicher Verlauf der Proteinkonzentration ELGAN	56
Abbildung 19 Zeitlicher Verlauf der Proteinkonzentration LGAN.....	56
Abbildung 21 Zeitlicher Verlauf der Leukozytenzahl ELGAN	57
Abbildung 21 Zeitlicher Verlauf der Leukozytenzahl LGAN.....	57
Abbildung 22 Zeitlicher Verlauf der Glukosekonzentration ELGAN.....	58
Abbildung 23 Zeitlicher Verlauf der Glukosekonzentration LGAN	58
Abbildung 24 CSF-Verlauf Laktatkonzentration ELGAN	59
Abbildung 25 CSF-Verlauf Laktatkonzentration LGAN	59

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Demographische und perinatale Daten der Studienpopulation.....	39
Tabelle 2 Basisdaten der IVH und des HC	41
Tabelle 3 Deskriptive Statistik der labormedizinischen Liquor-Parameter	44
Tabelle 4 Zeitpunkt der Liquor-Entnahme nach IVDD-Implantation	46
Tabelle 5 Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests und Fishers exakter Test	49
Tabelle 6 Klinische Merkmale der jeweiligen Patient:innen.....	50
Tabelle 7 LMM Ergebnisse Proteinkonzentration.....	60
Tabelle 8 LMM Ergebnisse Leukozytenzahl	60
Tabelle 9 LMM Ergebnisse Erythrozytenzahl.....	61
Tabelle 10 LMM Ergebnisse Glukosekonzentration	61
Tabelle 11 LMM Ergebnisse Laktatkonzentration	61

6.3 Projekt-Datenblätter

6.3.1. Basisdatenblätter

Patienten ID: | NAMU-Studie | **Basisdatenblatt 1**

Einschlusskriterien

Neugeborenes oder Frühgeborenes	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
Hydrozephalus mit Liquordrainage	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
Schriftliches Einverständnis der Eltern liegt vor:	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
Eine Kopie wurde den Eltern ausgehändigt:	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein

Ausschlusskriterien

Gravierender Stoffwechseldefekt:	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
----------------------------------	--

Patient eingeschlossen?	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
Datum:	

Hydrozephalus

Drainage	<input type="checkbox"/> Rickham <input type="checkbox"/> EVD <input type="checkbox"/> LP
Welcher Ventrikel wird drainiert?	<input type="checkbox"/> I.V. (linker SV) <input type="checkbox"/> II. V. (rechter SV) <input type="checkbox"/> III. Ventrikel <input type="checkbox"/> IV. Ventrikel
Wann wurde die Drainage angelegt:	/ /

Ätiologie	<input type="checkbox"/> Resorptionsstörung <input type="checkbox"/> posthämorrhagisch <input type="checkbox"/> postmeningitisch <input type="checkbox"/> Liquorüberproduktion <input type="checkbox"/> Plexuspapillom <input type="checkbox"/> sonstige:
-----------	--

Nahrung

Ausschließlich Formula?	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
-------------------------	--

MM intranasal?	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
----------------	--

Basisdaten

Geburtsdatum:	
Gestationsalter:	+ /7
Geschlecht:	<input type="checkbox"/> m / <input type="checkbox"/> w
Mehrlinge?	<input type="checkbox"/> 1 / <input type="checkbox"/> 2 / <input type="checkbox"/> 3 / <input type="checkbox"/> 4

Anamnese

Vorzeitige Wehentätigkeit?	<input type="checkbox"/> Ja / <input type="checkbox"/> Nein
Vorzeitiger Blasensprung?	<input type="checkbox"/> Ja / <input type="checkbox"/> Nein
Fieber?	<input type="checkbox"/> Ja / <input type="checkbox"/> Nein
Mütterliches CRP erhöht?	<input type="checkbox"/> Ja / <input type="checkbox"/> Nein
Sonstiges:	

Geburt

Geburtsmodus:	<input type="checkbox"/> Spontan
	<input type="checkbox"/> eingeleitet
	<input type="checkbox"/> VE
	<input type="checkbox"/> Forzeps
	<input type="checkbox"/> Sectio
	<input type="checkbox"/> eilige Sectio
	<input type="checkbox"/> Notsectio
	<input type="checkbox"/> „im Nestchen“
Abnabeln:	<input type="checkbox"/> spät (> 30s)
	<input type="checkbox"/> früh (<= 30s)
NS-pH:	
NS-BE:	
Apgar:	/ /

Primärversorgung im Kreissaal

Atemhilfe / Beatmung	<input type="checkbox"/> CPAP
	<input type="checkbox"/> Benveniste
	<input type="checkbox"/> Perivent
	<input type="checkbox"/> HFO-CPAP
	<input type="checkbox"/> Intubation
	<input type="checkbox"/> HFOV
	<input type="checkbox"/> IMV
	<input type="checkbox"/> Surfactant
	<input type="checkbox"/> iNO
FiO2 max:	
Kreislauf	<input type="checkbox"/> Volumen
	<input type="checkbox"/> Katecholamine
	<input type="checkbox"/> Pufferung
	<input type="checkbox"/> Herzdruck-M.
Laktat 1.LS max:	

Verlauf Lebenstag 1-3

Atmung/Beatmung	<input type="checkbox"/> CPAP <input type="checkbox"/> Benveniste <input type="checkbox"/> Perivent <input type="checkbox"/> HFO-CPAP <input type="checkbox"/> Intubation <input type="checkbox"/> HFOV <input type="checkbox"/> IMV <input type="checkbox"/> iNO <input type="checkbox"/> Pneumothorax
Kreislauf	<input type="checkbox"/> Volumen <input type="checkbox"/> Katecholamine <input type="checkbox"/> Pufferung <input type="checkbox"/> Herzdruck-M. <input type="checkbox"/> PPHN
Early onset sepsis?	<input type="checkbox"/> IL-6 > 100ng/l <input type="checkbox"/> CRP erhöht? <input type="checkbox"/> HFOV <input type="checkbox"/> IMV
ZNS	<input type="checkbox"/> Asphyxie <input type="checkbox"/> PVL <input type="checkbox"/> Krampfanfälle <input type="checkbox"/> Hirninfarkt
Diagnosen:	
Komplikationen/ Sonstiges:	

Formula

Erhält das Kind Formula?	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
Wenn ja, welche?	
Beides (MM u. Formula)	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein

Muttermilch

Erhält das Kind ausschließlich Muttermilch?	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
Hat das Kind jemals MM erhalten:	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
Kolostrum erhalten?	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
Spendermilch?	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
Pasteurisierte Milch?	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
Ist die Mutter CMV positiv?	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein

Still-Score bei Einschluss in die Studie

Vollgestillt	Voll MM	6 <input type="checkbox"/>
	Teil MM	4 <input type="checkbox"/>
Teilgestillt	Voll MM	5 <input type="checkbox"/>
	Teil MM	4 <input type="checkbox"/>
Nicht gestillt	Voll MM	3 <input type="checkbox"/>
	Teil MM	2 <input type="checkbox"/>
	Keine MM	1 <input type="checkbox"/>
	Karenz	0 <input type="checkbox"/>

Applikationsweg

Magensonde	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
Flasche mit Sauger	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
Anlegen/Stillen	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
MM intranasal	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein

Falls intranasale MM:

Wie oft wird die inMM tägl. verabreicht?	
Wann wurde mit der inMM begonnen (Datum)?	

Hirnblutung/Hydrozephalus Verlauf

Wann trat die IVH auf (Datum)?	
Wann wurde die Ventrikelerweiterung festgestellt?	
Welche Ventrikel waren initial betroffen ?	<input type="checkbox"/> I.V. (linker SV) <input type="checkbox"/> II. V. (rechter SV) <input type="checkbox"/> III. Ventrikel <input type="checkbox"/> IV. Ventrikel
Welche Ventrikel waren im Verlauf betroffen?	<input type="checkbox"/> I.V. (linker SV) <input type="checkbox"/> II. V. (rechter SV) <input type="checkbox"/> III. Ventrikel <input type="checkbox"/> IV. Ventrikel
Wichtige Details bezgl. der IVH	
Wichtige Details bezgl. des HC	

Verlauf/ Sonstiges

--

6.3.2. Tagesdatenblätter

Pat. ID: | NAMU | **Tagesbogen** | Liquor ID S.1

Datum:	
---------------	--

Liquorprobe:

Liquor ID:	<u> </u> L <u> </u>
Punktionsmenge:	<u> </u> ml
Uhrzeit:	
Wie oft täglich?	<u> </u> x
Makroskopischer Aspekt:	<input type="checkbox"/> klar <input type="checkbox"/> altblutig (Cola) <input type="checkbox"/> xanthochrom (gelb) <input type="checkbox"/> trüb <input type="checkbox"/> frisch blutig (rot)
Anmerkungen:	

Liquorstatus

Zellen	/μl
Leukozyten	/μl
Erythrozyten	/μl
Eiweiß	g/dl
Glucose	mg/dl
Laktat	mmol/l

Hydrozephalus

Ventrikelweite aktuell:	<input type="checkbox"/> zunehmend <input type="checkbox"/> gleichbleibend <input type="checkbox"/> abnehmend <input type="checkbox"/> Schlitzventrikel
Probleme:	<input type="checkbox"/> Ventrikulitis <input type="checkbox"/> aktive Blutung <input type="checkbox"/> Liquorkissen <input type="checkbox"/> Krampfanfälle <input type="checkbox"/> Intubation

Intranasale Muttermilch

Intranasale MM innerhalb 2 Stunden vor Liquorabnahme?	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
Datum/Uhrzeit letzte Gabe:	
Zeitlicher Abstand letzter inMM - Liquorentnahme:	<u> </u> h <u> </u> min
MM bei nasaler Applikation frisch (< 2h)	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
<input type="checkbox"/> Milchprobe ID:	<u> </u> M <u> </u>
Abgepumpte Menge	<u> </u> ml
War sie pasteurisiert?	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
War sie eingefroren?	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
Datum des Abpumpens:	
<input type="checkbox"/> Vorder- <input type="checkbox"/> Gesamt- <input type="checkbox"/> Hintermilch	

Still-Score

Vollgestillt	Voll MM	6 <input type="checkbox"/>
Teilgestillt	Voll MM	5 <input type="checkbox"/>
	Teil MM	4 <input type="checkbox"/>
Nicht gestillt	Voll MM	3 <input type="checkbox"/>
	Teil MM	2 <input type="checkbox"/>
	Keine MM	1 <input type="checkbox"/>
	Karenz	0 <input type="checkbox"/>

Ernährung

Muttermilch	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
pasteurisiert	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
Spendermilch	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
Formula	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
Welche Formula:	
Milch u. Formula	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
Verhältnis Milch/Formula	/
Magensonde	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
Flasche mit Sauger	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein

Patienten ID: | NAMU | **Tagesbogen S.2**

Inflammation

Inflammation beim Kind?	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> CRP-Erhöhung <input type="checkbox"/> Sepsis <input type="checkbox"/> virale Infektion <input type="checkbox"/>
Erreger?	
Maternale Inflammation?	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> CRP-Erhöhung <input type="checkbox"/> Mastitis <input type="checkbox"/> virale Infektion <input type="checkbox"/>

Aktuellste Schädelsonographie

Datum:	
Befund	<input type="checkbox"/> keine IVH <input type="checkbox"/> IVH <input type="checkbox"/> *1 re. / <input type="checkbox"/> *1 li. <input type="checkbox"/> *2 re. / <input type="checkbox"/> *2 li. <input type="checkbox"/> *3 re. / <input type="checkbox"/> *3 li. <input type="checkbox"/> + re. / <input type="checkbox"/> + li. <input type="checkbox"/> Ventrikelerweit. <input type="checkbox"/> Hydrozephalus <input type="checkbox"/> PVL re./ <input type="checkbox"/> li.
Besonderheiten:	

Kopfumfang

Datum	
Kopfumfang	cm

Nasale Einflussfaktoren

Rhinitis	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
Abschwellende NT	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
Flowbrille	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
Highflow >5l/min	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
Rachentubus	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
CPAP via Maske	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
CPAP via Prong	<input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein
Sonstiges	

Aktuellste Blutentnahme

Datum, Uhrzeit	
CRP	mg/l
IL-6	ng/l
Eiweiß	g/dl
<input type="checkbox"/> Serum ID:	S

Aktuellste Urinuntersuchung:

Datum, Uhrzeit	
Eiweiß	g/dl
Leukozyten	/µl
Erythrozyten	/µl
Osmolalität	
<input type="checkbox"/> Urin ID:	U

Medikamente

Intravenös	
Oral/p.S.	
Nasal	
Erythropoietin? <input type="checkbox"/> Ja/ <input type="checkbox"/> Nein	
Datum letzte Gabe:	

Sonstiges/ mögliche Einflussfaktoren

Milch:	
Nase:	
ZNS:	
Analytik:	
Sonstiges	