

**Aus der Klinik für Neurochirurgie
des Unfallkrankenhauses Berlin**

DISSERTATION

Infektionsraten bei externer ventrikulärer Liquordrainage:

**vergleichende Untersuchung von Standard-Polyurethan-Drainagen,
antibiotikaimprägnierten und silberimprägnierten Ventrikelkathetern**

**sowie Analyse von Risikofaktoren für die katheterassoziierte Infektion des
Liquorraumes**

**Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)**

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

**von
Felix Depner
aus Kronstadt**

- Gutachter:
1. Prof. Dr. med. U. Meier
 2. Prof. Dr. med. P. Vajkoczy
 3. Prof. Dr. med. U. Kehler

Datum der Promotion: 14.05.2009

Meinen Eltern.

Inhalt

| | |
|---|--------------------|
| 1 Zielstellung | 5 |
| 2 Einleitung | 7 |
| 3 Die externe ventrikuläre Liquordrainage | 10 |
| 3.1 Definition | 10 |
| 3.2 Epidemiologie | 10 |
| 4 Material und Methoden | 12 |
| 4.1 Patientengut | 12 |
| 4.2 Ein- / Ausschlusskriterien | 13 |
| 4.3 Indikationen | 13 |
| 4.4 Standardisiertes Operationsverfahren | 13 |
| 4.5 Ventrikeldrainagen | 15 |
| 4.5.1 Standard-Polyurethan-Katheter (Spiegelberg, Hamburg) | 16 |
| 4.5.2 Antibiotikaimprägnierte Katheter (Bactiseal®; Codman, Johnson & Johnson, Norderstedt) | 16 |
| 4.5.3 Silberimprägnierte Katheter (Silverline®; Spiegelberg, Hamburg) | 17 |
| 4.6 Wund- und Drainagenpflege, Dokumentation | 18 |
| 4.7 Probenentnahme und Untersuchung | 19 |
| 4.8 Diagnosekriterien der Ventrikulitis | 19 |
| 4.9 Gründe zur Entfernung der Ventrikeldrainage | 21 |
| 4.10 Risikofaktoren für eine Infektion des Liquorraumes | 22 |
| 4.11 Statistische Auswertung | 22 |
| 5 Ergebnisse | 23 |
| 5.1 Anteil am gesamten Operationsspektrum | 23 |
| 5.2 Alters- und Geschlechterverteilung | 23 |
| 5.3 Indikationen | 25 |
| 5.4 Dauer der externen Liquorableitung | 27 |
| 5.5 Gründe für die Entfernung | 28 |
| 5.6 Infektionsraten | 29 |
| 5.7 Keimspektrum | 31 |
| 5.8 Risikofaktoren für eine Infektion des Liquorraumes | 32 |
| 5.9 Weitere Komplikationen | 34 |
| 6 Diskussion | 35 |
| 6.1 Pathogenese katheterassoziierter Infektionen | 36 |
| 6.2 Wirkmechanismus der imprägnierten Katheter | 41 |
| 6.3 EVD-assoziierte Ventrikulomeningitis | 44 |
| 6.4 Risikofaktoren für eine Infektion | 47 |
| 6.5 Infektionsraten der verschiedenen Ventrikelskatheter | 52 |
| 6.6 Schlussfolgerungen | 56 |
| 7 Zusammenfassung | 58 |
| 7.1 Literaturverzeichnis | 60 |
| 9 Eidesstattliche Erklärung | 71 |
| 10 Tabellarischer Lebenslauf | 72 |
| 11 Danksagung | 73 |

1 Zielstellung

Der intrakranielle Druck (fortan ICP: intracranial pressure) ist ein einzigartiger physiologischer Parameter. Er steht in keiner linearen Beziehung zu anderen physiologischen Größen [91,122] und entfaltet sich ausschließlich im intraduralen Raum, der rigide von den Hüllen des Zentralnervensystems begrenzt wird. Ein genaues und zuverlässiges Monitoring dieses Druckes kann daher nur innerhalb dieser Hüllen erfolgen [44,70,81].

Kommt es zu einer Zunahme des intraduralen Volumens über die begrenzten physiologischen Kompensationsmöglichkeiten hinaus, resultiert gemäß der Monro-Kellie-Doktrin ein dysproportionaler Anstieg des intrakraniellen Druckes [44,78,80, 122]. Dies führt zu einer vital bedrohlichen Situation für den Patienten und stellt eine klassische neurochirurgische Notfallsituation dar. Die zugrundeliegenden Erkrankungen umfassen das gesamte Spektrum des neurochirurgischen Fachgebietes [41,72].

Dem klinisch tätigen Neurochirurgen steht als eine schnelle, technisch einfache, kostengünstige und damit sehr effiziente Therapieoption die Anlage einer externen Ventrikeldrainage zur Verfügung. Die Katheterisierung des Liquorraumes bietet sowohl die Möglichkeit der genauen Messung als auch die Option der kontrollierten Senkung des intrakraniellen Druckes durch Ableitung des Liquors [44,49,72]. Die dafür erforderliche Bohrlochtrepantion und Ventrikelpunktion sind seit langem etablierte, hoch standardisierte Verfahren [18,83,84,72]. Die wichtigsten Risiken dieses operativen Eingriffs sind inkorrekte Katheterlage, intraparenchymale und intraventrikuläre Blutungen und die katheterassoziierte Infektion des Liquorraumes [8,41,72].

Durch akkurates Einhalten der Operationsstandards können die Risiken der Katheterfehllage und der punktionsbedingten intrakraniellen Blutung deutlich vermindert werden [60,103,125,126]. Die Häufigkeit der Ventrikulitis kann durch konsequente Asepsis, langstreckige subkutane Tunnelung der Drainage und Einsatz von sterilen, halbgeschlossenen und segmentierten Ablaufsystemen verringert

werden [35,119]. Dennoch bleibt die Infektion des Liquorraumes die häufigste Komplikation und bedarf daher der besonderen Aufmerksamkeit [57,60,86,99].

Im Bestreben, die Infektionsraten weiter zu senken, lag der Entwicklungsansatz verschiedener Hersteller bei den Kathetermaterialien. Ein System zeichnet sich durch eine Antibiotikaimprägnierung aus, ein anderes durch Imprägnierung mit Silbersalzen. Es ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, im Rahmen einer prospektiven Verlaufsbeobachtung die Wirksamkeit dieser Systeme im klinischen Einsatz zu vergleichen mit den bisher standardmässig benutzten Polyurethan-Drainagen. Maßstab dieses Vergleiches ist die absolute Häufigkeit katheterassoziierter Infektionen des Liquorraumes, zusätzlich werden weitere, patientenspezifische Risikofaktoren hinsichtlich ihrer statistischen Signifikanz untersucht.

Ist es möglich, durch Einsatz speziell modifizierter Ventrikelkatheter das Risiko einer Ventrikulitis zu verringern? Es sollen die Vor- und Nachteile der untersuchten Ventrikelkatheter im Kontext aktueller Erkenntnisse zur Pathophysiologie der katheterassozierten Infektion des Liquorraumes betrachtet und diskutiert werden sowie zusätzliche Risikofaktoren identifiziert und bewertet werden.

2 Einleitung

Die therapeutische Notwendigkeit zur externen Liquordrainage wurde zuerst beim kindlichen Hydrozephalus erkannt [65]. Wegweisend waren dabei der klinisch eindrucksvolle Makrozephalus und die Erkenntnis, dass sich in diesem stark vergrößerten Kopf außergewöhnlich viel "Wasser" fand. Hippokrates [40,65] empfahl als Therapie Perforationen im oberen Schädelbereich anzulegen. Abu al-Qasim az Zahrawi [7] beschrieb im zehnten Jahrhundert detailliert Techniken zur Eröffnung oberflächlich gelegener Liquorräume. Die erste schriftlich dokumentierte, wiederholte externe ventrikuläre Drainage von Liquor cerebrospinalis erfolgte am 23.10.1744 durch den französischen Chirurgen Le Cat [59]. Er punktierte den Seitenventrikel eines fünf Wochen alten Jungen mit extremem Makrozephalus mit einer speziell dafür entwickelten Silberkanüle, die mit einem wasserdichten Pflaster am Kopf befestigt und durch einen geschliffenen Stöpsel dicht verschlossen werden konnte [59].

Ventrikelpunktionen wurden im 18. und 19. Jahrhundert phasenweise häufig durchgeführt. Die im Gefolge aber stets auftretende, tödliche Infektion war der gefürchtete factor limitans [7,48]. In der Literatur des 16. bis 19. Jahrhunderts findet sich nur ein Fallbericht einer überlebten, kurativ wirksamen Ventrikelpunktion, berichtet von Fantoni 1769 [7]. Alle anderen Patienten überlebten derartige Eingriffe nicht, teils infolge intrazerebraler Blutungen, teils aufgrund letaler Infektionen [7]. Erst nach Einführung der Antisepsis durch Joseph Lister und wenig später der Asepsis durch Ignaz Semmelweis, den grundlegenden Forschungen zu bakteriellen Infektionen durch Robert Koch und der Entdeckung des Penicillins durch Alexander Fleming änderte sich die Situation grundlegend [7,40].

Wernicke [123] publizierte 1881 als erster die Technik der Ventrikelpunktion und Liquorableitung unter sterilen Kautelen, er verwendete dabei einen parietalen Zugang zum Trigonum. Binnen weniger Jahrzehnte folgte die Entwicklung der verschiedenen chirurgischen Zugangswege zum Ventrikelsystem: okzipitaler Zugang (Keen 1888 [40]; Krause 1911 [63]; Dandy 1918 [29]), transnasaler Zugang (Chipault 1894 [48]), frontopolarer Zugang (v. Bergmann 1899 [7]), präkoronarer Zugang (Kocher 1930

[40]). Dank äußerst strikter Asepsis gelang es Fedor Krause [63] bereits in dieser Zeit, externe Ventrikeldrainagen bis zu acht Wochen ohne Infektion liegen zu lassen. Dennoch setzte er aus Furcht vor der hohen Letalität der Ventrikulitis dieses Verfahren nur sehr zurückhaltend ein. Oppenheim [63] warnte noch 1902 aufgrund der sehr hohen Letalitätsraten vor den Gefahren der Ventrikelpunktion und explizit besonders der externen Ventrikeldrainage.

Nach jahrzehntelang unverändert problematischer Situation entwickelten Ingraham und Campbell [50] 1941 Silberkanülen und halbgeschlossene Ablaufsysteme, die sich im klinischen Einsatz bewährten. Dieses System blieb bis in die siebziger Jahre des letzten Jahrhunderts im Einsatz, bis es langsam von flexiblen Ventrikelkathetern aus Silikon und später Polyurethan abgelöst wurde [67]. Es waren Ingrahams Schüler Alexander und Matson [40], die in jahrelanger, systematischer Suche nach besser biokompatiblen Materialien diese technischen Verbesserungen eingeführt hatten. Bering [18] publizierte 1951 eine Studie mit ersten klinischen Erfahrungen bei 26 Patienten und berichtete von drei Fällen bakterieller Infektionen (entsprechend einer Infektionsrate von 11,5%). Pampus [83] führte diese Ventrikelkatheter 1953 in Deutschland ein und verbesserte sie weiter [84].

Guillaume und Janny [43] schlossen 1951 einen externen Druckwandler, einen Verstärker und einen Schreiber zur kontinuierlichen ICP-Registrierung an das EVD-System an und erweiterten damit als erste das Einsatzgebiet auf das Monitoring von Patienten mit schweren Schädel-Hirn-Traumata. Lundberg [70] etablierte es mit seiner Untersuchung der Hirndruckwellen endgültig. Narayan [80] und Miller [78] wiesen in großen Studien den Wert des Einsatzes bei Patienten mit Schädel-Hirn-Traumata und Hämatozephalus partialis durch intrakranielle Blutungen nach.

Eine deutliche Reduktion der Infektionsraten gelangen Friedman und de Vries [35], die 1980 die extravulnäre Ausleitung der Katheter über subkutane Tunnel einführten.

Trotz dieser und weiterer Verbesserungen, wie der Einführung industriell hergestellter Drainagesysteme [119] und der perioperativen Antibiotikaprophylaxe [64,98,101], blieb die bakterielle Infektion des Nervenwasserraumes bis heute die häufigste Komplikation der externen Ventrikeldrainage. Dank moderner Antibiotika sank die Letalität der Ventrikulitis erheblich, dennoch bleibt sie eine sehr ernste Komplikation mit letalem Potential und wirkt sich nachhaltig auf Prognose, Behandlungsausmaß

und Behandlungsdauer aus [41]. Durch längere Behandlungsdauer und höhere Behandlungskosten kommt auch ein wirtschaftlicher Aspekt zum Tragen [109].

Gerade der klinisch tätige Neurochirurg muss daher zusätzliche Wege suchen, die Infektionsraten zu verringern. Die hier untersuchten, neu entwickelten Ventrikelkatheter sind so konzipiert, dass sie durch Zusatz von Antibiotika bzw. Silbersalzen in vitro spezielle antimikrobielle Eigenschaften zeigen. Inwieweit sich diese in vivo in der klinischen Praxis als wirksam bewähren, ist zu untersuchen.

3 Die externe ventrikuläre Liquordrainage

3.1 Definition

Aus dem Begriff der "externen Ventrikeldrainage" ergeben sich die wesentlichen Eigenschaften des Verfahrens: es handelt sich um eine zur Ableitung des Liquor cerebrospinalis aus den inneren Gehirnkammern nach extrakorporal angelegte Drainage. Hiervon abgegrenzt werden intrakorporale Systeme zur Liquorableitung (Liquorshunts), die extrakorporale Liquorableitung über spinal angelegte Katheter und die Liquorableitung durch Punktion von subkutan platzierten Reservoirs.

Der Vielfalt der verfügbaren technischen Systeme wird mit diesem Begriff keine Rechnung getragen, ebenso wenig wird damit der Zugangsweg zu den inneren Gehirnkammern spezifiziert.

Im vorliegenden Fall wurden alle externen Liquordrainagen über eine hochfrontale, präkoronare, paramediane Bohrlochtrepanation angelegt. Die Ventrikelkatheter wurden über mindestens fünf Zentimeter subkutan getunnelt extravulnär ausgeführt und unter sterilen Kautelen an ein geschlossenes Drainagesystem konnektiert.

3.2 Epidemiologie

In der Literatur finden sich nur sehr spärliche Daten zur Häufigkeit der Anlage externer ventrikulärer Drainagen in einzelnen Kliniken oder bei einzelnen Krankheitsbildern. Bezogen auf die jährliche Gesamtzahl neurochirurgischer Operationen kann man dazu Angaben zwischen 1,4 und 4,7 Prozent finden [41]. Im Unfallkrankenhaus Berlin erfolgte der Eingriff in den Jahren 2003 bis 2006 mit einer

Frequenz von ca. 100 Eingriffen pro Jahr, prozentual im Mittel entsprechend ca. 10 % aller pro Jahr durchgeführten Operationen.

Die Schwankungsbreite der Häufigkeiten spiegelt zum einen die Heterogenität des Krankengutes wieder, zum anderen auch den Spielraum bei der Indikationsstellung, der sich klinisch insbesondere bei intrakraniellen Blutungen mit Ventrikeleinbruch eröffnet [41].

4 Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit wurde als prospektive klinische Vergleichsstudie angelegt. Gegenstand dieser Untersuchung ist der Vergleich der Infektionsraten dreier verschiedener, flexibler Ventrikelkatheter im klinischen Einsatz. Unter Einhaltung eines hoch standardisierten Operationsverfahrens wurden alle Ventrikelkatheter in die Vorderhörner der Seitenventrikel eingebracht. Als Ablaufsystem wurde bei allen drei Kathetern dasselbe Modell eines industriell gefertigten Systems verwendet.

Der Schwerpunkt der Untersuchung lag - entsprechend den klinischen Erfordernissen - in der Beurteilung der Infektionsrisiken der drei verschiedenen Ventrikelkatheter über den gesamten Zeitraum der neurochirurgischen Versorgung. Es erfolgte zudem die Erfassung und Evaluation weiterer Risikofaktoren.

4.1 Patientengut

In die Vergleichsstudie wurden alle diejenigen Patienten eingeschlossen, die innerhalb eines Drei-Jahres-Zeitraumes (06/2003 bis 06/2006) in der Klinik für Neurochirurgie des Unfallkrankenhauses Berlin operativ mit einer externen Ventrikeldrainage behandelt wurden, keines der Ausschlußkriterien aufwiesen und prospektiv erfasst wurden. Das Untersuchungsintervall umfasste den Zeitraum der stationären Behandlung im Unfallkrankenhaus Berlin.

Die quantitative und qualitative Untersuchungen aller Liquorproben erfolgte im Labor des Unfallkrankenhauses Berlin, sämtliche mikrobiologischen Untersuchungen wurden im Zentrum für Infektionsdiagnostik des Berliner Betriebs für zentrale gesundheitliche Aufgaben durchgeführt entsprechend den derzeit gültigen Qualitätsstandards in der mikrobiologischen Diagnostik der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM, MiQ 17/2001) [73].

4.2 Ein- / Ausschlußkriterien

Eingeschlossen wurden diejenigen Patienten, bei denen erstmalig eine externe Liquorableitung angelegt wurde. Als Ausschlusskriterien wurden definiert: Kinder unter zehn Jahren, Patienten mit offenem Schädel-Hirn-Trauma, vorbestehendem systemischem Infekt, vorbestehender Liquorrauminfektion, Liegezeit der Drainage unter 72 Stunden, bereits mit einem Liquorshunt oder in einem auswärtigen Krankenhaus mit einer externen Liquordrainage versorgte Patienten.

Drei Patienten wurden wegen bakteriellem Wachstum in den initialen Liquorkulturen nachträglich aus der Studie ausgeschlossen. Zwei entwickelten eine bakterielle Meningitis, der dritte Patient hatte eine Osteomyelitis des Schädeldaches.

4.3 Indikationen

Die Indikationsstellung zur Anlage einer externen Ventrikeldrainage erfolgte ausschließlich nach klinischen und neuroradiologischen Aspekten. Der Genese folgend wurden vier Indikationsgruppen gebildet: Schädel-Hirn-Trauma, Subarachnoidalblutung, intrazerebrale Blutung und nichttraumatischer, nichthämorrhagischer Liquoraufstau.

4.4 Standardisiertes Operationsverfahren

Aufgrund der besonderen Konzeption des Unfallkrankenhauses Berlin sind notfallmäßige operative Eingriffe jederzeit ohne Verzögerung in den Operationssälen realisierbar. Da die Bedingungen zur Einhaltung aller sterilen Kautelen im voll ausgestatteten Operationssaal strukturbedingt besser sind als in der Notaufnahme, wurde jede externe Ventrikeldrainage in den regulären Operationssälen des UKB angelegt. Die Narkose erfolgte in Form einer Allgemeinanästhesie im total intravenous anaesthesia - Verfahren (TIVA), während des Eingriffes waren alle

Patienten intubiert und beatmet, alle erhielten vor Beginn des Eingriffes eine intravenöse single-shot-Antibiose mit 1500mg Cefuroxim.

Der Kopf des in Rückenlage positionierten Patienten wurde exakt gerade in einer gepolsterten, hufeisenförmigen Kopfschale gelagert. Die Rasur der Kopfhaut erfolgte rechts oder links frontal und umfasste ein quadratisches, ca. 10 x 10 cm großes Gebiet, beginnend am physiologischen Haaransatz und über Mittellinie und Kranznaht hinwegreichend. Die rechte Seite wurde prinzipiell bevorzugt.

Mit einem flexiblen Lineal wurde der Trepanationspunkt nach Kocher 12,5 cm hinter dem Nasion und 2,5 cm paramedian der Mittellinie abgemessen und markiert, darüber ein sagittaler, 4 bis 5 cm langer, gerader Hautschnitt angezeichnet [41,83]. Das Operationsgebiet wurde unter sterilen Kautelen großzügig dreimal mit Desinfektionslösung (Ethanol-Iod-Kombination) desinfiziert und nach Abtrocknen mit selbstklebenden sterilen Tüchern und steriler Operationsfolie abgedeckt.

Nach Hautschnitt, Präparation der Kalotte und Blutstillung erfolgte die präkoronare Bohrlochtrepanation mit einem 16 mm-Trepan (Aesculap Microdrive). Eine Seite der Trepanation wurde zur Vermeidung eines Abknickens des Katheters abgeschrägt. Die Dura wurde koaguliert und kreuzförmig in einer Größe von ca. 5 x 5 mm inzidiert. Arachnoidea und Kortex wurden punktuell koaguliert und eröffnet.

Die Ventrikelpunktion erfolgte stumpf mit der durch ihren Drahtmandrin stabilisierten Ventrikeldrainage. Zielrichtung war in der Sagittalebene der ipsilaterale Epikanthus, in der Frontalebene der äußere Gehörgang. Als Kontrolle diente die in allen Ebenen senkrecht zur Kalotte eingehaltene Stellung des Katheters. Der Katheter wurde maximal 6 cm tief eingeführt, die korrekte Lage durch spontanen Liquorfluss bestätigt. Mit dem zugehörigen Spieß wurden die Drainagen über eine Länge von mindestens fünf Zentimetern subkutan getunnelt und extravulnär ausgeführt. Unter Einsatz der Katheterhalterung erfolgte sofort die Fixierung an der Haut. Das Ablaufsystem wurde über den Luer-Lock-Konnektor angeschlossen, die proximalen Konnektionsstellen wurden durch speziell geknüpft Fadenschlaufen gesichert. Der Wundverschluß erfolgte als durchgreifende Hautnaht mit monofilem Nahtmaterial oder mittels Wundklammern. Als Wundverband wurden zwei, jeweils Wunde und Austrittsstelle vollständig bedeckende, sterile Pflasterverbände angelegt.

Sobald der Patient auf die Intensivstation bzw. Wachstation verlegt war, wurde durch den Operateur die Funktionskontrolle, die Konnektion an die zur Hirndruckmessung verwendeten Druckwandler und die Positionierung der Tropfkammer durchgeführt.

Der gesamte Ablauf ist als Standard schriftlich detailliert festgelegt. Alle in dieser Studie eingeschlossenen Patienten wurden gemäß diesem Standard versorgt.

Bei Wechsel der externen Ventrikeldrainagen wurde die neue Drainage auf der Gegenseite angelegt. Drei Patienten mussten primär beidseitig mit externen Ventrikeldrainagen versorgt werden, daher wurde beim Wechsel der Drainagen zwangsläufig derselbe Zugangsweg genutzt. Bei zweien genügte beim Wechseln eine externe Ventrikeldrainage, einer bedurfte weiterhin beidseitiger Drainagen.

4.5 Ventrikeldrainagen

Alle drei eingesetzten Katheter zeigten gemeinsame Charakteristika: flexible, herstellerseitig steril ausgelieferte, runde Kunststoffkatheter mit stumpfer, abgerundeter Spitze und multiplen Perforationen an vier Seiten der Spitze, über eine Distanz von zwei Zentimetern reichend.

Jedem Katheterset lag ein Führungsmandrin aus Metall, eine Haltevorrichtung zur Fixierung an der Haut durch Annaht, ein Luer-Lock-Konnektor mit einem in den Katheter passenden Stutzen und ein zur Tunnelung konzipierter Spieß bei.

Sofern vom Hersteller verschiedene Größen angeboten wurden, verwendeten wir stets die für den normalen Gebrauch an erwachsenen Patienten vorgesehenen Katheter.

4.5.1 Standard-Polyurethan-Katheter (Spiegelberg, Hamburg)



Abbildung 1: Standard-Polyurethan-Ventrikelkatheter (Spiegelberg, Hamburg)

Weißfarbener, für den Einsatz beim Erwachsenen vorgesehener Katheter mit einem Durchmesser von 8 French. Grundmaterial ist durch Zusatz von Bariumsulfat röntgendicht gestaltetes röntgendichtes Polyurethan. Der 270 mm lange Katheter besitzt schwarze, numerierte Tiefenmarkierungen bei 50, 70, 100, 150 und 200 mm. Sein Außendurchmesser beträgt 2,7 mm, der Innendurchmesser 1,6 mm. Im Set enthalten sind jeweils ein passender Luer-Lock-Konnektor aus Metall, ein Spieß zur subkutanen Tunnelung und eine geschlitzte Haltevorrichtung für die Befestigung des Katheters an der Galea.

4.5.2 Antibiotikaimprägnierte Katheter (Bactiseal®; Codman, Johnson & Johnson, Norderstedt)



Abbildung 2: Bactiseal®-Ventrikelkatheter (Codman, Johnson & Johnson, Norderstedt)

Dieser aus Silikon bestehende Ventrikelkatheter wird vom Hersteller in einer universellen Größe mit einem Durchmesser von 8 French angeboten. Grundmaterial ist durch Zusatz von Bariumsulfat röntgendichtes Silikon, imprägniert mit Clindamycin und Rifampicin. Um die gesamte Kathetermatrix mit beiden Antibiotika zu durchtränken, wird das Silikon einem mehrstufigen Prozess unterzogen. Durch Zugabe von Chloroform wird es zum Aufquellen gebracht, die Antibiotikallösung wird unter Druck in die aufgeweichte Matrix eingebracht. Das Chloroform wird wieder aus der Matrix gelöst, das Kathetermaterial schrumpft dabei auf seine Ausgangsgröße [13,14]. Durch dieses Verfahren wird eine vollständige Imprägnierung der Silikonmatrix erreicht, die eine kontinuierliche, langsame Diffusion beider Antibiotika sowohl an die Außen- als auch an die Innenseite des Katheters ermöglicht. Dadurch soll im Nahbereich der Drainage für die Dauer von bis zu 28 Tagen ein Antibiotikaspiegel in lokal wirksamen Konzentrationen entstehen (Herstellerangabe).

Der 350 mm lange Katheter hat bedingt durch das darin enthaltene Rifampicin eine orange Grundfarbe und besitzt in Abständen von einem Zentimeter zwölf schwarze Tiefenmarkierungen, beginnend 30 mm hinter der Spitze und bis zur Länge von 150 mm reichend. Der Außendurchmesser beträgt 2,7 mm, der Innendurchmesser 1,5 mm.

4.5.3 Silberimprägnierte Katheter (Silverline®; Spiegelberg, Hamburg)



Abbildung 3: Silverline®-Ventrikelkatheter (Spiegelberg, Hamburg)

Im Rahmen dieser Studie verwendeten wir Katheter mit einem Durchmesser von 8 French. Das Grundmaterial dieses Katheters ist durch Zusatz von 18% Bariumsulfat röntgendicht gestaltetes Polyurethan. Diesem ist zu einem Anteil von je 1 % eine Kombination aus metallischem Silber und einem unlöslichen Silbersalz zugesetzt. Durch das Silbersalz ist eine sofortige antiseptische Wirkung gewährleistet, die Silberpartikel selbst werden erst durch die innerhalb einiger Stunden eintretende Oxidationsreaktion mit dem Körpergewebe antiseptisch wirksam [130]. Zur Vergrößerung der wirksamen Oberfläche liegt die Partikelgröße des metallischen Silbers im Nanometerbereich. Genauere Angaben zur Zusammensetzung sind nicht erhältlich.

Durch den Einsatz iodhaltiger Desinfektionslösungen kam es am Katheter regelhaft zu Oxidationsreaktionen, sichtbar an einer lokal begrenzten, violetten Verfärbung. Nach Herstellerangaben hat diese Oxidationsreaktion keinen Einfluß auf die antibiotische Wirksamkeit des Silbers.

Das Silbersalz bedingt eine hellbraune Farbe des Katheters. Er ist 270 mm lang und besitzt beschriftete schwarze Tiefenmarkierungen bei 50, 70, 100, 150 und 200 mm. Sein Außendurchmesser beträgt 2,7 mm, der Innendurchmesser 1,5 mm.

4.6 Wund- und Drainagenpflege, Dokumentation

Drainagesystem und Wundverband wurden zweimal täglich durch Ärzte der Neurochirurgischen Klinik kontrolliert. Verbandswechsel wurden durch einen Neurochirurgen oder durch entsprechend geschultes Pflegepersonal der Intensivstationen durchgeführt. Ohne spezifischen Anlaß wurden weder am Verband noch am Drainagesystem Manipulationen vorgenommen. Bei artefiziellen Dislokationen wurde das System sofort von einem Neurochirurgen kontrolliert. Dabei auftretende Liquorfisteln wurden sofort behandelt.

Entstanden Zweifel an der korrekten Funktion erfolgte umgehend die Überprüfung des gesamten Systems durch einen Neurochirurgen. Spülungen des Systems wurden nur durch ihn und nur bei unbedingter Notwendigkeit vorgenommen.

Nach Abschluß der Wundheilung erfolgte in der Regel am zehnten postoperativen Tag durch einen Neurochirurgen die Entfernung des Nahtmaterials.

Der Therapieverlauf einschließlich aller wesentlichen klinischen Aspekte wurde zeitnah durch ärztliche Mitarbeiter der neurochirurgischen Klinik dokumentiert, Hirndruckwerte und Liquordrainagemengen wurden engmaschig durch das Pflegepersonal dokumentiert.

4.7 Probenentnahme und Untersuchung

Jede Entnahme von Liquorproben - bei Anlage bzw. Entfernung und im Rahmen der Verlaufskontrollen - wurde unter Einhaltung steriler Kautelen durch einen Neurochirurgen am proximalsten Zugang des Systems durchgeführt. Die Liquorproben wurde immer aus dem Ventrikel entnommen und sofort am Bett in einen sterilen Probenbehälter überführt. Die Proben wurden per Rohrpost direkt ins hausinterne Labor versandt. Dort wurden sie umgehend liquorchemisch und lichtmikroskopisch untersucht, mikrobiologisch aufbereitet und sachgerecht gelagert.

Die zur mikrobiologischen Untersuchung aufbereiteten Proben wurden zweimal täglich durch einen spezialisierten Botendienst an das Zentrum für Infektionsdiagnostik des Berliner Betriebs für zentrale gesundheitliche Aufgaben überführt und dort sofort nach Eingang entsprechend den aktuellen Qualitätsstandards bearbeitet (DGHIM, MiQ 17/2001) [73].

4.8 Diagnosekriterien der Ventrikulitis

Wie in der Metaanalyse von Lozier [67] 2002 und mehreren weiteren Autoren kritisiert, findet national und international derzeit kein einheitliches Bewertungssystem zur Diagnose der Ventrikulitis Anwendung [4,67,69,89].

Deckungsgleich zu publizierten Ergebnissen [45,68,69,86,104] bietet nach unserer Erfahrung die engmaschige Verlaufskontrolle der serologischen und zellulären

Liquorparameter keine größere Sicherheit oder frühere Diagnose. Vielmehr erhöht die dafür nötige Manipulation am geschlossenen System die Gefahr einer bakteriellen Kontamination und einer Fehlfunktion [4,8,74]. Hier spielen auch die unserer Indikationsstellung zugrundeliegenden Pathologien eine wesentliche Rolle, da das dem Liquor bei intrazerebralen Blutungen jedweder Genese beigemengte Blut alle für die Infektionsdiagnostik relevanten Parameter verändert, aber auch bei Schädel-Hirn-Traumen und Tumorerkrankungen häufig erhebliche Verschiebungen der Liquorparameter vorkommen und mitnichten Zeichen einer Infektion sein müssen [67,104]. Die Blutbeimengung folgt auch innerhalb der einzelnen Krankheitsbilder keiner quantifizierbaren Gesetzmäßigkeit und zeigt sowohl im initialen Ausmaß als auch im zeitlichen Verlauf eine erhebliche und individuell sehr unterschiedliche Schwankungsbreite.

Aus den genannten Gründen erfolgte die Liquoruntersuchung stets sofort bei klinischem Verdacht auf eine Infektion des Liquorraumes [49,86]. Als definierte Anlässe verwendeten wir jede Trübung des Liquors, jeden Anstieg systemischer oder serologischer Infektionsparameter oder klinische Symptome einer Meningitis oder einer Wundinfektion. Ferner wurde routinemäßig bei Anlage und bei Entfernung der Ventrikeldrainagen sowie alle zehn Tage Liquor zur mikrobiologischen Untersuchung abgenommen und eingesandt.

Die Diagnose einer katheterassoziierten Infektion fundierte auf dem weitgehend akzeptierten Kriterium des mikrobiologischen Keimnachweises im Liquor. Jeder Patient wurde zweimal täglich hinsichtlich der klassischen klinischen Symptome Meningismus und Fieber sowie - wenn möglich - Vigilanzminderung durch einen Neurochirurgen untersucht. Das Auftreten serologischer und liquorchemischer Entzündungsparameter wurde situativ geprüft, stellte jedoch kein Diagnosekriterium für die Ventrikulomeningitis dar. Jeder mikrobiologische Keimnachweis im Liquor hatte mindestens drei weitere Kontrolluntersuchungen zur Folge, wurde als Infektion des Nervenwasserraumes diagnostiziert und bis zum Erhalt dreier negativer Untersuchungen wie eine Ventrikulomeningitis behandelt.

Die mikrobiologische Untersuchung von Katheteranteilen wurde nicht routinemäßig ausgeführt, da aus klinischer Erfahrung die nach Entfernung eingesandten Drainagenteile durch Kontamination mit Hautkeimen sehr häufig falsch positive Befunde liefern (v.a. Staph. epidermidis). Wie von den Arbeitsgruppen um Steinbok

[114] und Schade [105] empfahlen erfolgte die Untersuchung von Kathetermaterial nur bei klinischen Verdachtsmomenten.

4.9 Gründe zur Entfernung der Ventrikeldrainage

Mit dem Ziel der kürzestmöglichen Anwendungsdauer wurde unmittelbar nach Eintritt der Stabilisierung der zugrundeliegenden Pathologie die Notwendigkeit zur Weiterführung der externen Liquordrainage hinterfragt. Durch sukzessive Steigerung des Ablaufdruckes erfolgte die Prüfung der Kapazität zur Liquorresorption. Bei Drainagemengen unter 100ml in 24 Stunden wurde die externe Ventrikeldrainage abgeklemmt und bei weiterhin stabilen Verhältnissen nach einem Kontroll-cCT entfernt. Abhängig vom aktuellen Monitoring waren als Kennzeichen definiert:

- a) physiologische ICP-Werte oder / und unveränderter klinisch-neurologischer Befund bis mindestens 24 Stunden nach Abklemmen der Drainage und
- b) verglichen mit den Voruntersuchungen unveränderter oder abnehmender Evans-Index im Kontroll-cCT 24 Stunden nach dem Abklemmen der Drainage.

Die Indikation zur Anlage eines Shuntsystems wurde gestellt bei persistierend hohen Liquordrainagemengen während der sukzessiven Steigerung des Ablaufdruckes (deutlich über 100ml in 24 Stunden), einem Anstieg der ICP-Werte in pathologische Bereiche nach Erhöhung des Ablaufdruckes bzw. nach dem Abklemmen der Drainage sowie bei einer Zunahme des Evans-Index um mehr als 0,2 im Kontroll-cCT 24 Stunden nach Abklemmen der Drainage.

Bei insgesamt neun Patienten wurde die externe ventrikuläre Liquordrainage durch eine lumbale Liquordrainage ersetzt (9,5%, n=95; drei bzw. zwei Patienten mit Standard- bzw. Bactiseal-Drainagen und vier der mit Silverline-Drainagen versorgten Patienten). In diesem Behandlungsabschnitt entwickelte keiner dieser Patienten eine Liquorrauminfektion. Sechs dieser Patienten blieben drainagepflichtig und erhielten daher kurzfristig im weiteren Verlauf einen Shunt (6,3%, n=95). Bei zwei Patienten konnte bei rückläufigen Drainagemengen die Liquorableitung beendet werden, ein anderer verstarb mit liegender Lumbaldrainage infolge seiner schweren Primärverletzungen.

4.10 Risikofaktoren für eine Infektion des Liquorraumes

In der Literatur finden sich stark differierende Ergebnisse hinsichtlich der Risikofaktoren für eine Liquorrauminfektion bei liegender externer Ventrikeldrainage.

In der Metaanalyse von Lozier [67] werden eine Reihe von Faktoren benannt, die im Verdacht stehen, das Risiko für eine Infektion des Liquorraumes zu erhöhen. In Anlehnung an diese Faktoren wurde der Einfluß von neurochirurgischen Operationen, intrazerebralen Blutungen, Subarachnoidalblutungen, blutigem Liquor, Liquorfisteln und zusätzlich vorliegenden Infektionen (Sepsis, Pneumonie, Harnwegsinfekt) betrachtet.

4.11 Statistische Auswertung

Die deskriptive Statistik erfolgte mittels SPSS 11.5 für Windows und MS Excel 5.0 für Windows. Die explorative Statistik wurde unter SPSS 11.5 für Windows mit dem Vierfelder-Test und dem U-Test für unabhängige Stichproben von Mann, Whitney und Wilcoxon durchgeführt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mit $p < 0,05$ angenommen, eine hohe statistische Signifikanz wurde bei $p < 0,005$ erreicht.

5 Ergebnisse

5.1 Anteil am gesamten Operationsspektrum

In der Neurochirurgischen Klinik des Unfallkrankenhauses Berlin erfolgten im Untersuchungszeitraum vom 01.07.2003 bis 31.06.2006 insgesamt ca. 2550 Operationen (pro Jahr ca. 850 Eingriffe). Daran hatten die 279 angelegten externen Ventrikeldrainagen einen Anteil von 11%. Auf der Grundlage der Ein- bzw. Ausschlusskriterien und vollständiger Unterlagen gingen davon nur 95 Patienten in das Untersuchungskollektiv ein.

5.2 Alters- und Geschlechterverteilung

Von den 95 in diese Studie eingeschlossenen Individuen waren 51 männlichen und 45 weiblichen Geschlechts (53,7% Männer, 46,3% Frauen). Der Altersdurchschnitt betrug 53,6 Jahre (Intervall 12-84 Jahre). Weder die Geschlechts- noch die Altersverteilung in den drei Gruppen zeigte statistisch relevante Unterschiede (Tabelle 1, Abbildung 4).

| | Standard-EVD | Bactiseal-EVD | Silverline-EVD |
|---------------|---------------------|----------------------|-----------------------|
| Frauen | 43,8 % | 54,8 % | 40,6 % |
| Männer | 56,3 % | 45,2 % | 59,4 % |

Tabelle 1: Geschlechtsverteilung in den Untersuchungsgruppen

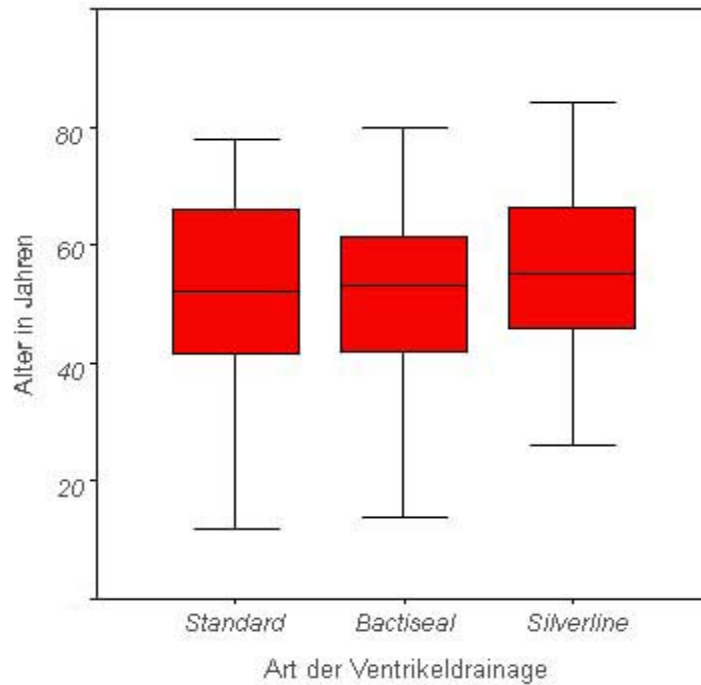


Abbildung 4: Altersverteilung der Untersuchungsgruppen

Weder Alter noch Geschlecht hatten einen statistisch signifikanten Einfluß auf die Infektionsrate (Abbildungen 5 und 6).

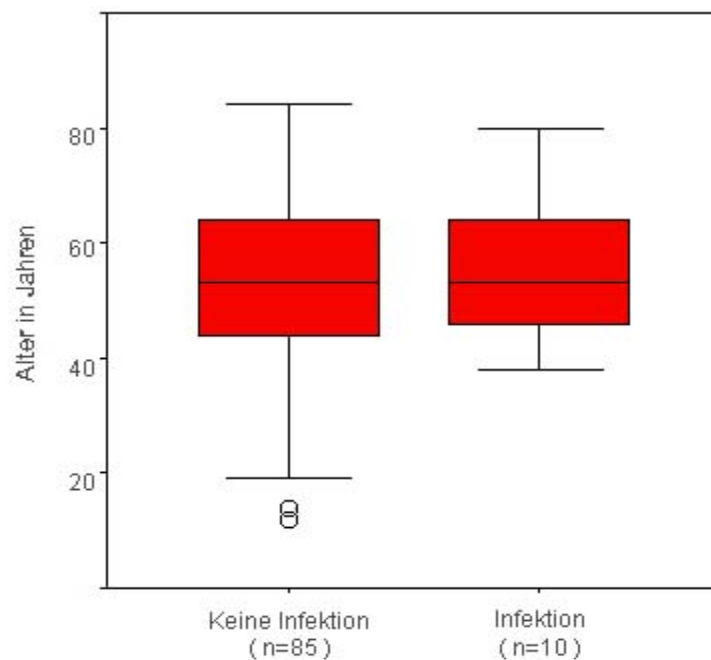


Abbildung 5: Altersverteilung und Infektion

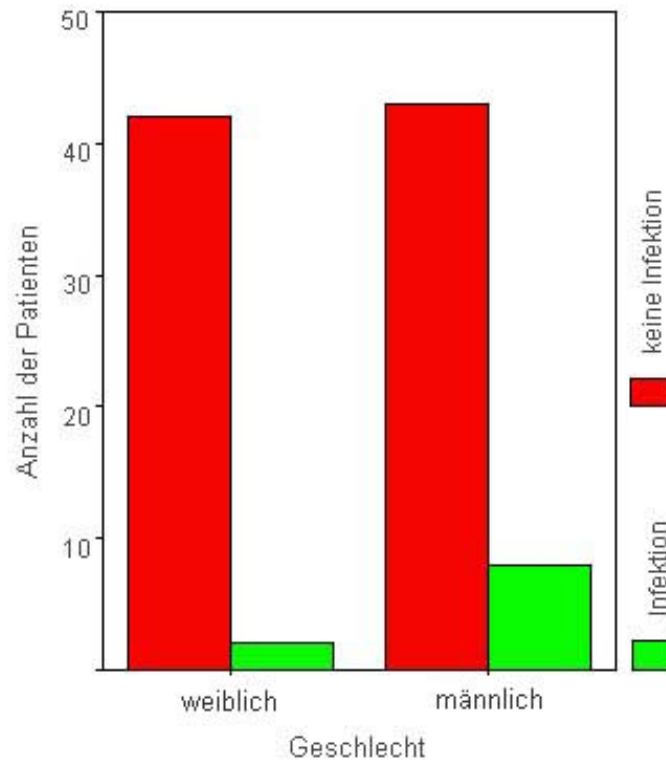


Abbildung 6: Geschlechtsverteilung und Infektion

5.3 Indikationen

Die unter den Indikationen Schädel-Hirn-Trauma (SHT), Subarachnoidalblutung (SAB) und intrazerebrale Blutung (ICB) zusammengefassten Patienten stellten homogene Gruppen dar. Insgesamt wurden 10 Patienten mit SHT (10,5%, n=95), 36 Patienten mit SAB (37,9%) und 43 Patienten mit einer ICB (45,3%) mit externen Ventrikeldrainagen versorgt. Die Verteilung der Indikationen in den einzelnen Gruppen entsprach der des gesamten Kollektivs, statistisch signifikante Abweichungen bestanden nicht.

Indikationen

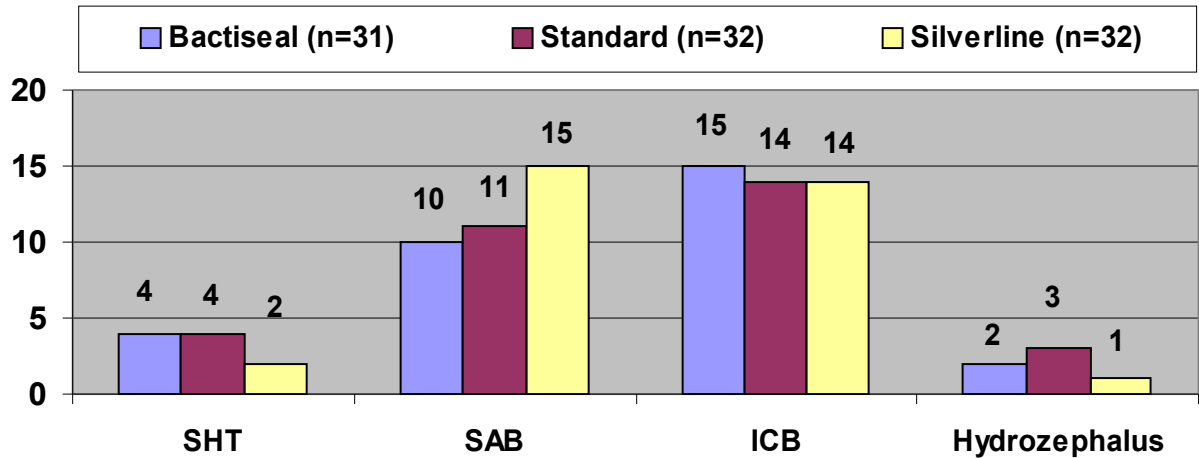


Abbildung 7: Verteilung der Indikationen in den drei Studiengruppen

Unter der Indikation "Hydrozephalus" (6 von 95 Patienten, entsprechend 6,3%) wurden alle Patienten mit nichttraumatischer, nichthämorrhagischer Liquorpassagestörung zusammengefasst, bei denen eine externe ventrikuläre Liquordrainage über mindestens drei Tage erfolgte. Im Einzelnen fanden sich als Ursache dafür bei zwei Patienten raumfordernde Kleinhirnininfarkte (2,1%, n=95), bei einem Patienten ein raumfordernder Hirnstamminfarkt (1%, n=95). Eine Patientin wies eine Liquorresorptionsstörung aufgrund einer Meningeosis carcinomatosa als Erstmanifestation eines Bronchialkarzinoms auf (1%, n=95). Bei zwei Patientinnen wurde bei Verdacht auf Vorliegen eines Hydrozephalus eine dreitägige Hirndruckmessung durchgeführt (2,1%, n=95). Bei der einen Patientin beruhte die Indikation zur längeren Druckmessung auf der Notfallsituation einer akuten respiratorischen Insuffizienz bei Aquaeduktstenose und massiver Erweiterung des supratentoriellen Ventrikelsystems. Im Verlauf stellte sich eine MS-Krise als Ursache heraus. Bei der zweiten Patientin bestand eine langstreckige zervikothorakale Syrinx bei im Kindesalter operativ versorgter lumbaler Meningomyelozele. In dieser Patientengruppe kam es zu keiner Infektion.

5.4 Dauer der externen Liquorableitung

Im Mittel wurden die Patienten über 13,7 Tage mit einer externen ventrikulären Liquorableitung behandelt. Zwischen den einzelnen Gruppen ergaben sich keine statistisch signifikanten Differenzen in den mittleren Verweildauern (Standard-EVD 13,2 Tage; Bactiseal-EVD 13,0 Tage; Silverline-EVD 14,8 Tage).

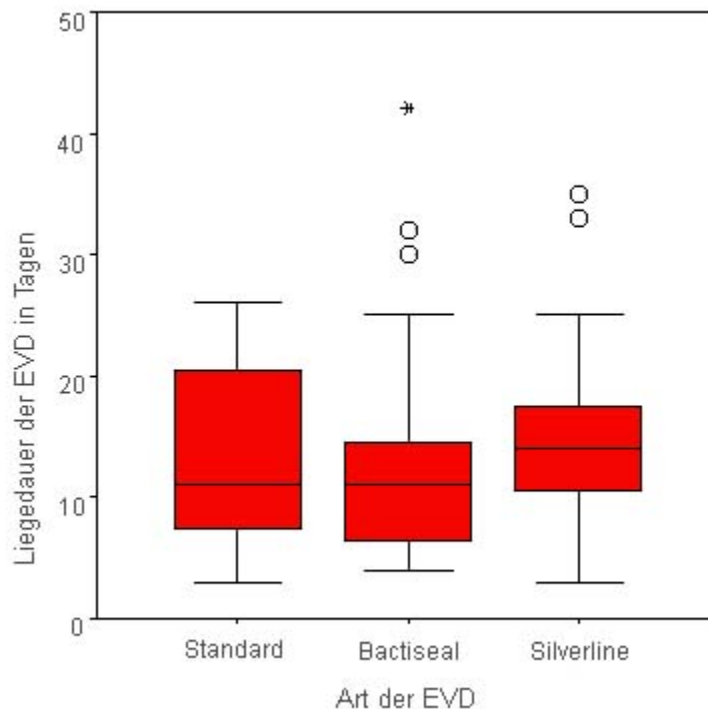


Abbildung 8: Anwendungsdauer der EVD in den drei Studiengruppen

Bei der Betrachtung der Liegedauer von infizierten und nicht infizierten EVD ergaben sich - wie erwartet und durch das therapeutische Regime bedingt - sehr deutliche Unterschiede (mittlere Liegedauern nicht infizierte EVD 12,3 Tage, infizierte EVD 25,2 Tage).

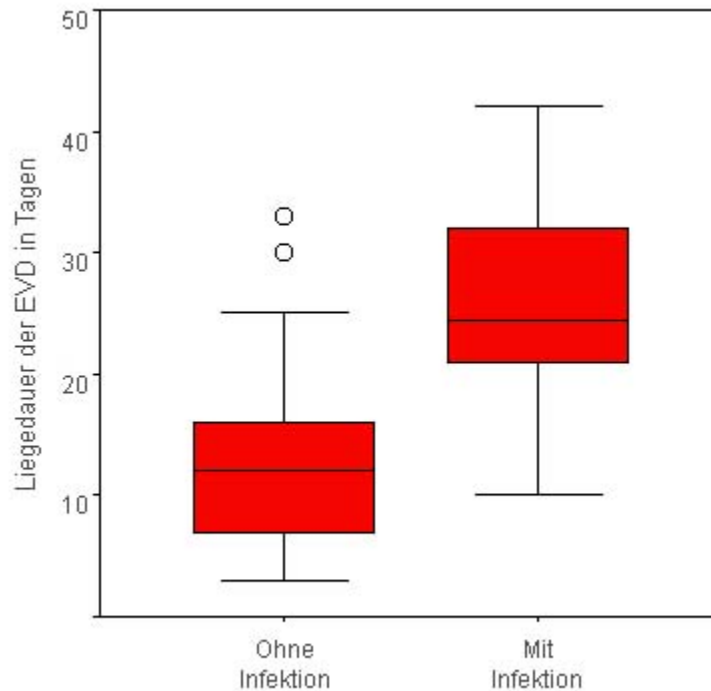


Abbildung 9: Anwendungsdauer in Relation zu Infektion

5.5 Gründe für die Entfernung

Die hier beobachteten Unterschiede in den einzelnen Gruppen resultieren aus dem individuellen Krankheitsverlauf. Bei den Gruppen der Patienten mit Standard- und mit Bactiseal-Ventrikeldrainagen wurden zwei bzw. drei Patienten im Anschluß an die ventrikuläre Liquordrainage temporär mit einer lumbalen Liquorableitung versorgt. Alle diese fünf Patienten erhielten aufgrund einer weiter persistierenden Liquorresorptionsstörung einen ventrikuloperitonealen Shunt. Von den vier Patienten, die in der Silverline-Gruppe mit lumbalen Drainagen weiterbehandelt wurden, konnte bei dreien die Liquorableitung abtrainiert und beendet werden, eine Patientin verstarb an den Folgen ihrer Grunderkrankung.

Ursachen für EVD-Entfernung

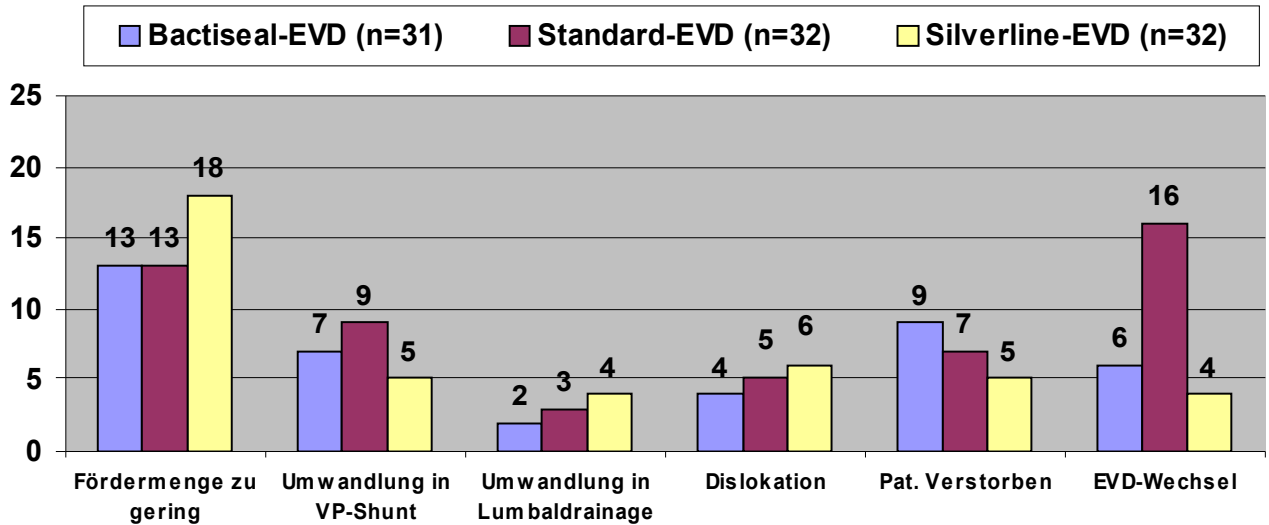


Abbildung 10: Ursachen der EVD - Entfernung

Korrelierend zum unterschiedlichen Management ergeben sich zwischen den drei Gruppen auch deutliche Unterschiede in der Zahl der Drainagenwechsel. Der geplant durchgeführte Wechsel der Standard-Ventrikeldrainagen am zehnten Tag führt zu einer deutlich höheren Zahl an EVD-Wechseln als bei den anderen beiden Patientenkollektiven, bei denen ein Wechsel der Drainage nur bei Dislokation oder Auftreten einer Infektion stattfand.

5.6 Infektionsraten

Alle zehn beobachteten Infektionen (Gesamtrate 10,5%; n=95) traten bei liegenden Drainagen auf. Bei zwei Patienten trafen die positiven mikrobiologischen Befunde allerdings erst nach Entfernung der Drainage ein (Liquorprobe bei Entfernung der Drainage). Die intravenöse Behandlung mit Ceftriaxon führte zu einer Sanierung des Liquorraumes, die mikrobiologische Kontrolle erfolgte durch Abnahme von Liquor mittels Lumbalpunktion [113].

Bei den Bactiseal- und Silverline-Drainagen beobachteten wir deutlich geringere Infektionsraten pro Patient. Methodisch bedingt verringerte die Berechnung der Infektionsraten pro Drainage den Unterschied. Da für die klinische Situation die Infektionsrate pro Patient wesentlich ist, sollte die Beurteilung anhand dieser Kennzahlen erfolgen.

| | Anzahl der Patienten | Anzahl der Drainagen | Infektion bei n Pat. | Infektionsrate pro Patient | Infektionsrate pro Drainage |
|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Standard-EVD | 32 | 47 | 5 | 15,6 % | 10,6 % |
| Bactiseal-EVD | 31 | 35 | 2 | 6,5 % | 5,7 % |
| Silverline-EVD | 32 | 35 | 3 | 9,4 % | 8,5 % |

Tabelle 2: Infektionsraten in den drei Studiengruppen

In der statistischen Analyse ergab sich hieraus keine Signifikanz unterhalb der Irrtumswahrscheinlichkeit.

Alle Infektionen wurden zwischen dem 8. und dem 19. Liegetag beobachtet. Die Verteilung innerhalb der drei Gruppen ergab kein statistisch signifikantes Muster:

Standard-EVD: Infektionsdiagnose an den Anwendungstagen 8, 9, 13, 16, 17

Bactiseal-EVD: Infektionsdiagnose an den Anwendungstagen 10, 17

Silverline-EVD: Infektionsdiagnose an den Anwendungstagen 10, 13, 19

5.7 Keimspektrum

Bei 10 von 95 Patienten kam es zur bakteriellen Infektion der EVD (Häufigkeit 10,5%). In der mikrobiologischen Untersuchung wurden nur Keime nachgewiesen, die für katheterassoziierte Infektionen typisch sind. Zwei Patienten wiesen Mischinfektionen mit Staphylokokken und Enterokokken auf (2,1% aller Patienten, 20% der Patienten mit Infektion des Liquorraumes), die in der Literatur nur selten beschrieben sind, im klinischen Alltag aber bei katheterassoziierten Infektionen (ZVK) häufiger beobachtet werden. In der Austestung wurden keine multiresistenten Stämme nachgewiesen.

| Erreger | Nachweis bei n Patienten (n=95) | Prozent aller Erreger (n=12) | n Mischinfektionen mit Keim x |
|---|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Koagulasenegative Staphylokokken | 5 | 42 % | |
| - S. epidermidis | 2 | 16,7 % | |
| - S. haemolyticus | 2 | 16,7 % | 1 mit E. faecalis |
| - S. simulans | 1 | 8,3 % | 1 mit E. faecalis |
| Koagulasepositive Staphylokokken | 3 | 25 % | |
| - S. aureus | 3 | 25,0 % | |
| Enterokokken | 4 | 33 % | |
| - E. faecium | 2 | 16,7 % | |
| - E. faecalis | 2 | 16,7 % | 2 mit KNS |

Tabelle 3: Spektrum der Infektionserreger

Die Verteilung der Erreger bei den unterschiedlichen Drainagetyps zeigte als einzigen auffälligen Unterschied, dass beide Mischinfektionen bei den Standard-Drainagen aufgetreten waren (Tabelle 4).

| Erreger | Standard-EVD | Bactiseal-EVD | Silverline-EVD |
|---|---------------------|----------------------|-----------------------|
| Koagulasenegative Staphylokokken | | | |
| - S. epidermidis | 1 | | 1 |
| - S. haemolyticus | 1 Mischinf. | 1 | |
| - S. simulans | 1 Mischinf. | | |
| Koagulasepositive Staphylokokken | | | |
| - S. aureus | 2 | | 1 |
| Enterokokken | | | |
| - E. faecium | | 1 | 1 |
| - E. faecalis | 2 Mischinf. mit KNS | | |

Tabelle 4: Erreger und Drainagetyp

5.8 Risikofaktoren für eine Infektion des Liquorraumes

Bei Analyse des gesamten Patientenkollektives hinsichtlich der Relevanz von Risikofaktoren ergaben sich als hoch signifikant für die Entwicklung einer Ventrikulitis

zusätzliche neurochirurgische Operationen ($p=0,001$) und das Auftreten von Liquorfisteln ($p=0,002$) (Abbildungen 11 und 12).

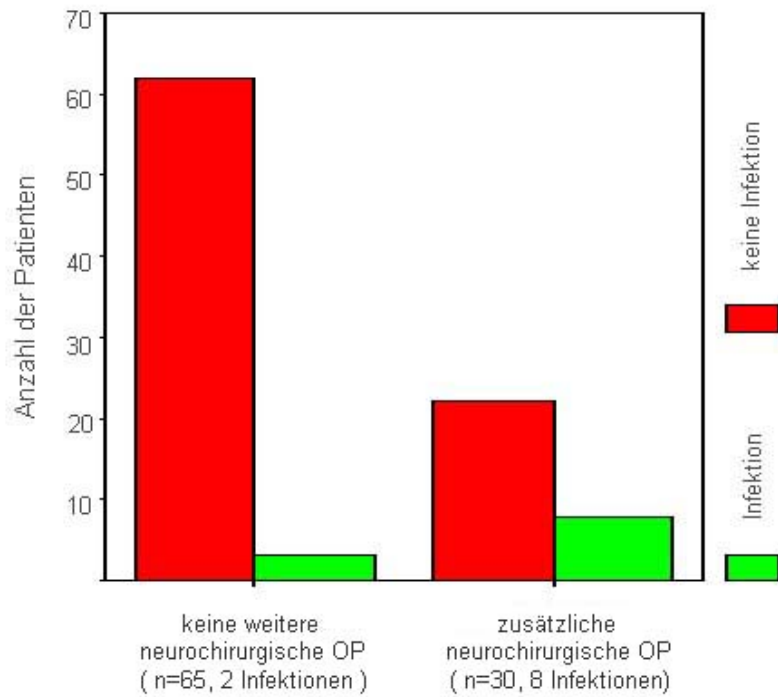


Abbildung 11: Risikofaktor neurochirurgische Operation

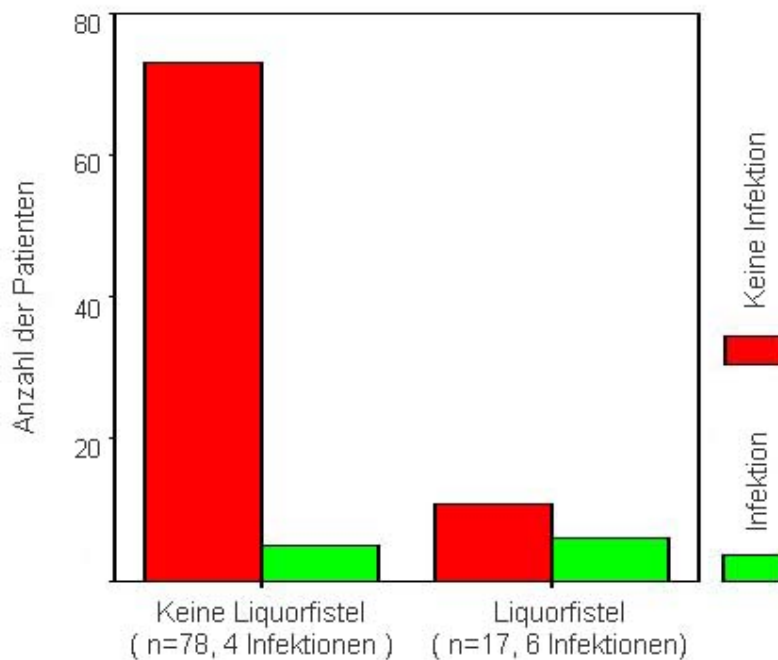


Abbildung 12: Risikofaktor Liquorfistel

Kein statistisch signifikanter Einfluß konnte hingegen für die ebenfalls bezüglich ihrer Wertigkeit als Risikofaktoren untersuchten Faktoren intrazerebrale Blutung, Subarachnoidalblutung und Drainage blutigen Liquors nachgewiesen werden. Auch Sepsis, Pneumonie oder Harnwegsinfektionen zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluß auf das Infektionsrisiko. Dies galt für die Analyse innerhalb der einzelnen Gruppen ebenso wie für die Analyse des gesamten Kollektives.

5.9 Weitere Komplikationen

In der gesamten Studiengruppe beobachteten wir im Verlaufs-cCT drei Stichkanalblutungen (3,2%; n=95). Keine dieser Blutungen führte zu einer neurologischen Verschlechterungen, alle konnten konservativ behandelt werden.

Das im Rahmen dieser Studie verwendete Drainagesystem hat zwei typische Schwachstellen für eine Diskonnektion. Die erste befindet sich an dem auf ein Verjüngungsstück vor dem Luer-Lock-Konnektor aufgeschobenen Katheter, die zweite liegt an der Konnektionsstelle zwischen Katheter und Ablaufsystem. Gemäß dem Operationsstandard wurden beide Schwachstellen mit speziellen Sicherungsligaturen versehen. Wir beobachteten keine Diskonnektionen. Am liegenden Katheter kam es trotz subkutaner Tunnelung über mehr als fünf Zentimeter noch zu zwei Liquorfisteln, die alle umgehend mit einer Naht verschlossen wurden (2,1%; n=95).

Komplikationen bei der Wundheilung beobachteten wir bei zwei Patienten (2,1%; n=95), bei denen es nach Entfernung der Hautnähte über der Bohrlochtrepation zu einer Dehiszenz der Wundränder kam. Bei einem trat Liquor aus der Wunde aus (1,1%, n=95), die EVD war zwei Tage zuvor entfernt worden. Bei beiden Patienten heilten die Wunden nach Anlage von Sekundärnähten ohne Zeichen einer lokalen oder Liquorraum-Infektion. Eine putride Infektion der Wunden beobachteten wir bei keinem Patienten.

6 Diskussion

In der Diagnostik und Therapie des erhöhten intrakraniellen Druckes ist die externe ventrikuläre Liquordrainage aufgrund der Möglichkeit zur kontrollierten Liquorentlastung bis heute nicht ersetzbar [49,56,86]. Die Indikationen zur Anlage einer externen Ventrikeldrainage sind seit langem etabliert und klar umrissen [18,41,84]. Bei einer Reihe von Krankheitsbildern ist sie die erste, manchmal auch einzige operative neurochirurgische Intervention [41]. Auch hinsichtlich der Qualität der Hirndruckmessung stellt sie immer noch den Goldstandard dar [1,22,33,56].

Die Katheterisierung des intrakraniellen Raumes verursacht jedoch eine Verletzung der physiologischen Barrieren und schafft damit eine Eintrittspforte für Infektionen. Die EVD-assoziierte Infektion des Liquorraumes stellt die häufigste Komplikation des Verfahrens dar [66,57,86,99]. Sie war Anlass intensiver klinischer Untersuchungen. Die hierzu in den letzten 25 Jahren publizierten, über 90 klinischen Untersuchungen kamen aber zu heterogenen und teils sogar widersprüchlichen Ergebnissen.

Ein pauschaler Vergleich der in der internationalen Literatur publizierten Ergebnisse ist aufgrund starker methodischer Unterschiede nicht sinnvoll [4,67]. Gründe für diese Entscheidung sind die sehr uneinheitliche Definition einer Infektion, heterogene Patientenkollektive und wesentliche prozedurale Unterschiede bei Anlage und Handling der EVD. Zur Beurteilung und Wertung der eigenen Ergebnisse wird daher dem Vergleich mit jenen Studien der Vorzug gegeben, die eine ausreichend homogene Struktur zeigen [4,67]. Einleitend wird der aktuelle Kenntnisstand zur Pathogenese katheterassoziierter Infektionen umrissen, da sich hieraus wichtige Gesichtspunkte zur Funktionsweise der imprägnierten Katheter und dem Ablauf der EVD-assoziierten Infektion ergeben.

6.1 Pathogenese katheterassoziierter Infektionen

Grampositive Kokken der physiologischen Hautflora dominieren die mikrobiologischen Befunde der meisten großen Studien zu EVD-assoziierten Infektionen. Vorrangig finden sich dabei koagulasenegative Staphylokokken (KNS, überwiegend *Staphylokokkus epidermidis*) und koagulasepositive Staphylokokken (überwiegend *Staphylokokkus aureus*) als Erreger [45,57,67,74,82,85,90,115,117,118,129]. Seltener finden sich gramnegative Stäbchen [56,71,82,92,112,124], Enterokokken und Enterobacteriaceae [8,90] und grampositive Stäbchen [45,115].

Deutliche Abweichungen bei den Erregern zeigen sich in Patientenkollektiven, die während des gesamten Zeitraumes der externen Liquordrainage prophylaktisch Antibiotika erhielten [1,71,86,92,99,124]. Typischerweise treten dann mehr multiresistente Erreger auf. Darunter finden sich sowohl grampositive als auch gramnegative Bakterien und Pilze. Einzelne Studien fanden dabei in bis zu 80% oxazillin-resistente Staphylokokken [99], ferner Pseudomonaden und Enterobacteriaceae [1], Mischinfektionen unter Beteiligung von KNS [86] sowie *Candida* [8,45,92].

Als mit Abstand häufigste Erreger von katheterassozierten Infektionen des Liquorraumes, aber auch generell bei allen implantatassozierten Infektionen fallen die koagulasenegativen Staphylokokken auf. Aus dieser Gruppe wiederum sticht der Dermatophyt *Staphylokokkus epidermidis* heraus. Diese grampositiven Kokken haben eine hohe Affinität zu Kunststoffmaterialien und die Fähigkeit, extrazelluläre Polysaccharide zu bilden, die in Form eines Biofilms einen Schutzmantel für die Bakterienkolonien darstellen [28]. Die Ansicht, das die physiologische Art des bakteriellen Daseins die bereits von Robert Koch beschriebene planktonische Form sei, änderte sich grundlegend mit der Entdeckung und Erforschung von bakteriellen Biofilmen seit den achtziger Jahren [12]. Es stellte sich heraus, dass die sessilen

Bakterienkolonien in jedem Habitat die weit überwiegende Mehrheit der Bakterien enthalten und Ursprung der planktonischen Bakterien sind [28]. Von besonderer Relevanz ist dabei, dass die Eigenschaften sessiler Bakterien sich deutlich von denen in planktonischer Form unterscheiden [12,36].

S. epidermidis vollzieht die Besiedelung von Kunststoffoberflächen in drei Phasen: Adhäsion, Anlagerung und Kolonisation [87]. Die Adhäsion wird durch elektrostatische Interaktionen und Van der Waal'sche Kräfte vermittelt, in der zweiten Phase führen hydrophobe Interaktionen zwischen Bakterien und Kunststoff zur Anlagerung. Voraussetzung für eine erfolgreiche Kolonisation ist aber die in der dritten Phase stattfindende, feste Bindung der Bakterien durch extrazelluläre membrangebundene Proteine an die Kunststoffoberfläche. Erst danach beginnt die Ausbildung des extrazellulären Biofilms [31,36]. Im Detail verschiedene, im Effekt jedoch gleichwertige Kolonisationsprozesse und Schutzmechanismen können bei vielen Erregern typischer nosokomialer Infektionen beobachtet werden, darunter diverse Staphylokokken und Streptokokken, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* und *Enterobacteriaceae* [10,31,37,94].

Der Biofilm bildet für die Bakterienkolonie einen Schutzmantel gegen physikalische ebenso wie chemische Einflüsse, der effizient auch gegen Antibiotika sowie die humorale und zelluläre körpereigene Abwehr wirkt [10,31]. Die genauen Ursachen der Resistenz gegen Antibiotika sind dabei noch unklar, da einige potentiell wirksame Antibiotika auch innerhalb des Biofilms die minimale Hemmkonzentration erreichen können [36,116]. Bekannt ist, dass die Stoffwechselaktivität der im Biofilm eingeschlossenen Bakterien stark vermindert ist. Dies hat eine geringere Empfindlichkeit gegenüber allen in die bakteriellen Stoffwechselwege eingreifenden Antibiotika zur Folge [10,37,121]. Die Ansammlung von Stoffwechselprodukten im Biofilm verursacht eine Verschiebung des pH, die Antibiotika-inaktivierend wirken kann [107]. Die dichte Polysaccharidmatrix stellt zudem eine physikalisch wirksame Penetrationsbarriere für größere Moleküle dar, das darin gebundene Wasser erzeugt einen wirksamen Diffusionsgradienten [31,36]. Unklar ist die Geschwindigkeit der Ausbildung antibiotikaresistenter bakterieller Phänotypen. In Kenntnis einer als "quorum sensing" bezeichneten, aktiven Kommunikation zwischen den Bakterien in den Mikrokolonien wird aber eine relativ ungehinderte Übertragung der die

Antibiotikaresistenz kodierenden Gene innerhalb der Bakterienkolonien vermutet [10,31,95]. Im Falle von *Enterococcus faecalis* kann dies z. B. durch "mobile DNA" geschehen [10,28,88].

Die Kinetik der bakteriellen Kolonisation ist dabei einerseits abhängig von den individuellen Fähigkeiten des bakteriellen Phänotyps [10,27]. Das Ausmaß der Hydrophobizität wird beispielsweise bei *S. epidermidis*-Stämmen durch Variationen in Art und Anzahl der Oberflächenproteine bestimmt. Je hydrophober der Phänotyp ist, desto schneller und fester erfolgt die Adhäsion an Oberflächen [87]. Andererseits sind die chemischen und physikalischen Oberflächeneigenschaften des Kunststoffes von erheblichem Einfluss. Sehr glatte Oberflächen behindern, rauhe Oberflächen hingegen begünstigen die Kolonisation [96]. Erheblichen Einfluss hat auch das Ausmaß des "Oberflächencoatings" durch Anlagerung körpereigener Proteine sowie das Ausmaß der lokalen Immunreaktion, die durch Operationstrauma und Implantatmaterial ausgelöst wird [27,36].

Für verschiedene Stämme von *S. epidermidis*, *S. aureus*, *E. coli* und *P. aeruginosa* konnte eine deutlich höhere Adhärenz an Silikon (Grundmaterial des Bactiseal-Katheters) als an Polylurethan nachgewiesen werden (Grundmaterial der Standard-EVD und der Silverline-EVD) [87]. Aus diesen Materialien bestehende Shuntkatheter adsorbieren binnen Stunden einen dünnen Film aus Albumin, der wiederum die bakterielle Adhäsion befördert [23,87]. Die Gewebeverletzung und das einliegende körperfremde Material führt zur Aktivierung des Komplementsystems über den alternativen Weg. Die Arbeitsgruppe um Lundberg [68] zeigte, dass sich unmittelbar nach Anlage von Ventrikelkathetern die physiologischerweise im Liquor enthaltenen Abwehrproteine Fibronectin, Vitronectin und Fibrinogen sowie aktivierter Komplementfaktor C9 an die Kunststoffoberfläche anlagern. Bei Patienten mit gestörter Blut-Hirn-Schranke finden sich deutlich erhöhte Konzentrationen von Vitronectin im Liquor [68]. Viele *S. aureus* - Phänotypen weisen das für eine hohe Affinität zu Fibronectin, Fibrinogen und Fibrin verantwortliche *fbe*-Gen auf. Dieses Gen findet sich dagegen nur bei wenigen *S. epidermidis*-Stämmen, die Rolle von Fibronectin bei der Adhäsion von *S. epidermidis* ist daher derzeit noch umstritten [28,87].

In einem weiteren Schritt werden durch das aktivierte Komplement und den Kontakt zur körperfremden Kunststoffoberfläche Leukozyten stimuliert. Nach dieser initialen Aktivierung tritt aber eine Suppression der Leukozytenfunktion ein. Die Arbeitsgruppe um Pascual [87] zeigte dabei eine signifikant vom Kathetermaterial abhängende Suppression der Superoxidradikal-Produktion bei polymorphonukleären Leukozyten als durch andere Kunststoffe.

Mikrobiologische und elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten, dass die bakterielle Besiedelung und Ausbildung von Biofilmen auf zentralvenösen Kathetern ubiquitär auf der inneren wie der äußeren Oberfläche erfolgt und sich binnen eines Tages vollzieht [2,58]. Von Fux [38] wurde elektronenmikroskopisch und mikrobiologisch an ventrikuloperitonealen Shunts nachgewiesen, dass eine schnelle bakterielle Kolonisation sowohl auf der äußeren Seite als auch im Lumen, gegen die Flussrichtung des Liquors und über das monodirektionale Ventil hinweg stattfindet.

Lundberg [69] untersuchte den Effekt der Oberflächen-Heparinisierung von EVD-Kathetern, dabei zeigten die heparinisierten Katheter eine stärkere bakterielle Kolonisation als die unbehandelten EVD. Die Anwendung der hochsensitiven PCR [11] führte zum Nachweis einer bakteriellen Kolonisation bei 111 von 125 EVD-Kathetern (88,8%). Nur bei 35 der 111 Katheter war mit der Rollplatten-Methode eine bakterielle Besiedelung nachweisbar (31,5%). Die auf den EVD gefundenen Erreger entsprachen den Hautkeimen der Individuen, ferner war in 62% der Abklatschkulturen des Operationsfeldes, abgenommen nach Anlage der EVD, eine bakterielle Kontamination überwiegend mit KNS festzustellen. Während die PCR-Untersuchung an den EVD-Kathetern aber im zeitlichen Verlauf nur eine geringe Zunahme der Kolonisation nachwies, fand sich in den Liquorproben der Patienten mit längerer Liegedauer eine deutliche Zunahme der positiven Befunde. Von 125 untersuchten Liquorproben zeigten 64 eine positive PCR (51,2%), nur bei 7 dieser Proben war ein bakterielles Wachstum auf Agar nachweisbar (10,9%) [69].

Durch den Einsatz der PCR gelang der Nachweis einer sehr hohen Kolonisationsrate der EVD, als deren Verursacher er und andere Autoren Hautkeime des Patienten, seltener auch des medizinischen Personals nachwies [38,16,28]. Zum anderen zeigte er, dass die Häufigkeit von Bakterien im Liquor mit zunehmender Liegedauer der EVD ansteigt. Dies kann als einleitendes Geschehen vor dem Auftreten einer klinisch manifesten Infektion bzw. vor Überschreiten der Nachweisgrenze der klassischen mikrobiologischen Untersuchung von Liquor auf Agar interpretiert werden [69].

Die Diskrepanz zwischen der Häufigkeit der Kolonisation und der vergleichsweise selten klinisch manifest werdenden Infektion erklärt sich aus der Relevanz der "kritischen Infektionsdosis" [28,41]. Für die Entstehung einer manifesten Infektion muss eine zur Überwindung der Immunabwehr ausreichend hohe Zahl virulenter Bakterien vorhanden sein. Je stärker die körpereigene Abwehr kompromittiert ist und je günstiger die Umweltbedingungen für die Erreger sind, desto geringer wird die kritische Infektionsdosis [53].

Aus dem jetzigen Wissensstand ergibt sich, dass ein großer Teil der EVD binnen kurzer Zeit durch Dermatophyten kolonisiert wird [2,38,27]. Bis zur klinischen Manifestation einer Infektion des Liquorraumes läuft ein multifaktoriell beeinflusstes Geschehen ab, dessen Kinetik eine hohe Varianz zeigt. Wird die kritische Infektionsdosis nicht überschritten, bleibt die bakterielle Kolonisation der Katheter klinisch stumm.

6.2 Wirkmechanismus der imprägnierten Katheter

Für die Entstehung katheterassoziierter Infektionen stellt die Kolonisation durch Hautkeime ein zentrales Geschehen dar [16,38,94]. Die Kinetik des Geschehens wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst, wobei den Eigenschaften der besiedelten Oberfläche wichtige Bedeutung zukommt [13,27,28,87]. Eine wirksame Behinderung der bakteriellen Besiedelung müsste daher auch das Risiko einer implantatassozierten Infektion merklich senken. Die in dieser klinischen Studie mit der standardmässig verwendeten, unbehandelten EVD aus Polyurethan verglichenen Katheter sind zu diesem Zweck herstellerseitig mit antibakteriell wirksamen Substanzen imprägniert worden.

Zur Imprägnierung der Bactiseal-EVD werden die Antibiotika Rifampicin und Clindamycin eingesetzt. Die gute antibakterielle Wirksamkeit dieser Substanzen bei intravenöser Applikation ist aus langjähriger klinischer Anwendung bekannt [100]. Ihre Auswahl erfolgte unter Beachtung von Wirkspektrum, pharmakologischer Stabilität beim Imprägnierungsprozess und Erhaltung des Wirkungspotentials klinisch häufig eingesetzter Antibiotika und Reserveantibiotika im Falle einer spezifischen Resistenzentwicklung (Cephalosporine, Gentamicin, Vancomycin, Linezolid) [13].

Das halbsynthetisch hergestellte Rifampicin ist ein Ansamycin-Antibiotikum mit bakteriostatischen Eigenschaften. Es zeigt ein gutes Diffusionsvermögen im Körper und wirkt durch Hemmung der DNA-abhängigen RNA-Polymerase auf die bakterielle Proteinsynthese. Das Wirkspektrum umfasst grampositive Bakterien, insbesondere Staphylokokken und Enterokokken [13,100].

Auch Clindamycin ist ein halbsynthetisch hergestelltes Antibiotikum mit guter Penetrationsfähigkeit in alle Körpergewebe. Das Wirkspektrum umfasst grampositive aerobe Kokken (außer Enterokokken) und viele anaerobe, gramnegative Stäbchen. Es wirkt durch Bindung an die 50S-Untereinheiten der bakteriellen Ribosomen bakteriostatisch auf die bakterielle Proteinsynthese [13,100].

Die Diffusion wirksamer Mengen beider Antibiotika aus dieser Imprägnierung, sowohl auf die Außenseite des Katheters als auch ins Lumen, wurde für eine Zeitspanne von 28 Tagen durch in vitro-Untersuchungen nachgewiesen [46]. In einer frühen in-vitro-Studie wurde keine Kolonisation der Katheter durch *Staphylokokkus epidermidis* beobachtet [14]. Neuere Untersuchungen wiesen aber nach, dass eine bakterielle Kolonisation der Katheter nicht verhindert wird, durch die Antibiotika die Bakterien aber binnen 48 bis 52 Stunden abgetötet werden, auch wenn die Katheter mit einem Film aus körpereigenem Protein konditioniert sind [13,17].

Die antimikrobiell wirksamen Substanzen im Silverline-Katheter sind Nanosilber und Nanopartikel eines vom Hersteller nicht spezifizierten Silbersalzes. Die Dimensionierung der Partikel erzeugt eine große Oberfläche. Aus der Salzverbindung werden Silberionen unmittelbar nach Kontakt mit wässrigem Milieu in bakteriziden Konzentrationen freigesetzt, die langsamere Freisetzung der Kationen aus dem metallischen Silber entfaltet langfristige Wirkung [36]. Die Silberkationen zeigen dabei ein sehr breites Wirkspektrum, das grampositive wie gramnegative, aerobe und anaerobe Bakterien, Viren und Mykoplasmen umfasst. Die charakteristischerweise langsam innerhalb von Stunden nach Einwirkung auftretende, bakterizide Wirkung von Metall-Kationen auf Bakterien wurde von ihrem Entdecker C. W. Nägeli als Oligodynamie bezeichnet [79]. Die Angriffspunkte der Silberkationen sind dabei vielfältig: Permeabilitätssteigerung bis hin zur Zerstörung der Zellmembran durch Bindung an die Schwefelbrücken der Membranproteine, Enzyminaktivierung durch Bindung an Thiol-, Amino- und Carboxylgruppen mit der Folge der Störung des Proteinstoffwechsels, Unterbrechung der Atmungskette infolge von Reaktion mit den Cytochromen und Komplexbildung mit DNA- und RNA-Molekülen [36,42,130].

Bei in-vitro-Untersuchungen war nach Inkubation der Silverline-Katheter mit bakteriell kontaminierten Lösungen (*Staphylokokkus aureus* und *epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* und *C. glabrata*) in allen Fällen eine Kolonisation der Katheter durch die Keime nachweisbar [130]. Die bakterizide Wirkung der Silberionen führte aber binnen 16 bis 24 Stunden zu einem Untergang aller Kolonien aller Keimarten. Die bei dieser Untersuchung als Kontrolle mitgeführten

Standard-Polyurethan-EVD zeigten hingegen eine gleichmäßig persistierende bakterielle Kolonisation [130]. Ergebnisse anderer Untersucher zeigten, dass nur mit Nanosilber imprägnierte Polymere durch Coating mit körpereigenem Protein und Auswaschungsphänomenen ihre bakterizide Wirkung einbüßen können [36]. Dezierte Untersuchungen zu der im Silverline-Katheter angewendeten Mischung aus Nanosilber und Silbersalzen sind bisher nicht publiziert worden. Resistenzentwicklungen einzelner bakterieller Phänotypen gegen Silber sind beschrieben [36].

Wie in-vitro-Untersuchungen nachwiesen, werden sowohl die Standard-Polyurethan-EVD als auch die beiden antibakteriell imprägnierten Katheter durch Bakterien besiedelt. Im Unterschied zur persistierenden bakteriellen Kolonisation auf den Standard-EVD kommt es durch die antimikrobiell wirksamen Imprägnierungen bei den beiden anderen Kathetern aber zu einem Absterben der Kolonien innerhalb eines Tages beim Silverline-Katheter und innerhalb von zwei Tagen bei der Bactiseal-EVD.

Anders als bei der einmaligen, kontrollierten bakteriellen Kontamination in vitro herrscht in vivo aber eine Situation vor, bei der permanent eine bakterielle Kontamination der Katheter durch die lokale Hautflora stattfindet.

6.3 EVD-assoziierte Ventrikulomeningitis

Die in der internationalen Literatur publizierten Infektionsraten bei externer ventrikulärer Liquordrainage reichen von 0 bis 50 % [24,47]. Wesentliche Ursachen für die große Schwankungsbreite in den Infektionsraten sind die uneinheitliche Definition der Infektion und hinsichtlich zugrundeliegender Erkrankungen und Liegedauer der Drainagen stark differierende Patientenkollektive. Ferner spielen ein unterschiedliches Vorgehen bei der operativen Anlage, insbesondere der Länge der Tunnelung, und dem Handling der EVD, der Einsatz periprozeduraler oder prophylaktischer Antibiotika und die Art der mikrobiologischen Untersuchung eine Rolle [4,67].

Ein Teil der Autoren fordert zusätzlich zu einer positiven Liquorkultur das Vorliegen weiterer Kriterien für die Diagnose einer EVD-assoziierten Ventrikulomeningitis: zwei oder mehr mikrobiologische Keimnachweise im Liquor, Anstieg der infektassoziierten Liquorparameter (Pleozytose, Lactatanstieg, Glucosabfall etc.) [8,49,71] und / oder klinische Symptome einer meningealen Reizung [20,74,124]. Einige Autoren verwenden zudem abgestufte Infektionsdefinitionen, die zwischen Kontamination, wahrscheinlicher Infektion und gesicherter Infektion unterscheiden [4,67,117,118].

Die meisten Publikationen enthalten nur ungenaue Angaben zur mikrobiologischen Diagnostik [8,39,60,71,86,92,97,99,124]. Daher ist bereits die Grundlage der Diagnosestellung, der mikrobiologische Keimnachweis im Liquor und / oder am Katheter, für eine vergleichende Betrachtung als methodisch problematisch zu bewerten. Nur drei Studien geben eine detaillierte Beschreibung der mikrobiologischen Methoden, mit der Liquor und / oder Katheter untersucht wurden [104,128,93]. In zweien [104,128] wurde zur Untersuchung von Katheterspitzen neben der semiquantitativen Rollplatten-Methode nach Maki et al. von 1977 [110] zusätzlich auch die Ultraschall-Vorbehandlung der Katheterspitzen angewendet, die derzeit als sensitivstes und bestes quantitatives Verfahren zur Detektion der Erreger

sowohl an der Oberfläche als auch im Lumen angesehen wird. Dennoch liegen die damit erreichten Detektionsraten für eine bakterielle Kolonisation nur zwischen 76 und 96% [95,96,110].

Die Einbeziehung von Liquorbefunden und klinischen Symptomen in die Diagnosekriterien ist aus mehreren Gründen problematisch und wird von vielen Autoren nicht befürwortet [1,5,39,82,104,128]. Die erhebliche Schwankungsbreite von Liquorbefunden nach intrakraniellen Blutungen beispielsweise unterliegt keinen Gesetzmäßigkeiten [41]. Es lassen sich daher weder im individuell - zeitlichen noch im interindividuellen Verlauf sichere Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Infektion definieren [67,90]. Die Arbeitsgruppe um Mayhall [74] fand im Rahmen einer prospektiven Studie zwar einen signifikanten Zusammenhang zwischen Liquorpleozytose und Infektion ($p < 0,0001$, $n = 172$ Patienten, davon 19 mit Infektionen). Unter den 19 Patienten mit Infektion des Liquorraumes zeigten aber 4 keine Liquorpleozytose (21%), hingegen wiesen 23% aller Patienten mit sterilen Liquores eine deutliche Liquorpleozytose auf [74]. Die resultierende positive prädiktive Potenz von 0,54 entbehrt daher der Aussagekraft [67]. Selbst aus verschiedenen Liquorparametern speziell konzipierte prädiktorische Indizes ("Cell-index" nach Pfausler et al [89], $n = 13$ Patienten) konnten in größeren Studien nicht validiert werden (Schade et al [104], $n = 230$) und setzten sich nicht durch.

Werden klinische Symptome in die Diagnose einer bakteriellen Infektion des Liquorraumes einbezogen, kommt bei körperlichen Untersuchungsbefunden das Problem der untersucherabhängigen Varianz hinzu. In keiner derjenigen Studien, die diese Kriterien einsetzten, wurde diese Varianz durch eine ausreichend klare Definition der klinischen Untersuchungsbefunde eingegrenzt [20,74,117,118,124]. Ferner ergeben sich bei körperlichen Symptomen am Beispiel des Meningismus:

- falsch positive Befunde durch eine krankheitsassoziiert auftretende aseptische Meningitis mit allen klinischen Zeichen und Liquorbefunden einer bakteriellen Entzündung [19]. Allein blutiger Liquor führt binnen kürzester Zeit zu einer aseptischen Meningitis mit allen klinischen Zeichen einer bakteriellen Meningitis, wie Jackson schon 1949 durch Injektion von Blut in die Hirnventrikel von Hunden experimentell belegte [40].

- falsch negative Befunde auch bei manifester bakterieller Entzündung durch milde Ausprägung oder gar Fehlen der körperlichen Symptome, was sowohl bei einer Ventrikulitis als auch bei einer bakteriellen Meningitis möglich ist [25]. Zudem besteht die Möglichkeit der Befundmaskierung durch tiefe Analgosedierung, da gerade der häufig praktizierte Einsatz von Benzodiazepinen auch muskelrelaxierende Wirkung entfaltet, die kumulationsbedingt beim langzeitsedierten Patienten erheblich über die pharmakologischen Halbwertszeiten hinaus anhält.

Bei der ebenfalls von einigen Autoren einbezogenen, verlässlich messbaren Größe Körpertemperatur bzw. Fieber erfüllen in der Praxis die Patienten mit blutigem Liquor nahezu alle diese Bedingungen. In einer Untersuchung der Arbeitsgruppe um Aschoff zu Inzidenz und prognostischem Wert von Fieber bei spontanen supratentoriellen intrazerebralen Blutungen zeigten 91% der Patienten (n=251) innerhalb der ersten 72 Stunden der Behandlung mindestens einmal Temperaturen über 38,5° C [108]. Albrecht [34] fand bei 68% der Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma und bei 73% der Patienten mit einer Subarachnoidalblutung Fieber. Symptome einer aseptischen Meningitis einschließlich Fieber werden auch nach neurochirurgischen Operationen häufig beobachtet [19,34]. Zum anderen entwickelt eine beträchtliche Anzahl der schwer erkrankten Patienten sekundäre infektiöse Komplikationen wie Pneumonien, Harnwegsinfektionen und / oder Septikämien, deren klinische Symptome sich nicht immer eindeutig als Ursache des Fiebers manifestieren [30,108].

Zusammenfassend kann man schließen, dass - wie auch in der Metaanalyse von Lozier [67] und der Dissertation von Annecke [4] eingeschätzt - eine vergleichende Beurteilung der einzelnen Studien nur in kleinen, bezüglich einzelner Aspekte ausreichend homogenen Gruppen möglich ist. Ein pauschaler Vergleich der Infektionsraten würde die genannten methodischen Unterschiede ignorieren.

6.4 Risikofaktoren für eine Infektion

Die Kenntnis valider Prädiktoren des Infektionsrisikos würde es ermöglichen, am Krankenbett eine besser der individuellen Situation angepasste Einschätzung vorzunehmen [4,86,90]. Gerade dies fällt aber schwer angesichts der teils konträren Ergebnisse in den Publikationen [39,115,128]. Auf der Grundlage der eigenen Ergebnisse und der neueren Erkenntnisse zur Pathogenese katheterassoziierter Infektionen kann aber zumindest ein Teil der Risikofaktoren bestätigt werden.

Bei Analyse unseres gesamten Patientenkollektives hinsichtlich der Relevanz von Risikofaktoren zeigten sich zusätzliche neurochirurgische Operationen als hoch signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer Ventrikulitis ($p=0,001$). Dies bestätigte sich in allen drei Gruppen. Von 13 Patienten aus der Standard-EVD-Gruppe, bei denen zusätzliche neurochirurgische Operationen durchgeführt wurden, erlitten 4 eine Infektion des Liquorraumes (30,7%). Von den 19 Patienten ohne zusätzliche Operation wies hingegen nur einer eine EVD-assoziierte Infektion des Liquorraumes auf (5,2%). Die Infektionsrate war damit um den Faktor 5,9 erhöht.

Ein ähnliches Bild ergab sich bei Untersuchung der anderen beiden Gruppen. Bei 9 von den mit Bactiseal-Kathetern behandelten Patienten wurden zusätzliche neurochirurgische Operationen durchgeführt, zwei davon erlitten eine Infektion (22,2%). Keiner der anderen 22 Patienten ohne zusätzlichen Eingriff wies eine Infektion des Liquorraumes auf.

Von 8 zusätzlich zur Anlage von Silverline-EVD operativ behandelten Patienten erlitten 2 eine Infektion (25%). Nur bei einem der 24 nicht zusätzlich operierten Individuen kam es zu einer Ventrikulomeningitis (4,2%). Auch in dieser Gruppe war die Infektionsrate durch eine zusätzliche neurochirurgische Operation um den Faktor 5,9 erhöht.

Sundbärg [117] beschrieb in seiner ersten Studie zu diesem Problem anekdotisch, dass alle 11 Patienten seines Kollektives mit gesicherter Infektion des Liquorraumes eine weitere neurochirurgische Operation erhielten. Mayhall [74] und Holloway [49]

fanden eine Erhöhung des Infektionsrisikos um den Faktor 1,7 bzw. 1,9 bei den Patienten, die einem oder mehreren weiteren Kopfeingriffen unterzogen wurden. Auch Schade [104] und Schultz [106] bestätigten eine positive Assoziation zwischen zusätzlichen Kraniotomien und einer erhöhten Infektionsrate.

In Anbetracht der Häufigkeit bakterieller Kontamination von Operationswunden entsteht durch den zusätzlichen Eingriff zwangsläufig ein erhebliches Risiko der bakteriellen Kontamination des Liquorraumes [13,69]. Ferner kommt es durch die zusätzliche Wundfläche zu einer weiteren Entzündungsreaktion mit Aktivierung der Komplement- und Gerinnungssysteme, Zunahme des Proteingehaltes im Liquor und einer wirksamen lokalen Immunsuppression [6]. Zusätzliche Bestätigung erhält dies durch die Studien von Kourbeti [62] und Federico [32]. Beide untersuchten neurochirurgisch operierte Patienten hinsichtlich Risikofaktoren für die Entwicklung einer postoperativen Meningitis und fanden dabei sowohl Vorhandensein als auch Liegedauer einer externen Ventrikeldrainage als statistisch signifikanten Risikofaktor.

Aus pathophysiologisch ähnlichen Gründen gefährdet das Auftreten von Liquorfisteln EVD-Patienten. Durch die ungeschützte Verbindung zwischen Nervenwasserraum und Außenwelt entsteht eine zusätzliche Eintrittspforte für Bakterien. In unserem Kollektiv konnte für diese Situation auch eine statistisch hoch signifikante Zunahme des Infektionsrisikos nachgewiesen werden ($p=0,002$). Dabei erhöhte sich bei den 7 mit Standard-EVD behandelten Patienten, die eine Liquorfistel aufwiesen, die Infektionsrate auf 42,8% (3 Infektionen). Hingegen erlitten nur 2 von 25 Individuen dieser Patientengruppe ohne Liquorfistel eine Liquorrauminfektion (8%). Dies entsprach einer Steigerung der Infektionsrate um den Faktor 5,3.

Während in der Bactiseal-EVD-Gruppe ($n=31$) von 5 Patienten mit Liquorfisteln 1 eine Infektion aufwies (20% Infektionsrate), lag die Infektionsrate bei denjenigen ohne Liquorfistel bei 3,8% (Faktor 5,2). Bei gleicher Zahl an Liquorfisteln in der Gruppe der mit Silverline-EVD behandelten Patienten erlitten 2 von 5 eine Infektion (40%). Dagegen kam es nur bei einem von 27 Patienten ohne Liquorfistel zu einer Ventrikulomeningitis (3,7%). Hier war die Infektionsrate um den Faktor 10,8 am deutlichsten erhöht.

Gerade in dieser Frage ergeben die internationalen Publikationen ein sehr uneinheitliches Bild. Während Bogdahn [20] und Lyke [71] eine signifikante Erhöhung

des Infektionsrisikos durch Liquorfisteln an den Katheteraustrittstellen fanden, konnten weder Mayhall [74] noch Schultz [106] bezüglich dieses Merkmals einen Unterschied in den Infektionsraten feststellen. Für eine Bedeutung einer Liquorfistel als Risikofaktor spricht auch, dass eine solche auch für elektiv operierte neurochirurgische Patienten einen statistisch signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung einer postoperativen Meningitis darstellt [61]

Ein einheitlicheres Bild ergeben hier eigentümlicherweise die Aussagen zur erhöhten Infektionsgefahr durch Spülung des EVD-Systems, obwohl diese Verletzung der Systemintegrität im Gegensatz zur Liquorfistel eigentlich unter kontrollierten und sterilen Bedingungen erfolgt. Dies wird durch die Ergebnisse der Studien von Aucoin, Bader, Smith, Sundbärg und auch Mayhall bestätigt [8,9,74,112,117]. Erklärbar wird diese Diskrepanz aber nur durch die Hypothese, dass die Spülung des Systems in kurzer Zeit eine größere Menge Bakterien aus dem Lumen der Drainage in die Ventrikel befördert. Sollte diese Menge die kritische Infektionsdosis überschreiten, könnte sie eine klinisch manifeste Ventrikulomeningitis auslösen.

Kein statistisch signifikanter Einfluß konnte in diesem Patientenkollektiv für die ebenfalls bezüglich ihrer Wertigkeit als Risikofaktoren untersuchten Aspekte intrazerebrale Blutung, Subarachnoidalblutung und Drainage blutigen Liquors einzeln oder zusammengefasst nachgewiesen werden. Hierzu findet sich eine recht eindeutige Beurteilung in der Literatur: mehrere große Studien beschreiben einen klaren Zusammenhang zwischen blutigem Liquor und einem erhöhten Infektionsrisiko [8,49,115,118]. Die Diskrepanz unserer Studienergebnisse führen wir auf die außergewöhnliche Zusammensetzung unseres Patientenkollektivs zurück. Da das Risikomerkmal "blutiger Liquor" bei über 90% der Patienten vorlag, entsteht ein statistischer Bias, der die Detektion als unabhängigen Risikofaktor verhindert.

In unserem Krankengut erlitten 11,6% der Patienten eine Sepsis, 58,9% eine Pneumonie und 11,6% eine symptomatische Harnwegsinfektion. In der großen Studie von Holloway [49] (n=584) traten in 14,8% eine Sepsis und in 39,8% eine Pneumonie auf, Harnwegsinfektionen wurden nicht gesondert erfasst.

Wie die Mehrzahl der Autoren konnten wir in unserem Krankengut dabei keinen Einfluß systemischer oder lokaler extrakranieller Infektionen auf das Infektionsrisiko

der EVD finden. Dies galt für die Analyse innerhalb der einzelnen Gruppen ebenso wie für die Analyse des gesamten Kollektives. Auch wenn eine Risikoanalyse bezüglich dieser zusätzlichen Infektionen erfolgte, wurden in den Studien zur Bedeutung dieser sekundären Infektionskomplikationen als Risikofaktoren keine prozentualen Angaben zur Häufigkeit im gesamten Krankengut publiziert [21,39, 44,45,54,60,71,85,90,104,106,115,125,126].

Die im Gegensatz dazu von einzelnen Autoren gefundene positive Assoziation repräsentiert möglicherweise die stärkere Kompromittierung der Immunabwehr dieser Patienten durch die extrakranielle Infektion. Gestützt wird diese Ansicht dadurch, dass die Erreger der extrakraniellen Infektionen nur sehr selten auch mit den Erregern der intrakraniellen Infektion übereinstimmen, regelhaft finden sich dabei verschiedene Keime [26,49].

Seitdem Wyler und Kelly [127] 1972 eine Zunahme der Infektionsrate mit der Verweildauer der Katheter beschrieben, herrschte eine rege Diskussion zu Sinn, Nutzen und Gefahren eines elektiven Wechsels der EVD in einem bestimmten Zeitrhythmus und wie viele Tage eine EVD liegen dürfe. Einige Studien bestätigten diese Beobachtung, die Art des Zusammenhanges jedoch zeigte starke Varianz: Paramore und Turner [85] fanden einen linearen Anstieg der Infektionsgefahr mit zunehmender Liegedauer, Narayan und Mayhall [74,80] hingegen ein geringes Risiko bis zum fünften Drainagetag, dann aber einen steilen Anstieg der Infektionsgefahr. Insbesondere die prospektiv angelegte Studie von Mayhall [74] entfaltete großen Einfluß, so dass vielerorts und auch am Unfallkrankenhaus Berlin ein elektiver Wechsel der EVD nach einem festen Zeitschema zur Infektionsprophylaxe durchgeführt wurde.

Aufgrund neuerer Ergebnisse entstanden Zweifel am Nutzen dieses Vorgehens. Holloway [49] fand in einer sehr großen retrospektiven Studie mit 584 Patienten einen Anstieg der Infektionsgefahr nur innerhalb der ersten zehn Tage, danach kam es zu einem markanten Abfall. Winfield [124] fand in einer linearen Regressionsanalyse keinen Anstieg der Infektionsrate innerhalb der ersten 28 Tage, nach Analyse seiner Rohdaten hingegen wie Holloway einen Peak zwischen dem 9. und 11. Liegetag mit nachfolgendem Abfall des Infektionsrisikos. Es mehrten sich die Studien, die mit einem elektiven Wechsel der EVD keine Reduktion des

Infektionsrisikos nachweisen konnten, keine Abhängigkeit der Infektionsrate von der Liegedauer fanden oder gar eine höhere Infektionsrate bei den gewechselten EVD beschrieben [71,82,103,112,115,118,125,126]. Nach Literaturlage sind Vorgehen und Meinungen in diesem Punkt weiterhin diametral entgegengesetzt, wenn auch in den letzten Jahren die meisten Publikationen einen EVD-Wechsel in starrem Zeitschema ablehnen und einen Wechsel nur bei klinischer Notwendigkeit empfehlen [55,66,67,103,124,125].

Die Arbeitsgruppen, die bereits die antimikrobiell imprägnierten EVD untersuchten, haben - wie auch wir - keinen elektiven Wechsel der EVD mehr durchgeführt [104,111,128]. Die Behandlung der Patienten in der Standard-EVD-Gruppe erfolgte gemäß dem etablierten Schema des elektiven Drainagenwechsels in einem zehntägigen Intervall.

Im Patientengut dieser Studie trat keine Infektion innerhalb der ersten acht Tage und keine später als am 20. Tag der Behandlung mit einer EVD auf. Vier der insgesamt zehn Infektionen manifestierten sich in den ersten zehn Tagen (Drainagetage 8, 9 und zweimal 10). Die sechs Infektionen nach dem zehnten Tag verteilten sich auf die Behandlungstage 13(2), 16(1), 17(2), 19(1). Innerhalb der drei Untersuchungsgruppen zeigte sich keine statistisch signifikant differierende Verteilung.

In der Standard-EVD-Gruppe diagnostizierten wir drei der fünf Infektionen bei der jeweils zweiten EVD am 13., 16. und 17. Drainagetag. Da entsprechend des Behandlungsprotokolls in dieser Gruppe alle zehn Tage ein elektiver Drainagewechsel erfolgte, entsteht hier ein Bias, der keinen Vergleich zwischen den Infektionsrisiken bei der ersten und der zweiten Drainage gestattet.

6.5 Infektionsraten der verschiedenen Ventrikelkatheter

Die mit Abstand häufigste Indikation für die Anlage einer externen Ventrikeldrainage war in unserer Studiengruppe das Vorliegen eines Hämatozephalus partialis bzw. totalis durch eine intrakranielle Blutung mit manifester oder unmittelbar drohender Liquorabflußstörung (80 Patienten, entsprechend 84,2% bei n=95). Aufgrund der pathogenetischen und therapeutischen Charakteristika unterschieden wir dabei zwischen Subarachnoidalblutungen und intrazerebralen Blutungen. Diese Unterscheidung wird auch von der überwiegenden Mehrzahl der Autoren vorgenommen [1,39,54,66,67,69,82,85,99,111,115]. In dieser klinischen Situation gibt es keine Behandlungsalternative zur externen Ventrikeldrainage. Nur ein wacher, neurologisch jederzeit adäquat beurteilbarer Patient ohne Hirndruckzeichen und der Möglichkeit eines qualifizierten und engmaschigen Neuromonitorings erlaubt hier eine abwartende und beobachtende Haltung. Mit dem Auftreten von klinischen Hirndrucksymptomen entsteht aber auch bei diesen Patienten die Notwendigkeit zur Anlage einer EVD [41,91].

Nur wenige Studien zeigen in ihrem Patientengut einen derart hohen Anteil an intrazerebralen Blutungen als Indikation für die Anlage von externen Ventrikeldrainagen (Schade 76% [104], Park 67% [86], Khanna 64% [57], Rebuck 56% [99]). Die bei diesen beiden Krankheitsbildern vorhandene hohe Blutbeimengung zum Liquor zeigte sich in vielen Studien als hoch signifikanter Risikofaktor für eine Infektion [8,49,74,115,117].

Entsprechend gering sind vergleichsweise die Anteile der im Studienkollektiv den Indikationsgruppen Hydrozephalus und Schädel-Hirn-Trauma zugeordneten Patienten. Sie weichen damit von einem großen Teil der Patientenkollektive in der Literatur ab (Holloway [49] 100% SHT-Patienten, n=584; Kanter [51] 100% SHT-Patienten, n=65; Lo [66] 74% SHT-Patienten, n=199; Hader [45] 41% SHT-Patienten und 27% Tumorpatienten, n=157).

Die Ursache dieser Abweichung sehen wir in der unterschiedlichen Spezialisierung der Kliniken und der Gestaltung dieser Studie. In unserem Patientenkollektiv befanden sich nur 10 Patienten (10,5 % bei n=95), bei denen aufgrund eines Schädel-Hirn-Traumas eine externe Ventrikeldrainage angelegt wurde. Hintergrund dieses geringen Anteils am Patientengut ist zum einen die in unserer Klinik in diesem Setting streng gehandhabte Indikationsstellung, welche die Anlage einer EVD bei einem SHT-Patienten auf die explizite Notwendigkeit zur Liquordrainage beschränkt. Bei allen Patienten, bei denen vorrangig ein Hirndruckmonitoring erforderlich ist, kommen hingegen parenchymale Hirndrucksonden zum Einsatz, die mit einer deutlich niedrigeren Komplikationsrate behaftet sind [3,44,80]. Ferner wird ein Großteil der Patienten aufgrund der Schwere der Verletzungen sofort operativ versorgt. Dies erfolgt zumeist in Form einer dekompressiven Kraniektomie in allen ihren Varianten. Das Hirndruckmonitoring erfolgt entweder als klinische Verlaufskontrolle an der Kraniektomie oder durch Einsatz parenchymatös messender, fieberoptischer Hirndrucksonden.

Die ebenfalls geringe Zahl an Hydrozephalus-Patienten in dieser Studiengruppe ist auf die Ausschlußkriterien zurückzuführen (Liegedauer der EVD über 72 Stunden, keine vorbestehende Infektion des Liquorraumes, keine bereits mit Liquorshunts versorgten Patienten). Die Diagnostik von Hydrozephalus-Patienten folgt einem etablierten und validierten Diagnostikpfad, in dem die invasive Diagnostik des Normaldruckhydrozephalus regelhaft durch eine lumbale Liquordruck-Messung mit Liquorinfusionstest und dessen computergestützter Auswertung erfolgt [76,77]. Die Indikation zu einer ventrikulären Liquordruckmessung wird nur im Einzelfall gestellt bei Nachweis einer liquordynamisch relevanten Aquaeductstenose oder eines kompletten Verschlusses. Sie erfolgt nur kurzzeitig bis zu einer Dauer von 24 Stunden [75].

Da von verschiedenen Autoren eine erhöhte Infektionsrate bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen beschrieben wurde [8,74,115,117], führt das deutliche Überwiegen dieser Patientengruppe im Studienkollektiv zu einer besonderen Prädisposition zu infektiösen Komplikationen.

Korrelierend fanden wir als durchschnittliche patientenbezogene Infektionsrate aller drei externen Ventrikelkatheter in unserer Studie einen Wert von 10,5 % (10 von 95 Patienten). Dieser liegt etwas höher als der von Lozier [67] in seiner Metaanalyse aus 23 als wichtig eingeschätzten Studien berechneten Mittelwert der Infektionsrate von 8,8%.

In den einzelnen Studienarmen ergab sich eine deutliche Differenz zugunsten der antimikrobiell imprägnierten EVD-Katheter. Von den 32 mit Standard-Polyurethandrainagen behandelten Patienten wiesen fünf eine Ventrikulomeningitis auf (15,6%). Dieselbe Anzahl Patienten wurde mit Silverline-Kathetern versorgt. In diesem Arm erlitten nur drei Individuen eine Infektion des Liquorraumes (9,4%, n=32).

Von den 31 mit Bactiseal-Drainagen versorgten Patienten zeigten nur 6,5 % bzw. zwei Individuen eine Infektion des Liquorraumes. Alle drei Patientengruppen zeigten eine hohe Homogenität bezogen auf Indikationen, Drainagedauer, Komplikationen und Grund für die Entfernung der EVD. Aufgrund der geringen relativen Unterschiede durch die begrenzten Gruppengrößen erreichten diese deutlichen prozentualen Unterschiede jedoch nicht das Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit.

Die von den Arbeitsgruppen um Schade [104] und Sloffer [111] publizierten Studien zeigen bezüglich der Zusammensetzung des Patientengutes die beste Korrelation zu unserem Studienkollektiv. Schade [104] verglich die Infektionsraten bei ventrikulären und lumbalen Liquordrainagen. Im Mittel lagen die Ventrikelkatheter 9 Tage (Range 2-47 Tage, n=97). Er fand eine patientenbezogene Infektionsrate von 14,4 % und als signifikant assoziierte Risikofaktoren die Liegezeit der Drainage, das Auftreten von Verschlüssen bzw. die Notwendigkeit zur Anspülung und Liquorfisteln. Eine drainagebezogene Infektionsrate wird nicht berichtet, ebenso unklar bleibt die mittlere Verweildauer der Drainagen und, ob die EVD getunnelt wurden und wenn ja, wie weit. Eine Infektion zeigte einen fulminanten Verlauf: die katheterassoziierte Infektion des Liquorraumes mit *Klebsiella pneumoniae* führte binnen 24 Stunden zu einem fulminanten Hirnödem mit nicht mehr beherrschbaren Hirndrücken und tödlichem Ausgang.

Die Arbeitsgruppe um Sloffer [111] untersuchte dieselbe Fragestellung wie diese Studie. Bei Analyse der Infektionsraten im klinischen Einsatz von 113 antimikrobiell mit Clindamycin und Rifampicin imprägnierten Kathetern (Codman Bactiseal) an 100 Patienten fand er vier positive Liquorkulturen, von denen drei wegen fehlender klinischer und liquorserologischer Parameter als Kontamination und nur eine als Infektion eingestuft wurde. Anhand seiner Publikation kann man nur die Behandlung und Verlauf dieses einen, als infiziert gewerteten Patienten nachvollziehen. Eine Aussage zu einer antibiotischen Behandlung der anderen drei Betroffenen wird nicht getroffen. Es findet sich lediglich der Vermerk, dass nachfolgende Liquorkulturen kein Keimwachstum aufwiesen. Neben dem markanten Unterschied in der Definition der Infektion ergeben sich weitere Unterschiede zu unserem Vorgehen aus der kürzeren mittleren Liegedauer (14 Tage in unserer Studiengruppe versus 10,1 Tage bei Sloffer [111]) und der Untersuchung von nur einer Liquorprobe innerhalb des gesamten Zeitraumes der externen Liquordrainage, im Gegensatz zur Liquoruntersuchung bei Anlage, Entfernung sowie in zehntägigen Intervallen in unserem Kollektiv.

Nach der von uns angewendeten, strengeren Definition ergäbe sich in dieser Studie eine Infektionsrate von 4% für die Bactiseal-Drainagen. Unter Beachtung der entsprechend kürzeren mittleren Liegedauer (10,1 gegenüber 14 Tagen, entsprechend 72%) erscheint uns der Unterschied zu der bei uns beobachteten Infektionsrate von 6,5% gering.

Nach unserem besten Wissen wurden zu Infektionsraten von Silverline-Kathetern noch keine Ergebnisse oder Studien publiziert.

6.6 Schlussfolgerungen

Neuere Erkenntnisse zur Pathogenese von katheterassoziierten Infektionen legen die Vermutung nahe, dass die Oberfläche der meisten eingesetzten externen Ventrikeldrainagen zügig innerhalb weniger Tage durch Hautkeime kolonisiert wird. Welche Teile des Katheters diese erste bakterielle Kolonisationswelle erreicht und wie sich ihr weiterer räumlicher und zeitlicher Verlauf gestaltet ist noch unbekannt.

Alle häufig in Erscheinung tretenden Erreger katheterassoziierter Infektionen besitzen die Fähigkeit, nach ihrer Anlagerung an die Kunststoffoberfläche als sessile Bakterien eine extrazelluläre Polymermatrix aufzubauen, die ihnen in Form eines Biofilms wirksamen Schutz gegen Antibiotika und körpereigene Abwehr bietet. Eine Ausbreitung der bakteriellen Besiedelung auch zentripetal gegen den Liquorfluss und über monodirektionale Ventile hinweg ist nachgewiesen worden.

Unter welchen Umständen aus der häufig vorliegenden Kolonisation eine klinisch manifeste Ventrikulomeningitis wird ist ebenfalls noch unklar. Grundsätzlich bekannt ist, dass es hierzu einer kritischen Infektionsdosis an Bakterien in planktonischer Form bedarf. Welche Bedingungen die Umwandlung der sessilen in planktonische Bakterien befördern oder hemmen, ist unbekannt.

Die Kinetik des gesamten Geschehens zeigt Abhängigkeit von vielen Faktoren, darunter finden sich die spezifischen Fähigkeiten des bakteriellen Phänotyps ebenso wie Umweltbedingungen, Eigenschaften der kolonisierten Oberfläche und die Immunkompetenz des betroffenen Individuums.

Beide antibakteriell imprägnierten Ventrikelkatheter waren in der Lage, eine deutliche Senkung der Infektionsrate zu bewirken. Ihre Funktionsweise beruht auf der Behinderung der bakteriellen Kolonisation als wesentlichem Schritt in der Infektionskette. In-vitro-Studien zeigten, dass beide Katheter nach bakterieller Kontamination temporär kolonisiert werden. Beide Katheter entfalten ihre volle antimikrobielle Wirkung erst mit einer zeitlichen Latenz von einem bis zwei Tagen.

Unter den klinischen Bedingungen dieser Studie erreichten beide Katheter eine deutliche Verringerung der Infektionskomplikationen bei einem Hochrisiko-

Patientenkollektiv. Wir beobachteten dabei eine Senkung der Infektionsraten gegenüber der Standard-EVD-Gruppe um 40% in der Silverline-Gruppe (9,4% gegenüber 15,6%) und um 58% in der Bactiseal-Gruppe (6,5% gegenüber 15,6%). Aus Sicht des klinisch tätigen Neurochirurgen kann daher diese Strategie der Infektionsprävention als erfolgversprechender Ansatz gewertet werden. Zur definitiven Beurteilung beider Katheter bedarf es hingegen noch weiterer klinischer Studien.

Da die negativen Auswirkungen einer Infektion des Liquorraumes ausser Frage stehen dürfte sich aus klinischer wie aus finanzieller Sicht der Einsatz beider Drainagen lohnen.

7 Zusammenfassung

Der Einsatz externer ventrikulärer Liquordrainagen kann sowohl diagnostische als auch therapeutische Ziele verfolgen. Er ermöglicht die kontinuierliche Messung des intrakraniellen Druckes und dessen kontrollierte Senkung durch dosierte Liquorableitung in einem nur invasiv zugänglichen Kompartiment.

Jeder in den menschlichen Körper eingebrachte Katheter birgt jedoch neben den prozeduralen Risiken des Eingriffes selbst auch die Gefahr der katheterassoziierten Infektion. Zielsetzung dieser Studie war es, zu untersuchen ob die Infektionsrate unter alltäglichen klinischen Bedingungen durch den Einsatz von antiseptisch imprägnierten Ventrikelkathetern gesenkt werden kann.

In einer prospektiven Untersuchung an drei Patientenkohorten wurden bei sonst identischem klinischem Setting drei verschiedene Ventrikelkatheter zur externen Liquordrainage eingesetzt. Die mit einer Standard-EVD aus Polyurethan versorgten Patienten bildeten die Kontrollgruppe. Eine zweite Patientengruppe wurde mit Ventrikelkathetern behandelt, die herstellerseitig mit Rifampicin und Clindamycin imprägniert werden (Bactiseal-EVD). Bei der dritten Untersuchungsgruppe wurden Ventrikelkatheter verwendet, die herstellerseitig mit Partikeln aus Silbersalzen und metallischem Silber in Nanometergröße imprägniert werden (Silverline-EVD).

Unter den klinischen Bedingungen dieser Studie erreichten beide Katheter bei einem Hochrisiko-Patientenkollektiv eine deutliche Verringerung der katheterassoziierten Ventrikulomeningitis. Wir beobachteten dabei eine Senkung der Infektionsraten gegenüber der Standard-EVD-Gruppe um 40% in der Silverline-Gruppe (9,4% gegenüber 15,6%) und um 58% in der Bactiseal-Gruppe (6,5% gegenüber 15,6%). Aus Sicht des klinisch tätigen Neurochirurgen kann daher diese Strategie der Infektionsprävention als erfolversprechender Ansatz gewertet werden.

Zusätzlich wurde eine Analyse von patientenbezogenen Risikofaktoren durchgeführt, Dabei zeigten sich in unserem Patientengut zusätzliche neurochirurgische Operationen und Liquorfisteln als hoch signifikante Risikofaktoren für eine bakterielle Infektion.

Kein statistisch signifikanter Einfluß konnte hingegen für die Faktoren intrazerebrale Blutung, Subarachnoidalblutung und Drainage blutigen Liquors nachgewiesen werden. Auch extrakranielle Infektionen (Sepsis, Pneumonie, Harnwegsinfektionen) zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluß auf das Infektionsrisiko. Dies galt für die Analyse innerhalb der einzelnen Gruppen ebenso wie für die Analyse des gesamten Kollektives.

7.1 Literaturverzeichnis

- (1) Alleyne CH, Hassan M, Zabramski JM. The efficacy and cost of prophylactic and perioperative antibiotics in patients with external ventricular drains. *Neurosurg* 2000; 47: 5: 1124-1129.
- (2) Anaissie E, Samonis G, Kontoyannis D et al. Role of catheter colonization in catheter-related infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 2: 134-137.
- (3) Anderson RC, Kan P, Klimo P, Brockmeyer DL, Walker ML, Kestle JR. Complications of intracranial pressure monitoring in children with head trauma. *J Neurosurg* 2004; 101: 1 Suppl: 53-58.
- (4) Annecke A. Infektiöse Komplikationen von Liquoraußendrainagen. Inauguraldissertation der Medizinischen Fakultät Heidelberg der Ruprecht-Karls-Universität. 1999.
- (5) Arabi Y, Memish ZA, Balkhy HH et al. Ventriculostomy-associated infections: incidence and risk factors. *Am J of Infect Contr* 2005; 33: 3: 137-143.
- (6) Asadullah K, Woiciechowsky C, Döcke W-D et al. Immunodepression following neurosurgical procedures. *Crit Care Med* 1995; 23: 12: 1976-1983.
- (7) Aschoff A, Kremer P, Hashemi B, Kunze S. The scientific history of hydrocephalus and its treatment. *Neurosurg Rev* 1999; 22: 2-3: 67-95.
- (8) Aucoin PJ, Kotilainen HR, Gantz NM, Davidson R, Kellogg P, Stone B. Intracranial pressure monitors. Epidemiologic study of risk factors and infections. *Am J Med* 1986; 80: 3: 369-376.
- (9) Bader MK, Littlejohns L, Palmer S. Ventriculostomy and intracranial pressure monitoring: in search of a 0% infection rate. *Heart & Lung* 1995; 24: 2: 166-172.
- (10) Baldassari L, Creti R, Montanaro L, Orefici G, Arciola CR. Pathogenesis of implant infections by enterococci. *Int J Artific Organs* 2005; 28: 11: 1101-1109.
- (11) Banks JT, Bharara S, Tubbs RS, Wolff CL, Gillespie GY, Markert JM, Blount JP. Polymerase chain reaction for the rapid detection of cerebrospinal fluid shunt or ventriculostomy infections. *Neurosurg* 2005; 57: 6: 1237-1243.

- (12) Bayston R. A model of catheter colonisation in vitro and its relationship to clinical catheter infections. *J Infect* 1984; 9: 3: 271-276.
- (13) Bayston R, Bhundia C, Ashraf W. Hydromer-coated catheters to prevent shunt infection? *J Neurosurg* 2005; 102: 2 Suppl.: 207-212.
- (14) Bayston R, Grove N, Siegel J, Lawellin D, Barsham S. Prevention of hydrocephalus shunt catheter colonisation in vitro by impregnation with antimicrobials. *J Neurol Neurosurg Psych* 1989; 52: 5: 605-609.
- (15) Bayston R, Hart CA, Barnicoat M. Intraventricular vancomycin in the treatment of ventriculitis associated with cerebrospinal fluid shunting and drainage. *J Neurol Neurosurg Psych* 1987; 50: 11: 1419-1423.
- (16) Bayston R, Lari J: A study of the sources of infection in colonised shunts. *Develop Med Child Neurol* 1974; 16: Suppl. 32: 16-22.
- (17) Bayston R, Lambert E: Duration of protective activity of cerebral fluid shunt catheters impregnated with antimicrobial agents to prevent bacterial catheter-related infection. *J Neurosurg* 1997; 87:247-251
- (18) Bering E. A simplified apparatus for constant ventricular drainage. *J Neurosurg* 1951; 8: 4: 450-452.
- (19) Blomstedt GC. Post-operative aseptic meningitis. *Acta Neurochir* 1987; 89: 112-116.
- (20) Bogdahn U, Lau W, Hassel W, Gunreben G, Mertens HG, Brawanski A. Continuous-pressure controlled, external ventricular drainage for treatment of acute hydrocephalus - evaluation of risk factors. *Neurosurg* 1992; 31: 5: 898-904.
- (21) Bota DP, Lefranc F, Vilallobos HR, Brimiouille S, Vincent JL. Ventriculostomy-related infections in critically ill patients: a 6- year experience. *J Neurosurg* 2005; 103: 3: 468-472.
- (22) Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Indications for intracranial pressure monitoring. *J Neurotrauma* 2000; 17: 6-7: 479-491.
- (23) Brydon HL, Keir G, Thompson EJ, Bayston R, Hayward R, Harkness W. Protein adsorption to hydrocephalus shunt catheters: CSF protein adsorption. *J Neurol Neurosurg Psych* 1998; 64: 5: 643-647.
- (24) Chan KH, Mann KS. Prolonged therapeutic external ventricular drainage: a prospective study. *Neurosurgery* 1988; 23: 4: 436-438.
- (25) Choi JY, Akins PT. Bacterial meningitis. In: Osenbach RK, Zeidman SM eds. *Infections in Neurological Surgery*. Philadelphia, New York; USA; Lippincott-Raven Publishers; 1999; 3-12.

- (26) Clark CW, Mühlbauer MS, Lowrey R, Hartman M, Ray MW, Watridge CB. Complications of intracranial pressure monitoring in trauma patients. *Neurosurg* 1989; 25: 20-24.
- (27) Costerton JW, Montanero L, Arciola CR. Biofilm in implant infections: its production and regulation. *Int J Artif Org* 2005; 28: 11: 1062-1068.
- (28) Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999; 284: 1318-1322
- (29) Dandy WE. Exstirpation of the choroid plexus of the lateral ventricles in communicating hydrocephalus. *Ann Surg* 1918; 68: 5-11.
- (30) Dettenkofer M, Ebner W, Hans FJ et al. Nosocomial infections in a Neurosurgery Intensive Care Unit. *Acta Neurochir* 1999; 141:1303-1308.
- (31) Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 2: 167-193.
- (32) Federico G, Tumbarello M, Spanu T, et al. Risk factors and prognostic indicators of bacterial meningitis in a cohort of 3580 postneurosurgical patients. *Scand J Inf Dis* 2001; 33: 7: 533-537.
- (33) Fernandes HM, Bingham K, Chambers IR, Mendelow AD. Clinical evaluation of the codman microsensor intracranial pressure monitoring system. *Acta Neurochir* 1998; 71: Suppl.: 44-46.
- (34) Forgacs P, Geyer CA, Freidberg SR. Characterization of chemical meningitis after neurological surgery. *Clin Inf Dis* 2001; 32: 179-185.
- (35) Friedman WA, de Vries JK. Percutaneous tunnel ventriculostomy: summary of 100 procedures. *J Neurosurg* 1980; 53: 662-665.
- (36) Furno F, Morley KS, Wong B, et al. Silver nanoparticles and polymeric medical devices: a new approach to prevention of infection? *J Antimicrob Chemoth* 2004; 54: 6: 1019-1024.
- (37) Furukawa S, Kuchma SL, O'Toole GA. Keeping their options open: acute versus persistent infections. *J Bacteriol* 2006; 188: 4: 1211-1217.
- (38) Fux CA, Quigley M, Worel AM et al. Biofilm-related infections of cerebrospinal fluid shunts. *Clin Microbiol Inf* 2006; 12: 4: 331-337.
- (39) Gerner-Smidt P, Stenager E, Kock-Jensen C. Treatment of ventriculostomy-related infections. *Acta Neurochir* 1988; 91: 47-49.
- (40) Greenblatt SH, Dagi TF, Epstein MH. A history of Neurosurgery in its scientific and professional contexts. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1997.

- (41) Grumme T, Kolodziejczyk D. Komplikationen in der Neurochirurgie. Band 1; Wirbelsäulen-, Schmerz- und Nerven Chirurgie. Blackwell Wissenschafts-Verlag; Berlin, Oxford, Edinburgh; 1994: 3: 37-48.
- (42) Guggenbichler JP, Juhl G, Braun GG, et al. Clinical Investigation of a new central venous catheter impregnated with silver nanoparticles. *Hyg Med* 2003; 28: 6: 235-242.
- (43) Guillaume J, Janny P. Manometrie intracranienne continue: Interet de la methode et premier resultats. *Rev Neurol*; Paris 1952; 84: 131-142.
- (44) Guyot LL, Dowling C, Diaz FG, Michael DB. Cerebral monitoring devices: analysis of complications. *Acta Neurochir* 1998; 71: Suppl.: 47-49.
- (45) Hader WJ, Steinbok P. The value of routine cultures of the cerebrospinal fluid in patients with external ventricular drains. *Neurosurg* 2000; 46: 5: 1149-55.
- (46) Hanna H, Bahna P, Reitzel R et al. Comparative in vitro efficacies and antimicrobial durabilities of novel antimicrobial central venous catheters. *Antimicrob Agent Chemo* 2006; 50: 10:3283-3288.
- (47) Hasan D, Vermeulen M, Wijdicks EFM, Hijdra A, von Gijn J. Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989; 20: 747-753.
- (48) Hirsch JF. Surgery of Hydrocephalus: Past, Present and Future. *Acta Neurochir* 1992; 116: 155-160.
- (49) Holloway KL, Barnes T, Choi S, et al. Ventriculostomy infections: the effect of monitoring duration and catheter exchange in 584 patients. *J Neurosurg* 1996; 85: 3: 419-424.
- (50) Ingraham FD, Matson DD. An apparatus for closed drainage of ventricular systems. *Ann Surg* 1941; 114: 1096-1098.
- (51) Kanter RK, Weiner LB. Ventriculostomy-related infections. *NEJM* 1984; 311: 15: 987.
- (52) Kanter RK, Weiner LB, Patti AM, Robson LK. Infectious complications and duration of intracranial pressure monitoring. *Crit Care Med* 1985; 13: 10: 837-839.
- (53) Kappstein I. Nosokomiale Infektionen. W. Zuckschwerdt Verlag; München, Bern, Wien; 2. Aufl. 2002: 3-10.
- (54) Kaufmann AM, Lye T, Redekop G, et al. Infection rates in standard vs. hydrogel coated ventricular catheters. *Can J Neurol Sci* 2004; 31: 4: 506-510.

- (55) Khalil BA, Sarsam Z, Buxton N. External ventricular drains: is there a time limit in children? *Child Nerv Syst* 2005; 21: 5: 355-357.
- (56) Khan SH, Kureshi IU, Mulgrew T, Ho SY, Onyiuke HC. Comparison of percutaneous ventriculostomies and intraparenchymal monitor: a retrospective evaluation of 156 patients. *Acta Neurochir* 1998; 71: Suppl.: 50-52.
- (57) Khanna RK, Rosenblum ML, Rock JP, Malik GM. Prolonged external ventricular drainage with percutaneous long-tunnel ventriculostomies. *J Neurosurg* 1995; 83: 5: 791-794.
- (58) Kockro RA, Hampf JA, Jansen B, et al. Use of scanning electron microscopy to investigate the prophylactic efficacy of rifampin-impregnated CSF shunt catheters. *J Med Microbiol* 2000; 49: 441-450.
- (59) Kompanje EJO, Delwel EJ. The first description of a device for repeated external ventricular drainage in the treatment of congenital hydrocephalus, invented in 1744 by Claude-Nicolas Le Cat. *Pediatr Neurosurg* 2003; 39:10-13.
- (60) Korinek AM, Reina M, Boch AL, Rivera AO, De Bels D, Puybasset L. Prevention of external ventricular drain-related ventriculitis. *Acta Neurochir* 2005; 147: 39-46.
- (61) Korinek AM, Bagnon T, Golmard JL, van Effenterre R, Coriat P, Puybasset L. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy. Role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery* 2006; 58: 7: 126-133.
- (62) Kourbeti IS, Jacobs AV, Koslow M, Holzman RS. Risk factors associated with postcraniotomy meningitis. *Neurosurgery* 2007; 60: 2: 317-326.
- (63) Krause F. *Chirurgie des Gehirns und des Rückenmarks*. Urban & Schwarzenberg Verlag, Wien 1911; 146-173.
- (64) Kulkarni AV, Drake JM, Lamberti-Pasculli M. Cerebrospinal fluid shunt infection: a prospective study of risk factors. *J Neurosurg* 2001; 94: 195-201.
- (65) Lifshutz JI, Johnson WD. History of hydrocephalus and its treatments. *Neurosurg Focus* 2001; 11: 2: E1.
- (66) Lo CH, Spelman D, Bailey M, Cooper DJ, Rosenfeld JV, Brecknell JE. External ventricular drain infections are independent of drain duration: an argument against elective revision. *J Neurosurg* 2007; 106: 3: 378-383.
- (67) Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli MF, Connolly ES. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurg* 2002; 51: 1: 170-82.

- (68) Lundberg F, Li DQ, Falkenback D, et al. Presence of vitronectin and activated complement factor C9 on ventriculoperitoneal shunts and temporary ventricular drainage catheters. *J Neurosurg* 1999; 90: 1: 101-108.
- (69) Lundberg F, Wady L, Soderstrom S, Siesjö P, Ljungh A. External ventricular drainage catheters: Effect of surface heparinization on bacterial colonization and infection. *Acta Neurochir* 2000; 142: 1377-1383.
- (70) Lundberg N. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiat Neurol Scand*; 1960: 149 (suppl):1-193.
- (71) Lyke KE, Obasanjo OO, Williams MA, O'Brien M, Chotani R, Perl TM: Ventriculitis complicating use of intraventricular catheters in adult neurosurgical patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 12: 2028-2033.
- (72) March K. Intracranial pressure monitoring: why monitor? *AACN clinical issues* 2005; 16: 4: 456-475.
- (73) Mauch H, Lütticken R (Hrsg.). Infektionen des Zentralnervensystems. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. *MiQ 17 / 2001*. Urban & Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, München, Wien; 2001.
- (74) Mayhall CG, Archer NH, Lamb VA, et al. Ventriculostomy-related infections: a prospective epidemiologic study. *NEJM* 1984; 310: 9: 553-559.
- (75) Meier U, Kiefer M, Sprung C. Evaluation of the Miethke dual-switch valve in patients with normal pressure hydrocephalus. *Surg Neurol* 2004;61:119-129.
- (76) Meier U, Reichmuth B, Knopf W, Riederer A. Intrathecal infusion test: an investigative method to treat malresorptive hydrocephalus by shunt operation. In: Lorenz R, Klinger M, Brock M, eds. *Advances in Neurosurgery* 21. Berlin, Germany: Springer Verlag 1993; 125-129.
- (77) Meier U, Zeilinger FS, Kintzel D. Diagnostics in normal pressure hydrocephalus: a mathematical model for determination of the ICP-dependent resistance and compliance. *Acta Neurochir* 1999; 141: 941-948.
- (78) Miller JD, Becker DP, Ward JD. Significance of intracranial hypertension in severe head injury. *J Neurosurg* 1977; 47: 503-516
- (79) von Nägeli CW. Über oligodynamische Erscheinungen in lebenden Zellen. In: *Neue Denkschriften der schweizerischen naturforschenden Gesellschaft*. Zürich 1893. Bd. 33: 1-51.

- (80) Narayan RK, Kishore PR, Becker DP et al. Intracranial pressure: to monitor or not to monitor? A review of our experience with severe head injury. *J Neurosurg* 1982; 56: 650-659.
- (81) North B, Reilly P. Comparison among three methods of intracranial pressure recording. *Neurosurg* 1986; 18: 730-732.
- (82) Öhrström JK, Skou JK, Ejlersen T, Kosteljanetz M. Infected ventriculostomy: bacteriology and treatment. *Acta Neurochir* 1989; 100: 1-2: 67-69.
- (83) Pampus F. Technik der ventrikulären Liquordrainage. *Zentralbl f Neurochir* 1953; 13: 4: 219-223.
- (84) Pampus F. Indikationen zum Einsatz der ventrikulären Liquordrainage. *Zentralbl f Neurochir* 1961; 21: 216-221.
- (85) Paramore CG, Turner DA. Relative risks of ventriculostomy infection and morbidity. *Acta Neurochir* 1994; 128: 1-2: 79-84.
- (86) Park P, Garton HJ, Kocan MJ, Thompson BG. Risk of infection with prolonged ventricular catheterization. *Neurosurg* 2004; 55: 3: 594-601.
- (87) Pascual A. Pathogenesis of catheter-related infections: lessons for new designs. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 256-264.
- (88) Paulsen IT, Banerjee L, Myers GSA, et al. Role of mobile DNA in the evolution of vancomycin-resistant enterococcus faecalis. *Science* 2003; 299: 2071-2074.
- (89) Pfausler B, Beer R, Engelhardt K, Kemmler G, Mohsenipour I, Schmutzhard E. Cell index - a new parameter for the early diagnosis of ventriculostomy (external ventricular drainage) - related ventriculitis in patients with intraventricular hemorrhage? *Acta Neurochir* 2004; 146: 5: 477-481.
- (90) Pfisterer W, Mühlbauer M, Czech T, Reinprecht A. Early diagnosis of external ventricular drainage infection: results of a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psych* 2003; 74: 7: 929-932.
- (91) Piek J, Unterberg A. Grundlagen neurochirurgischer Intensivmedizin. Zuckschwerdt Verlag München, Bern, Wien, New York 1999.
- (92) Poon WS, Ng S, Wai S. CSF antibiotic prophylaxis for neurosurgical patients with ventriculostomy: a randomised study. *Acta Neurochir* 1998; 71: Suppl.: 146-148.
- (93) Pople IK, Bayston R, Hayward RD. Infection of cerebrospinal fluid shunts in infants: a study of etiological factors. *J Neurosurg* 1992; 77: 29-36.

- (94) Prielipp RC, Sheretz RJ. Skin: the first battlefield. *Anesth Analg* 2003; 97: 933-935.
- (95) Raad I, Darouiche R, Hachem R, Sacilowski M, Bodey GP. Antibiotics and prevention of microbial colonization of catheters. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 11: 2397-2400.
- (96) Raad I, Darouiche R, Hachem R, Mansouri M, Bodey GP. The broad-spectrum activity and efficacy of catheters coated with minocycline and rifampin. *J Infect Dis* 1996 ; 173 : 2 : 418-424.
- (97) Rappaport ZH, Shalit MN. Perioperative external ventricular drainage in obstructive hydrocephalus secondary to infratentorial brain tumours. *Acta Neurochir* 1989; 96: 3-4: 118-121.
- (98) Ratilal B, Costa J, Sampaio C. Antibiotic prophylaxis for surgical introduction of intracranial ventricular shunts. *Cochrane database of systematic reviews* 2006; 3: CD005365.
- (99) Rebuck JA, Murry KR, Rhoney DH, Michael DB, Coplin WM. Infection related to intracranial pressure monitors in adults: analysis of risk factors and antibiotic prophylaxis. *J Neurol Neurosurg Psych* 2000; 69: 3: 381-384.
- (100) Rosin H. Antibiotika und Chemotherapeutika. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K (Hrsg.). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Spektrum Akademischer Verlag; Heidelberg, Berlin, Oxford; 6.Aufl. 1996; 613-721.
- (101) Rossi S, Buzzi F, Paparella A, Mainini P, Stocchetti N. Complications and safety associated with ICP monitoring: a study of 542 patients. *Acta Neurochir* 1998; 71: Suppl.: 91-93.
- (102) Sampath LA, Tambe SM, Modak SM. In vitro and in vivo efficacy of catheters impregnated with antiseptics or antibiotics: evaluation of the risk of bacterial resistance to the antimicrobials in the catheters. *Inf Contr Hosp Epid* 2001; 22: 10: 640-646.
- (103) Sandalcioglu IE, Stolke D. Failure of regular external ventricular drain exchange to reduce CSF infection. *J Neurol Neurosurg Psych* 2003; 74: 11: 1598-1599.
- (104) Schade RP, Schinkel J, Visser LG, van Dijk JM, Voormolen JH, Kuijper EJ. Bacterial meningitis caused by the use of ventricular or lumbar cerebrospinal fluid catheters. *J Neurosurg* 2005; 102: 2: 229-234.
- (105) Schade RP, Schinkel J, Freek W et al. Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage-related bacterial meningitis. *J Neurosurg* 2006; 104: 101-108.

- (106) Schultz M, Moore K, Foote AW. Bacterial ventriculitis and duration of ventriculostomy catheter insertion. *J Neurosc Nurs* 1993; 25: 3: 158-164.
- (107) Schwank S, Rajacic Z, Zimmerli W, Blaser J. Impact of bacterial biofilm formation on in vitro and in vivo activities of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemo* 1998; 42: 4: 895-898.
- (108) Schwarz S, Hafner K, Aschoff A, Schwab S: Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2000; 54: 2: 354-361.
- (109) Sciubba DM, Lin LM, Woodworth GF, McGirt MJ, Carson B, Jallo GI. Factors contributing to the medical costs of cerebrospinal fluid shunt infection treatment in pediatric patients with standard shunt components compared with those in patients with antibiotic impregnated components. *Neurosurg Focus* 2007; 22: 4: 1-4.
- (110) Sherertz RJ, Heard SO, Raad II. Diagnosis of triple-lumen catheter infection: comparison of roll plate, sonication and flushing methodologies. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 3: 641-646.
- (111) Sloffer CA, Augspurger L, Wagenbach A, Lanzino G. Antimicrobial-impregnated external ventricular catheters: does the very low infection rate observed in clinical trials apply to daily clinical practice? *Neurosurg* 2005; 56: 5: 1041-1044.
- (112) Smith RW, Alksne JF. Infections complicating the use of external ventriculostomy. *J Neurosurg* 1976; 44: 5: 567-570.
- (113) Sommer JB, Gaul C, Heckmann J, Neuendorfer B, Erbguth FJ. Does lumbar cerebrospinal fluid reflect ventricular cerebrospinal fluid? A prospective study in patients with external ventricular drainage. *Eur J Neurol* 2002; 47: 4: 224-232.
- (114) Steinbok P, Cochrane DD, Kestle JRW. The significance of bacteriologically positive ventriculoperitoneal shunt components in the absence of other signs of shunt infection. *J neurosurg* 1996; 84: 617-623.
- (115) Stenager E, Gerner-Smidt P, Kock-Jensen C. Ventriculostomy-related infections - an epidemiological study. *Acta Neurochir* 1986; 83: 1-2: 20-23.
- (116) Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet* 2001; 358: 135-138.
- (117) Sundbärg G, Kjallquest A, Lundberg N, Ponten U. Complications due to prolonged ventricular fluid pressure recording in clinical practice. In: Brock M, Dietz H eds.: *Intracranial pressure I: Experimental and clinical aspects*. Berlin, Germany; Springer-Verlag; 1972; 348-351.

- (118) Sundbärg G, Nordström CH, Söderström S. Complications due to prolonged ventricular fluid pressure recording. *Brit J Neurosurg* 1988; 2: 4: 485-495.
- (119) Tronnier V, Aschoff A, Hund E, Hampf J, Kunze S. Commercial external ventricular drainage sets: unsolved safety and handling problems. *Acta Neurochir* 1991; 110: 1-2: 49-56.
- (120) Vajkoczy P, Schürer L, Münch E, Schmiedek P. Penetrating craniocerebral injuries in a civilian population in mid-Europe. *Clin Neurol Neurosurg* 1999; 101: 175-181.
- (121) Vandecasteele SJ, Peetermans WE, Carbonez A, Van Eldere J. Metabolic activity of *Staphylococcus epidermidis* is high during initial and low during late experimental foreign-body infection. *J Bacteriol* 2004; 186: 8: 2236-2239.
- (122) Vespa PM, Bergsneider M, Becker DP. Intracranial pressure monitoring: operative procedures and technical considerations. In: *Operative Neurosurgery*. Kaye AH, Black PMcL (Eds.). Churchill Livingstone; London, Edinburgh 2000; 1205-1213.
- (123) Wernicke C. *Lehrbuch der Gehirnkrankheiten*. Fischer Verlag, Kassel; 1881: 377-378.
- (124) Winfield JA, Rosenthal P, Kanter RK, Casella G. Duration of intracranial pressure monitoring does not predict daily risk of infectious complications. *Neurosurg* 1993; 33: 3: 424-431.
- (125) Wong GK, Poon WS, Wai S, Yu LM, Lyon D, Lam JM. Failure of regular external ventricular drain exchange to reduce cerebrospinal fluid infection: result of a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psych* 2002; 73: 6: 759-761.
- (126) Wong GK, Poon WW. Ventriculostomy infections. *J Neurosurg* 2006; 105: 3: 506-507.
- (127) Wyler AR, Kelly WA. Use of antibiotics with external ventriculostomies. *J Neurosurg* 1972; 37: 185-187.
- (128) Zabramski JM, Whiting D, Darouiche RO, et al. Efficacy of antimicrobial-impregnated external ventricular drain catheters: a prospective, randomized, controlled trial. *J Neurosurg* 2003; 98: 4: 725-730.
- (129) Zingale A, Ippolito S, Pappalardo P, Chibbaro S, Amoroso R. Infections and re-infections in long-term external ventricular drainage: a variation upon a theme. *J Neurosurg Sci* 1999; 43: 2: 125-133.

(130) Zschaler R. Testing of the antimicrobial effect of catheter tubing with a roll culture method. Mikrobiologisches Gutachten im Auftrag der Fa. Spiegelberg.

<http://www.spiegelberg.de/download/SILVERINFO/8zschaler.pdf>

9 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Felix Depner, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema

"Infektionsraten bei externer ventrikulärer Liquordrainage: vergleichende Untersuchung von Standard-Polyurethan-Drainagen, antibiotikaimprägnierten und silberimprägnierten Ventrikelkathetern sowie Analyse von Risikofaktoren für die katheterassoziierte Infektion des Liquorraumes"

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Ich habe zu keinem Zeitpunkt an anderer Stelle ein Promotionsverfahren beantragt.

Berlin, den 14.05.2009

Felix Depner

10 Tabellarischer Lebenslauf

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

11 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Ullrich Meier, Direktor der Klinik für Neurochirurgie im Unfallkrankenhaus Berlin zum einen für die freundliche Überlassung des Themas und der klinischen Daten sowie für die umfassende Betreuung in Form von Anregungen, kritischen Hinweisen und geduldigen Korrekturen. Zum anderen danke ich Ihm für die Möglichkeit, die vorliegende Dissertation neben einer Assistententätigkeit in seiner Klinik anfertigen zu können, seine Geduld und die Großzügigkeit, sie danach noch abschließen zu dürfen.