

Aus dem ZENTRUM FÜR NEUROLOGIE UND NEUROCHIRURGIE
des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Klinik für Neurochirurgie
Direktor: Prof. Dr. Volker Seifert

**Untersuchung zur Infektionshäufigkeit konventioneller und
silberhaltiger Ventrikeldrainagen**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des Fachbereichs Medizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von Jens Fichtner
aus Berlin

Frankfurt am Main 2009

Dekan: Herr Prof. Dr. J. Pfeilschifter

Referent: Herr Prof. Dr. A. Raabe

Korreferent: Herr Prof. Dr. U. Ziemann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.08.2009

Zusammenfassung

Fichtner

Jens

„Untersuchung zur Infektionshäufigkeit konventioneller und silberhaltiger Ventrikeldrainagen“

In der Neurochirurgie sind temporäre externe Ableitungen von Liquor cerebrospinalis häufige Eingriffe zur Behandlung von Liquorabflußstörungen. Besonders bei externen Ableitungen besteht eine unmittelbare Kommunikation zwischen Liquorraum und Hautoberfläche. Infektionen durch den Katheterweg sind häufige Komplikationen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Wirksamkeit silberhaltiger EVD Katheter in vivo zu objektivieren. Dazu wurde die Infektionshäufigkeit konventioneller unbeschichteter EVD Katheter mit dem seit 2004 eingeführten antimikrobiellen silberhaltigen EVD Katheter verglichen. Mit einer statistischen Erfassung der Infektionsparameter aller Patienten die im Studienzeitraum eine externe Ventrikel-Drainage erhielten, wurde überprüft ob eine signifikante bzw. klinisch relevante Senkung der Infektionshäufigkeit vorlag. Hierzu wurden 231 Patienten in der Klinik für Neurochirurgie der Johann Wolfgang Goethe-Universitätsklinik retrospektiv untersucht. Von 231 Patienten wurden nach Anwendung der Ausschlußkriterien 164 in die statistische Analyse aufgenommen. In der Studiengruppe mit silberhaltigen EVD Kathetern befanden sich 74 Patienten, 90 in der Kontrollgruppe. In beiden Patientenkollektiven bestanden keine statistisch relevanten Unterschiede bezüglich der klinischen Charakteristika. Besonders die Verteilung von Antibiotika und Glukokortikoiden war annähernd gleich in beiden Gruppen.

In unserer Studie ist der Einsatz silberhaltiger EVD Katheter zur Behandlung chronischer oder akuter Liquorabflußstörungen hinsichtlich des primären Endpunktes positive Liquorkulturen, Katheterkolonisierungen oder erhöhten Zellzahlen im Liquor, mit einer statistisch signifikanten Abnahme der Häufigkeit von positiven Infektionsparametern gegenüber herkömmlichen EVD Kathetern assoziiert (18,9 verglichen mit 33,7%; $p=0,04$ Chi-Quadrat-Test).

Da externe Ventrikeldrainagen die Eintrittspforte für fakultativ pathogene Keime sein können, ist die Anwendung silberhaltiger EVD Katheter im Sinne einer lokalen Infektionsbarriere sinnvoll. Das Risiko katheterassoziierter Infektionen bei neurochirurgischen Patienten kann so gesenkt werden.

Abstract

Fichtner

Jens

“Efficacy of silver-bearing external ventricular drain catheters in comparison to standard non-impregnated external ventricular drain catheters”

In neurosurgery temporary external drains for cerebrospinal fluid are frequently used for the treatment of acute hydrocephalus. When using external ventricular drains, contact between the ventricular system and skin surface is present. Infection because of colonization along the catheter track is possible and a major complication.

The aim of this study was to objectify the usefulness in vivo. We compared the infection incidence of standard non-impregnated EVD catheters with silver-bearing external ventricular drains, first used in 2004. For assessing the primary outcome, we reviewed the patient charts of all patients who received an EVD catheter in the study period and analyzed if there was a statistically significant reduce of positive infection parameters. Two hundred and thirty-one patients were retrospectively reviewed at the Department of Neurosurgery at the Johann Wolfgang Goethe-University Medical Center. Of 231 patients 164 were included in the final analysis. Of these 164 patients, 90 were assigned to the control group and 74 to the study group with silver-bearing external ventricular drains. With respect to all clinical characteristics, there were no statistically significant differences in both patient collectives. Administration of antibiotics and glucocorticoids was almost equal in both groups.

In our study, the use of silver-bearing external ventricular drain catheters for the treatment of chronic or acute hydrocephalus, was associated with a statistically significant reduce of positive infection parameters in comparison to the control group. In the primary outcome, the occurrence of either positive cerebrospinal fluid culture, colonization of catheter tip or raised liquor cell counts was two times less in the study group (18.9 compared with 33.7%, $p=0.04$ chi-square test).

External ventricular drain catheters can be a path for microorganisms. The use of silver-bearing external ventricular drain catheters as a local infection barrier is effective. With the results of this study, it is possible to reduce the risk of catheter associated infections in neurosurgical patients.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	8
2. Material und Methodik.....	11
2.1 Patientenkollektiv	11
2.2 Aufteilung der Patientenkollektive	12
2.3 Anlage und Kontrolle der Katheter	13
2.4 Infektionsparameter.....	14
2.5 Erfassung der Daten und Durchführung der Recherche.....	16
2.6 Statistisches Vorgehen.....	16
3. Ergebnisse.....	19
3.1 Liegedauer der Katheter.....	19
3.2 Anlage und Entfernung der Katheter.....	20
3.3 Infektionsereignisse	22
3.3.1 Liquorkultur, Kolonisierungen der Katheterspitze und erhöhte Zellzahlen im..... Vergleich	22
3.3.2 Liquorkulturen.....	23
3.3.3 Kolonisierungen an der Katheterspitze.....	25
3.3.4 Kolonisierungen an der Katheterspitze und/oder positive..... Liquorkulturen.....	27
3.3.5 Auftreten erhöhter Zellzahlen im Liquor.....	28
3.3.6 Betrachtung des Erregernachweises im Cutoff	29
3.3.7 Liquorreaktionen unter Einbeziehung der	31
Implantationsgründe	31
3.3.8 Infektionsereignisse und vorherige Antibiose	34
3.3.9 Vergleich des Infektionsrisikos beider Patientenkollektive	37
4. Diskussion	41
4.1 Historische Entwicklung externer Ventrikeldrainagen	41
4.2 Pathogenese, Pathophysiologie und Diagnostik der	44
bakteriellen Meningitis.....	44
4.3 Definition der Liquorinfektion.....	46

4.4	Datenlage zur Inzidenz ventrikulostomie assoziierter Katheterinfektionen..	46
4.5	Alternativen zur Senkung der Infektionshäufigkeit.....	
	ventrikulostomie assoziierter Katheterinfektionen.....	51
4.5.1	Senkung der Infektionshäufigkeit durch eine prophylaktische Antibiose	51
4.5.2	Hydrogel beschichtete Ventrikelkatheter	53
4.5.3	Antibiotika-imprägnierte Katheter	54
4.5.4	Einfluss der Liegedauer auf das Infektionsrisiko	57
4.5.5	Anlage- und Management Protokolle für EVD´s	60
4.6	Silber zur Senkung der Infektionshäufigkeit.....	
	ventrikulostomie-assoziiertes Katheterinfektionen	61
4.6.1	Antibakterielle Wirkung von Silber und Wirkmechanismus.....	61
4.6.2	Aktueller Wissensstand zu silberhaltigen Kathetern	64
4.6.3	Silberhaltige Ventrikelkatheter der aktuellen Studie.....	
	im Vergleich	70
5.	Schlussfolgerung	74
6.	Literaturverzeichnis	77
7.	Danksagung.....	85

Verzeichnis verwendeter Abkürzungen

CSDH	chronisch subdurales Haematom
EVD	externe Ventrikeldrainage
ICB	intracerebrale Blutung
LD	lumbale Liquordrainage
MRSA	methicillin resistenter Staphylococcus aureus
p.L.	positive Liquorkultur
RF	Raumforderung
SAB	subarachnoidale Blutung
VAI	Ventrikulostomie-assoziierte Infektionen
VPS	Ventrikulo-peritonealer Shunt
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1. Einleitung

In der Neurochirurgie sind temporäre externe und permanente interne Ableitungen von Liquor cerebrospinalis zur Behandlung von Liquorabflußstörungen häufige Eingriffe.

Besonders bei externen Ableitungen, bei denen eine unmittelbare Kommunikation zwischen dem Liquorraum und der Hautoberfläche durch den Katheterweg möglich ist, sind Infektionen häufige Komplikationen.

Die EVD hat sich im letzten Jahrhundert zur Therapie des akuten Hydrocephalus etabliert. Dabei ist Sie oft unverzichtbare Behandlung erhöhter intrakranieller Drücke bei Liquoraufstau nach subarachnoidalen Blutungen, Raumforderungen, intracerebralen Blutungen, Traumen oder sonstigen Ursachen. Seit den ersten dokumentierten Ventrikelpunktionen im Jahr 1744 von Le Cat³¹, hat sich die Komplikationsrate zwar entscheidend verringert, es besteht jedoch weiterhin, bei jeder EVD Anlage, die Gefahr einer Infektion. Eine Infektion entsteht dann, wenn sich Erreger entlang der Oberfläche des Katheters, in den Liquorraum ausbreiten.

In der Intensivmedizin stellen nosokomial erworbene Meningitiden ein ernst zu nehmendes Risiko dar. Die Entwicklung nosokomialer Infektionen ist dabei von zwei pathophysiologischen Hauptfaktoren abhängig. Zum einen von der geschwächten Abwehrlage des Wirtes, zum anderen von der Kolonisierung pathogener oder fakultativ pathogener Keime. Die geschwächte Abwehrlage aufgrund unterschiedlichster Grunderkrankungen ist hierbei allen Patienten auf Intensivstationen gemeinsam.

Infektionen des Respirationstraktes stellen bei der Intensivbehandlung die größte Gefahr dar.^{81,82} In der EPIC Studie⁸² machten sie insgesamt 65% aller nosokomialen Infektionen aus, gefolgt von katheterassozierten Infektionen im Bereich des Harntraktes mit 8-35%.^{81,82} Dennoch sind nach einer amerikanischen Studie aus dem Jahr 1993 Infektionen, die im Zusammenhang mit neurochirurgischen Eingriffen entstanden, ebenfalls häufig eine Gefahr für den Patienten.²² Zudem waren 40% aller Meningitiden nosokomial erworben.²² In der Literatur wird die Häufigkeit Ventrikulostomie assoziierter Infektionen, mit Spannbreiten von 0% -22% beschrieben.⁴⁴

Eine nicht unumstrittene Möglichkeit besteht in der Beschichtung der Katheter mit antimikrobiellen Substanzen.

Die Behandlung der Katheteroberfläche mit antimikrobiellen Substanzen, könnte hierbei die Inzidenz katheterassoziierter Infektionen senken. Verschiedene Studien untersuchten die Wirksamkeit antimikrobiell-beschichteter Katheter.^{14,45,60} 2003 wurde von Zabramski et al.⁸⁹ die Effektivität antibiotika beschichteter Ventrikeldrainagen untersucht. Minocyclin-Rifampicin beschichtete Katheter wurden in einer randomisiert kontrollierten Studie, mit unbeschichteten Kathetern bei 288 Patienten verglichen. Es gab signifikant weniger Infektionsereignisse (positive Liquorkulturen) bei Patienten mit beschichteten Kathetern, im Gegensatz zu unbeschichteten Drainagen (1,3% verglichen mit 9,4%).⁸⁹ Nachteil bzw. Befürchtung dieser Methode könnte eine Resistenzentwicklung der Erreger gegenüber den bei der Imprägnierung benutzten Antibiotika sein. Bei Bactoseal Kathetern für VP-Shunts und in vitro Testungen, konnten bereits resistente Keime isoliert werden.^{16,27,50} In einer kanadischen Studie aus dem Jahr 2004 wurden Hydrogel beschichtete Katheter mit unbeschichteten Ventrikeldrainagen verglichen. Die Idee, dass hydrophile Katheteroberflächen die Besiedlung mit Bakterien aufhalten, bzw. das Risiko von Liquorinfektionen vermindern, konnte man in dieser Studie nicht beweisen.³⁶ Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen hydrophil beschichteten und unbeschichteten EVD Kathetern.³⁶

Ein alternativer Ansatz ist die Behandlung der Katheteroberfläche mit Silber. Die seit 1893 bekannte antibakterielle Wirkung von Silber, bekannt unter dem Begriff der Oligodynamie,⁶⁸ kann die Infektionsquote senken. Der Begriff geht auf den Schweizer Botaniker Carl Wilhelm von Nägeli zurück und beschreibt eine schädigende Wirkung von Metall-Ionen auf lebende Zellen.⁶⁸ Nach Thurman und Tilton gibt es grundsätzlich drei mögliche Mechanismen.^{77,79} Denkbar sind Störungen des Elektronen-Transports, Bindungen an die DNA und Interaktionen mit der Zellmembran. In einigen wenigen Studien konnte man diese Effekte bereits nachweisen.^{25,41,91} Es gibt bereits Versuche, die Inzidenz katheterassoziierter Infektionen durch silberhaltige zentralvenöse Katheter zu senken.^{7,9,28,35,64} Die antimikrobielle Wirksamkeit beruht auf einer gleichmäßigen Verteilung von Silber-Nanopartikeln im Polymer und der bereits erwähnten oligodynamischen Wirksamkeit von Metallionen.^{28,68} Die Ergebnisse zur Reduktion katheterassoziierter Infektionen silberhaltiger zentralvenöser Katheter sind aber widersprüchlich. Ältere klinische Studien berichteten über signifikante Erfolge,⁹ neuere konnten diese nicht bestätigen.^{7,35}

Ein Ansatz zur Senkung der Infektionsquote von EVD's könnte ebenfalls eine Imprägnierung mit Silber sein. Die von der Spiegelberg KG entwickelten Katheter

bestehen aus einem Material, das mit einer Kombination von antimikrobiellen Substanzen imprägniert ist. Diese sind mit 2% Nanopartikeln aus Silber und einem unlöslichem Silbersalz versetzt.⁷⁴ In vitro und klinisch konnte die antimikrobielle Wirksamkeit dieses Materials bereits nachgewiesen werden.^{25,41,91}

Nach Schwotzer ist die Wirksamkeit auf verschiedene Mikroorganismen jedoch unterschiedlich.⁶⁸ So sind z.B. gramnegative Bakterien empfindlicher als grampositive, frisch isolierte Zellkulturen resistenter als alte Laborstämme. Desweiteren besteht auch bei der Silberimprägnierung die Gefahr von Resistenzbildungen.^{42,68}

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Wirksamkeit silberhaltiger EVD Katheter in vivo zu objektivieren. Dazu wurde die Infektionshäufigkeit konventioneller unbeschichteter EVD Katheter mit dem seit 2004 eingeführten antimikrobiellen silberhaltigen EVD Katheter verglichen. Mit einer statistischen Erfassung der Infektionsparameter aller Patienten die in diesem Zeitraum eine externe Ventrikel-Drainage erhielten, wurde überprüft ob eine signifikante bzw. klinisch relevante Senkung der Infektionshäufigkeit vorlag.

2. Material und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Diese Studie ist eine klinisch retrospektive Studie. Das Ziel dieser Studie ist es, Parameter einer Infektion des Liquors zu erfassen und diese im Vergleich beider EVD-Kollektive statistisch auszuwerten. Die Untersuchung umfasst die retrospektive Auswertung von OP-Büchern, Operationsberichten, Op-Protokollen, Anamneseblättern, mikrobiologischen Befunden, Laborbefunden, Patienten-Verlaufskurven und Arztbriefen. Alle Patienten waren 16 Jahre oder älter.

Die Ausschlusskriterien beinhalteten Infektionen an der Implantationsstelle, vorrangig implantierte Implantationen in das ventrikuläre System innerhalb der letzten 30 Tage, vermutete oder bekannte Liquorinfektionen vor Implantation der Drainage, die Notwendigkeit der Implantation von mehr als einem Katheter, bekannte unbehandelte Koagulopathien, Lage des Katheters von weniger als 24 Stunden sowie Patienten die jünger als 16 Jahre waren.

In die Untersuchung eingeschlossen wurden 231 Personen im Alter von 16 (ein Patient unter 18 Jahren) bis 85 Jahren, die im Zentrum für Neurochirurgie der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main stationär behandelt wurden. Zwischen dem 01.06.2003 - 30.05.2004 sowie dem 01.09.2004 - 31.12.2005 sind alle Patienten erfasst, bei denen eine externe Ventrikeldrainage implantiert wurde. Der Zeitraum zwischen dem 30.05.2004 und dem 01.09.2004 ist nicht mit einbezogen. Silberhaltige EVD Katheter setzte man erstmalig im Juli 2004 ein. Es wird deshalb ein Karenzzeitraum von 2 Monaten vor und nach Einführung der neuen Drainage angenommen, um Überschneidungen auszuschließen. Der Grund, dass vor Einführung ein Patientenkollektiv von 11 Monaten und danach eines von 16 Monate erfasst ist liegt darin, dass für die Studie zwei möglichst identische Patientenkollektive verglichen wurden. Nach Einführung verwendete die Neurochirurgie noch 24,2% herkömmliche Drainagen, wie in den OP-Protokollen vermerkt. Dementsprechend ist der beobachtete Zeitraum angepasst.

Von den 231 Patienten nahmen wir, nach Anwendung der Ausschlusskriterien, 164 in die Analyse auf. Sechs Patientenakten fehlten oder waren unvollständig, diese sind als fehlend gewertet. 15 Patienten wurden wegen vorrangig implantierten Implantationen in das Liquorsystem innerhalb der letzten 30 Tage ausgeschlossen, sechs wegen bekannten

oder vermuteten Liquorinfektionen vor Implantation der EVD, sieben wegen einer Liegedauer von weniger als 24 Stunden, 33 weil sie mehr als eine externe Ventrikeldrainage erhalten haben. Dabei kam es vor, dass sich Ausschlusskriterien überschneiden. Von 164 eingeschlossenen Patienten befanden sich 74 in der Studiengruppe mit silberhaltigen EVD Kathetern der Firma Spiegelberg (Silverline®), 90 in der Gruppe mit herkömmlichen EVD Kathetern (Tabelle 1).

	Studiengruppe	Kontrollgruppe	Fehlende Daten
ohne Ausschlußkriterien	100	125	6
mit Ausschlußkriterien	74	90	6

Tabelle 1: Anzahl der Patienten nach Anwendung der Ausschlusskriterien

Die Verteilung der beiden Patientenkollektive weist keine signifikanten Unterschiede auf (Tabelle 2)

2.2 Aufteilung der Patientenkollektive

Die Aufteilung der Patientenkollektive erfolgte nach Durchsicht der OP-Protokolle.

Die Patienten wurden je nach verwendeter EVD der Studiengruppe (Silverline® antimikrobielle silberhaltige EVD Katheter der Firma Spiegelberg, Hamburg, Deutschland) oder der Kontrollgruppe mit herkömmlichen unbeschichteten EVD Kathetern (z.B. Hannikath®) zugewiesen. Die silberhaltigen EVD Katheter sind dabei mit 2% Nanopartikeln aus Silber und einem unlöslichen Silbersalz auf einer Polyurethanmatrix versetzt.

Patientenkollektiv	Studiengruppe	Kontrollgruppe
Anzahl Patienten	74	90
davon männlich (%)	43	56
Durchschnittsalter	52	55
Entfernungsgrund (%)		
rückläufige Fördermenge	51	63
Anlage LD	11	10
Verlegung mit Katheter	8	6
Pat. verstorben	8	5
akzidentiell	5	3
Anlage VPS	7	0
Dysfunktion	5	2
Infektion	1	3
Geplanter Wechsel wegen OP	0	1
Erhalten Immunsuppressiva (%)		
vor Anlage Antibiose (%)	69	67
Liegedauer Katheter in Tagen		
Durchschnitt	10,2	9,8
Standardabweichung	5,4	4,8
Grund Katheterplatzierung (%)		
SAB	46	38
RF	35	35
ICB	12	16
sonstige Gründe	7	11

Tabelle 2: Darstellung und Verteilung der Patientenkollektive. In beiden Gruppen gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede.

2.3 Anlage und Kontrolle der Katheter

Die Anlage der externen Ventrikeldrainage erfolgt unter sterilen Bedingungen im OP. Dem geht eine Rasur des Operationsgebietes voraus. Zur Vermeidung von Irritationen und der Gefahr von Hautläsionen, erfolgt diese unmittelbar während der Lagerung im OP. Für die Operation selbst wird der Patient in eine flache Rückenlage gebracht.

Während der Operation wird nach Durchführung einer Bohrlochtrepantation links oder rechts frontal in Höhe der Sutura coronaris, 3-4 cm neben der Mittellinie, der Ventrikelkatheter in eines der beiden Vorderhörner der Seitenventrikel eingebracht.⁶⁶

Das distale Ende des Ventrikelkatheters wird unter der Haut getunnelt, an der Stelle der Ausleitung festgenäht und dann mit dem ableitenden System verbunden.

Während der Operation erhalten alle Patienten eine perioperative Single-Shot Antibiose von 2g Cefuroxim, außerdem enthält die Spüllösung Gentamycin in einer Dosierung von 160 mg / 1000 ml. Die Anlageprozedur ist bei beiden verwendeten Katheter-Modellen identisch. Neben dem verwendeten Katheter-Modell protokollierten wir aus den Akten hinsichtlich der Anlageprozedur und des klinischen Verlaufs zusätzliche Daten. Diese beinhalten den Katheterisierungsgrund, die Implantationsstelle, die OP-Dauer, die Gabe einer präoperativen Antibiose, die Anwendung von Glucocorticoiden, die Liegedauer der Katheter und den Entfernungsgrund. Die Kontrolle der EVD Katheter erfolgte täglich durch das auf den Stationen anwesende ärztliche Personal sowie zusätzlich im Rahmen der Patientenpflege durch das Pflegepersonal. Klinische Besonderheiten, Anmerkungen oder Hinweise die auf eine lokale Infektion an der Einstichstelle hindeuteten und in den Patientenakten vermerkt waren, sind ebenfalls dokumentiert.

2.4 Infektionsparameter

Da die klinisch sichere Nachweisbarkeit einer Infektion des Liquors oft schwierig ist, mussten definierte Kriterien zu Beurteilung einer Liquorinfektion herangezogen werden. Klinische Infektionskriterien, die typischerweise bei einer Meningitis auftreten, wie Fieber, Nackensteifigkeit, Bewusstseinsveränderungen und Kopfschmerzen, wurden, wenn vorhanden, aufgezeichnet und dokumentiert. Jedoch zogen wir Sie nicht zur Beurteilung der Infektionshäufigkeit heran, da diese zu ungenau sind.^{5,24} Für die sichere Beurteilung der Infektionshäufigkeit bewerteten wir diagnostische Parameter, die dem Nachweis einer Liquorinfektion dienen.

Die Diagnose einer Meningitis kann nur durch die morphologische und chemische Analyse des Liquors gesichert werden.^{24,58}

Der primäre Endpunkt ist definiert als Nachweis einer positiven Liquorkultur, Kolonisierung an der eingeschickten Katheterspitze oder einer erhöhten Zellzahl von mehr als 4 Zellen pro μl im Liquor cerebrospinalis. Die Befunde konnten dabei einzeln oder kombiniert auftreten. Der Keimnachweis in den Liquorkulturen und an den eingesandten Katheterspitzen erfolgte durch Einsendung der Proben in das Institut für Hygiene und Mikrobiologie der J.W.G. Universität. Eine Liquorkultur kann in 70-85% der Fälle den verursachenden Keim nachweisen.²⁴ In dieser Studie wird eine Infektion

dann als nachgewiesen bewertet, wenn in den Liquorkulturen ein Keimnachweis erfolgte. Für die Ergebnisse der Liquorkulturen sowie der eingeschickten Katheterspitzen, verwendeten wir die mikrobiologischen Befunde mit dem darauf vermerkten Tag der Abnahme bzw. Entnahme.

Zellzahl, Glukose und Proteine im Liquor, sind bei Abnahme von Liquorkulturen auf standardisierten Bögen im Zentrum für Neurologie und Neurochirurgie der Johann Wolfgang Goethe Universität dokumentiert. Dabei sind bei den Liquorreaktionen die Normwerte folgendermaßen definiert (Tabelle 3). Eine bakterielle Meningitis geht meist mit erhöhten Zellzahlen einher.⁵⁸ Überwiegend finden sich Zellzahlen zwischen 100 bis 100.000/mm³. In 4% der Meningitiden treten jedoch keine erhöhten Zellzahlen von mehr als 4 Zellen pro µl auf.²⁴ Zusätzlich weisen erniedrigte Glukosekonzentrationen von weniger als 40mg/dl auf bakterielle Geschehen im Liquor hin, deshalb werden Sie in der Regel parallel mitbestimmt. Die Proteinkonzentration des Liquors ist, wie auch bei anderen Infektionen, oft erhöht. Allerdings haben die genannten Parameter einzeln gesehen und interpretiert wenig Aussagekraft, und sind gerade nach neurochirurgischen Eingriffen oft erhöht. Sie können Laborparametern einer Meningitis gleichen und trotzdem keinen pathologischen Wert besitzen.¹⁰ Es wurde jeweils der erste Tag eines positiven Befundes dokumentiert.

Zellen im Liquor	0-4/µl
Liquorgesamteiweiß	0-550mg/dl
Glucose im Liquor	55-115mg/dl

Tabelle 3: Darstellung der Normwerte zur Liquordiagnostik

Die Gründe für die Katheterentfernung wurden ebenfalls erfasst (es erfolgte dabei eine Unterteilung in die Kategorien Unbekannt, rückläufige Fördermenge, Infektion, akzidentiell, Anlage eines VPS, Anlage einer LD, Patient ist verstorben, Verlegung mit Katheter, Dysfunktion mit Wechsel. Die Entfernung erfolgt hierbei durch ärztliches Personal unter aseptischen Bedingungen. Bei Infektionsverdacht wurden die Katheterspitzen in das Institut für Hygiene und Mikrobiologie eingeschickt. Das follow-up für Infektionszeichen bei den behandelten Patienten betrug nach Entfernung der Katheter eine Woche. Infektionen innerhalb dieses Zeitraums könnten mit den verwendeten Ventrikeldrainagen im Zusammenhang stehen. Patienten die innerhalb dieser Woche eine neue oder andere Drainage erhielten (z.B. Lumbale-

Liquordrainagen), wurden ab dem Tag der Anlage einer neuen Drainage nicht weiter retrospektiv betrachtet, um Infektionen anderer Genese auszuschließen. In das follow-up wurden alle Informationen aufgenommen, die auch vor Entfernung des Katheters dokumentiert waren. Liquorparameter wie Zellzahl, Glukose und Protein, Keimnachweise in Liquorkulturen oder an Katheterspitzen. Auch klinische Infektionskriterien wurden weiterhin, wenn vorhanden, dokumentiert (wie z.B. Fieber, Nackensteifigkeit, Bewusstseinsveränderungen oder Kopfschmerzen).

2.5 Erfassung der Daten und Durchführung der Recherche

Die aus den Patientenakten gewonnenen Daten wurden in eine standardisierte Excel-Tabelle übertragen und in dieser gespeichert. Kritisch sei dazu angemerkt, dass Patientendaten nicht erfasst sind, wenn Akten unvollständig, nicht verfügbar oder nicht auffindbar waren. Diese Patienten sind ausgeschlossen.

Dazu muss erklärt werden, dass der erste Schritt der Recherche das Herauslesen der Patientendaten aus dem OP-Buch war. Fehlten Angaben wie Geburtsdatum oder Name des Patienten, gab es keine Möglichkeit die Patientenakte aus dem Klinikarchiv auszuleihen. Beim Fehlen einer kompletten Patientenakte oder unvollständiger Informationen in den Akten selber, dokumentierten wir sie als fehlend.

2.6 Statistisches Vorgehen

Ziel dieser Analyse war es, die Inzidenz der Liquorinfektion bei jeweils beiden Patientenkollektiven, die eine der beiden Ventrikeldrainagen erhielten, darzustellen. Das Outcome beider EVD Katheter, bezieht sich auf die Häufigkeit, der im Studienzeitraum erfassten Infektionsereignisse, die in den folgenden Abschnitten wie folgt differenziert werden. Es wird unterschieden nach 1.) positiven Liquorkulturen, 2.) Kolonisierungen an der Katheterspitze sowie 3.) Liquorreaktionen die Indikatoren einer Liquorinfektion sein könnten, besonders Zellzahlen aber auch Glukose oder Eiweiß im Liquor. Die Parameter werden im Ergebnis jeweils einzeln und kombiniert betrachtet. Klinische Zeichen einer Liquorinfektion wie Fieber, Meningismus, Bewusstseinsveränderungen und Kopfschmerzen wurden nicht in die statistische Auswertung mit einbezogen. Hinsichtlich des sicheren Nachweises einer Liquorinfektion sind sie zu ungenau und teilweise nur subjektiv beurteilbar.^{5,24} Desweiteren sind gerade Kopfschmerzen und Bewusstseinsstörungen bei postoperativen neurochirurgischen Intensiv- und Nicht-

Intensivpatienten einer Meningitis nur äußerst unsicher zuzuordnen. Angemerkt sei hier, dass ein Meningismus beispielsweise bei keinem Patienten auftrat.

Zudem wurden Subkollektive betrachtet, die zur besseren Übersicht oben genannte Punkte teilweise in sich vereinen. Im Einzelnen wurde ein Cut-off festgelegt, der ausschließlich Infektionsereignisse vom Auftreten des ersten Tages bis zum letzten nachgewiesenen Tag betrachtet. Außerdem werden Patientengruppen verglichen, die entweder eine positive Liquorkultur aufwiesen und/oder bei denen eine kolonisierte Katheterspitze nach Entfernung der Drainage nachgewiesen wurde.

Abschließend folgen Vergleiche von Liquorreaktionen beider Patientenkollektive unter Einbeziehung der Implantationsgründe. Desweiteren eine Betrachtung der oben genannten Infektionsereignisse unter Berücksichtigung einer, bereits vor der Implantation erhaltenen Antibiose. Erfasst ist jeweils der erste Tag, eines in den Akten vermerkten Befundes.

Die Darstellung und Auswertung und Darstellung der Daten erfolgte mit den Software-Programmen Excel, SPSS und Word.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde für alle Testverfahren jeweils mit $p=0,05$ festgelegt. Eine statistische Tendenz besteht bei einem Wert zwischen $p=0,05$ und $p=0,15$.

Verwendet wurden je nach Art der Daten der Chi-Quadrat-Test, bzw. der Exakte-Fisher-Test bei kleineren Fallzahlen.

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson kam zur Anwendung bei den qualitativen Daten „Liquorkulturen, Kolonisierungen der Katheterspitze und erhöhte Zellzahlen im Vergleich“, „Vorhandensein positiver Liquorkulturen“, „Vergleich der Kolonisierungen an der Katheterspitze“, „Kolonisierungen an der Katheterspitze und/oder positive Liquorkulturen im Vergleich“ sowohl als auch „Auftreten erhöhter Zellzahlen im Liquor“.

Der Exakte-Fisher-Test aufgrund kleiner Fallzahlen bei den qualitativen Fallzahlen „Betrachtung der Infektionshäufigkeit im Cutoff vom ersten bis zum letzten Tag einer aufgetretenen Liquorinfektion“ und „Infektionsereignisse mit und ohne vorheriger Antibiose“.

Mit dem Mann-Whitney-U-Test wurden jeweils 2 unabhängige nichtparametrische Stichproben verglichen. Die Auswertung „Liquorreaktionen unter Einbeziehung der Implantationsgründe“ beinhalteten für die beiden Ventrikeldrainagen, in den Subkollektiven „Subarachnoidalblutung“, „Intracerebrale Blutung“, und

„Raumforderung“ getrennt betrachtet, die quantitativen Daten, „Zellzahl im Liquor“, „Gesamteiweiß im Liquor“ und „Glukose im Liquor“. Zum „Vergleich des Infektionsrisikos beider Patientenkollektive“ stellten wir die Patientenkollektive mit „positiven Liquorkulturen“, „Kolonisierungen an der Katheterspitze“ und „erhöhten Zellzahlen im Liquor“ in Funktion zur Liegedauer des Katheters in Kaplan-Meier-Kurven dar. Anschließend verglichen wir sie mit dem darauf basierenden Log-Rank-Test. Unterschiede wurden als signifikant erachtet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit 5% oder weniger betrug.

3. Ergebnisse

3.1 Liegedauer der Katheter

Der Median betrug jeweils 10 Tage in der Studiengruppe und 9 Tage in der Kontrollgruppe. Der Mittelwert betrug 10,2 bei den silberhaltigen EVD Kathetern und 9,8 bei den herkömmlichen EVD Kathetern (Abbildung 1).

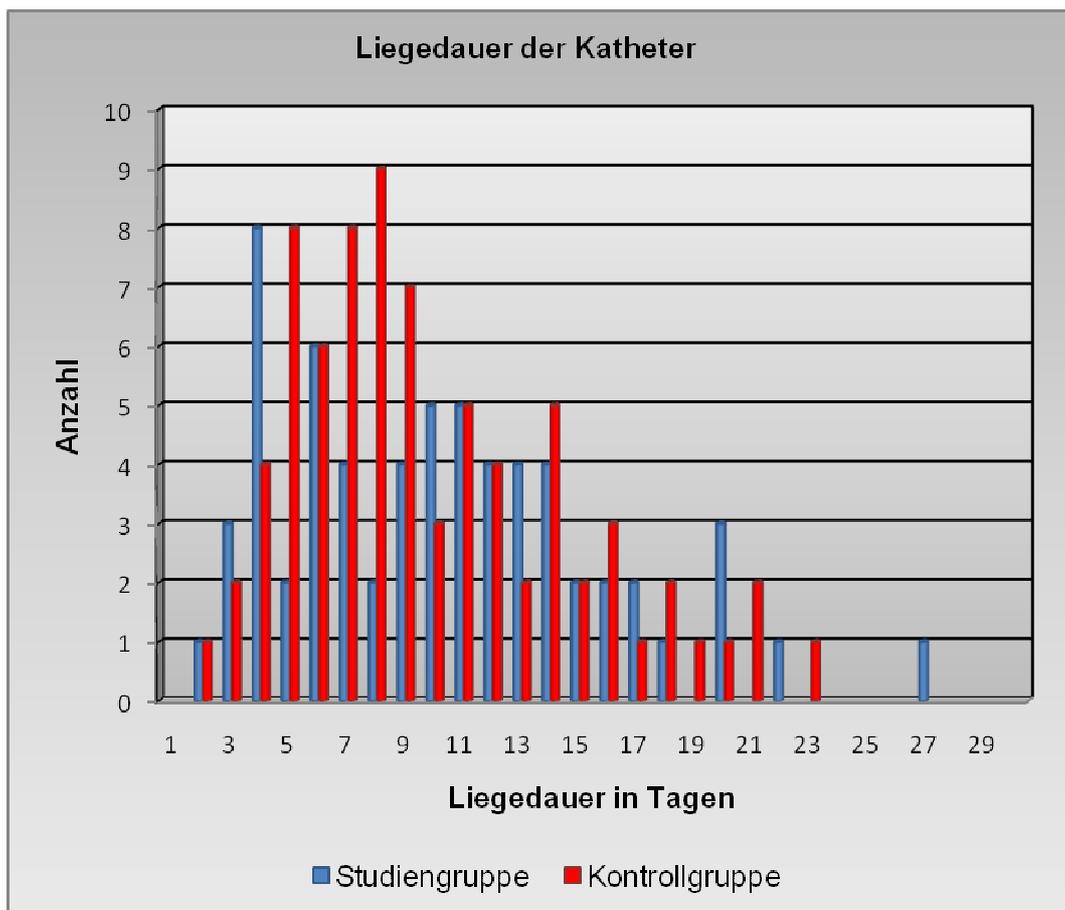


Abbildung 1: Deskriptive Darstellung der Liegedauer beider Ventrikelkatheter. Der Median in der Studiengruppe beträgt 10 Tage, bei der Kontrollgruppe 9 Tage.

3.2 Anlage und Entfernung der Katheter

Häufigster Implantationsgrund war mit insgesamt 46% in der Studiengruppe und 38% bei der Kontrollgruppe die Subarachnoidalblutung. Zusammen mit Raumforderungen und intracerebralen Blutungen stellen sie in der Studiengruppe mit 93% und 89% bei der Kontrollgruppe den Großteil dar.

Der mit Abstand häufigste Entfernungsgrund war, zu 50% bei den herkömmlichen - und 58% bei den silberhaltigen EVD Kathetern, rückläufige Fördermengen. Dokumentierte Entfernungen wegen des Nachweises einer Infektion traten einmal in der Studiengruppe und dreimal bei der Kontrollgruppe auf. Es sei angemerkt, dass bei einem Infektionsverdacht auch auf lumbal abführende Liquordrainagen gewechselt wurde (Abbildung 2 und 3)

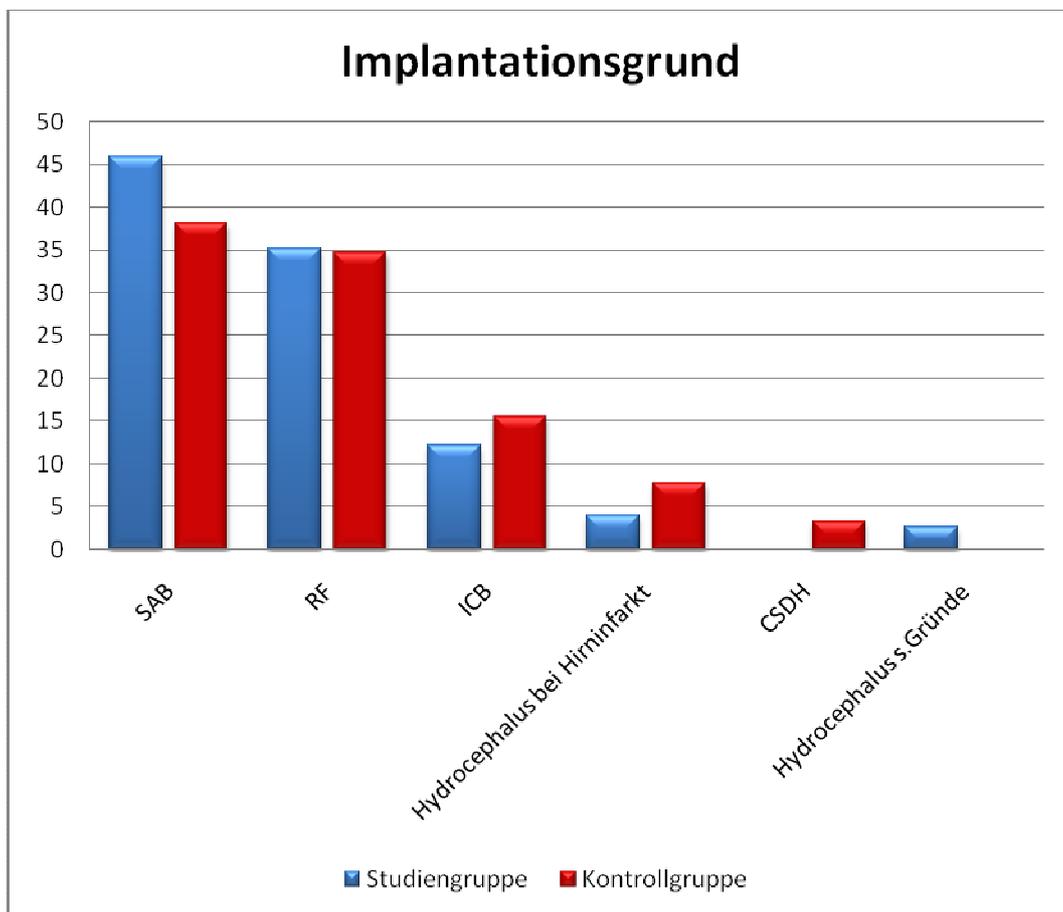


Abbildung 2: Darstellung der Implantationsgründe beider Ventrikelkatheter in gültigen Prozenten. Die absoluten Häufigkeiten n betragen für beide Katheter: SAB n=68; RF n=57; ICB n=23; Hydrocephalus occul. bei Hirninfarkt n=10; CSDH n=3; Hydrocephalus sonstige Gründe n=2

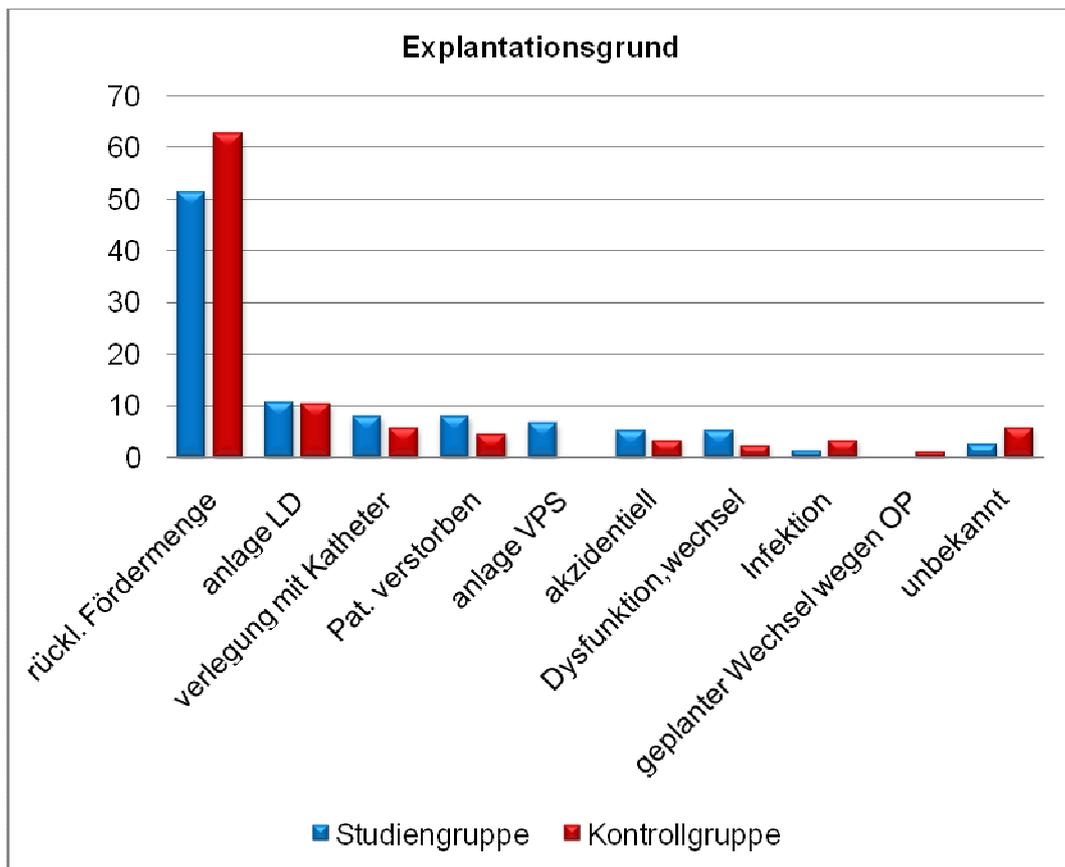


Abbildung 3: Darstellung der Implantationsgründe beider Ventrikelkatheter in gültigen Prozenten. Die absoluten Häufigkeiten n betragen für beide Katheter: Unbekannt n=7; rückläufige Fördermenge n=92; Anlage LD n=17; Verlegung mit Katheter n=11; Patient verstorben n=10; akzidentiell n=7; Dysfunktion/Wechsel n=6; anlage VPS n=5; Infektion n=4 (1 silberhaltige EVD Katheter, 3 herkömmliche EVD Katheter); geplanter Wechsel wegen OP n=1

3.3 Infektionsereignisse

3.3.1 Liquorkultur, Kolonisierungen der Katheterspitze und erhöhte Zellzahlen im Vergleich

Es folgt ein zusammenfassender Vergleich beider Patientenkollektive hinsichtlich des primären Endpunktes der Infektionsparameter positive Liquorkulturen, Katheterkolonisierung oder erhöhte Zellzahlen von mehr als 4 pro μl im Liquor. Dabei konnten die Parameter Liquorkultur, kolonisierte Katheterspitze und erhöhte Zellzahl im Liquor jeweils einzeln oder kombiniert bei den Patienten vorhanden sein. Als positiver Befund galt in diesem Fall das Auftreten mindestens eines, maximal aller drei Infektionsparameter. Dies trat bei 14 von 74 (18,9%) in der Studiengruppe und 29 von 86 (33,7%) in der Kontrollgruppe auf.

Die relative Risikoreduktion des Auftretens positiver Infektionsparameter beträgt somit 44%. Es besteht zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens eines oder mehrerer Infektionsparameter ($p=0,04$; Chi-Quadrat-Test; Tabelle 4).

Liquorkultur/Kolonisierung/Zellzahl $>0-4/\mu\text{l}$	Studiengruppe	Kontrollgruppe
alle Parameter negativ	60	57
positive Befunde	14 (18,9%)	29 (33,7%)
Chi-Quadrat $p=0,04$		

Tabelle 4: Darstellung des Vergleiches beider Gruppen mit Zusammenfassung aller Infektionsparameter. Als „positive Befunde“ galten alle Patienten bei denen mindestens eine positive Liquorkultur, eine Kolonisierung der Katheterspitze oder eine erhöhte Zellzahl im Liquor nachgewiesen wurde. Die drei Parameter traten dabei einzeln oder kombiniert auf. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist mit einem p-Wert von 0,04 signifikant. Die relative Risikoreduktion des Auftretens positiver Infektionsparameter beträgt 44%. Vier Patientenakten waren unvollständig und fehlten in der Kontrollgruppe.

3.3.2 Liquorkulturen

Bei der Auswertung der mikrobiologischen Befunde der Liquorkulturen, fanden sich bei insgesamt sechs Patienten Keimnachweise in der Liquordiagnostik. Der Hauptanteil waren zu 50% dreimal koagulase negative Staphylokokken der Hautflora, die ausschließlich im Liquor der Kontrollgruppe nachgewiesen wurden. Außerdem fand sich eine Kultur Staphylokokkus haemolyticus und einmal Enterobacter cloacae mit Serratia marcescens bei der Studiengruppe und eine Kultur Enterococcus faecalis bei der Kontrollgruppe (Abbildung 4).

Im Vergleich bedeutet dies, dass sich bei zwei Patienten (2,7%) von insgesamt 74 der Studiengruppe und bei vier Patienten (4,7%) von insgesamt 86 in der Gruppe mit herkömmlichen externen Ventrikeldrainagen positive Liquorkulturen fanden. Vier Patienten waren in der Gruppe mit herkömmlichen Kathetern nicht dokumentiert.

Es besteht eine relative Risikoreduktion von 43% hinsichtlich des Auftretens positiver Liquorkulturen. Zwischen den beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,55$ Chi-Quadrat-Test, Tabelle 5).

Liquorkulturen	Studiengruppe	Kontrollgruppe
negative Befunde	72	82
positive Befunde	2 (2,7%)	4 (4,7%)
Chi-Quadrat $p=0,55$		

Tabelle 5: Darstellung der Häufigkeit positiver Liquorkulturen. Mit einem p-Wert von 0,55 lässt sich keine Signifikanz nachweisen. Die relative Risikoreduktion des Auftretens positiver Liquorkulturen bei silberhaltigen EVD Kathetern beträgt 43%. Vier Patientenakten fehlten in der Kontrollgruppe.

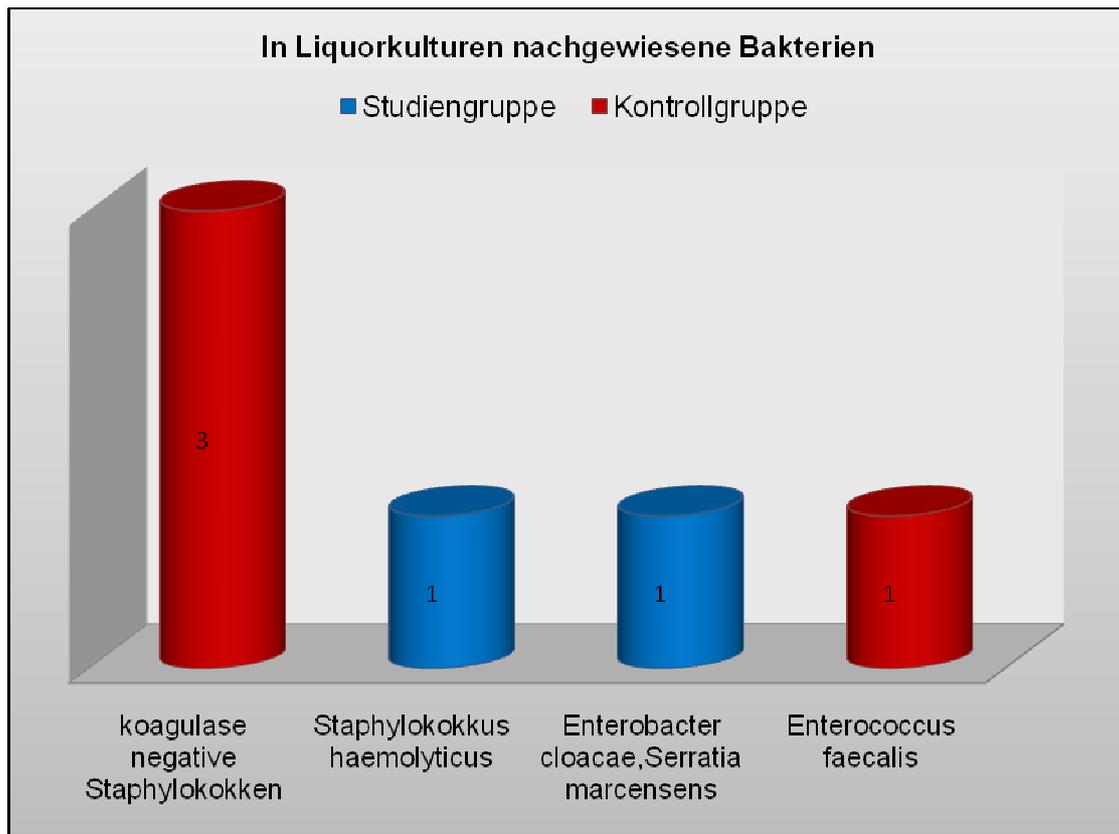


Abbildung 4: Darstellung von Art und Anzahl der in den Liquorkulturen nachgewiesenen Keime. Zum überwiegenden Teil fanden sich zu 50% Keime der Hautflora (koagulase negative Staphylokokken) im Liquor der Kontrollgruppe.

3.3.3 Kolonisierungen an der Katheterspitze

Bei insgesamt sechs von 159 Patienten wurden an den Spitzen der Ventrikelkatheter Keime nachgewiesen. Es fanden sich dreimal (50%) koagulase negative Staphylokokken an den Katheterspitzen, davon einmal in der Studiengruppe. Ähnlich wie bei den Liquorkulturen, stellen diese den überwiegenden Anteil dar. Die restlichen nachgewiesenen Keime (*Enterococcus faecalis*, *Salmonella enteritidis* und *Stenotrophomonas maltophilia*) sind der Kontrollgruppe nachgewiesen worden (Abbildung 5).

Im Vergleich bei einem von 74 (1,35%) Patienten in der Studiengruppe und fünf von 86 (5,81%) Patienten in der Kontrollgruppe.

Die relative Risikoreduktion von Katheterkolonisierungen in der Studiengruppe gegenüber der Kontrollgruppe beträgt 77%. Zwischen beiden Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied, jedoch eine Tendenz zu weniger Kolonisierungen bei den Kathetern der Studiengruppe ($p=0,14$ Chi-Quadrat Test; Tabelle 6).

Kolonisierung	Studiengruppe	Kontrollgruppe
negative/keimfreie Katheterspitze	73	81
positive Katheterspitze mit Keimnachweis	1 (1,35%)	5 (5,81%)
Chi-Quadrat $p=0,14$		

Tabelle 6: Darstellung der an den Katheterspitzen nachgewiesenen Keime. Mit einem p-Wert von 0,14 zeigt sich eine Tendenz zugunsten der silberhaltigen EVD Katheter. Die relative Risikoreduktion des Auftretens von Katheterkolonisierungen bei silberhaltigen EVD Kathetern beträgt 77% gegenüber herkömmlichen EVD's. Vier Patientenakten fehlten in der Kontrollgruppe.

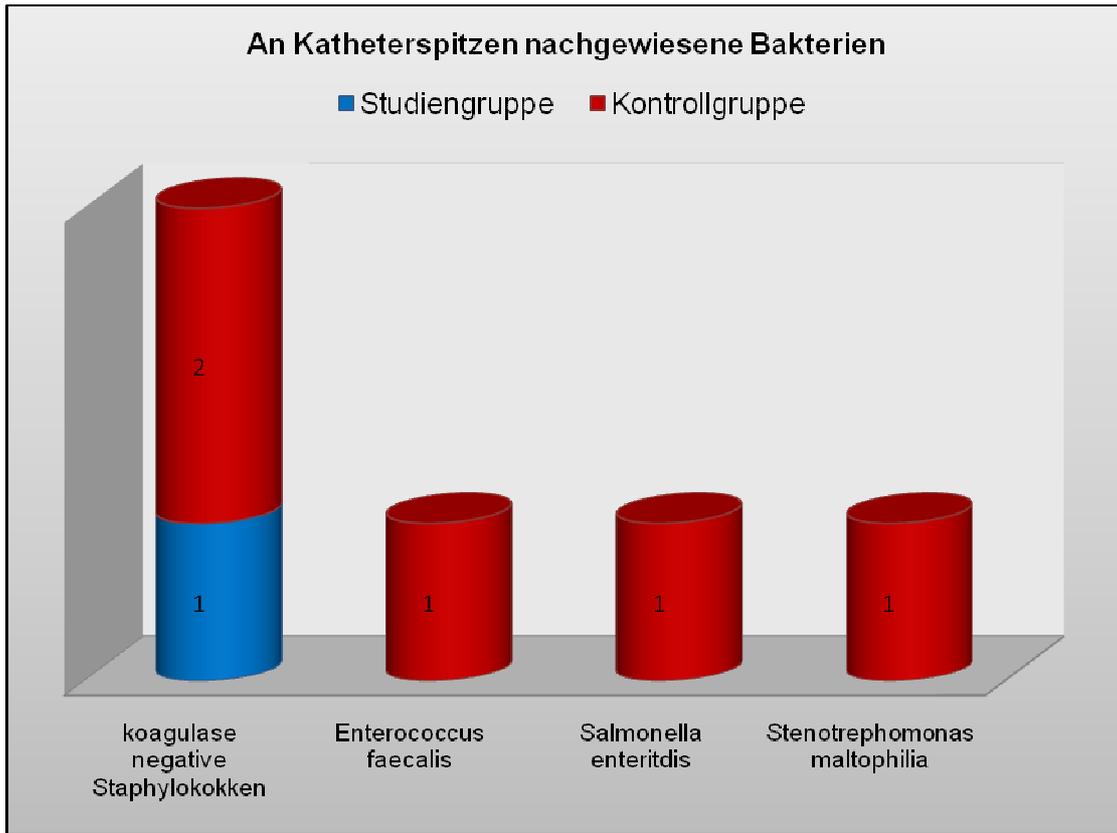


Abbildung 5: Darstellung der an den Katheterspitzen nachgewiesenen Keime. Es überwiegen wie bei den Liquorkulturen Keime der Hautflora (50% koagulase negative Staphylokokken).

3.3.4 Kolonisierungen an der Katheterspitze und/oder positive Liquorkulturen

Bei Zusammenfassung der Kollektive positive Liquorkulturen und/oder Kolonisierung an der Katheterspitze, fanden sich bei zwei von 74 (2,7%) Patienten positive Befunde in der Studiengruppe. In der Kontrollgruppe konnte bei acht von 86 (9,3%) Patienten ein positiver Befund dokumentiert werden (Tabelle 6).

Die Anwendung der silberhaltigen EVD Katheter führt zu einer relativen Risikoreduktion von Mikroorganismen an den Katheteroberflächen oder im Liquor von 71% gegenüber herkömmlichen EVD Kathetern. Zwischen beiden Gruppen besteht hinsichtlich der Häufigkeit von positiven Liquorkulturen und/oder Kolonisierungen an der Katheterspitze, eine Tendenz zugunsten der Studiengruppe ($p=0,08$; Chi-Quadrat; Tabelle 7).

Liquorkultur/Kolonisierung	Studiengruppe	Kontrollgruppe
negativ/keimfrei	72	78
positive Liquorkultur und/oder Katheterkolonisierung	2 (2,7%)	8 (9,3%)
Chi-Quadrat $p=0,08$		

Tabelle 7: Darstellung der des Subkollektivs positive Liquorkultur und/oder Kolonisierung an der Katheterspitze. Tendenzielle Überlegenheit der silberhaltigen EVD Katheter mit einem p-Wert von 0,08. Es findet sich eine relative Risikoreduktion von 71% hinsichtlich des Auftretens von Mikroorganismen an den Katheterspitzen oder im Liquor. Vier Patientenakten waren unvollständig und fehlten somit in der Gruppe mit herkömmlichen Kathetern.

3.3.5 Auftreten erhöhter Zellzahlen im Liquor

Bei 39 Patienten traten insgesamt erhöhte Zellzahlen auf. Von insgesamt 74 Patienten in der Studiengruppe, treten bei 13 (17,6%) erhöhte Zellzahlen von größer als 4/ μ l auf. In der Kontrollgruppe sind es 26 von 86 (30,2%) Patienten. Das ist eine relative Risikoreduktion von 42%.

Zwischen beiden Gruppen besteht hinsichtlich des Auftretens erhöhter Zellzahlen im Liquor cerebrospinalis eine Tendenz zugunsten der Studiengruppe ($p=0,06$; Chi-Quadrat-Test; Tabelle 8).

Zellzahlen im Liquor $>0-4/\mu$ l	Studiengruppe	Kontrollgruppe
anzahl Patienten keine erhöhten Zellzahlen	61	60
anzahl Patienten erhöhte Zellzahlen	13 (17,6%)	26 (30,2%)
Chi- Quadrat $p=0,06$		

Tabelle 8: Darstellung des Auftretens erhöhter Zellzahlen im Liquor. Mit einem p-Wert von 0,06 zeigt sich eine eindeutige Tendenz zugunsten der silberhaltigen EVD Katheter. Die relative Risikoreduktion des Auftretens erhöhter Zellzahlen bei den silberhaltigen EVD Kathetern gegenüber herkömmlichen EVD Kathetern beträgt 42%. Vier Patienten in der Kontrollgruppe fehlen.

3.3.6 Betrachtung des Erregernachweises im Cutoff

In diesem Abschnitt werden positive Liquorkulturen und Kolonisierungen an der Katheterspitze in einem Subkollektiv betrachtet. Das schließt lediglich die Patienten ein, die sich im Zeitraum vom ersten bis zum letzten Tag eines aufgetretenen Erregernachweises in der Liquorkultur oder an der Katheterspitze befanden. Es sind alle Patienten ab 7 Tagen Liegedauer der Katheter, das war der früheste Befund einer positiven Liquorkultur und Katheterkolonisierung. Bis zum Ende des Betrachtungszeitraumes, dem 21. Tag, es war der letzte Tag an dem ein Erregernachweis an der Katheterspitze erfolgte. Patienten vor dem 7. Tag und nach dem 21. Tag wurden aus der Betrachtung ausgeschlossen. Dieser Zeitraum schließt 44 Patienten in der Studiengruppe, und 56 in der Kontrollgruppe ein (Abbildung 6).

Bei der Studiengruppe gab es bei zwei von 44 (4,5%) Patienten positive Liquorkulturen, bei vier von insgesamt 56 (7,1%) in der Kontrollgruppe. Zwischen beiden Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied (Exakter Fisher Test $p=0,69$; Tabelle 9).

Kolonisierungen der Katheterspitze fanden sich bei einem von 44 (2,3%) in der Studiengruppe, bei fünf von 56 (8,9%) in der Kontrollgruppe. Auch hier besteht zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied (Exakter Fisher Test $p= 0,23$; Tabelle 9)

Werden Kolonisierungen der Katheterspitze und positive Liquorkulturen zu einem Subkollektiv zusammengefasst, finden sich bei zwei von 44 (4,5%) Patienten der Studiengruppe Infektionsereignisse und bei acht von 56 (14,3%) in der Gruppe von Patienten der Kontrollgruppe. Hier gibt es einen ein Trend zu weniger Keimnachweisen bei der Studiengruppe (Exakter Fisher Test $p=0,18$; Tabelle 9).

Zwischen beiden Gruppen findet sich hinsichtlich der Anzahl positiver Liquorkulturen und Kolonisierungen an der Katheterspitze ein Trend zu weniger Erregernachweisen bei den silberhaltigen EVD Kathetern, jedoch keinen signifikanten Unterschied.

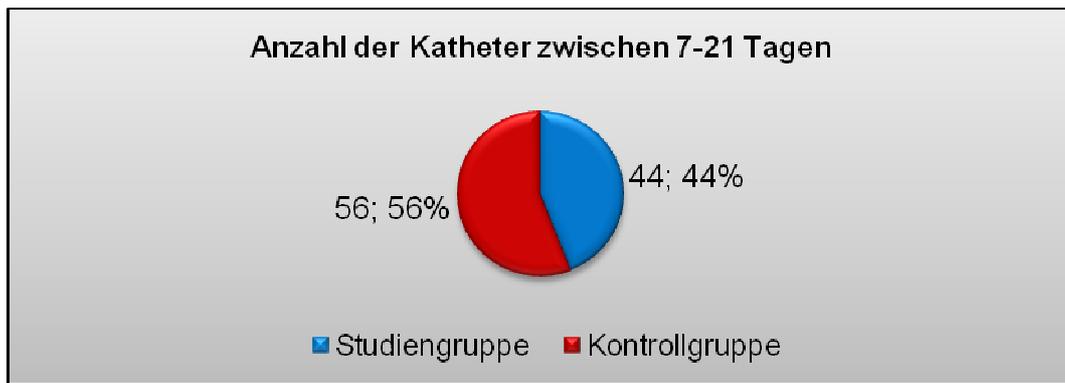


Abbildung 6: Darstellung des Patientenkollektivs bei der Betrachtung mit einem Cutoff vom ersten Auftreten eines Infektionsereignisses, hier am siebten Tag, bis zum letzten Auftreten eines Ereignisses, in diesem Fall der 21. Tag. Es handelt sich hierbei um 100 von 164 Patienten.

Liquorkulturen		
	Studien­gruppe	Kontroll­gruppe
Anzahl negativer	42	52
Anzahl positiver	2 (4,5%)	4 (7,1%)
Fisher p=0,69		
Kolonisierung		
	Studien­gruppe	Kontroll­gruppe
Anzahl negativer	43	51
Anzahl positiver	1 (2,3%)	5 (8,9%)
Fisher p=0,23		
Kolonisierung und/oder Liquorkulturen		
	Studien­gruppe	Kontroll­gruppe
Anzahl negativer	42	48
Anzahl positiver	2 (4,5%)	8 (14,3%)
Fisher p=0,18		

Tabelle 9: Vergleich einzelner Infektionsparamater mit Betrachtung des Patientenkollektivs im Cutoff vom ersten Tag eines Erregernachweises (Tag 7) , bis zum letzten Tag (Tag 21)

3.3.7 Liquorreaktionen unter Einbeziehung der Implantationsgründe

Bei den Liquorreaktionen werden die jeweiligen Gruppen gesondert betrachtet. Die Aufteilung erfolgt hierbei nach den Implantationsgründen, da diese Einfluss auf die Liquorparameter haben. Da wie bereits beschrieben, Subarachnoidalblutungen, Raumforderungen und intracerebrale Blutungen mit 148 von insgesamt 163 (90,8%) Implantationsursachen den wesentlichen Anteil ausmachen und sich die restlichen 15 (9,2%) Drainagen auf verschiedene Ursachen aufteilen, werden der Übersicht halber nur diese betrachtet.

Die Zellzahl in der Studiengruppe ist im Durchschnitt halb so oft erhöht wie in der Kontrollgruppe, 16% gegenüber 29% bei den herkömmlichen EVD Kathetern (Abbildung 7). Ein erhöhtes Gesamteiweiß findet sich durchschnittlich zu 5% in der Studiengruppe und zu 18% in der Kontrollgruppe (Abbildung 8). Das ist eine relative Reduktion erhöhter Gesamteiweißwerte bei silberhaltigen EVD Kathetern um den Faktor 3,6. Erniedrigte Liquorglukosewerte traten bei durchschnittlich 1% in der Studiengruppe und zu 11% in der Kontrollgruppe auf, dies ist eine relative Reduktion um den Faktor 11 (Abbildung 9).

Unterteilt nach Implantationsgründen, besteht bei den Subarachnoidalblutungen ein tendenzieller Unterschied in der Häufigkeit positiver Infektionsparameter im Liquor (Zellzahl, Gesamteiweiß, Glukose zusammengefasst) zugunsten der Studiengruppe ($p=0,1$ M-W-Test, Tabelle 10). Hinsichtlich der Ereignishäufigkeit bei intracerebralen Blutungen, besteht ein leichter Trend zugunsten der Studiengruppe ($p=0,4$ M-W-Test, Tabelle 10). Bei Raumforderungen besteht kein Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=1$ M-W-Test, Tabelle 10). Vergleicht man die prozentualen Ereignishäufigkeiten von Subarachnoidalblutungen, intracerebralen Blutungen und Raumforderungen als Gesamtheit, besteht statistisch eine Tendenz zu weniger Liquorreaktionen bei der Studiengruppe ($p=0,08$ M-W-Test, Tabelle 10). Tabelle 10 zeigt die Durchschnittswerte in Prozenten getrennt nach Ursache der Implantation an. Es sind jeweils die Werte für erhöhte Zellzahl, erhöhtes Gesamteiweiß und erniedrigte Liquorglukose getrennt abgebildet.

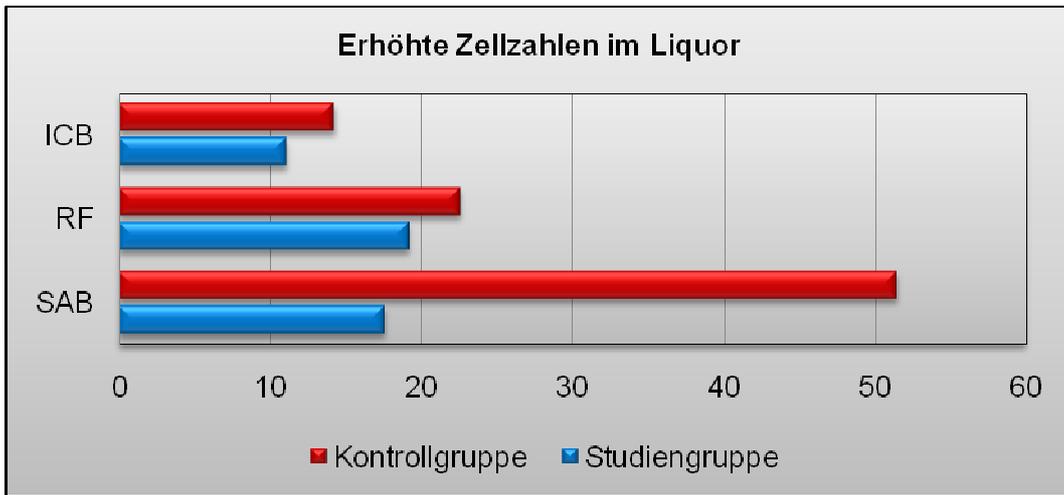


Abbildung 7: Prozentuale Häufigkeiten erhöhter Zellzahlen im Liquor, aufgeschlüsselt nach Implantationsgrund.

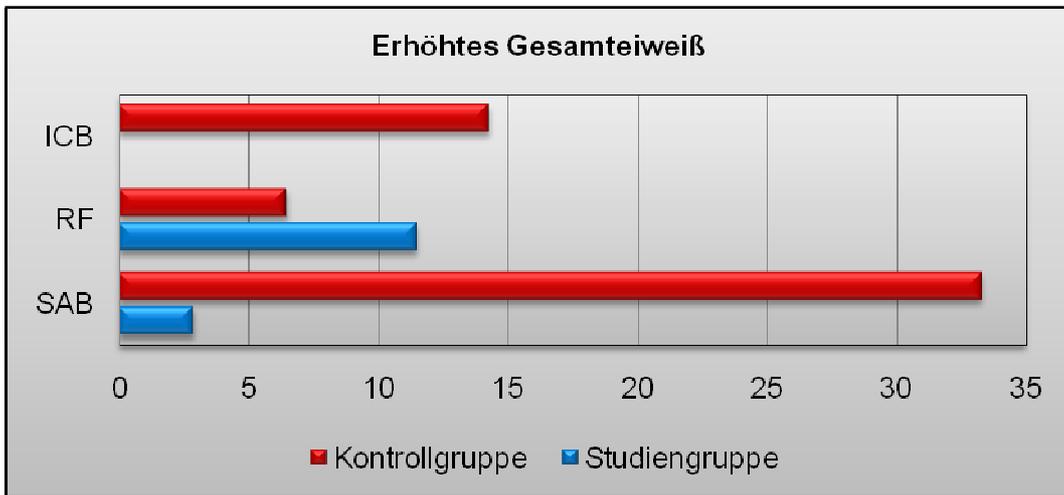


Abbildung 8: Prozentuale Häufigkeiten von erhöhtem Gesamteiweiß im Liquor.

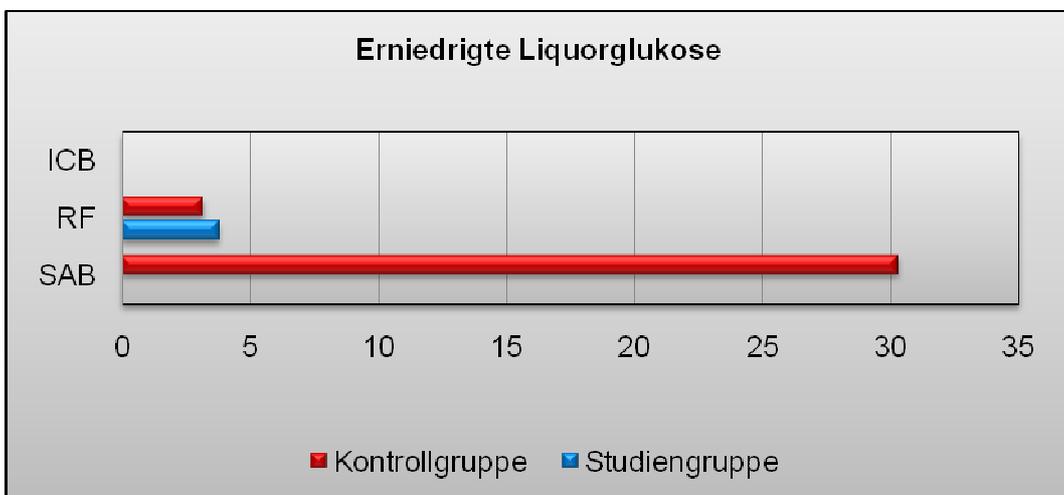


Abbildung 9: Prozentuale Häufigkeit von erhöhter Liquorglukose

Durchschnittswerte in %	Studiengruppe	Kontrollgruppe	M-W-Test
SAB	7%	38%	<i>P=0,1</i>
RF	12%	11%	<i>P=1</i>
ICB	4%	10%	<i>P=0,4</i>
SAB+RF+ICB	7%	20%	<i>P=0,08</i>

Tabelle 10: Darstellung der Ereignishäufigkeiten in Prozenten unterteilt nach Implantationsgründen. Es ist jeweils der Durchschnitt aus erhöhter Zellzahl, erhöhtem Gesamtweiß und erniedrigter Liquorglukose dargestellt. Das Ergebnis des Mann-Whitney-U-Tests bezieht sich immer auf Zellzahl, Gesamteiweiß und Glukose.

3.3.8 Infektionsereignisse und vorherige Antibiose

In diesem Abschnitt wird untersucht ob sich die Anzahl der Infektionsereignisse, respektive positive Liquorkulturen, Kolonisierungen an der Katheterspitze, Kolonisierungen an der Katheterspitze und/oder positive Liquorkulturen jeweils signifikant unterscheiden, wenn sie aufgeteilt nach vorhandener Antibiose untersucht werden.

In den Patientenkollektiven mit einer vor dem Infektionsereignis erhaltenen Antibiose zeigen sich dabei folgende Ergebnisse. Hinsichtlich des primären Endpunktes positive Liquorkulturen, Katheterkolonisierungen oder erhöhten Zellzahlen im Liquor gab es bei 9 von 51 (18%) in der Studiengruppe und 17 von 55 (31%) Patienten in der Kontrollgruppe positive Befunde. Das Ergebnis war nicht signifikant (Exakter Fisher Test $p=0,17$). In beiden Gruppen gab es zwei positiven Liquorkulturen (Exakter Fisher Test $p=1$). In der Studiengruppe konnte eine Kolonisierung an der Katheterspitze, im Gegensatz zu drei in der Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Exakter-Fisher-Test $p=0,62$). Erhöhte Zellzahlen fanden sich bei 19% in der Studiengruppe und 38% in der Kontrollgruppe (Exakter Fisher Test $p=0,24$). Hinsichtlich Liquorinfektionen und/oder Kolonisierungen an der Katheterspitze, fanden sich bei zwei von 51 (3,92%) Patienten in der Studiengruppe und fünf von 59 (8,47%) in der Kontrollgruppe positive Befunde. (Exakter-Fisher-Test $p=0,45$).

Zusammenfassend zeigt sich beim Vergleich der Patientenkollektive mit vorheriger Antibiose kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von Infektionsereignissen (Tabelle 11).

Zusätzlich untersuchten wir die Patienten, die vor einem Infektionsereignis keine Antibiose erhalten haben, getrennt.

Bei Patienten die vor einer positiven Liquorkultur, Katheterkolonisierung oder erhöhter Zellzahl $>4/\mu\text{l}$ im Liquor keine Antibiose erhalten haben, fanden sich bei 5 von 23 (22%) Patienten in der Studiengruppe und bei 11 von 30 (37%) Patienten in der Kontrollgruppe positive Befunde. Der Unterschied zwischen beiden Kollektiven ist nicht signifikant (Exakter Fisher Test $p=0,37$). Positive Liquorkulturen fanden sich bei keinem der 22 Patienten in der Studiengruppe, in der Kontrollgruppe wurden bei zwei von 23 (11,54%) Patienten positive Liquorkulturen nachgewiesen (Exakter-Fisher-Test $p=0,49$). Kolonisierungen an der Katheterspitze zeigten dasselbe Ergebnis. Erhöhte Zellzahlen traten bei 5 von 23 Patienten in der Studiengruppe und 11 von 30 in der Kontrollgruppe auf (Exakter Fisher Test $p=0,37$). Positive Liquorkulturen und/oder

Kolonisierungen an der Katheterspitze zusammen untersucht, ergaben kein Infektionsereignis in der Studiengruppe und drei in der Kontrollgruppe (Exakter-Fisher-Test $p=0,24$).

Bei den Patienten ohne Antibiose vor einem Infektionsereignis, gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Tabelle 12).

Patienten erhielten vor Infektionsereignis Antibiose		
Liquorkultur/Kolonisierung/Zellzahl >4/μl	Studiengruppe	Kontrollgruppe
Patienten mit positivem Befund	9 (17,6%)	17 (30,9%)
Patienten hatten keinen positiven Befund	42	38
Fisher $p=0,17$		
Positive Liquorkulturen	Studiengruppe	Kontrollgruppe
Patienten mit positiver Liquorkultur	2 (3,9%)	2 (3,3%)
Patienten mit negativer Liquorkultur	49	58
Fisher $p=1$		
Kolonisierungen an der Katheterspitze	Studiengruppe	Kontrollgruppe
Patienten mit Kolonisierung	1 (2,0%)	3 (5,0%)
Patienten ohne Kolonisierung	50	57
Fisher $p=0,62$		
Erhöhte Zellzahlen im Liquor >4/μl	Studiengruppe	Kontrollgruppe
Patienten mit erhöhter Zellzahl und vorheriger Antibiose	8 (15,7%)	15 (9,1%)
Patienten ohne erhöhte Zellzahl mit Vorheriger Antibiose	43	40
Fisher $p=0,24$		
Positive Liquorkulturen und/oder Kolonisierung der Katheterspitze	Studiengruppe	Kontrollgruppe
Patienten mit Kolonisierung und/oder positiver Liquorkultur	2 (3,9%)	5 (8,5%)
Patienten ohne Kolonisierung und/oder positiver Liquorkultur	49	54
Fisher $p=0,45$		

Tabelle 11: Darstellung der absoluten Häufigkeit von Infektionsereignissen

(Liquorkultur/Kolonisierung/Zellzahl >4/ μ l, positive Liquorkultur, Kolonisierung an der Katheterspitze, erhöhte Zellzahlen >4/ μ l, positive Liquorkultur und/oder Kolonisierung an der Katheterspitze). In dieser Tabelle sind ausschließlich Patienten die vor einem der Infektionsereignisse eine Antibiose erhielten.

Patienten erhielten vor Infektionsereignis keine Antibiose		
Liquorkultur/Kolonisierung/Zellzahl >4/μl	Studiengruppe	Kontrollgruppe
Patienten mit positivem Befund	5 (21,7%)	11 (36,7%)
Patienten hatten keinen positiven Befund	17	19
Fisher p=0,37		
Positive Liquorkulturen	Studiengruppe	Kontrollgruppe
Patienten mit positiver Liquorkultur	0 (0%)	2 (8,0%)
Patienten ohne positive Liquorkultur	22	23
Fisher p=0,49		
Kolonisierungen an der Katheterspitze	Studiengruppe	Kontrollgruppe
Patienten mit Kolonisierung	0 (0%)	2 (8,0%)
Patienten ohne Kolonisierung	22	23
Fisher p=0,49		
Erhöhte Zellzahlen >4/μl	Studiengruppe	Kontrollgruppe
Patienten mit erhöhter Zellzahl ohne vorherige Antibiose	5 (21,7%)	11 (36,7%)
Patienten ohne erhöhte Zellzahl ohne vorherige Antibiose	17	19
Fisher p=0,37		
Positive Liquorkulturen und/oder Kolonisierung der Katheterspitze	Studiengruppe	Kontrollgruppe
Patienten mit Kolonisierung und/oder positiver Liquorkultur	0 (0%)	3 (11,5%)
Patienten ohne Kolonisierung und/oder positiver Liquorkultur	22	23
Fisher p=0,24		

Tabelle 12: Darstellung der absoluten Häufigkeit von Infektionsereignissen

(Liquorkultur/Kolonisierung/Zellzahl >4/ μ l, positive Liquorkultur, Kolonisierung an der Katheterspitze, erhöhte Zellzahlen >4/ μ l, positive Liquorkultur und/oder Kolonisierung an der Katheterspitze). In dieser Tabelle sind ausschließlich Patienten die vor einem der Infektionsereignisse keine Antibiose erhielten.

3.3.9 Vergleich des Infektionsrisikos beider Patientenkollektive

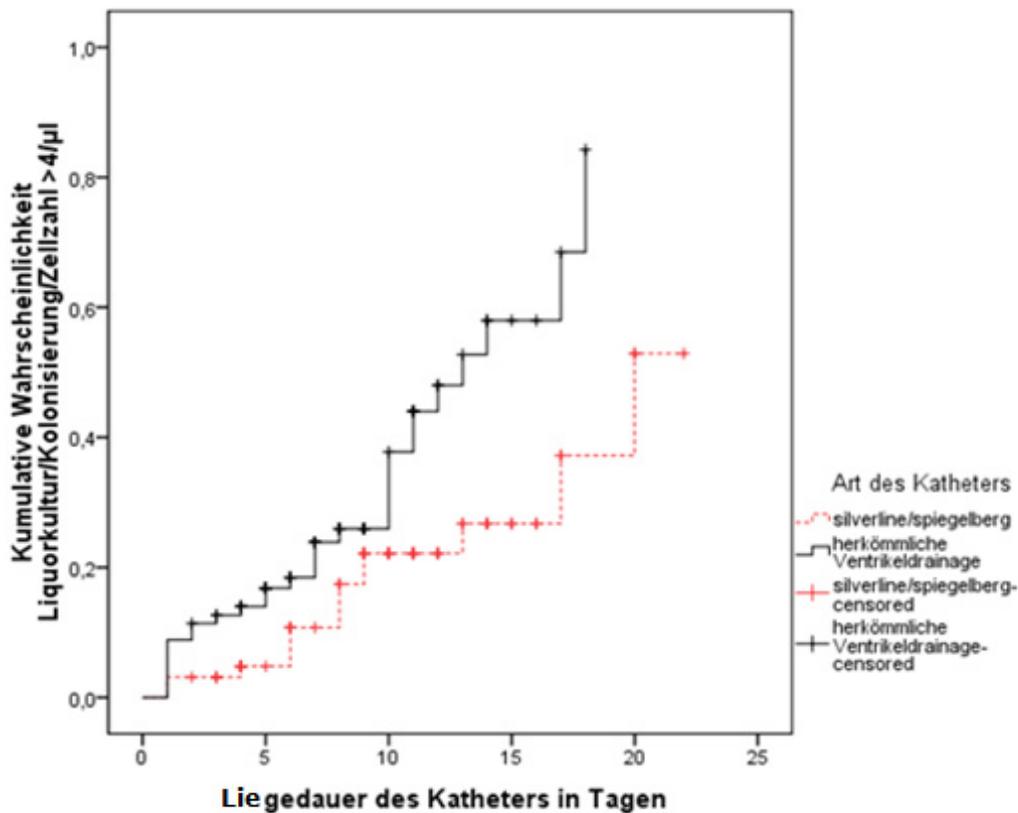
Es folgt der Vergleich des primären Endpunktes. Hierzu wird die kumulative Häufigkeit einer positiven Liquorkultur, Katheterkolonisierung oder erhöhter Zellzahl im Liquor in Funktion zur Liegedauer der Katheter in einer Kaplan-Meier Kurve dargestellt (Abbildung 10). Die Ereignisse können dabei einzeln oder kombiniert vorliegen. Das Risiko eines positiven Befundes bei mindestens einem der drei Infektionsparameter, war signifikant niedriger bei den Patienten die mit einem silberhaltigen EVD-Katheter, verglichen mit dem herkömmlichen EVD-Katheter, versorgt wurden ($p=0,008$; Log-Rank-Test). Unterteilt man die Signifikanz nach Zeiträumen, zeigt sich von Tag 1-14 ein p-Wert von 0,05 im Log-Rank-Test, bei Tag 1-7 ein p-Wert von 0,46; von Tag 7-14 ein p-Wert von 0,12 und ab dem 14. Tag ein Wert von $p=0,10$.

Die Patientenkollektive wurden zusätzlich aufgeteilt nach positiven Liquorkulturen, Kolonisierungen an der Katheterspitze sowie positiven Liquorkulturen und/oder Kolonisierung der Katheterspitze Auch sie sind jeweils in einer Kaplan-Meier-Kurve in Funktion zur Liegedauer dargestellt. Es sind nur die Patienten in die Kurve mit einbezogen, deren genaue Liegedauer aus den Akten ersichtlich war. Daher wurden insgesamt 23 Patienten als fehlend gewertet.

Hinsichtlich des Endpunktes „positive Liquorkulturen“, zeigt sich weder im Gesamtzeitraum noch im Intervall ein statistisch signifikantes Ergebnis (Log-Rank-Test: Gesamter Zeitraum $p=0,52$; Tag 1-14 $p=0,25$; Tag 1-7 $p=0,29$; Tag 7-14 $p=0,25$; ab Tag 14 $p=0,32$; Abbildung 11).

Im Vergleich der Kolonisierungen an der Katheterspitze zeigt sich ein deutlicher Trend zu weniger Kolonisierungen in der Studiengruppe, besonders innerhalb der ersten 14 Tage bzw. im Intervall von Tag 7-14. (Log-Rank-Test: Gesamter Zeitraum $p=0,19$; Tag 1-14 $p=0,08$; Tag 1-7 $p=0,29$; Tag 7-14 $p=0,08$; ab Tag 14 $p=0,79$; Abbildung 12).

Das Risiko einer Katheterkolonisierung und/oder einer positiven Liquorkultur ist tendenziell höher in der Gruppe mit herkömmlichen Ventrikeldrainagen. Vor allem innerhalb der ersten 14 Tage und zwischen Tag 7-14 zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Kollektiven. (Log-Rank-Test: Gesamter Zeitraum $p=0,12$; Tag 1-14 $p=0,06$; Tag 1-7 $p=0,18$; Tag 7-14 $p=0,06$; ab Tag 14 $p=0,79$; Abbildung 13).



Anzahl der Patienten mit Infektionsrisiko min. Liegedauer > 24 Stunden						
Tag	0	5	10	15	20	25
Studiengruppe	64	47	24	8	0	0
Kontrollgruppe	79	50	19	4	0	0
Log-Rank-Test:	Gesamt p=0,008					

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve mit Darstellung primären Endpunktes: kumulatives Risiko einer positiven Liquorkultur, Katheterkolonisierung oder einer erhöhten Zellzahl von mehr als 4/µl im Liquor in Funktion zur Liegedauer der EVD. Katheter deren genaue Liegedauer nicht genau aus den Patientenakten ersichtlich war, wurden als fehlend gewertet. Dies waren 10 in der Studiengruppe und 11 in der Kontrollgruppe. Der Log-Rank-Test nach Mantel-Cox ergab für die Kaplan-Meier-Kurve einen signifikanten Unterschied $p=0,008$. Unterteilt nach Intervallen von Tag 1-14 $p=0,052$; Tag 1-7 $p=0,462$; Tag 7-14 $p=0,121$; ab Tag 14 $p=0,098$.

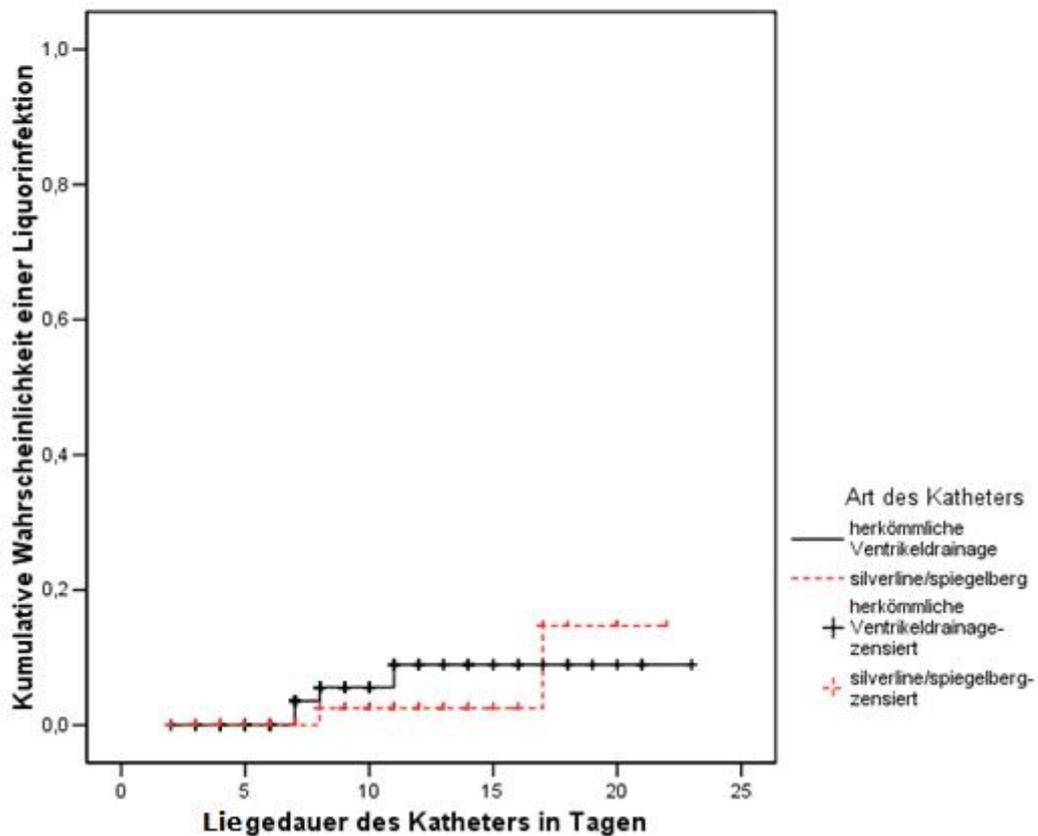


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve mit Darstellung des Endpunktes: kumulatives Risiko einer positiven Liquorkultur in Funktion zur Liegedauer der EVD. Katheter deren genaue Liegedauer nicht genau aus den Patientenakten ersichtlich war, wurden als fehlend gewertet. Dies waren 10 in der Studiengruppe und 13 in der Kontrollgruppe. Der Log-Rank-Test ergab für die Kaplan-Meier-Kurve einen Wert von: Gesamter Zeitraum $p=0,52$; Tag 1-14 $p=0,25$; Tag 1-7 $p=0,29$; Tag 7-14 $p=0,25$; ab Tag 14 $p=0,32$

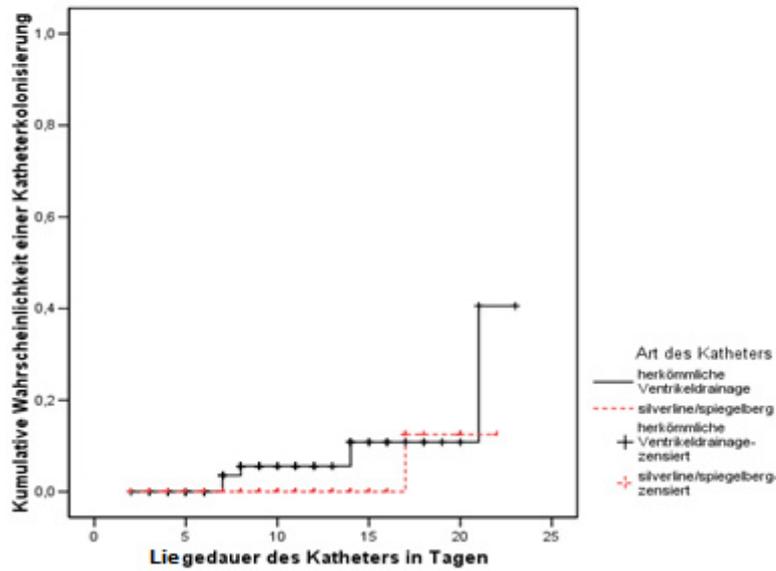


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve mit Darstellung der kumulativen Wahrscheinlichkeit einer Katheterkolonisierung. (Gesamter Zeitraum $p=0,19$, Log-Rank-Test; Tag 1-14 $p=0,08$; Tag 1-7 $p=0,29$; Tag 7-14 $p=0,08$; ab Tag 14 $p=0,79$).

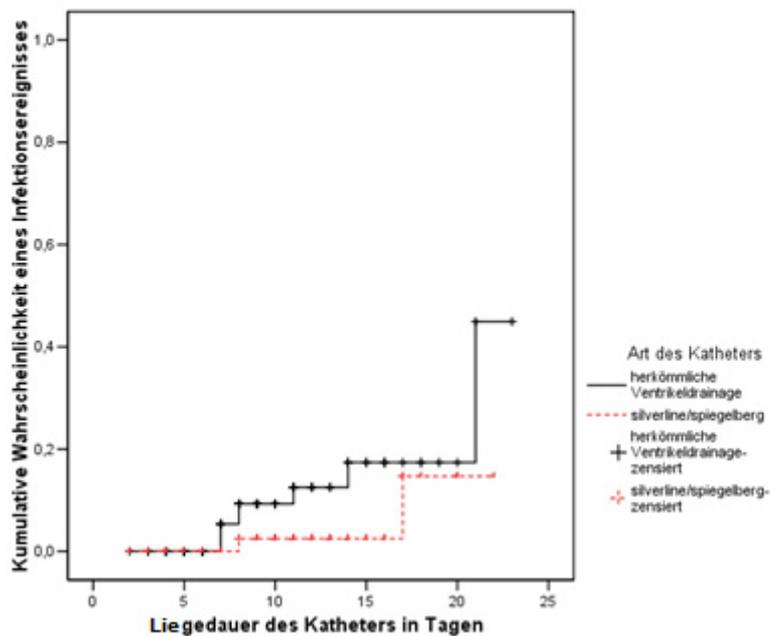


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve mit Darstellung der kumulativen Wahrscheinlichkeit einer positiven Liquorkultur und/oder Katheterkolonisierung. Es gibt eine Tendenz zugunsten der silberhaltigen EVD Katheter (Gesamter Zeitraum $p=0,12$, Log-Rank-Test; Tag 1-14 $p=0,06$; Tag 1-7 $p=0,18$; Tag 7-14 $p=0,06$; ab Tag 14 $p=0,79$).

4. Diskussion

4.1 Historische Entwicklung externer Ventrikeldrainagen

Das Gehirn ist in einer starren knöchernen Hülle gelagert. Diese erlaubt es nicht, dass sich die darin befindlichen Strukturen beliebig ausdehnen können.

Durch die Lagerung des Gehirns im Liquor ist es vor äußeren Einflüssen weitestgehend geschützt. Die Volumina, der im Schädel befindlichen Kompartimente - Blut, Liquor und Hirngewebe – müssen in ihrer Summe konstant sein. Das heißt, Volumenzunahmen eines der Kompartimente, müssen durch Volumenminderung eines anderen kompensiert werden (Monroe-Kellie-Doktrin).⁴⁹

Erste wissenschaftliche Beschreibungen des Hydrocephalus erfolgten bereits durch Hippocrates (466-377 v. Chr.). Claudius Galen von Pergamon (130-200 n.Chr.) bot erstmals eine genauere Beschreibung des Ventrikelsystems, dass sich ihm durch die Sektion von Tieren erschloss.⁸⁰ Die ersten Funde welche auf therapeutische Techniken des Hydrocephalus hinweisen, stammen aus der Jungsteinzeit um 10.000 v.Chr. und wurden in der Gegend des heutigen Marokko gefunden. Diese zeigen eindeutige Callusbildung im Randbereich der Schädeltrepanationen, also deutliche Hinweise dafür, dass die Menschen die dieser Prozedur unterzogen wurden, für eine nicht unerhebliche Zeit weiterlebten.¹⁷ Erste Beschreibungen der chirurgischen Therapie des Hydrocephalus erfolgten durch arabische Ärzten im Mittelalter, zum Beispiel von Abulkassim Al Zahrawi (936 – 1013 n.Chr.) im 10. Jahrhundert vor Christus.⁴

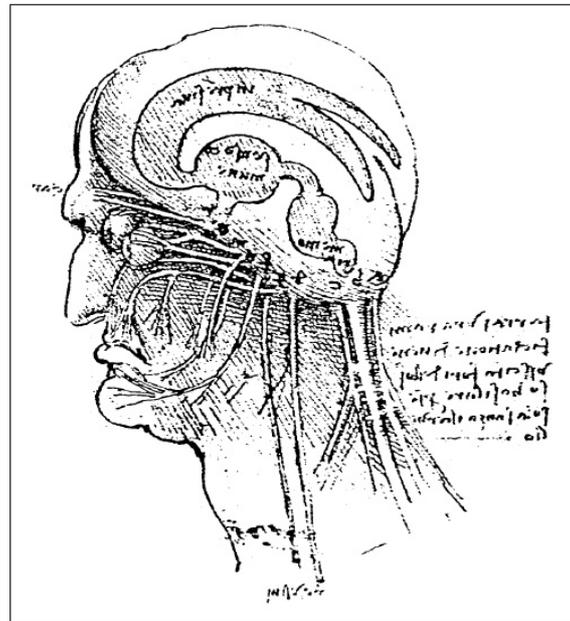
Er beschäftigte sich bereits zu dieser Zeit mit diversen neurochirurgischen Krankheitsbildern, darunter traumatische Schädelverletzungen, Rückenmarksverletzungen, Hirntumoren sowie dem Hydrocephalus.

Abbildung 14 zeigt eine Schriftrolle, welche von der chirurgischen Therapie des Neugeborenen Hydrocephalus handelt.²³ Die erste bekannte Abbildung des menschlichen Ventrikelsystems erfolgte 1510 durch Leonardo da Vinci (Abbildung 15).²⁶

" وكثيرا ماتعرض الرطوبة للصبيان عند الولادة اذا ضغطت القابلة رأس الصبي بغير رفق
لو يكون من علة خلفية لاتعرف والرأس يعظم كل يوم حتى لم يطق الصبي أن يقبل
عظم رأسه..... والصل في ذلك، فلينبغي أن يشق في وسط الرأس ثلاث شقوق، وبعد الشق
تخرج الرطوبة كلها، ثم نشد الشق بالخرائف والرغائد.....".

Abbildung 14: Arabische Schriftrolle mit klinischer Beschreibung des Hydrocephalus und Empfehlungen zur chirurgischen Therapie von Abulkassim Al Zahrawi,²³ Abbildung eines Manuskriptes aus der Bibliothek von Patna, Indien.

Abbildung 15: Anatomische Studie des menschlichen Gehirns von Leonardo da Vinci (1510). Kopie einer Abbildung aus dem Schlossmuseum in Weimar.



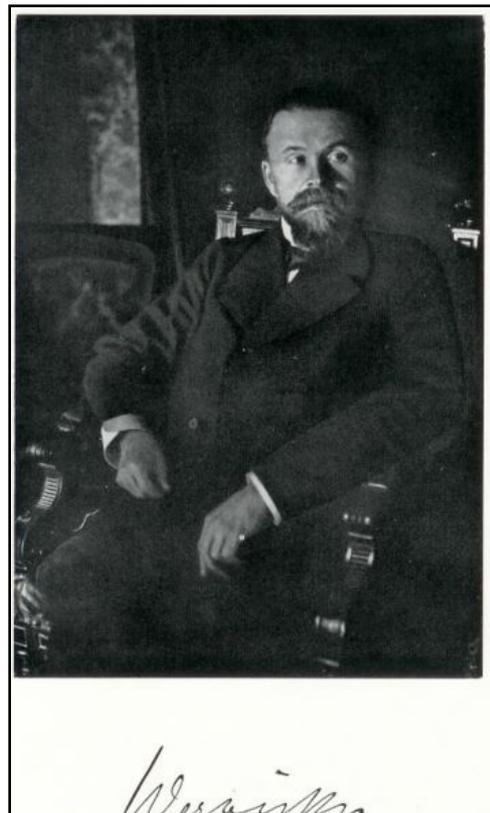
Die erste dokumentierte Ventrikelpunktion wurde am 23. Oktober 1744 von Le Cat vorgenommen.⁴ Nach Durchführung der Ventrikelpunktion verblieb ein Docht im Patienten, so das Le Cat als Erfinder der externen Ventrikeldrainage angesehen werden kann.³¹

Da die effektive Therapie des Hydrocephalus sowohl aseptische Operationsbedingungen, als auch eine fundierte Kenntnis der Pathophysiologie verlangen, gab es die ersten wirklichen Therapieerfolge erst im späten 19. Jahrhundert.

Carl Wernicke (Abbildung 16), ein deutscher Neurologe, führte erstmalig 1881 sterile Ventrikelpunktionen durch, indem er Punktionskanülen für längere Zeit im Kopf der Patienten beließ.⁸⁴ Nachdem seine Methode von einigen Ärzten befürwortet wurde und wiederum andere davor warnten nach Ventrikelpunktionen Drainagen im Kopf zu belassen, kamen die ersten durchschlagenden Erfolge Anfang des 19. Jahrhunderts. Fedor Krause gelang es 1911, eine externe Ventrikeldrainage für 8 Wochen ohne Infektion im Patienten zu belassen. Zur Anlage der Drainagen benutzte er die Fossa Posterior, eine Technik die 1937 von Sjöquist und Poppen adaptiert wurde.⁷¹ 1941 führten Ingram und Pampus erste geschlossene Systeme ein.^{34,54}

Die massenhafte industrielle Einführung externer Ventrikeldrainagen folgte in den 1970´er Jahren. Sie wurde zu einer häufig angewandten Therapieoption in der neurochirurgischen Intensivmedizin. Vorteile waren beispielsweise neben einer kontinuierlichen Liquorableitung, auch die intrakranielle Druckmessung sowie die intrathekale Gabe von Antibiotika oder Chemotherapeutika.⁶⁹

Abbildung 16: Carl Wernicke (* 15. Mai 1848 in Tarnowitz Oberschlesien; † 15. Juni 1905 in Dörrberg im Geratal, heute ein Ortsteil von Gräfenroda) war ein deutscher Neurologe und Psychiater. Er wirkte als Professor in Breslau und Halle



4.2 Pathogenese, Pathophysiologie und Diagnostik der bakteriellen Meningitis

Trotz der Entwicklung hochwirksamer Antibiotika hat die bakterielle Meningitis immer noch eine sehr schlechte Prognose. In Abhängigkeit vom Erreger liegt die Letalität noch zwischen 5% und 40%.²⁴ Studien zeigten, dass die Komplikationsraten mit circa 50% sehr hoch sind.⁵⁷ Hauptkomplikationen waren dabei zerebrovaskuläre Veränderungen, Hirnödeme und anhaltender Hydrocephalus. Die Folgen dieser Komplikationen sind zerebrale Perfusionsstörungen sowie intrakranielle Druckerhöhungen, die Einklemmungen oder zerebrale Infarkte verursachen können.

Bei der bakteriellen Meningitis handelt es sich um eine Entzündung der weichen Hirnhäute. Die Arachnoidea und Pia mater bilden die Abgrenzung des mit Liquor cerebrospinalis gefüllten Subarachnoidalraums. Um eine Meningitis auszulösen, müssen Bakterien in diesen Raum gelangen. Es kommen dabei zwei Übertragungswege in Betracht. Zum einen Defekte in der Dura mater und dem Schädelknochen, wie z.B. nach neurochirurgischen Eingriffen, zum anderen durch Übertritte aus der Blutbahn über die Blut-Hirn/Liquor-Schranke.

Die Pathophysiologie der bakteriellen Meningitis wird vor allem durch die bakteriellen Zellwandbestandteile bestimmt.²⁴ Lipopolysaccharide, Peptidoglykane, Lipoteichonsäure und deren Interaktionen mit zentralen Induktoren der wirtseigenen Immunantwort. Daraufhin freigesetzte Entzündungsmediatoren, z.B. Chemokine und Zytokine, führen letztendlich über Oxidantien, durch verschiedene Pathomechanismen zu einer Zellschädigung des Wirtes.

Neben den oben genannten Mechanismen konnte unter in-vivo Bedingungen zudem eine Beteiligung von Bakterientoxinen nachgewiesen werden.²⁴ Als Folge dieser Reaktionen, kommt es zu einem Circulus vitiosus pathophysiologischer Veränderungen. Am Beispiel einer Pneumokokkenmeningitis sei dies verdeutlicht. Das zerebrale Gefäßendothel gilt als Hauptangriffspunkt bei der Entzündungsreaktion. Mechanismen der Oxidantien induzierten Hirnschädigung tragen entscheidend zur Endothelschädigung bei. Durch den Verlust der endothelialen Integrität kann es zu einer gestörten zerebrovaskulären Autoregulation und Störungen in der Blut-Hirn-Schranke kommen. In Folge der Extravasation von Plasmabestandteilen kann somit ein vasogenes Hirnödem entstehen, das zu einer intrakraniellen Druckerhöhung führt. Weitere Ursachen für eine intrakranielle Druckerhöhung können zerebrale Ischämien bzw. Hypoxien oder auch ein durch wirtseigene oder bakterielle Zytotoxine getriggertes

zytotoxisches Hirnödem sein. Letztlich kann eine, durch entzündlich veränderte Pacchionische Granulationen, gestörte Liquorresorption zu einer verminderten Liquorresorption und somit zu einem interstitiellen Hirnödem führen. Abgesehen von verschiedenen Formen des Hirnödems kann auch eine durch die Entzündung ausgelöste Hyperämie mit einer gestörten Autoregulation zu einer Druckerhöhung beitragen. Als Folge intrakranieller Druckerhöhungen ist eine zerebrale Einklemmungssymptomatik möglich.²⁴ Die Theorie der Pathophysiologie wird durch Autopsiestudien von Patienten mit bakterieller Meningitis untermauert. Neben plurulenten Exsudaten im Subarachnoidalraum, finden sich vielfältige zerebrovaskuläre und intraparenchymatöse Veränderungen.^{20,51}

Das klinische Bild der akuten bakteriellen Meningitis erklärt sich aus der Pathogenese und Pathophysiologie. Klinische Leitsymptome sind hierbei Kopfschmerzen, Meningismus und hohes Fieber. Ferner können initial Übelkeit, Erbrechen, Lichtscheu, ein Verwirrtheitssyndrom, eine Vigilanzstörung und epileptische Anfälle auftreten.⁵²

Diagnostisch kann eine bakterielle Meningitis nur durch eine morphologische und chemische Analyse des Liquors gesichert werden. Besondere Bedeutung haben hierbei als Infektionsparameter im Liquor Zellzahl, Glukose und Proteine.

Bei Gesunden gilt eine Zellzahl im Liquor zwischen 0-4/mm³ als normal. Bei einer bakteriellen Meningitis finden sich oft mehr als 1000 Leukozyten/mm³. Eine erniedrigte Glukosekonzentration von unter 55mg/dl weist ebenfalls auf eine bakterielle Meningitis hin. Die Proteinkonzentration des Liquors ist, wie auch bei anderen zerebralen Infektionen oder neurochirurgischen Eingriffen, oft erhöht und nicht sehr spezifisch. Während jeder Parameter einzeln für sich genommen eine verschieden starke Aussagekraft besitzt, hat die Kombination dieser Parameter, zusammen mit dem klinischen Erscheinungsbild, eine relativ große Aussagekraft, auch wenn noch kein Keimnachweis vorliegt.²⁴

An dieser Stelle möchte ich auf die besondere Bedeutung der Zellzahl im Liquor für die Frühdiagnostik einer katheterassoziierten bakteriellen Meningitis hinweisen. In einer Studie aus dem Jahr 2003 von Pfisterer et al.,⁵⁸ untersuchte man 130 Patienten auf Prediktoren die das Auftreten einer Liquorinfektion wahrscheinlich machen. Neben Glukose und Proteinen im Liquor, die einzeln genommen wenig Vorhersagekraft haben, stellte sich die Zellzahl im Liquor als signifikanter Risikofaktor heraus.⁵⁸ Außer Zellzahl, Glukose und Proteingehalt im Liquor stellt der direkte Keimnachweis ein weiteres entscheidendes diagnostisches Kriterium dar. Die Anfertigung eines Gram-

Präparates sollte immer durchgeführt werden. In 90% der Fälle ist eine Identifizierung des Mikroorganismus so möglich. Liquorkulturen können in 70% - 85% der Fälle den Keim nachweisen.²⁴

4.3 Definition der Liquorinfektion

Der Hauptteil an Studien die Ursachen von Liquorinfektionen untersuchten definierten diese als Ventrikulitis oder Meningitis, andere als katheterassoziierte Infektion. Ungeachtet der unterschiedlichen Namensgebung wird die Liquorinfektion in überwiegender Anzahl als positive Liquorkultur definiert.^{33,36,41,46,59,85,89} Dies geschieht hauptsächlich in Anlehnung an die von Mayhall et al. 1984 veröffentlichte Studie über Ventrikulostomie assoziierte Infektionen.⁴⁶ Es wird definiert als positive Liquorkultur entweder direkt aus der EVD abgenommen oder durch eine Lumbalpunktion. Neben der direkten Untersuchung des Liquor cerebrospinalis durch Probeentnahmen aus dem jeweiligen Drainagesystem, bezog man in mehreren Veröffentlichungen auch Abstrichkulturen, angefertigt aus den verwendeten Katheterspitzen, mit ein.^{38,41,72,76} In Abwesenheit positiver Liquorkulturen oder Kulturen von den Katheterspitzen, akzeptieren verschiedene Autoren auch erhöhte Zellzahlen als Nachweis einer Liquorinfektion.^{33,44,58,59} Klinische Symptome spielen in der Bewertung der Inzidenz von Liquorinfektionen keine Rolle.

4.4 Datenlage zur Inzidenz ventrikulostomie assoziierter Katheterinfektionen

Die weite Verbreitung von EVD's zur Akutbehandlung von Liquorabflußstörungen und der therapeutischen Kontrolle erhöhter Hirndrücke, bringt ebenso Komplikationen mit sich. Infektionen spielen dabei eine besondere Rolle.

In der Intensivmedizin stellen nosokomial erworbene Meningitiden ein zunehmend großes Risiko dar. Die Entwicklung nosokomialer Infektionen ist dabei von zwei pathophysiologischen Hauptfaktoren abhängig. Zum einen die geschwächte Abwehrlage des Wirtes, zum anderen die Kolonisierung von pathogenen oder fakultativ pathogenen Keimen. Die geschwächte Abwehrlage aufgrund unterschiedlichster Grunderkrankungen ist hierbei allen Patienten auf Intensivstationen gemeinsam.

Obwohl Infektionen des Respirationstraktes die größte Gefahr darstellen, möchten wir im Zusammenhang mit dieser Arbeit die Bedeutung nosokomialer Meningitiden verdeutlichen.

In der EPIC Studie⁸² machten Infektionen des Respirationstraktes insgesamt 65% aller nosokomialen Infektionen aus, gefolgt von katheterassoziierten Infektionen im Bereich des Harntraktes mit 8-35%.^{81,82} Nach einer amerikanischen Studie aus dem Jahr 1993, stellen Infektionen, die im Zusammenhang mit neurochirurgischen Eingriffen entstanden, eine nicht unerhebliche Gefahr dar.²² Zudem waren 40% aller Meningitiden nosokomial erworben.²² Für die europäischen Länder existieren wenig zuverlässige Daten zur Prävalenz der nosokomialen Meningitis. In einer retrospektiven Studie analysierten Laborde und Mitarbeiter⁴⁰ über 18 Monate 1017 Patienten aus neurochirurgischen Intensivstationen, wobei sich bei 7% aller Patienten Infektionen des ZNS ereigneten. In den meisten Fällen standen sie im Zusammenhang mit externen Ventrikeldrainagen.⁴⁰ In einer weiteren Studie aus Freiburg wurden hingegen nur bei 1,1% von 545 Patienten eine Meningitis beobachtet.¹⁸ Zu den Hauptursachen der nosokomial erworbenen Meningitis, gab es im November 2007 aus 10 slowakischen Universitätskliniken folgende Ergebnisse. Von 372 Fällen bakterieller Meningitis waren 171 (46%) postoperativ nosokomial erworben.⁷⁵

Das wohl Aussagekräftigste Paper zur Inzidenz von Liquorinfektionen bei der Anlage von EVD Kathetern, aus dem Jahr 2002 von Lozier et al., untersucht in einem Literaturreview aus den Jahren 1941-2001 die Häufigkeit Ventrikulostomie assoziierter Infektionen.⁴⁴ Die Inzidenz der Infektionen reichte von 0% - 22%, lag jedoch in den meisten Fällen nahe 10%. Von den 23 größten Studien zur Infektionsrate externer Ventrikeldrainagen, mit insgesamt 5733 EVD-Anlagen an 5261 Patienten, war die durchschnittliche Infektionsrate 8,8 % pro Patient oder 8,08 % pro EVD. Die Tabelle in Abb. 18 zeigt dabei deutlich die Bandbreite der Inzidenz. Die in diesem Literaturreview aufgeführten bzw. untersuchten Studien tauchen in diversen Arbeiten zu Infektionshäufigkeiten wieder auf.

Dennoch möchte ich noch einige neuere Studien zur Untersuchung der Infektionshäufigkeit vorstellen. In der Studie von Pfisterer et al.,⁵⁸ die dazu diente wichtige Parameter zur Erkennung von katheterassoziierten Liquorinfektionen heraus zu kristallisieren, wurde nach einer Literaturrecherche von 11 Studien zu Ventrikulostomien und intrakraniellen Druckmessungen, eine Spannweite der Liquorinfektionen zwischen 3,5% und 21,9% beschrieben.⁵⁸ Die untersuchten Studien

tauchen allerdings zu 100% in dem bereits 2002 durchgeführten Literaturreview von Lozier et al.,⁴⁴ sowie in Zabramskis Arbeit⁸⁹ auf, sind also in Abbildung 17 und 18 enthalten.

In der Arbeit von Zabramski et al.⁸⁹ zur Untersuchung neuer antibiotika-beschichteter Drainagen wurde im Literaturreview eine Infektionshäufigkeit von 0 – 27% (Durchschnittlich 8,9%) beschrieben (Abbildung 17). Man beschränkte sich nur auf Studien, die Liquorinfektionen als positive Liquorkultur definierten. In der Abbildung 17 fällt auf, dass fast alle Studien in Loziers et al.⁴⁴ Metanalyse zur Infektionshäufigkeit enthalten sind.

Bei einem Vergleich der Infektionshäufigkeit von Ventrikeldrainagen bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen wurden 109 Patienten retrospektiv analysiert. Es fanden sich bei 8,1% aller Patienten mit einer und bei 33,3% der Patienten mit zwei EVD's Liquorinfektionen.⁸⁸

In der im Februar 2008 erschienenen Studie von Hoefnagel et al.³², die Risikofaktoren in Bezug zur Infektionshäufigkeit externer Ventrikeldrainagen untersucht, wurden retrospektiv 228 Patienten untersucht. Die Infektionshäufigkeit lag hier bei 23,2%. Eine Infektion wurde in Anlehnung an die Arbeit von Mayhall et al.⁴⁶ als positive Liquorkultur definiert.

Die 2006 erschienene Studie von Ortiz et al.⁵³, zur Untersuchung der Häufigkeit nosokomialer Infektionen auf neurologischen Intensivstationen, beschrieb eine Infektionsrate Ventrikulostomie assoziierter Infektionen von ungefähr 8%.

Schade et al.⁶⁵ fanden in ihrer Untersuchung zu bakteriellen Meningitiden, verursacht durch die Benutzung ventrikulärer oder lumbaler Drainagen, eine Infektionshäufigkeit von 14,3% bei den EVD's.

In der Arbeit von Wong et al.,⁸⁶ die eigentlich den Einfluß regulärer Katheterwechsel auf die Infektionsinzidenz untersuchte, lag die Infektionshäufigkeit bei 3,8%.

Die Infektionsraten der aufgeführten Studien sind in Tabelle 13 abgebildet. Der Median der Infektionsrate aller Patienten die eine EVD erhielten beträgt 9%. In dem von Lozier et al.⁴⁴ durchgeführten Literaturreview sowie die in Zabramskis Arbeit⁸⁹ aufgeführten Studien zur Untersuchung der Infektionshäufigkeit, umfassen einen Großteil der Patienten. In der Auswahl der Studien überschneiden Sie sich an einigen Punkten im Literaturreview. Mit ungefähr 7000 untersuchten Patienten aus verschiedenen Arbeiten, machen sie einen Anteil von ca. 90% aus. Deren durchschnittlicher Wert von 8,9% deckt sich mit dem Median aller Studien von 9% (Tabelle 13).

In weiteren großen Studien wurde das Spektrum gefundener Keime dargestellt. Gram-positive Kokken der normalen Hautflora stellten dabei den Hauptteil der gefundenen Stämme dar.⁴⁴

Was besonders in der Zusammenfassung der von Lozier et al. verfassten Studie deutlich wird, ist nicht nur die große Bandbreite der Inzidenzen Ventrikulostomie assoziierter Infektionen, sondern auch die große Bandbreite der Diagnosekriterien für eine Infektion. Die großen Spannbreiten verdeutlichen die unklare Datenlage zur Inzidenz nosokomial erworbener Meningitiden.

TABLE 6
*Literature review of the risk of CSF infection
in patients with an EVD**

Authors & Year	No. of Patients in Study	Infection Rate (%)†
Wyler & Kelly, 1972	70	15.7
Smith & Alksne, 1976	64	4.5
Friedman & Vries, 1980	66	0
Narayan, et al., 1982	188	10.1
Mayhall, et al., 1984‡	172	11.0
Kanter, et al., 1985	65	13.8
Aucoin, et al., 1986	41	21.9
Stenager, et al., 1986‡	87	17.2
Öhrström, et al., 1989	256	10.5
Winfield, et al., 1993	184	17.1
Paramore & Turner, 1994	161	5.6
Khanna, et al., 1995	100	4.0
Holloway, et al., 1996	584	10.4
Alleyne, et al., 2000	308	4.0

* In each study, CSF infection was indicated by a positive CSF culture.

† Mean infection rate 9%.

‡ Indicates prospective study.

Abbildung 17: Übersicht der bei Zabramski et al.⁸⁹ verwendeten Studien zur Beschreibung der Infektionsinzidenz bei Patienten mit einer EVD. Die Infektionshäufigkeit liegt hier bei 0-27%, durchschnittlich bei 8,9%.

TABLE 1. Previous series reporting the incidence of cerebrospinal fluid infection in patients with ventriculostomies^a

Series (ref. no.)	Patients	EVD	Positive culture	Rate/patient (%)	Rate/EVD (%)
Sundbarg et al., 1972 (33)	938	997	97	10.34	9.73
Wyler and Kelly, 1972 (38)	70	102	11	15.71	10.78
Smith and Alksne, 1976 (31)	56	65	3	5.36	4.62
Narayan et al., 1982 (22)	207	207	19	9.18	9.18
Mayhall et al., 1984 (21)	172	213	19	11.05	8.92
Winfield et al., 1993 (37)	177	184	9	5.08	4.89
Aucoin et al., 1986 (2)	41	41	9	21.95	21.95
Stenager et al., 1986 (32)	85	87	15	17.65	17.24
Sundbarg et al., 1988 (34)	540	540	54	10.00	10.00
Clark et al., 1989 (6)	17	17	2	11.76	11.76
Ohrstrom et al., 1989 (24)	256	256	27	10.55	10.55
Bogdahn et al., 1992 (5)	94	94	2	2.13	2.13
Luerssen et al., 1993 (19)	211	211	25	11.85	11.85
Schultz et al., 1993 (30)	78	94	16	20.51	17.02
Paramore and Turner, 1994 (25)	161	253	9	5.59	3.56
Kim et al., 1995 (18)	61	70	7	11.48	10.00
Holloway et al., 1996 (12)	584	712	61	10.45	8.57
Guyot et al., 1998 (10)	274	274	20	7.30	7.30
Khan et al., 1998 (14)	104	104	7	6.73	6.73
Poon et al., 1998 (27)	228	266	15	6.58	5.64
Rossi et al., 1998 (29)	442	442	13	2.94	2.94
Alleyne et al., 2000 (1)	308	308	12	3.90	3.90
Lyke et al., 2001 (20)	157	196	11	5.61	7.01
Composite data	5261	5733	463	8.80	8.08

^a The data from all 23 studies were combined to generate the composite data set from which the composite infection rates were calculated. EVD, external ventricular drain.

Abbildung 18: Die Tabelle in dieser Abbildung zeigt die große Bandbreite von Infektionshäufigkeiten, gibt allerdings einen guten Überblick zur Inzidenz ventrikulostomie assoziierter Infektionen. Sie ist aufgeteilt nach Infektionsrate pro EVD und Patient. In dieser Tabelle sind nur die größten Studien angeführt. Insgesamt reichte Bandbreite pro EVD von 0-22%. Aus Lozier et al.⁴⁴

Studienname und Jahr	Patienten	Infektionsrate/Patient
Wong et al. 2002	52	3,8%
Lozier et al 2002	5261	8,8%
Zabramski 2003	2364	8,9%
Schade et al. 2005	97	14,4%
Yilmazlar S et al. 2005	109	8,1%
Ortiz et al. 2006	keine genaue Angabe	8,0%
Hoefnagel et al. 2008	228	23,2%
Median Infektionsrate		9%

Tabelle 13: Darstellung der durchschnittlichen Infektionshäufigkeiten verschiedener Studien. Der Median der Infektionsrate aller Studien beträgt 9%. Dies deckt sich gut mit den von Lozier et al. und Zabramski ermittelten Werten,^{44,89} die mit circa 90% einen Großteil der aufgeführten Patientenzahlen ausmachen.

4.5 Alternativen zur Senkung der Infektionshäufigkeit ventrikulostomie assoziierter Katheterinfektionen

Verschiedene Ansätze existieren, um die Infektionsrate ventrikulostomie assoziierter Infektionen zu senken, diese werden im folgenden Abschnitt angeführt.

4.5.1 Senkung der Infektionshäufigkeit durch eine prophylaktische Antibiose

Ein Ansatz, die Risiken einer Liquorinfektion durch den Einsatz von EVD Kathetern zu senken, war der großzügige Einsatz einer prophylaktischen Antibiose. Dieser bestand darin, vor Platzierung des Katheters mit der Antibiose zu beginnen und bis zur Katheterentfernung damit fortzufahren. Bedenken über Resistenzbildungen und das Fehlen einer Evidenz, warfen die Frage über den Nutzen einer prophylaktischen Antibiose auf. Alleyne et al.¹ untersuchten 2000 in einer retrospektiven Studie den Nutzen dieser Methode. Sie untersuchten dabei 308 Patienten die entweder eine prophylaktische oder eine perioperative Antibiose erhielten. Die prophylaktische Antibiose umfasste eine alle acht Stunden applizierte Gabe von 1,5mg eines Cephalosporin der zweiten Generation (Cefuroxim). Im Gegensatz zur perioperativen Applikation von drei oder weniger Dosen des Antibiotikums. Im Ergebnis gab es keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen, die Infektionsraten waren mit 3,8% bei den Patienten mit einer prophylaktischen Antibiose, im Gegensatz zu 4% bei einer

perioperativen Antibiose nahezu identisch (Abbildung 19). Ein weiterer Versuch, aus einer älteren Studie von Blomstedt 1985,¹¹ die Infektionsrate durch die prophylaktische Gabe von Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) zu verbessern, brachte ebenfalls keinen Benefit. Auch Aucoin et al.⁶ und Rebeck et al.⁶³ kamen 1986 und 2000 in Studien zur Untersuchung verschiedener Risikofaktoren bezüglich Liquorinfektionen zu dem Schluss, dass die Anwendung einer prophylaktischen Antibiose keinen signifikanten Unterschied auf das Outcome der Patienten hat. Allerdings gibt es auch Studien die reduzierte Infektionsraten bei einer prophylaktischen Antibiose beschreiben. Zum Beispiel haben Poon et al.⁵⁹ berichtet, dass eine prolongierte prophylaktische Antibiose die Infektionsrate signifikant senken kann. Ebenso haben Wyler und Kelly⁸⁷ eine 9-prozentige Infektionsrate für Patienten mit Antibiotika-Prophylaxe, im Gegensatz zu 27% bei Patienten die keine Prophylaxe erhalten haben veröffentlicht. Was jedoch selbst die Autoren in Poon's Arbeit erwähnten, war eine Selektion opportunistischer pathogener Keime wie *Candida spec.* und MRSA.⁵⁹ Die Gefahr einer Selektion resistenter Keime, sowie die Mehrkosten von, 40\$/Pat. vs. 359\$ einer prophylaktischen Antibiose,¹ lassen den Nutzen kaum sinnvoll erscheinen.

TABLE 2. Culture-documented Cerebrospinal Fluid Infections

Type of Infection	Group A (n = 209) (Prophylactic Antibiotics)	Group B (n = 99) (Periprocedural Antibiotics)
<i>Staphylococcus</i> , coagulase-negative	2	2
<i>Acinetobacter</i> <i>calcoaceticus</i>	1	0
<i>Bacillus cereus</i>	1	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1
Total	8 (3.8%)	4 (4.0%)

Abbildung 19: Ergebnis der von Alleyne et al.¹ veröffentlichten Studie, die keinen Nutzen einer prophylaktischen Antibiose bei Patienten mit einer EVD nachweisen konnte.

4.5.2 Hydrogel beschichtete Ventrikelkatheter

Kaufman et al.³⁶ untersuchte 2004 in einer klinisch prospektiven randomisierten Studie mit 158 Patienten, die Anwendung von modifizierten Kathetern mit einer hydrophil beschichteten Oberfläche, sogenannte Hydrogel Katheter (Bioglide®, Medtronic).

Die Idee, dass hydrophile Katheteroberflächen die Besiedlung mit Bakterien aufhalten bzw. das Risiko von Liquorinfektionen vermindern, konnte man in dieser Studie nicht beweisen. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen hydrophil beschichteten und unbeschichteten Drainagen hinsichtlich der Infektionshäufigkeit (Abbildung 20).

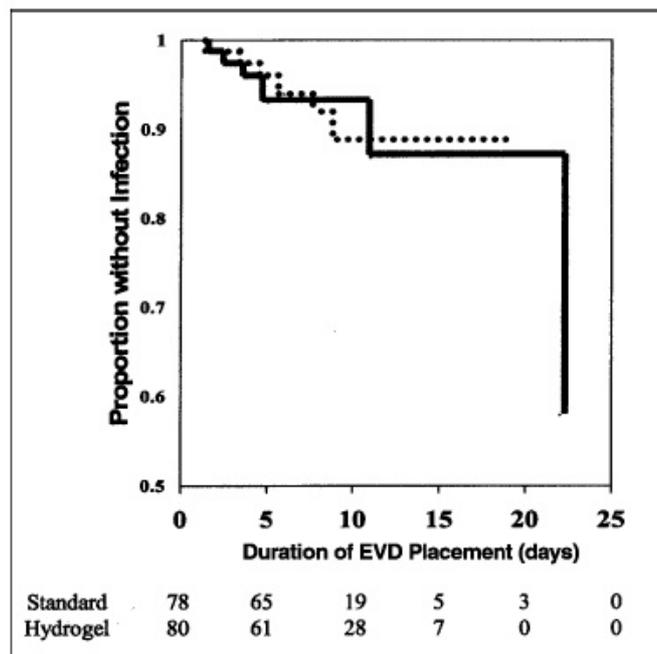


Figure: Graph demonstrating Kaplan-Meier cumulative curves for proportion of patients free of external ventricular drain (EVD) related CSF infection. A number of patients with standard or hydrogel coated catheters that were at risk of infection at 5 day intervals are shown below the figure. There was no statistical difference between the two catheter types in duration of placement in days to onset of infection. Solid line represents standard catheters; the dotted line represents hydrogel-coated catheters.

Abbildung 20: Darstellung der Kaplan Meier Kurve aus Kaufman et al.³⁶ Untersuchung zur Infektionshäufigkeit hydrophil beschichteter „Hydrogel Katheter“ im Vergleich zu unbeschichteten Kathetern, Log Rank Test=0,55.

4.5.3 Antibiotika-imprägnierte Katheter

Eine weitere Möglichkeit besteht in dem Einsatz antibiotika-beschichteter Ventrikeldrainagen selbst. Deren Effektivität wurde 2003 von Zabramski et al.⁸⁹ untersucht. Hierzu führte man eine klinisch prospektive randomisierte Studie mit 288 Patienten durch. Die Studiengruppe erhielt mit Rifampicin und Minocyclin imprägnierte Ventrikelkatheter. Im Ergebnis kam es zu einer relativen Reduktion positiver Liquorkulturen um den Faktor Sieben in der Studiengruppe mit imprägnierten Drainagen (1,3% verglichen mit 9,4%, $p=0,002$). Die Kolonisierung der Katheterspitze mit Keimen war halb so groß wie in der Kontrollgruppe (17,9% verglichen mit 36,7%, $p<0,0012$). Die Abbildungen 21 und 22 zeigen zum einen die an den Katheterspitzen isolierten Keime, sowie eine Darstellung des relativen Infektionsrisikos (positive Liquorkultur) in Form einer Kaplan-Meier Kurve. Die Ergebnisse beider Darstellungen sind signifikant (Kolonisierung der Katheterspitze Chi-Quadrat $p=0,0012$ Abbildung 21; Log Rank Test positiver Liquorkulturen in einer Kaplan Meier Kurve $p=0,00095$ Abbildung 22). Als Kritikpunkt muss allerdings gesagt werden, dass die Darstellung der Kaplan Meier Kurve etwas zweifelhaft ist. Denn das Infektionsrisiko „cumulative proportion with event“ bezieht sich, auch nach dem Ausscheiden der Patienten aus der Betrachtung (die „zensierten Patienten“), immer auf den Anfangswert also die Gesamtzahl der untersuchten Patientenpopulationen. Es wurde unabhängig von der Anzahl der ausgeschiedenen Patienten immer anhand der Patientenpopulation am Tag 0 berechnet. Korrekt wäre in der Kaplan Meier Kurve aber eine Berechnung der Infektionsinzidenz anhand der verbliebenen Patienten. Tritt beispielsweise am 15. Tag der EVD Liegedauer bei 10 verbliebenen Patienten eine zusätzliche positive Liquorkultur auf, würde sich zur vorhandenen Infektionsinzidenz vom Vortag ein Anstieg von 10% dazu addieren. In Zabramskis Arbeit wurde aber eben dieser zusätzliche Anstieg der Infektionsinzidenz, nicht wie im Beispiel beschrieben, immer anhand des gesamten Patientenkollektivs vom Tag 0 berechnet. Bei korrekter Berechnung der Kaplan Meier Kurve würden mit zunehmender Liegedauer deutlich höhere Inzidenzen positiver Liquorkulturen zum Ende des Beobachtungszeitraumes auftreten.

Um die Möglichkeit von Resistenzbildungen bei der Anwendung antimikrobiell imprägnierter Katheter auszuschließen, wurde seitens des Autors der Studie jedoch eine weitere Kontrolle der Katheter hinsichtlich möglicher Resistenzbildungen bei deren Anwendung empfohlen. Laut den Autoren der Studie gibt es keine Hinweise auf Selektion resistenter Keime,⁸⁹ ähnliche Studien existieren bereits für die Anwendung

antimikrobiell-impregnierter zentralvenöser Venenkatheter.^{14,45,60} Diese waren ebenfalls mit Minocyclin und Rifampicin imprägniert und erzielten statistisch signifikante Ergebnisse bei klinischer Sicherheit. Die bei dem antimikrobiell-impregnierten Katheter verwendeten Breitspektrum-Antibiotika (Rifampicin und Minocyclin) haben außerdem einen synergistischen Wirkungseffekt,^{61,62} da beide in ihrer Wirkungsweise an anderen Mechanismen ansetzen. Das soll die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzbildung zusätzlich senken. Es besteht dennoch eine Reihe von Vorbehalten gegen diese Technologie. Das antibakterielle Spektrum von Antibiotika ist gegen multiresistente Keime unzuverlässig.²⁸ Ein weiterer Nachteil ist, dass für die Eradikation von Keimen welche an der Oberfläche sitzen, deutlich höhere Wirkstoffkonzentrationen erforderlich sind, als entsprechend der MHK Bestimmung zur Eradikation rasch proliferierender Keime in flüssigen Nährlösungen nötig sind.²⁸ Goudie et al.²⁷ beschrieben ebenfalls die Gefahr der Entwicklung sogenannter „small colony variants“. Dies sind Keime die an Plastikoberflächen adhärieren und durch ein stark verlangsamtes Proliferationspotential vollkommen resistent gegen Antibiotika sind. Die Wirkstoffe werden desweiteren aus dem Kathetermaterial eluiert.²⁸ Letztendlich besteht die Gefahr darin, dass durch die weiträumige Verbreitung dieser Technologie die Gefahr von Resistenzbildungen steigt. So kam es schon bei dem Einsatz von Bactiseal Kathetern für VP-Shunts zu Resistenzbildungen.^{8,16} Auch in vitro Testungen an antimikrobiell beschichteten ZVK's, führte zur Bildung resistenter grampositiver Kokken.⁵⁰ Ein antimikrobiell wirksames Antibiotikum zur Prophylaxe zu verwenden, das evtl. als Therapeutikum in Frage kommt ist allgemein umstritten. Im Falle einer Resistenzbildung im Rahmen der Prophylaxe, stünde dies für eine Therapie nicht mehr zur Verfügung.

TABLE 4
Organisms present in cultures obtained from
62 ventricular catheters*

Control Catheters	No.†	Treatment Catheters	No.†
coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> spp.	33	coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> spp.	10
uncharacterized Gram-positive cocci	6	uncharacterized Gram-positive cocci	3
<i>Corynebacterium</i> sp.	3	<i>Pseudomonas</i> sp.	3
<i>S. aureus</i>	2	<i>Corynebacterium</i> sp.	2
<i>Bacillus</i> sp.	2	<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Pseudomonas</i> sp.	2	<i>E. aerogenes</i>	1
<i>A. calcoaceticus</i>	1	uncharacterized Gram-positive rods	1
<i>A. baumannii</i>	1	Group D <i>Enterococcus</i> sp.	1
<i>E. agglomerans</i>	1	<i>S. capitis</i>	1
<i>Micrococcus</i> sp.	1	<i>S. caprae</i>	1
uncharacterized Gram-negative rods	1	yeast	1

* Multiple organisms were recovered from catheters in both the control and treatment groups.

† Number of cultures positive for the stated organism.

Abbildung 21: In dieser Tabelle aus Zabramskis Arbeit,⁸⁹ sind die an den verschiedenen Kathetern nachgewiesenen Keime dargestellt.

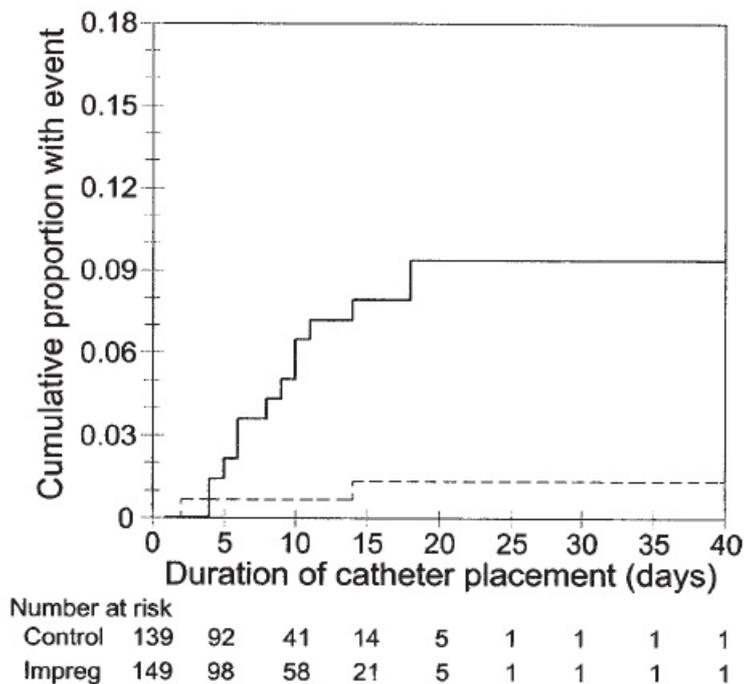


FIG. 1. Graph demonstrating the Kaplan–Meier cumulative failure curves for the primary end point of a positive CSF culture obtained from ventricular drain catheters impregnated with minocycline and rifampin or nonimpregnated control catheters. The number of patients in each group who were at risk for infection at 5-day intervals are shown below the figure. The risk of catheter-related CSF infection was significantly lower in patients with catheters impregnated with minocycline and rifampin compared with that in patients with nonimpregnated control catheters ($p = 0.00095$, log rank test). The *solid line* represents control catheters; the *dotted line* indicates catheters impregnated with antibiotics.

Abbildung 22: Darstellung der Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Infektionsrisikos beider Arten Ventrikelkatheter. Abbildung aus Zabramski et al..⁸⁹

4.5.4 Einfluss der Liegedauer auf das Infektionsrisiko

Nach Durchsicht der Literatur, kommt der überwiegende Anteil von Studien zu dem Schluss, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Liegedauer ventrikulostomie-assoziiierter Katheter und Liquorinfektionen gibt.^{3,6,32,33,44,46,55,63,67} Im Gegensatz zu drei Studien, die diesen Zusammenhang verneinen.^{43,58,85} Im Nebenschluss wird von verschiedenen Studien die prophylaktische Katheterrevision als gefährdend angesehen.^{3,43} In einer der ersten klinisch prospektiven wegweisenden Studien von Mayhall et al. 1984,⁴⁶ wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Liegedauer von mehr als 5 Tagen und Liquorinfektionen gefunden. Aucoin et al.⁶ 1986 definierten die Liegedauer als besonderen Risikofaktor, sie hoben externe Ventrikeldrainagen in diesem Zusammenhang hervor. Bei einer Liegedauer von mehr als fünf Tagen steigt das Risiko stark an. Am 9. Tag liegt es sogar bei annähernd 50%. Schultz et al.⁶⁷, beschrieben ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen Liegedauer und Infektionsrate ab dem 11. Tag. Holloway et al.³³ kamen in ihrer Veröffentlichung zu dem Schluss, dass die Infektionswahrscheinlichkeit bis zum 10. Tag rapide steigt, danach jedoch abfällt und auf einem gleichbleibenden Risiko verbleibt. Ein prophylaktischer Katheterwechsel nach 5 Tagen bringt keinen Benefit (Abbildung 23). Auch Rebeck et al.⁶³ assoziierten eine Liegedauer von mehr als 5 Tagen mit einem signifikanten Ansteigen von Liquorinfektion. Lozier et al.⁴⁴ sah in seiner 2002 durchgeführten Metanalyse die Liegedauer ebenfalls als einen signifikanten Faktor an, der sicher mit einem Anstieg der Infektionshäufigkeiten verknüpft ist. Er schloss die meisten bis dahin erschienen Veröffentlichungen in seine Arbeit ein. 2004 errechneten Park P. et al.⁵⁵ einen niedrigen Anstieg der Infektionsrate bis zum vierten Tag wo ein Plateau erreicht wird, danach gebe es eine gleichbleibende Infektionsrate um die 1-2% pro Tag, die auch bei längerer Liegedauer über den 10 Tag hinaus konstant bleibt. Erst ab der dritten Woche folgt ein starker Anstieg der Inzidenz einer VAI. Durch die zum Ende des Beobachtungszeitraumes abnehmende Anzahl der Katheter die einem Infektionsrisiko ausgesetzt waren, ist der Anstieg der Infektionsrate ab dem 15.Tag, nach Beschreibung der Autoren, nur eingeschränkt Aussagekräftig. Das besondere an der Studie war, dass der Anteil von Patienten mit einer Katheter-Liegedauer von mehr als 10 Tagen (213 von 595 Patienten) relativ groß war. Arabi et al.³ konnten zeigen, dass das Risiko einer VAI stetig bis zum 7. Tag steigt und dann ein Plateau erreicht. Ebenso haben wiederholte Anlagen eine Erhöhung des Infektionsrisikos zur Folge. In einer der neuesten Arbeiten, aus dem Jahr 2008 von

Hoefnagel et al.,³² konnte man ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen Liegedauer und Infektionshäufigkeit nachweisen. Vor allem ab dem 11. Tag sei der Zusammenhang besonders deutlich.

Im Gegensatz zu in diesem Abschnitt bereits beschriebenen Veröffentlichungen, gibt es auch Studien die einen Zusammenhang zwischen der Inzidenz einer VAI und der Liegedauer der Katheter verneinen.

Winfield et al.⁸⁵ 1993 konnten keinen Zusammenhang finden (Abbildung 24). Auch Pfisterer et al.⁵⁸ und Lo CH et al.⁴³ kamen 2003 und 2007 zu dem Ergebnis, dass die Liegedauer einer EVD unabhängig gegenüber dem Infektionsrisiko ist. In der klinisch prospektiven Studie von Pfisterer wurden 130 Patienten mit 186 „Drainagetagen“ auf Risikofaktoren untersucht. Sie beschrieben allerdings, dass eine elektive Revision das Infektionsrisiko erhöhe.

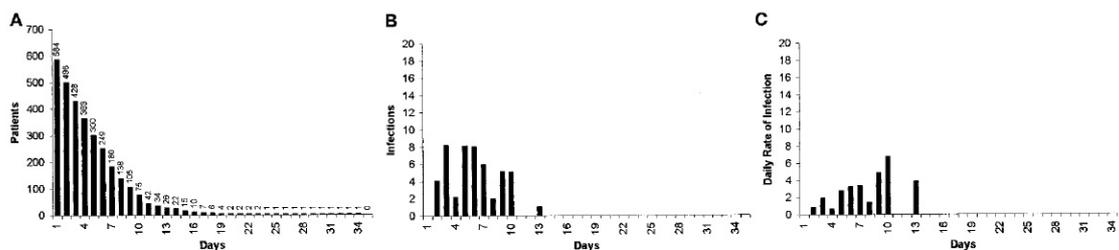


Abbildung 23: Drei Abbildungen aus Holloways et al.³³ Arbeit³³ zeigen VAI in Zusammenhang mit verschiedenen Meßparametern. **A:** Zeigt die Anzahl der Patienten mit unbesiedelten Primärdrainagen pro Tag, dieser Graph repräsentiert also die Patienten, die im Risiko stehen eine Infektion zu bekommen in Abhängigkeit von der Liegedauer. **B:** Anzahl der Infektionen pro Tag Liegedauer. **C:** Tägliche Infektionsrate für alle Katheter. Man sieht den kontinuierlichen Anstieg bis Tag 10, danach gab es nur noch eine Infektion, was zu einer Restpopulation mit gleichbleibendem Risiko führt.

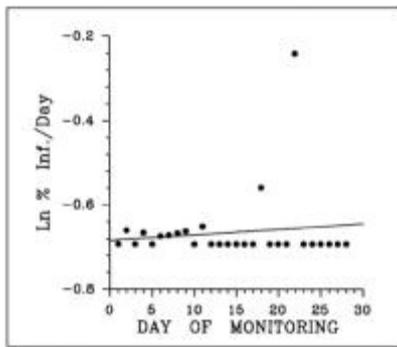


Figure 5. Line of best-fit arising from unweighted linear regression analysis of the daily infection rate (*Inf. /Day*) as a function of monitoring duration. The natural logarithm of the daily infection rate was used to stabilize extreme variability in the rates seen on Days 17 and 22 ($P = 0.539$, 26 df, indicating no correlation between daily percentage of infection and the duration of monitoring).

Abbildung 24: Aus Winfield et al.⁸⁵. In der linearen Regressionsanalyse fand sich keine Korrelation zwischen Liegedauer der Katheter und Infektionsrate. Diese Arbeit stand im Kontrast zu der überwiegenden Anzahl von Arbeiten die einen Zusammenhang zwischen Liegedauer und Infektionsrate befürworten.

In Bezugnahme auf den genauen Zeitraum der Liegedauer der in den Studien verwendeten Katheter, beschreibt die Mehrzahl der Veröffentlichungen in der Zusammenfassung einen signifikanten Anstieg der Inzidenzen Ventrikulostomie assoziierter Infektionen ab 5 Tagen.^{6,44,46,63} Nur wenige Studien befassen sich mit dem darauf folgenden Zeitraum. Zum Teil wird behauptet es gibt ab der zweiten Woche ein Plateau der Infektionsinzidenzen,^{3,55} auf der anderen Seite beschreiben zwei Veröffentlichungen einen signifikanten Anstieg erst innerhalb der zweiten Woche selbst, ab dem 11. Tag.^{32,67} Genaue Aussagen was ab der dritten Woche passiert sind selten zu finden. Parkt et al.,⁵⁵ der eine große Anzahl Patienten mit mehr als zwei Wochen Liegedauer untersuchte, schildert einen starken Anstieg der Infektionsinzidenz ab der dritten Woche. Lozier et al. und Holloway et al. beschreiben dagegen einen grundsätzlichen Abfall der Infektionsinzidenzen ab dem 10. Tag.^{33,44}

4.5.5 Anlage- und Management Protokolle für EVD´s

Dasic et al. ¹⁵ überprüften in einer prospektiven klinischen Studie, die Anwendung eines strengen klinischen Protokolls zur Anlage, Pflege auf der Station und generellen Maßnahmen zur Senkung der Infektionshäufigkeit externer Ventrikeldrainagen. Sie konnten dabei eine statistisch signifikante Senkung der Infektionshäufigkeit von 27% auf 12% beobachten. Hierzu sei angemerkt, dass die Anlage und Pflege der EVD´s in unserer Studie wie in Dasics Protokoll gehandhabt wird, was unter anderem zu den niedrigen Infektionsraten beiträgt.

4.6 Silber zur Senkung der Infektionshäufigkeit

ventrikulostomie-assoziiertes Katheterinfektionen

Bevor in diesem Abschnitt genauer auf aktuelle Studien, Ergebnisse, Vor- und Nachteile silberhaltiger und aus silberlegierten Werkstoffen bestehender Ventrikeldrainagen eingegangen wird, einführend etwas über die grundsätzliche Wirkung von Silber, sowie über das dabei zur Anwendung kommende Prinzip der Oligodynamie.

4.6.1 Antibakterielle Wirkung von Silber und

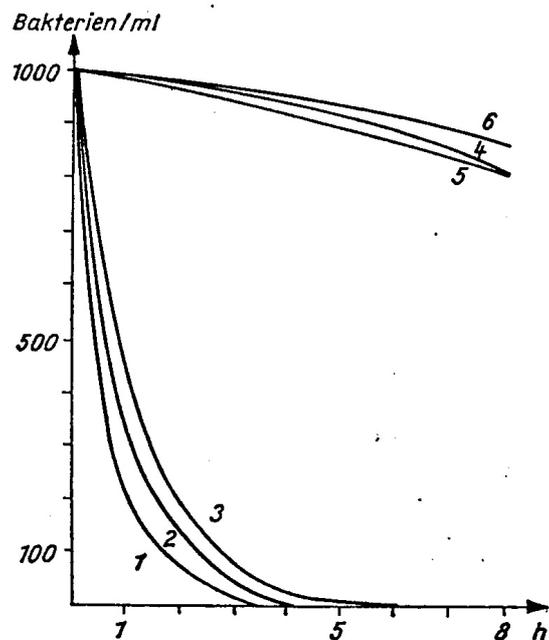
Wirksamkeitsmechanismus

Schon seit ca. 3000 Jahren ist die antibakterielle Wirkung von Silber bekannt. So wurde bereits vom Perserkönig Cyrus das Wasser, mehr oder weniger unbewusst, in silbernen Krügen mitgeführt. Bereits im alten Ägypten seien Silberfolien zur Wundbehandlung benutzt worden. 1893 prägte der Schweizer Botaniker Carl Wilhelm von Nägeli den Begriff der Oligodynamie. Er beobachtete, dass Algen der Gattung *Spirogyra* in stark verdünnten Metallsalzlösungen andere Absterbemerkmale als in konzentrierten Lösungen aufwiesen. Während in konzentrierten Lösungen ein Schrumpfen und Bräunen des Protoplasmas nicht durch Chlorophyllbänder verhindert wird, lösen sich diese bei steigender Verdünnung vom wandständigen Protoplasmaschlauch ab. Durch eine Umlagerung um den sich aufquellenden Zellerkern herum, verhindern sie das Schrumpfen des Protoplasmas.⁶⁸ Zudem beobachtete Miller bereits 1889 eine Wirkung von Schwermetallionen auf Bakterien.⁴⁸

Zur Erklärung der oligodynamischen Wirkungsweise standen sich lange Zeit zwei Theorien gegenüber. Zum einen die auf einer physikalischen Fernwirkung der Metalle beruhende Strahlentheorie, zum anderen die auf Nägeli beruhende Ionentheorie.⁶⁸ Erstere wurde bereits Anfang des 20. Jahrhunderts widerlegt. Zahlreiche Experimente beweisen, dass es sich um eine schädigende Wirkung von Metallionen auf lebende Zellen handelt.⁶⁸

Nach Wallhäußer und Schmidt (1967) nimmt die oligodynamische Wirkung in folgender Reihenfolge ab: Cd>Ag>Messing>Cu>Hg, bei der fungiziden Aktivität nach Tielecke⁷⁸: Ag>Hg>Cu>Cd (Abbildung 25).

Abbildung 25: Wirksamkeit einiger Metalle gegenüber Staph. aureus und E.coli (1 Silber, 2 Kupfer, 3 Messing, 4 Gold, 5 Platin, 6 Kontrolle) aus Schwotzer⁶⁸ zitiert nach Tielcke.⁷⁸



Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht restlos aufgeklärt. Nach Thurman und Tilton et al. gibt es grundsätzlich drei mögliche Mechanismen.^{77,79} Eine Störung des Elektronen-Transports, Bindung an die DNA und Interaktionen mit der Zellmembran.

Neuere Studien berichten, dass es bei den Mikroorganismen zunächst zu einer elektrostatischen Adsorption von positiv geladenen Ag-Ionen an die negativ geladene Bakterienzellmembran kommt.^{19,21,30} Es käme nach Sondi zu einer konzentrationsabhängigen Ansammlung von Silber-Nanopartikeln bei gramnegativen Bakterien⁷³ die mit sogenannten „Pits“, vorhandenen Löchern in der Bakterienmembran, assoziiert ist. Danach sammeln sich Nanopartikel in der Zellmembran an und machen Sie permeabel, was in einem Zelltod resultiert. Kim et al.³⁹ vertreten zusammen mit Amro et al.² die These, dass es durch die Beladung der äußeren Membran mit Metallionen zu einer permeabilitäts-verändernden Bildung irregulär geformter Löcher kommt. Dies wird durch die progressive Freisetzung von Lipopolysacchariden und Membranproteinen verursacht. Auch Sondi et al.⁷³ vermuten, dass ein ähnlicher Mechanismus zur Zerstörung der Membranstrukturen von E. coli, während der Behandlung mit Silber-Nanopartikeln, führt. Obwohl Ihnen die Art des Bindungsmechanismus noch unklar ist. Danilczuk et al.¹³ beschrieben erst kürzlich in ihrer Arbeit, eine durch das Silber generierte Bildung freier Radikale. Diese führen dann zu einem radikal-induziertem Membranschaden. Aktuell wird an der genauen Erklärung dieses Mechanismus noch gearbeitet.³⁹

Andere Arbeiten beziehen sich in Ihrer Erklärung des Wirkungsmechanismus eher auf die Blockierung einzelner Enzyme innerhalb der Zelle. Silberionen selbst^{28,42,68,70,77} binden z.B. bevorzugt an Thiolgruppen von Enzymen und bilden so Sulfide.⁶⁸ Diese können mit Amino- und Carboxylgruppen reagieren und dadurch weitere Enzyme inaktivieren, Shinogi et al. 1993.⁷⁰ Es folgt eine Störung des bakteriellen Stoffwechsels, Reaktionen mit Cytochromen sowie Komplexbildungen mit DNA und RNA. Beispielsweise können so die Laktatdehydrogenase und Glutathionperoxidase in ihrer Aktivität gehemmt werden. Es kommt zu einer Peroxidation von Membranlipiden, wodurch ebenfalls die Permeabilität der Zellmembranen beeinflusst wird.⁷⁰ Enzymsysteme in der Zellwand, die für den transmembranösen Energiestoffwechsel und den Transport von Elektrolyten der Bakterienzellen verantwortlich sind, werden so gehemmt. Es erfolgt eine Blockierung der in der Atmungskette benötigten Enzyme in der Cytochrom-, sowie der NADH-Succinat-Dehydrogenasen Region.⁷⁷ Die Mehrheit der Berichte über die in vitro Wirkung von Silber nach ausreichender Einwirkzeit im Stundenbereich gegen Mikroorganismen sind positiv, also als wirksam einzuschätzen. Nach Schwotzer⁶⁸ ist die Wirksamkeit auf verschiedene Mikroorganismen jedoch unterschiedlich. So sind gramnegative Bakterien empfindlicher als grampositive, frisch isolierte Zellkulturen resistenter als alte Laborstämme. Gute Wirksamkeiten wurden gegen Enterobakterien und Vibrionen erzielt, Corynebakterien und Kokken waren ebenfalls relativ empfindlich. Größere Widerstandsfähigkeit haben ubiquitäre Wasserbakterien, Bazillen und Hefen. Eine hohe Resistenz ist bei Mykobakterien und Schimmelpilzen festzustellen. Als eine der möglichen Ursachen für die unterschiedliche Resistenz der Bakterien wird der Lipoidgehalt in der Zellmembran angesehen.⁹⁰ Allerdings, ist mit Resistenzsteigerungen zu rechnen.^{42,68} In vitro wurden bereits resistente E.coli Stämme nachgewiesen.⁴²

4.6.2 Aktueller Wissensstand zu silberhaltigen Kathetern

Das Problem katheter-assoziiertes Infektionen, besteht nicht nur bei externen Ventrikeldrainagen. Auch die Anlage zentralvenöser Katheter birgt das Risiko einer Infektion. Eine wichtige Ursache ist auch in diesem Fall die bakterielle Kontamination entlang der Katheteroberfläche.

Einige Studien untersuchten bereits die Infektionshäufigkeit silberbeschichteter ZVK's.^{7,9,28,35,64} Dabei sind die Ergebnisse widersprüchlich.

Guggenbichler et al.²⁸ untersuchten 2003 katheterassoziierte Infektionen mit Hilfe eines klinischen Score Systems in einer europäischen Multizenterstudie an 204 Patienten. Die Polyurethanmatrix der Katheter war mit Nanopartikeln von metallischem Silber ausgestattet. Die Oberfläche der Silber-Nanopartikel betrug 2000cm² pro Gramm Polyurethan, bei einer Gesamt Silberkonzentration von 0,8%.²⁹ Er bedient sich der oligodynamischen Wirksamkeit von Metallionen. Die zu erwartende Infektionsrate betrug laut dem Score-System 2,2%, bei Zugrundelegung einer Liegedauer von 12,5 Tagen.²⁸ In der 1998 von Behr et al.,⁹ unter Guggenbichler's Mitarbeit, durchgeführten Studie wurden 209 silberhaltige Katheter mit einer Kontrollgruppe von 215 Kathetern in einer Multizenterstudie verglichen. Die erfassten Katheter mit einer Liegedauer von mindestens 5 Tagen zeigten eine Senkung der Inzidenz von Katheterbesiedlungen je 1000 Katheterliegetagen von 22,1/1000 bei der Kontrollgruppe, gegenüber 16,5/1000 bei den silberimprägnierten Kathetern. Dies war eine relative Reduktion auf 0,74. Darüberhinaus kam es zu einer signifikanten Reduktion katheterassoziiertes Infektionen auf den Faktor 0,41 bei den Erlanger Silber-Kathetern.⁹

In der 1999 von Bach et al.⁷ durchgeführten prospektiven randomisierten Studie mit 67 Intensivpatienten, wurde die Kolonisierung der Katheter untersucht. Es gab zwar weniger koloniebildende Bakterienstämme an den silberimprägnierten Kathetern, jedoch war der Unterschied statistisch nicht signifikant. Jeweils zwei Patienten in jeder Gruppe entwickelten eine katheter-assoziierte Bakteriämie. Die Katheter selbst waren mit Silber-Ionen imprägniert, genauere Informationen waren der Studie nicht zu entnehmen da der Hersteller den genauen Mechanismus nicht bekannt gab.

Relativ aktuell führte Roe et al.⁶⁴ 2008 eine Untersuchung an antimikrobiellen Oberflächen von Plastik-Kathetern mit Silber-Nanopartikeln durch. Hier konnte eine gute antimikrobielle Wirksamkeit nachgewiesen werden. Es sei allerdings angemerkt, dass die Versuche nur in vitro durchgeführt wurden. Es konnte eine signifikante Aktivität gegen verschiedene Bakterienstämme gezeigt werden (*Escherichia coli*,

Enterococcus, Staphylococcus aureus, koagulase-negative Staphylokokken, Pseudomonas aeruginosa und Candida albicans).

Erst kürzlich erschien die von Kalfon et al.³⁵ durchgeführte prospektiv randomisierte Multizenterstudie mit 577 Intensiv-Patienten und 617 multilumen-ZVK's. Die Studienkatheter bestanden ebenfalls aus einer silberhaltigen Polyurethanmatrix. Eingeschlossen waren alle Patienten die einen ZVK für mindestens 3 Tage erhielten. Auch hier untersuchte man zum einen die Katheterkolonisierung (die mit mindestens 1000 koloniebildenden Einheiten an der Katheterspitze definiert war), zum anderen die Häufigkeit katheter-assoziiertes Infektionen. Die Diagnose stellte eine „blinde“ Expertengruppe. Es befanden sich 320 Katheter in der Studiengruppe und 297 Katheter in der Kontrollgruppe. Zu einer Kolonisierung an der Katheterspitze kam es bei 47 (14,7%) in der Kontrollgruppe und 36 (12,1%) in der Silbergruppe (p=0,35). Bakteriämien gab es bei 8 Kathetern in beiden Gruppen, 2,5% in der Kontrollgruppe und 2,7% in der Silbergruppe (p=0,88). In der Zusammenfassung beschrieb man keinen Zusammenhang zwischen einer Senkung der Infektionsrate und der Senkung katheter-assoziiertes Infektionen (Abbildung 26). Aufgrund der in der Vergangenheit progressiv gesunkenen Häufigkeit katheter-assoziiertes Infektionen bei Intensivpatienten, werden nach Ansicht des Autors die hohen Kosten speziell imprägnierter Katheter schwierig zu rechtfertigen sein. Vielmehr seien die kontinuierliche Fortsetzung evidenzbasierter Protokolle zur Prävention katheter-assoziiertes Infektionen, sowie die genaue Evaluation der Liegedauer zentralvenöser Katheter von Bedeutung.

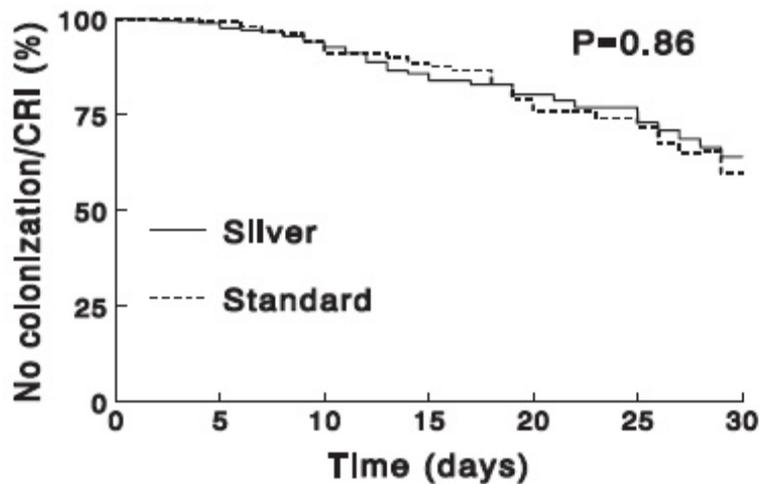


Figure 2. Kaplan–Meier survival curve for colonization or catheter-related infection (CRI) in association with catheters in the silver-impregnated (n = 320) and the standard (n = 297) groups. The risks of colonization or CRI was not significantly different between groups (log-rank test).

Abbildung 26: Darstellung aus Kalfons et al.³⁵ Arbeit zur Effektivität silberhaltiger ZVK's. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass es keinen Unterschied bezüglich der Katheterkolonisierung gibt.

Die Datenlage zur Infektionshäufigkeit silberhaltiger Ventrikeldrainagen ist im Moment noch sehr dünn. Studien von Lackner und Galiano et al. aus Innsbruck sind im März und April 2008 jüngst veröffentlicht worden, sowie eine Arbeit von Zschaler.^{25,41,91} Zwei dieser Studien sind in vitro Studien zur Wirksamkeit silberhaltiger Ventrikelkatheter, die andere ist eine klinische Arbeit mit 39 Patienten.

Das interessante an allen drei Studien ist, dass dieselben Ventrikelkatheter (Silverline-Katheter der Firma Spiegelberg) verwendet wurden, wie die in dieser Arbeit untersuchten Katheter. Ein Vergleich dürfte daher interessant sein. Die Katheter bestehen aus einer Polyurethanmatrix, die mit einer Kombination von antimikrobiellen Substanzen beschichtet ist. Die Substanzen sind mit 2% Nanopartikeln aus Silber und einem unlöslichem Silbersalz versetzt. Das Silbersalz beginnt beim Kontakt mit Körperflüssigkeiten Silberionen freizusetzen. Die Ionenfreisetzung des Silbersalzes klingt nach einigen Stunden ab. Dann beginnt das metallische Silber Ionen freizusetzen. Durch die Kombination einer schnellwirksamen Substanz und einer Substanz mit

verzögerter Ionenfreisetzung, wird versucht eine optimale Kurz- und Langzeitwirkung zu erreichen.⁷⁴

Galianos Studie²⁵ ist eine in vitro Untersuchung zur Wirksamkeit silberhaltiger Ventrikelkatheter. Es ging hier auch um die Frage der Silberfreisetzung, da durch die Freisetzung toxische Konzentrationen gegenüber dem Hirnparenchym entstehen könnten.^{47,83} Mit Hilfe der Absorptions Spektroskopie, AAS (atomic absorption spectroscopy), konnten im künstlichen Liquor keine Silberionen nachgewiesen werden.²⁵ Das Bakterienwachstum wurde an Staphylokokken und E.coli untersucht. Dabei konnten keine großen Unterschiede beobachtet werden. Allerdings wurde für S.aureus ein geringeres Wachstum nach 50 Stunden beobachtet, für E.coli nach 4 und 44 Stunden (Abbildung 27). Da jedoch auch mit einer hochempfindlichen Methode keine Silberionen im Liquor festgestellt werden konnten, ist eine oligodynamische oder antibakterielle Wirkung im Liquor nicht bewiesen. Die von Guggenbichler²⁸ beschriebene Konzentration die für eine bakterizide Wirkung mindestens benötigt wird, beträgt 1.08ppb. Die kontinuierliche Freisetzung von Silber sollte daher als lokale Barriere gegen Infektionen betrachtet werden. Diese Ergebnisse werden mit der vom Hersteller durchgeführten Studie unterstützt.⁹¹

Time interval (hour)	Escherichia coli (CFU/ml)		Staphylococcus aureus (CFU/ml)	
	A	B	A	B
0	50	50	50	50
4	30	40	30	40
20	30	30	20	30
28	30	30	25	30
44	25	30	25	30
50	50	50	20	50

A: silver impregnated catheter; B: non-impregnated catheter.

Abbildung 27: Vergleich des Bakterienwachstums auf Agar aus Galianos in vitro Studie.²⁵ Ein gehemmtes Bakterienwachstum konnte bei S.aureus und bei E. coli beobachtet werden.

Lackner et al.⁴¹ untersuchten 39 Patienten mit akut okklusivem Hydrocephalus, wovon 19 Silverline-Katheter hatten. Der primäre Endpunkt war eine Liquorinfektion (positive Liquorkultur). Als sekundärer Endpunkt legte man eine Kolonisierung der Katheterspitze und erhöhte Zellzahlen im Liquor fest. Bei 5 von 20 Patienten in der Kontrollgruppe konnte eine katheter-assoziierte Ventrikulitis durch positive Liquorkulturen nachgewiesen werden. Bei den silberhaltigen Drainagen wies man keine positiven Liquorkulturen nach. Dieser Unterschied war statistisch signifikant, obgleich die Patientenzahl recht klein war. Kolonisierungen an der Katheterspitze wurden bei 5

Patienten in der Studiengruppe und 6 Patienten in der Kontrollgruppe nachgewiesen, dies war kein signifikanter Unterschied (Abbildung 28). Die Dominanz koagulase-negativer Staphylokokken gleicht den Ergebnissen in dieser Studie.

Summary of microorganisms		
Microorganism	No. of cases	
	Control cohort	Treatment cohort
Coagulase-negative staphylococcus		
EVD tip	5	5
CSF culture	4	0
Methicillin-resistant staphylococcus aureus		
EVD tip	1	0
CSF culture	1	0

Abbildung 28: Darstellung der in Lackners et al.⁴¹ gefundenen Arbeit. Der Unterschied bei den Liquorkulturen war signifikant, bei den Katheterspitzen nicht.

In der von der Firma Spiegelberg in Auftrag gegebenen Studie von Zschaler,⁹¹ versuchte man die antimikrobielle Wirksamkeit dieses Materials zu objektivieren. Dies geschah durch die bereits von Guggenbichler angewandte Ausstrichmethode.²⁸ Hierzu beimpften die Autoren die Katheter mit verschiedenen Erregersuspensionen und überprüften anschließend in festgelegten Abständen das Erregerwachstum auf Kontrollmedien. Zur Kontrolle unterzog man die unbeschichteten Katheter demselben Test. Im Ergebnis wurden antimikrobiologische Effekte für *S. aureus* nach 6h beobachtet, für *S.epi.* nach 15h, für *E.coli* nach 12h, für *Pseudomonas aeruginosa* nach 18h und für *Candida spp.* nach 16h (Abbildung 29).

Abbildung 29: aus Zschaler.⁹¹

Ergebnis der in der
Ausstrichmethode auf
Agarplatten gefundenen
Ergebnisse.

5 = dense growth

4 = strong growth

3 = growth

0 = no growth

Incubation time			3h	8h	16h	24h	32h
Cell	Tubing	Cell concentration					
Staph. aur. ATCC 25923	Silverline	2.8 x 10 ⁸ / ml	5	2	1	0	0
	Control	2.8 x 10 ⁸ / ml	5	5	5	5	
Staph. aur. MRSA UKE Hamburg	Silverline	5.9 x 10 ⁸ / ml	5	5	1	0	0
	Control	5.9 x 10 ⁸ / ml	5	5	5	5	
Staph. epi. BK 4460	Silverline	7.4 x 10 ⁷ / ml	5	1	0	0	0
	Control	7.4 x 10 ⁷ / ml	5	4	3	3	
E. coli ATCC 25922	Silverline	6.7 x 10 ⁷ / ml	5	1	0	0	0
	Control	6.7 x 10 ⁷ / ml	5	5	5	5	
Pseudom. aeruginosa ATCC 27853	Silverline	6.9 x 10 ⁸ / ml	5	5	2	1	0
	Control	6.9 x 10 ⁸ / ml	5	5	5	5	
Candida albicans ATCC 10231	Silverline	7.2 x 10 ⁷ / ml	5	5	3	0	0
	Control	7.2 x 10 ⁷ / ml	5	5	5	4	4
Candida glabrata ATCC 90030	Silverline	6.1 x 10 ⁷ / ml	5	5	3	0	0
	Control	6.1 x 10 ⁷ / ml	5	5	5	4	4

4.6.3 Silberhaltige Ventrikelkatheter der aktuellen Studie im Vergleich

Zur Effektivität silberhaltiger Ventrikelkatheter ist in der Literatur, wie im obigen Abschnitt beschrieben, wenig bekannt. Es existieren zwei in vitro Studien,^{25,91} deren Ergebnisse einen Wirksamkeitsnachweis unter Laborbedingungen zeigen. Lackners⁴¹ klinische Studie hat kleine Patientenzahlen, so dass die Ergebnisse mit Vorsicht zu verwerten sind. Die Ergebnisse hinsichtlich zentralvenöser Katheter sind kontrovers. Auf der einen Seite wurden signifikante⁹ und tendenzielle^{7,28} Senkungen katheterassoziierter Infektionen nachgewiesen, auf der anderen Seite gab es in einer kürzlich durchgeführten klinischen Studie keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen silberhaltigen und unbeschichteten Ventrikeldrainagen.³⁵

Für die primären Endpunkte positive Liquorkulturen, Kolonisierungen an der Katheterspitze oder erhöhte Zellzahlen im Liquor von mehr als 4/μl, wobei die Infektionsereignisse einzeln oder kombiniert auftreten konnten, gab es eine signifikante Reduktion der Infektionsereignisse um den Faktor 1,8 bei den Patienten in der Studiengruppe (18,9%; 14 von 74 verglichen mit 33,7%; 29 von 86, p=0,04; Tabelle 4). Dies bedeutet, die Anwendung silberhaltiger EVD Katheter führt zu einer relativen Risikoreduktion positiver Infektionsereignisse von 44% gegenüber herkömmlichen Drainagen.

Hinsichtlich des Endpunktes Liquorkultur (Nachweis eines Keimes im Liquor cerebrospinalis), konnten wir eine Reduktion um den Faktor 2 bei den Patienten der Studiengruppe nachweisen (2,7%; 2 von 74 verglichen mit 4,65%; 4 von 86, p=0,5, Tabelle 5). Somit beträgt die Reduktion des relativen Risikos positiver Liquorkulturen 43%. Aufgrund der insgesamt wenigen positiven Liquorkulturen war das Ergebnis statistisch nicht signifikant. Die Reduktion positiver Liquorkulturen fällt im Vergleich zu Antibiotika beschichteten EVD Kathetern, wo man eine Reduktion um den Faktor 7 nachweisen konnte, weniger deutlich aus.⁸⁹ Im Vergleich zu Lackners Arbeit⁴¹ über silberhaltige EVD Katheter sind die Ergebnisse unterschiedlich. Dieser wies bei geringeren Patientenzahlen eine signifikante Senkung der Häufigkeit positiver Liquorkulturen nach. Es sei allerdings angemerkt, dass die Infektionshäufigkeiten von 2,7% in der Studiengruppe und 4,65% in der Kontrollgruppe grundsätzlich sehr niedrig sind. Schon bei den herkömmlichen EVD Kathetern ist die Inzidenz nur halb so groß, wie bei dem in der Literatur angegebenen Durchschnittswert von ungefähr 9%.^{32,44,53,58,86,88,89} Eine signifikante Reduktion ist bei so niedrigen Infektionsraten

statistisch schwer nachweisbar. In der aktuell noch laufenden Studie aus England deren Interim-Resultate im Februar 2008 vorgestellt wurden,³⁷ zeigen sich bisher ähnliche Ergebnisse wie in unserer Studie. Die Häufigkeit positiver Liquorkulturen beträgt in beiden Gruppen 12,9% (9/70), was höher ist. Aufgeteilt nach Studiengruppen liegt sie bei 17,1% (6/35), verglichen mit 8,6% (3/35) in der Gruppe mit silberhaltigen EVD Kathetern. Dies entspräche bisher einem p-Wert von 0,48 (Exakter-Fisher-Test), verglichen mit $p=0,55$ in unserer Arbeit.

Die Häufigkeiten der Kolonisierungen an den Katheterspitzen in dieser Arbeit wichen von den Ergebnissen in Lackners⁴¹ und Zabramskis⁸⁹ Arbeit ab. Wir konnten mit einem statistisch tendenziellen Ergebnis zeigen, dass silberhaltigen EVD Katheter viermal seltener kolonisiert waren, was einer relativen Risikoreduktion von 77% entspricht (1,35% verglichen mit 4,65% $p=0,14$). In Zabramskis⁸⁹ Arbeit waren antimikrobiell beschichtete Katheter zweimal seltener kolonisiert (17,9% verglichen mit 36,7%; $p=0,0012$), bei Lackner⁴¹ gab es keinen Unterschied zwischen beiden Patientenkollektiven (jeweils 4 und 5 Patienten, Abbildung 28). Kritisch sei hierzu angemerkt, dass in dieser Studie nicht grundsätzlich jede EVD zur mikrobiologischen Untersuchung eingeschickt wurde. Das tendenziell bessere Ergebnis spricht nichtsdestotrotz für die lokale antibakterielle Wirksamkeit silberhaltiger EVD Katheter, was sich mit den Wirksamkeitsnachweisen von in vitro Studien deckt.^{25,91} Über die Bedeutung dieses Faktors in Hinsicht auf die Möglichkeit einer Liquorinfektion kann man noch spekulieren, hierzu gibt es nur wenige Daten. Bota et al.¹² kam in einer retrospektiven Arbeit zu dem Schluss, dass dies kein signifikanter Risikofaktor für eine Liquorinfektion sei. Allerdings beziehen mehrere Autoren Katheterkolonisierungen durchaus in die Definition von Liquorinfektionen mit ein.^{38,41,72,76}

Zusammengefaßt ereignete sich der Großteil der Erregernachweise im Liquor sowie an den Katheterspitzen in dieser Studie (5 von 6 bei den Liquorkulturen und 4 von 6 bei den Katheterkolonisierungen) innerhalb der ersten zwei Wochen, also im Zeitraum der durchschnittlichen Liegedauer von 10 Tagen plus der Standardabweichung von 5 Tagen. Jeweils eine Infektion in der Studiengruppe ereignete sich am 17. Tag, in der Kontrollgruppe am 21. Tag. Die Ergebnisse decken sich mit verschiedenen Studien die bei einer Liegedauer von mehr als 5 Tagen einen progressiven Anstieg der Infektionsrate beschreiben (Abbildung 13).^{46,63,67} Der früheste Erregernachweis in dieser Arbeit fand an Tag 7 statt. Nach Park et al.⁵⁵, eine Studie die auch große Patientenzahlen mit längerer Katheter-Liegedauer untersuchte, steigt die Infektionsrate

ab der dritten Woche deutlich stärker an als in den ersten 14 Tagen. Abgesehen von der Tatsache, dass sich die Mehrzahl der Autoren darüber einig sind, dass die Katheter-Liegedauer mit einer signifikanten Steigerung der Infektionsinzidenz korreliert,^{3,6,32,33,44,46,55,63,67} ist die Studienlage in den Veröffentlichungen hinsichtlich der Infektionsinzidenz ab der dritten Woche sehr dünn. Ein Hauptgrund ist die geringe Anzahl untersuchter Katheter mit einer Liegedauer von mehr als zwei Wochen. Deshalb spielt der Zeitraum innerhalb der ersten zwei Wochen, besonders aber die zweite Woche selbst, eine große Rolle. In diesem Zeitraum zeigte sich ein deutlicher Trend hinsichtlich der Häufigkeit des Erregernachweises im Liquor und an den Katheterspitzen silberhaltiger EVD-Katheter (1,9%; 1 von 52 in der Studiengruppe und 10,9%; 7 von 64 in der Kontrollgruppe; $p=0,06$ bei Tag 1-14 und $p=0,06$ bei Tag 7-14 im Log-Rank-Test; Abbildung 13). Gleichzeitig ist es auch der Zeitraum in dem sich die durchschnittliche Liegedauer plus der Standardabweichung befindet (Abbildung 1). Aber auch in der Gesamtzahl positiver Erregernachweise im Liquor sowie an den Katheterspitzen konnten wir einen deutlichen Trend bei den silberhaltigen EVD Kathetern nachweisen, was einer relativen Risikoreduktion von 71% entspricht (2,7%; 2 von 74 in der Studiengruppe verglichen mit 9,3%, 8 von 86 in der Kontrollgruppe, $p=0,08$ Chi-Quadrat-Test). Zudem ist im Vergleich zu Studien antibiotika-beschichteter EVD Katheter, die durchschnittliche Liegedauer der EVD's in unserer Studie länger (8,2 und 8,5 Tage verglichen mit 10,2 und 9,8 in dieser Studie).⁸⁹ In Anbetracht der vorherrschenden Literaturmeinung, dass die Infektionsrate mit der Liegedauer steigt,^{3,6,32,33,44,46,55,63,67} besteht somit ein höheres Ereignisrisiko.

Die Studien zur Effektivität silberhaltiger ZVK's lassen sich nicht einfach mit den Ergebnissen silberhaltiger EVD Katheter vergleichen. Gründe liegen hierbei in der unterschiedlichen Definition der Infektion bei ZVK's im Vergleich zu EVD-Kathetern. Nichtsdestotrotz fallen die Ergebnisse bei den Erregernachweisen unserer Arbeit ähnlich den Ergebnissen der aktuellsten Studie von Kalfon et al.³⁵ aus. Dort gab es einen Trend zu weniger Infektionen bei silberhaltigen gegenüber herkömmlichen ZVK's. Eine Infektion war dort als Katheterkolonisierung und Bakteriämie definiert. Hauptsächlich lag der Unterschied aber in der Katheterkolonisierung. Durch die, im Vergleich zu älteren Studien, stark gesunkenen Infektionsraten von sowohl EVD-Kathetern als auch zentralvenösen Kathetern, wird ein signifikanter Nachweis bzw. Vergleich von Infektionsinzidenzen immer schwerer durchzuführen sein. Auch wenn ein Trend zugunsten silberhaltiger Katheter in beiden Studien vorhanden ist.

An dieser Stelle möchte ich auf die Bedeutung der alleinigen Betrachtung der Zellzahl im Liquor, für die Frühdiagnostik einer katheterassoziierten bakteriellen Meningitis, hinweisen. In der klinisch prospektiven Studie von Pfisterer et al. 2003⁵⁸ wurden 130 Patienten auf Prediktoren untersucht, die das Auftreten einer Liquorinfektion wahrscheinlich machen. Neben Glukose und Proteinen im Liquor, die einzeln genommen wenig Vorhersagekraft hatten und statistisch nicht signifikant waren, stellte sich die Zellzahl im Liquor als signifikanter Risikofaktor heraus. Pfausler et al.⁵⁶ stellten den „CI“ Zellindex (Verhältnis von Leukozyten/Erythrozytenzahl im Liquor verglichen mit dem Leukozyten/Erythrozyten Verhältnis im Blut) als neues Verfahren zur Infektionsdiagnostik vor. Allerdings waren in dieser Studie nur 13 Patienten eingebunden. Der Zellindex wurde in unserer Studie nicht untersucht. Hinsichtlich der Zellzahlen hatten 30,2% der Patienten in der Kontrollgruppe, verglichen mit 17,6% in der Studiengruppe eine Liquorpleozytose von mehr als 4 Zellen pro μl , das ist ein tendenzieller Unterschied von $p=0,06$ (Tabelle 8). Was in diesem Fall einer nicht unerheblichen Reduzierung des relativen Risikos von 42% entspricht. Besonders deutlich war das Ergebnis bei Patienten mit subarachnoidalen Blutungen, 51,5% in der Kontrollgruppe verglichen mit 17,6% in der Studiengruppe, dies ist eine relative Reduzierung um den Faktor 3 (Abbildung7).

Wie in jeder retrospektiven Studie muss auch in dieser kritisch angemerkt werden, dass die Betrachtung der Patientendaten gewissen Limitationen unterliegt. Beispielsweise kann es zu einem Selektionsbias kommen. Allerdings wurden, soweit vorhanden, grundsätzlich die Patientendaten aller Patienten untersucht die im Studienzeitraum einen EVD-Katheter erhielten. Auch die Aufteilung des Patientenkollektivs (Tabelle 2) zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede im p-Test. Hinsichtlich aller Parameter findet sich eine homogene Verteilung des Patientenkollektivs inklusive Alter, Geschlecht, Indikation für die EVD-Anlage und Liegedauer der Katheter. Auch die relative Anzahl der Patienten mit einer systemischen Antibiose war in beiden Kollektiven nahezu identisch.

5. Schlussfolgerung

Silberhaltige Ventrikeldrainagen als sinnvolle Alternative zur Senkung der Infektionshäufigkeit im Vergleich zu herkömmlichen Ventrikeldrainagen?

In unserer Studie ist der Einsatz silberhaltiger EVD Katheter zur Behandlung chronischer oder akuter Liquorabflußstörungen hinsichtlich des primären Endpunktes positive Liquorkulturen, Katheterkolonialisierungen oder erhöhten Zellzahlen im Liquor (jeder Infektionsparameter konnte dabei einzeln oder kombiniert auftreten), mit einer statistisch signifikanten Abnahme der Infektionshäufigkeit gegenüber herkömmlichen EVD Kathetern assoziiert.

Hinsichtlich der sekundären Endpunkte konnten wir bei der isolierten Betrachtung von positiven Liquorkulturen, aufgrund der geringen Fallzahlen in beiden Kollektiven, eine Reduzierung um den Faktor zwei aber keinen statistisch signifikanten Unterschied nachweisen.

Ein deutlicher Trend zu weniger Katheterkolonialisierungen mit fakultativ pathogenen Keimen zeigt sich in der Studiengruppe. Auch wenn über die Bedeutung der Katheterkolonisierung als Infektionsmarker weniger bekannt ist und dieser teilweise abgelehnt wird,¹² so lässt es sich über das Infektionspotential fakultativ pathogener Keime an einem Ventrikelkatheter streiten. Letztendlich ist die Eintrittspforte für Erreger die Ventrikeldrainage und deren Anlagegebiet selbst, eine lokale antibakterielle Wirksamkeit ist dabei von Vorteil. Mehrere Autoren beziehen daher die Katheterkolonisierung als Infektionsparameter in ihre Studien mit ein.^{38,41,72,76}

Zusammengefaßt wird gerade innerhalb der zweiten Woche, bzw. bei mehr als fünf Tagen Katheter-Liegedauer eine deutliche Tendenz zu weniger Erregern im Liquor und an den Katheterspitzen deutlich. Das ist gerade deshalb wichtig, da dieser Zeitraum sowohl den Großteil aller in dieser Studie untersuchten Katheter, als auch den nach Literaturmeinung ausschlaggebenden Zeitraum für eine Liquorinfektion repräsentiert.^{6,32,44,46,63,67} Ab drei Wochen Liegedauer steigt die Infektionsrate so stark an,⁵⁵ dass selbst beschichtete Kathetermaterialien das Risiko einer Infektion kaum verringern können. Zudem gibt es wenige Vergleichsdaten für diesen Zeitraum.

Bei den erhöhten Zellzahlen im Liquor zeigte sich ebenfalls eine starke Tendenz zu weniger Ereignissen bei den silberhaltigen EVD-Kathetern, besonders deutlich bei

Subarachnoidalblutungen. Erhöhte Liquorzellzahlen werden als signifikante Infektionsmarker beschrieben⁵⁸ und von mehreren Autoren in den Nachweis von Liquorinfektionen mit einbezogen.^{33,44,58,59}

Die in dieser Studie gefundenen Infektionsraten waren im Vergleich weit unter dem, aus den Literaturrecherchen ermittelten Durchschnitt.^{32,44,46,53,58,65,86,88,89} Die Anwendung etablierter Protokolle¹⁵ zur Anlage, Pflege und Wartung von externen Ventrikeldrainagen, haben in den letzten Jahren erheblich zur Senkung der Infektionshäufigkeit beigetragen. Neben der Etablierung neuer Kathetermaterialien sollte dies konsequent fortgeführt werden. Eine große Herausforderung wird weiterhin darin bestehen, externe Ventrikeldrainagen so lange wie nötig im Patienten zu belassen ohne die Gefahr einer Liquorinfektion zu erhöhen.

Als potentielle Nachteile silberhaltiger EVD Katheter, möchte ich an dieser Stelle auf die bereits von Schwotzer⁶⁸ beschriebene Möglichkeit von Resistenzbildungen eingehen. Mit einer Gewöhnung an Silber bei verschiedenen Bakterienarten sei zu rechnen. In in vitro Experimenten wurden bereits resistente E.coli Stämme nachgewiesen.⁴² Es sollte das Bestreben weiterer Studien sein, diesen Umstand genauer zu untersuchen. Allerdings ist dies im Vergleich mit Resistenzbildungen antibiotika-beschichteter EVD Katheter, kaum zu vergleichen. So gab es beispielsweise mehrere Studien die resistente Stämme bei der Anwendung antibiotika-beschichteter Katheter beschrieben.^{16,27,50} Im Falle einer weiten Verbreitung antibiotika-beschichteter Katheter (VP-Shunts, EVD's, ZVK's), stehen die zur Prophylaxe benutzen Antibiotika für eine effektive Therapie nicht mehr zur Verfügung.

Bedenken zur Sicherheit silberhaltiger Ventrikeldrainagen und evtl. toxische Wirkungen von Silber auf das Hirnparenchym konnten ausgeschlossen werden, da selbst mit genauesten Nachweismethoden keine gelösten Silberionen in Testlösungen nachgewiesen werden konnten.²⁵

Dieser Umstand deckt sich mit den Ergebnissen unserer Studie. So kann durch die signifikante Senkung von Liquorkulturen, Katheterkolonisierungen oder erhöhten Liquorzellzahlen beim silberhaltigen EVD Katheter, die Drainage als lokale Infektionsbarriere angesehen werden. Das bestätigen Ergebnisse aus in vitro Studien.^{25,91}

Da externe Ventrikeldrainagen die Eintrittspforte für fakultativ pathogene Keime sein können, ist die Anwendung silberhaltiger EVD Katheter im Sinne einer lokalen Infektionsbarriere sinnvoll und sicher. Es wird Interessant sein die Ergebnisse dieser

Studie mit aktuell noch laufenden klinischen Studien,³⁷ hinsichtlich der Verringerung ventrikulostomie-assoziiertes Katheterinfektionen zu vergleichen. Die Zwischenergebnisse sind denen unserer Studie bisher ähnlich.

6. Literaturverzeichnis

1. Alleyne CH, Jr., Hassan M, Zabramski JM: The efficacy and cost of prophylactic and perioperative antibiotics in patients with external ventricular drains. **Neurosurgery** **47**:1124-1127; discussion 1127-1129, 2000
2. Amro NA, Kotra LP, Wadu-Mesthrige K, Bulychev A, Mobashery S, Liu Gy: High-Resolution Atomic Force Microscopy Studies of the Escherichia coli Outer Membrane: Structural Basis for Permeability. **Langmuir** **16**:2789-2796, 2000
3. Arabi Y, Memish ZA, Balkhy HH, Francis C, Ferayan A, Al Shimemeri A, et al: Ventriculostomy-associated infections: incidence and risk factors. **Am J Infect Control** **33**:137-143, 2005
4. Aschoff A, Kremer P, Hashemi B, Kunze S: The scientific history of hydrocephalus and its treatment. **Neurosurg Rev** **22**:67-93; discussion 94-65, 1999
5. Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG: The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? **JAMA** **282**:175-181, 1999
6. 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** **80**:369-376, 1986
7. Bach A, Eberhardt H, Frick A, Schmidt H, Bottiger BW, Martin E: Efficacy of silver-coating central venous catheters in reducing bacterial colonization. **Crit Care Med** **27**:515-521, 1999
8. Bayston R: Analysis of twenty-four "failures" of Bactiseal™ antimicrobial shunts reported to FDA. **Cerebrospinal Fluid Research** **3**, 2006
9. Behr A, Böswald M, H. BGB, S. L, Regenfus A, Baratto F, et al: Reduktion von katheterassoziierten infektionen durch die imprägnierung eines zentralvenösen katheters mit niedrigen konzentrationen an silber: Ergebnisse einer europäischen multizenterstudie. **Intensivmed** **35**:475, 1998
10. Blomstedt GC: Post-operative aseptic meningitis. **Acta Neurochir (Wien)** **89**:112-116, 1987
11. Blomstedt GC: Results of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in ventriculostomy and shunting procedures. A double-blind randomized trial. **J Neurosurg** **62**:694-697, 1985

12. Bota DP, Lefranc F, Vilallobos HR, Brimioulle S, Vincent JL: Ventriculostomy-related infections in critically ill patients: a 6-year experience. **J Neurosurg** **103**:468-472, 2005
13. Danilczuk M, Lund A, Sadlo J, Yamada H, Michalik J: Conduction electron spin resonance of small silver particles. **Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc** **63**:189-191, 2006
14. Darouiche RO, Raad, II, Heard SO, Thornby JI, Wenker OC, Gabrielli A, et al: A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. Catheter Study Group. **N Engl J Med** **340**:1-8, 1999
15. Dasic D, Hanna SJ, Bojanic S, Kerr RS: External ventricular drain infection: the effect of a strict protocol on infection rates and a review of the literature. **Br J Neurosurg** **20**:296-300, 2006
16. Dasic D, Liaquat I, Murphy M: Antibiotic resistant infections with bactoseal catheters for VP shunts., in **148th Meeting of the Society of British Neurological Surgeons**. London, UK, 2006
17. Dastague J: Die Paläopathologie, in Toellner R (ed): **Illustrierte Geschichten der Medizin**. Salzburg: Andeas und Andreas, 1986, Vol I., p 39
18. Dettenkofer M, Ebner W, Hans FJ, Forster D, Babikir R, Zentner J, et al: Nosocomial infections in a neurosurgery intensive care unit. **Acta Neurochir (Wien)** **141**:1303-1308, 1999
19. Dibrov P, Dzioba J, Gosink KK, Hase CC: Chemiosmotic mechanism of antimicrobial activity of Ag(+) in *Vibrio cholerae*. **Antimicrob Agents Chemother** **46**:2668-2670, 2002
20. Dodge PR, Swartz MN: Bacterial Meningitis--a Review of Selected Aspects. Ii. Special Neurologic Problems, Postmeningitic Complications and Clinicopathological Correlations. **N Engl J Med** **272**:1003-1010 CONCL, 1965
21. Dragieva I, Stoeva S, Stoimenov P, Pavlikianov E, Klabunde K: Complex formation in solutions for chemical synthesis of nanoscaled particles prepared by borohydride reduction process. **Nanostructured Materials** **12**:267-270, 1999
22. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS, Jr., et al: Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. **N Engl J Med** **328**:21-28, 1993
23. el Khamlichi A: African neurosurgery. Part I: Historical outline. **Surg Neurol** **49**:222-227, 1998

24. Frosch M: in **Akute Bakterielle Meningitis**: Uni-Med, 2003, Vol 1. Auflage, pp 49-51
25. Galiano K, Pleifer C, Engelhardt K, Brossner G, Lackner P, Huck C, et al: Silver segregation and bacterial growth of intraventricular catheters impregnated with silver nanoparticles in cerebrospinal fluid drainages. **Neurol Res** **30**:285-287, 2008
26. Gjerris F, Snorrason E: The history of hydrocephalus. **J Hist Neurosci** **1**:285-312, 1992
27. Goudie JG, Goudie RB: Recurrent infections by a stable dwarf-colony variant of Staphylococcus aureus. **J Clin Pathol** **8**:284-287, 1955
28. Guggenbichler JP, G. J, Braun GG, M. F, Künstle O, Plötz J, et al: Clinical Investigation of a New Central Venous Catheter Impregnated with Silver Nanoparticles. **Hyg Med** **28**:235-242, 2003
29. Guggenbichler JP, Hirsch A: in, Vol Patentschrift PCT/DP00/02493
30. Hamouda T, Myc A, Donovan B, Shih AY, Reuter JD, Baker JR: A novel surfactant nanoemulsion with a unique non-irritant topical antimicrobial activity against bacteria, enveloped viruses and fungi. **Microbiological Research** **156**:1-7, 2001
31. Haynes IS: I. Congenital Internal Hydrocephalus: Its Treatment by Drainage of the Cisterna Magna into the Cranial Sinuses. **Ann Surg** **57**:449-484, 1913
32. Hoefnagel D, Dammers R, Ter Laak-Poort MP, Avezaat CJ: Risk factors for infections related to external ventricular drainage. **Acta Neurochir (Wien)** **150**:209-214; discussion 214, 2008
33. Holloway KL, Barnes T, Choi S, Bullock R, Marshall LF, Eisenberg HM, et al: Ventriculostomy infections: the effect of monitoring duration and catheter exchange in 584 patients. **J Neurosurg** **85**:419-424, 1996
34. Ingraham FD, Campbell JB: An apparatus for closed drainage of the ventricular system. **Ann Surg** **114**:1096-1098, 1941
35. Kalfon P, de Vaumas C, Samba D, Boulet E, Lefrant JY, Eyraud D, et al: Comparison of silver-impregnated with standard multi-lumen central venous catheters in critically ill patients. **Crit Care Med** **35**:1032-1039, 2007
36. Kaufmann AM, Lye T, Redekop G, Brevner A, Hamilton M, Kozey M, et al: Infection rates in standard vs. hydrogel coated ventricular catheters. **Can J Neurol Sci** **31**:506-510, 2004

37. Keong N, Pickard J, Kirkpatrick P: Silver trial—Interim results., in **British Neurosurgical Research Group**. Manchester Meeting 2007
38. 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 Suppl** **71**:50-52, 1998
39. Kim JS, Kuk E, Yu KN, Kim JH, Park SJ, Lee HJ, et al: Antimicrobial effects of silver nanoparticles. **Nanomedicine** **3**:95-101, 2007
40. Laborde G, Grosskopf U, Schmieder K, Harders A, Klimek L, Hardenack M, et al: [Nosocomial infections in a neurosurgical intensive care unit]. **Anaesthesist** **42**:724-731, 1993
41. Lackner P, Beer R, Broessner G, Helbok R, Galiano K, Pleifer C, et al: Efficacy of silver nanoparticles-impregnated external ventricular drain catheters in patients with acute occlusive hydrocephalus. **Neurocrit Care** **8**:360-365, 2008
42. Li XZ, Nikaido H, Williams KE: Silver-resistant mutants of Escherichia coli display active efflux of Ag⁺ and are deficient in porins. **J Bacteriol** **179**:6127-6132, 1997
43. 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** **106**:378-383, 2007
44. Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli MF, Connolly ES, Jr.: Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. **Neurosurgery** **51**:170-181; discussion 181-172, 2002
45. Marik PE, Abraham G, Careau P, Varon J, Fromm RE, Jr.: The ex vivo antimicrobial activity and colonization rate of two antimicrobial-bonded central venous catheters. **Crit Care Med** **27**:1128-1131, 1999
46. Mayhall CG, Archer NH, Lamb VA, Spadora AC, Baggett JW, Ward JD, et al: Ventriculostomy-related infections. A prospective epidemiologic study. **N Engl J Med** **310**:553-559, 1984
47. McFadden JT: Tissue reactions to standard neurosurgical metallic implants. **J Neurosurg** **36**:598-603, 1972
48. Miller W: Verh. dtsch. odont. Ges. 1 (1889), Heft 1; zit. nach: W. Zimmermann: Oligodynamische Silberwirkung. I. Über den wirkmechanismus. **Z. Hyg. Infekt.-Kr.** **135**:403-413, 1952

49. Mosskopp, Wassermann: **Neurochirurgie Handbuch für die Weiterbildung und Interdisziplinäres Nachschlagewerk**. Stuttgart: Schattauer, 2005
50. Munson EL, Heard SO, Doern GV: In vitro exposure of bacteria to antimicrobial impregnated-central venous catheters does not directly lead to the emergence of antimicrobial resistance. **Chest** **126**:1628-1635, 2004
51. Nau R, Bruck W: Neuronal injury in bacterial meningitis: mechanisms and implications for therapy. **Trends Neurosci** **25**:38-45, 2002
52. Neurologie DGf: Informationen zur bakteriellen Meningitis, in **Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie**: www.dgn.org
53. Ortiz R, Lee K: Nosocomial infections in neurocritical care. **Curr Neurol Neurosci Rep** **6**:525-530, 2006
54. Pampus F: [Technic of ventricular drainage.]. **Zentralbl Neurochir** **13**:219-223, 1953
55. Park P, Garton HJ, Kocan MJ, Thompson BG: Risk of infection with prolonged ventricular catheterization. **Neurosurgery** **55**:594-599; discussion 599-601, 2004
56. 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 (Wien)** **146**:477-481, 2004
57. Pfister HW, Feiden W, Einhaupl KM: Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults. Results of a prospective clinical study. **Arch Neurol** **50**:575-581, 1993
58. Pfisterer W, Muhlbauer M, Czech T, Reinprecht A: Early diagnosis of external ventricular drainage infection: results of a prospective study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** **74**:929-932, 2003
59. Poon WS, Ng S, Wai S: CSF antibiotic prophylaxis for neurosurgical patients with ventriculostomy: a randomised study. **Acta Neurochir Suppl** **71**:146-148, 1998
60. Raad I, Darouiche R, Dupuis J, Abi-Said D, Gabrielli A, Hachem R, et al: Central venous catheters coated with minocycline and rifampin for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections. A randomized, double-blind trial. The Texas Medical Center Catheter Study Group. **Ann Intern Med** **127**:267-274, 1997

61. 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** **173**:418-424, 1996
62. Raad I, Darouiche R, Hachem R, Sacilowski M, Bodey GP: Antibiotics and prevention of microbial colonization of catheters. **Antimicrob Agents Chemother** **39**:2397-2400, 1995
63. 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 Psychiatry** **69**:381-384, 2000
64. Roe D, Karandikar B, Bonn-Savage N, Gibbins B, Rouillet JB: Antimicrobial surface functionalization of plastic catheters by silver nanoparticles. **J Antimicrob Chemother** **61**:869-876, 2008
65. 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** **102**:229-234, 2005
66. Schirmer M: **Neurochirurgie Eine Einführung**. München: Urban & Schwarzenberg, 1994, Vol 8. neubearbeitete Auflage
67. Schultz M, Moore K, Foote AW: Bacterial ventriculitis and duration of ventriculostomy catheter insertion. **J Neurosci Nurs** **25**:158-164, 1993
68. Schwotzer H: Oligodynamie, in **Handbuch der Desinfektion und Sterilisation**. Berlin: Verlag Volk und Gesundheit, 1972, Vol I., pp 209-217
69. Shapiro HM, Wyte SR, Harris AB, Galindo A: Disposable system for intraventricular pressure measurement and CSF drainage. Technical note. **J Neurosurg** **36**:798-801, 1972
70. Shinogi M, Maeizumi S: Effect of preinduction of metallothionein on tissue distribution of silver and hepatic lipid peroxidation. **Biol Pharm Bull** **16**:372-374, 1993
71. Sjöqvist O: Beobachtungen über die Liquorproduktion beim Menschen. **Zentralblt Neurochirurg** **1**:8-16, 1937
72. Smith RW, Alksne JF: Infections complicating the use of external ventriculostomy. **J Neurosurg** **44**:567-570, 1976
73. Sondi I, Salopek-Sondi B: Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on E. coli as a model for Gram-negative bacteria. **Journal of Colloid and Interface Science** **275**:177-182, 2004

74. Spiegelberg: Prospekt Antimicrobial Silverline EVD-Catheters Spiegelberg GmbH und Co. <http://www.spiegelberg.de/products/documents/GesamtProspektEVDEnglisch.pdf>, 2004
75. Streharova A, Benca J, Holeckova K, Balik J, Sula I, Lesnakova A, et al: Comparison of postsurgical and community acquired bacterial meningitis--analysis of 372 cases within a nationwide survey. **Neuro Endocrinol Lett 28 Suppl 3:7-9**, 2007
76. Sundbarg G, Nordstrom CH, Soderstrom S: Complications due to prolonged ventricular fluid pressure recording. **Br J Neurosurg 2:485-495**, 1988
77. Thurman RB, Gerba CHP: The molecular mechanisms of copper and silver ion disinfection of bacteria and viruses **Critical Reviews in Environmental Control 18:295-315**, 1989
78. Tielecke H: in **Pflanzenschutzmittel**. Berlin: Akademie-Verlag, 1967, Vol 2. Aufl., p 194
79. Tilton RC, Rosenberg B: Reversal of the silver inhibition of microorganisms by agar. **Appl Environ Microbiol 35:1116-1120**, 1978
80. Torack RM: Historical aspects of normal and abnormal brain fluids. I. Cerebrospinal fluid. **Arch Neurol 39:197-201**, 1982
81. Vincent JL: Nosocomial infections in adult intensive-care units. **Lancet 361:2068-2077**, 2003
82. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al: The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. **JAMA 274:639-644**, 1995
83. von Holst H, Collins P, Steiner L: Titanium, silver, and tantalum clips in brain tissue. **Acta Neurochir (Wien) 56:239-242**, 1981
84. Walker AE: **A History of Neurological Surgery**. New York: Hafner, 1967
85. Winfield JA, Rosenthal P, Kanter RK, Casella G: Duration of intracranial pressure monitoring does not predict daily risk of infectious complications. **Neurosurgery 33:424-430; discussion 430-421**, 1993
86. 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 Psychiatry 73:759-761**, 2002

87. Wyler AR, Kelly WA: Use of antibiotics with external ventriculostomies. **J Neurosurg** **37**:185-187, 1972
88. Yilmazlar S, Abas F, Korfali E: Comparison of ventricular drainage in poor grade patients after intracranial hemorrhage. **Neurol Res** **27**:653-656, 2005
89. Zabramski JM, Whiting D, Darouiche RO, Horner TG, Olson J, Robertson C, et al: Efficacy of antimicrobial-impregnated external ventricular drain catheters: a prospective, randomized, controlled trial. **J Neurosurg** **98**:725-730, 2003
90. Zimmermann W: Oligodynamische Silberwirkung. **Z. Hyg. Infekt.-Kr.** **135**:403-413, 1952
91. Zschaler R: Testing of the antimicrobial effect of catheter tubing with a roll culture method. www.spiegelberg.de/home/documents/Zschaler.pdf

7. Danksagung

Mein besonderer Dank, für das Überlassen des Themas und die hervorragende Betreuung mit der dabei gezeigten Geduld und Freundlichkeit, gilt Herrn Prof. Dr. med. Andreas Raabe. Er gab mir bei der Bearbeitung des Themas wichtige gedankliche Anstöße. Ich danke Herrn Prof. Raabe außerdem für die anschließende Durchsicht und Korrektur.

Desweiteren danke ich Dr. Spiegelberg für die freundliche Unterstützung bei Informationen und Fragen der in dieser Studie untersuchten EVD-Katheter.

Besonders Danke ich auch Frau Hoffmann aus dem Archiv der Klinik für Neurochirurgie der Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main, für die freundliche Unterstützung bei der Recherche und Beschaffung der für diese Studie benötigten Patienten-Akten.

Danken möchte ich auch Dr. Ackermann aus dem Institut für Biomathematik für seine Hilfe bei statistischen Fragen.

Mein Dank gilt auch den ärztlichen Kollegen und dem Pflegepersonal der Klinik für Neurochirurgie der Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main, für die überaus freundliche Unterstützung.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern Bernd und Ilona Fichtner für die Möglichkeit zum Studium der Medizin bedanken.

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

"Untersuchung zur Infektionshäufigkeit konventioneller und silberhaltiger Ventrikeldrainagen"

in dem

ZENTRUM FÜR NEUROLOGIE UND NEUROCHIRURGIE

des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität

Frankfurt am Main

Klinik für Neurochirurgie

Direktor: Prof. Dr. Volker Seifert

unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. med. Andreas Raabe

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

.....

(Ort und Datum)

.....

(Unterschrift Jens Fichtner)