Untersuchungen zu Interleukin-6 im Liquor und Procalcitonin im Serum zur Frühdiagnose einer Ventrikulitis bei neurochirurgischen Intensivpatienten mit externer Ventrikeldrainage

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Roland Zybur, geb. Feilhauer

aus Berlin

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Stefan Schröder
2. Gutachter: Prof. Dr. Hartmut Vatter

Tag der Mündlichen Prüfung: 14.02.2025

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	5
1.	**Einleitung**	6
1.1	Grundlagen	6
1.1.1	Liquor cerebrospinalis	6
1.1.2	Externe Ventrikeldrainagen	7
1.1.3	Indikationen	9
1.2.	Ventrikulitis	10
1.2.1	Labordiagnostik im Liquor	12
1.2.2	Entzündungsparameter im Serum und Liquor	12
1.3	Fragestellung der Arbeit	14
2.	**Patienten und Methoden**	16
2.	Patientenkollektiv	16
2.2	Datenerhebung	16
2.3	Diagnosen und Gruppenbildung	20
2.4	Statistische Verfahren	21
3.	**Ergebnisse**	22
3.1	Gesamtkollektiv und Outcome	22
3.2	Patientengruppen und Outcome	23
3.3	Ergebnisse der Labordiagnostik	24
3.3.1	Liquor	24
3.3.2	Systemische Entzündungsparameter	30
3.3.3	Ventrikulitispatienten	31
4.	**Diskussion**	38
4.1	Externe Ventrikeldrainagen und Ventrikulitis	38
4.2	Diagnostik	40
4.2.1	Klassische Liquor- und Serumparameter	40

4.2.2 Mikrobiologische Diagnostik 45
4.2.3 Interleukin-6 im Liquor 48
4.2.4 Procalcitonin im Serum 51
4.3 Ventrikulitisdiagnostik und ihre Limitation 53
4.4 Interleukin-6 und Ventrikulitis im Gruppenvergleich 56

5. Zusammenfassung 58
6. Abbildungsverzeichnis 59
7. Tabellenverzeichnis 60
8. Literaturverzeichnis 61
9. Danksagung 73

Abkürzungsverzeichnis

CCT	cerebrale Computertomographie
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CRP	C-reaktives Protein
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EVD	Externe Ventrikeldrainage
FiO_2	inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS	Glasgow Coma Scale
ICP	intracranial pressure / intrakranieller Druck
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IL-6	Interleukin-6
ITS	Intensivstation
Max	Maximum
Min	Minimum
NHSN	National Healthcare Safety Network
n. s.	nicht signifikant
paO_2	Sauerstoffpartialdruck, arteriell gemessen
PCT	Procalcitonin
RKI	Robert Koch-Institut
SAB	Subarachnoidalblutung (SAB)
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score
SD	Standardabweichung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOP	Standard Operating Procedure
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
WKK Heide	Westküstenkliniken Heide

1. Einleitung

Bei Erkrankungen, die zu einem rasch progredienten Anstieg des intrakraniellen Druckes (ICP) führen, besteht die Gefahr einer akuten Einklemmung von Hirngewebe im Bereich der Falx, des Tentoriums oder des Foramen magnum, was zu schweren Hirnschäden bis hin zum Tod des Patienten führen kann. Zur Hirndrucktherapie wird daher bei neurochirurgischen Patienten im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung häufig vorübergehend eine externe Ventrikeldrainage (EVD) angelegt. Externe Ventrikeldrainagen ermöglichen neben der Ableitung des Liquors gleichzeitig die Überwachung des Hirndrucks und die Dokumentation des täglich produzierten Liquorvolumens. Sie ermöglichen auch die Gewinnung von Ventrikelliquor für die Labordiagnostik (Bitsch 2004; Prange et al. 2010). Wie bei allen von extrakorporal eingeführten Kathetersystemen besteht das Risiko einer Infektion als schwerwiegende Komplikation (Beer et al. 2008). Die Diagnose einer Ventrikulitis ist jedoch sowohl klinisch als auch laborchemisch schwierig zu stellen, da klinische Symptome und Laborparameter häufig keine oder nur geringe Auffälligkeiten zeigen oder auf einer anderen Ätiologie beruhen können (Hariri et al. 2017). Zudem gibt es keine einheitlichen Diagnosekriterien (Hill et al. 2017; Schoch et al. 2008).

1.1 Grundlagen

1.1.1 Liquor cerebrospinalis

Anatomie und Physiologie

Der Liquor cerebrospinalis entsteht als Ultrafiltrat aus dem Blut in den Plexus choroidei, die sich innerhalb der Ventrikel befinden. Er ist eine klare, zellarme Flüssigkeit, die normalerweise nur wenige Lymphozyten und Monozyten enthält. Die Proteinkonzentration des Liquors ist niedrig, die Elektrolytzusammensetzung entspricht der des Serums, die Glukosekonzentration beträgt nur etwa 2/3 der des Serums. Er füllt das Ventrikelsystem, bestehend aus den beiden Seitenventrikeln sowie dem 3. und 4. Ventrikel, und den gesamten Subarachnoidalraum aus. Er gelangt aus den Seitenventrikeln über das Foramen Monroi in den 3. Ventrikel und von dort über den

Aquädukt in den 4. Ventrikel und schließlich durch das Foramen Magendii und die Foramina Luschkae in den Subarachnoidalraum. Der Liquorfluss innerhalb des Ventrikelsystems sowie auch spinal wird durch Pulsationen erzeugt, die durch die arteriellen Blutgefäße bewirkt werden. Die Resorption des Liquors erfolgt in den Pacchionischen Granulationen sowie in den spinalen Wurzeltaschen. Liquorbildung, Liquorzirkulation und Liquorresorption stehen üblicherweise in einem Gleichgewicht. Das Gesamtvolumen des Liquors beträgt ca. 150-170 ml. Davon entfallen auf die Ventrikelräume ca. 20 bis 25 % des gesamten Liquorvolumens, d. h. 32 ± 18 ml (1., 2. und 4. Ventrikel zusammen), 3. Ventrikel 1,0 ± 0,6 ml; auf die extraventrikulären Liquorräume 33 ± 43 ml (Kohn et al. 1991). Täglich werden etwa 500-600 ml Liquor produziert, so dass das Gesamtliquorvolumen drei- bis viermal täglich umgesetzt wird. Als wesentliche Funktionen des Liquors werden der Schutz des Gehirns vor Erschütterungen und der Abtransport von Substanzen, u. a. im Sinne einer Reinigungsfunktion, sowie die Aufrechterhaltung der Homöostase des Hirnparenchyms angesehen (Sakka et al. 2011; Tumani und Kluge 2005).

Liquorzirkulationsstörungen

Akute Störungen der Liquordynamik können zu einem rasch progredienten Hydrozephalus führen. Der dadurch bedingte Anstieg des intrakraniellen Drucks führt unbehandelt zum Tod des Patienten durch Herniation von Hirngewebe an Falx, Tentorium oder Foramen magnum mit schwerer Schädigung des Hirngewebes und schließlich zum cerebralen Zirkulationsstillstand, wenn der Hirndruck den mittleren arteriellen Perfusionsdruck übersteigt (Huttner et al 2023). Durch eine Liquorableitung mittels EVD kann dem intrakraniellen Druckanstieg entgegengewirkt werden.

1.1.2 Externe Ventrikeldrainage (EVD)

Eine EVD ist ein Kathetersystem, zur Ableitung von Liquor cerebrospinalis aus dem Ventrikelsystem nach extrakraniell. Die Anlage erfolgt in der Regel in das Vorderhorn des Seitenventrikels links oder rechts über eine Bohrlochtrepanation mit subkutaner Tunnelung. Die EVD ist über einen Dreiwegehahn mit einer Tropfkammer zur Kontrolle des geförderten Liquorvolumens sowie einem Ablaufbeutel verbunden und bildet ein

geschlossenes System. Zusätzlich kann an den Dreiwegehahn ein Drucksensor konnektiert werden, der den intrakraniellen Druck misst (Hölper und Eichler 2012). Des Weiteren können über diesen Hahn Liquorproben zur laborchemischen oder mikrobiologischen Diagnostik entnommen werden.

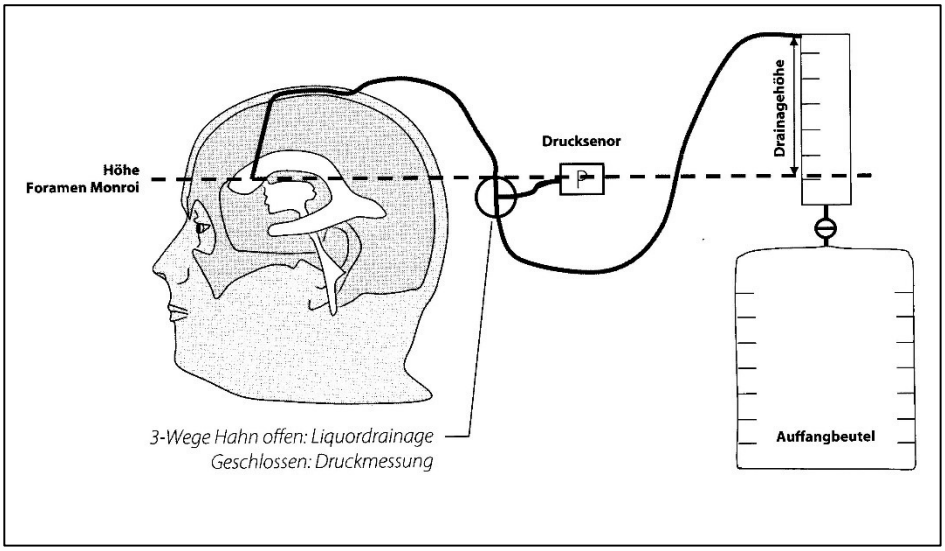

Abb. 1: Prinzip der Ventrikeldrainage mit Tropfkammer: Ausrichtung der Tropfkammer auf Höhe des Foramen Monroi. Zur korrekten intrakraniellen Druckmessung muss die Drainage geschlossen werden. (nach Hölper und Eichler 2012)

Das therapeutische Prinzip, welches der EVD zugrunde liegt, ist die Verhinderung oder Behebung eines Liquoraufstaus, indem Liquor nach extrakraniell abgeleitet wird. Ein Liquoraufstau kann auftreten bei gestörter Liquorzirkulation durch Verengung und/oder Verlegung der natürlichen anatomischen Abflusswege oder bei einer verminderten Liquorresorption. Durch Sicherstellung eines externen Liquorabflusses mittels EVD kann der intrakranielle Druck durch Verminderung der Liquormenge zunächst konstant gehalten oder gesenkt werden, wenn krankheitsbedingt eine Zunahme des Hirnvolumens oder des intrakraniellen Blutvolumens auftreten. Grundlage hierfür ist die sogenannte Monro-Kelly-Doktrin. Die Monro-Kelly-Doktrin besagt, dass die Summe des Volumens der drei intrakraniellen Komponenten Hirngewebe, Blutvolumen und Liquorvolumen zu jedem Zeitpunkt weitestgehend konstant ist (Huttner et al. 2023; Schirmer 1994).

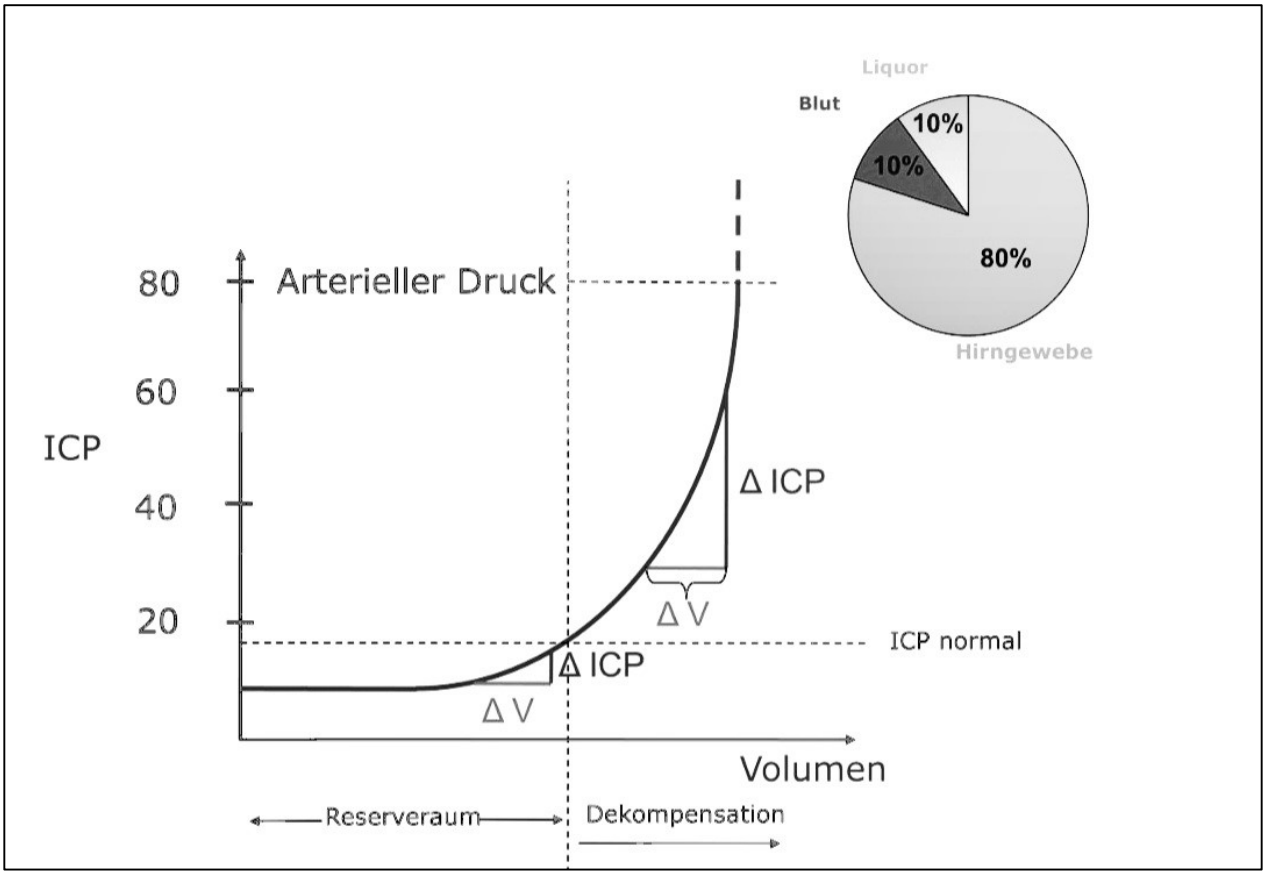

Abb. 2: Druck-Volumen-Kurve des intrakraniellen Systems. Die Abbildung zeigt die Druck- und Volumenverhältnisse in Anlehnung an die Monro-Kellie-Doktrin (Huttner et al. 2023)

1.1.3 Indikationen

Die Anlage einer EVD ist indiziert bei Erkrankungen, die zu einer akuten Liquorzirkulationsstörung führen. Dies kann entweder durch Verlegung der anatomisch bestehenden Liquorwege oder durch eine gestörte Liquorresorption bedingt sein. In der Folge kommt es zu einer Erhöhung des intrakraniellen Drucks bei kontinuierlich zunehmendem Liquorvolumen und einer Zunahme der Ventrikelweite. Zu den Indikationen zählen u. a. intrazerebrale Blutungen mit und ohne Ventrikeleinbruch, Subarachnoidal- und Subduralblutungen, Hirnkontusionen, Hirnödem bei Infarkten oder Tumoren sowie Verletzungen im Rahmen schwerer Schädelhirntraumata oder auch bakterielle Meningitiden. Des Weiteren werden EVDs angelegt, wenn ein permanent implantierter ventrikulo-peritonealer oder ventrikulo-atrialer Shunt eine Dysfunktion

aufweist, was zu einer verminderten oder fehlenden Liquorableitung führt, oder bei einer Infektion dieser Systeme mit Indikation zur operativen Entfernung, um weiterhin eine Liquorableitung aus dem Ventrikelsystem zu gewährleisten (Hölper und Eichler 2012).

1.2 Ventrikulitis

Kathetersysteme zur Liquorableitung bergen, wie alle von extrakorporal eingebrachten Fremdmaterialien, verschiedenen Risiken. Als Komplikation einer Therapie mit externen Ventrikeldrainagen kann es unter anderem zu einer Ventrikulitis und in der Folge zu einer Meningitis, einem Hirnabszess oder auch zu einem subduralen Empyem oder einer Osteomyelitis kommen (Hagel et al. 2014; Ramanan et al. 2015). Das Risiko einer Ventrikulitis steigt u. a. in Abhängigkeit von der Liegedauer der Drainage (Hoefnagel et al. 2008). Der Begriff Ventrikulitis bezeichnet eine bakterielle Entzündung der Hirnventrikel bzw. des sie auskleidenden Ependyms. Nach Storch-Hagenlocher et al. (2006) ist die Shunt-assoziierte Ventrikulitis die häufigste Form der Ventrikulitis. Die häufigsten bakteriellen Erreger sind koagulasenegative Staphylokokken, Enterokokken, Klebsiellen und Pseudomonaden. Weniger häufig sind gramnegative Keime, sehr selten Pilze (Storch-Hagenlocher et al. 2006). Die Inzidenz der katheterassoziierten Ventrikulitis wird in der Literatur mit Werten zwischen 5 % und 23 % angegeben, wobei der Mittelwert bei etwa 10 % liegt (Lozier et al. 2002; Ramanan et al. 2015).
Als weitere Komplikationen einer EVD können neben Blutungen und primären Fehllagen auch Katheterdislokationen im Verlauf auftreten. Ebenso kann die EVD durch Blutkoagel oder Biofilme verlegt werden (Braxton et al. 2005), wodurch der Liquorfluss behindert oder auch unterbrochen werden kann (Hagel et al. 2014).

Mechanismen der Infektion
Eine Infektion kann bereits bei der operativen Anlage einer EVD auftreten. Weiterhin können Erreger durch Migration über das Schlauchsystem in die Ventrikel gelangen, beispielsweise über die Haut (Mounier et al. 2015). Auch Manipulationen am Drainagesystem bei der Entnahme von Liquor zu diagnostischen Zwecken für Laboruntersuchungen bergen das Risiko einer Infektion. Zusätzliche Risiken für das Einbringen von Keimen stellen das notwendige Anspülen des Systems bei

unterbrochener Liquorförderung des Katheters, der Wechsel einzelner Komponenten des Systems sowie die Installation von Pharmaka über die EVD in die Ventrikel dar. Auch Schädelhirntraumata mit Schädelfrakturen können durch Liquorleckagen zu einem Keimeintrag in den Liquorraum unabhängig von einer EVD-Anlage führen. Dies trifft ebenfalls zu, falls bereits zuvor ein Shuntsystem vorhanden war und dieses aufgrund einer Infektion entfernt werden musste und die neu angelegte EVD den Liquorabfluss weiterhin gewährleisten muss. Auch eine hämatogene Infektion ist möglich, wobei dies eher für ventrikulo-atriale Shuntsysteme zutrifft (Tunkel et al. 2017).

Die Diagnose einer Ventrikulitis ist sowohl klinisch als auch laborchemisch schwer zu stellen (Reyes et al. 2017). Bei einliegenden externen Ventrikeldrainagen bzw. Liquor-Shunt-Systemen verlaufen Ventrikulitiden klinisch oft oligosymptomatisch, auch in Abhängigkeit vom Erreger und seinen Eigenschaften (Bogdan et al. 2017). Während der intensivmedizinischen Behandlung sind die Patienten aufgrund ihrer Erkrankung nicht selten von vornherein bewusstseinsgestört, häufig aber auch sediert, intubiert und beatmet. Die typischen klinischen Zeichen einer bakteriellen Meningitis können dann fehlen. Bei tiefem Koma kann der für bakterielle Meningitiden typische Meningismus nur gering ausgeprägt sein oder fehlen (Storch-Hagenlocher et al. 2006). Weitere Symptome wie Kopfschmerzen, eine Veränderung des neuropsychologischen Befundes oder eine Photophobie wären dann nicht zuverlässig überprüfbar bzw. erfragbar. Eine erhöhte Körpertemperatur oder Fieber müssen bei einer Ventrikulitis nicht vorliegen (Muttaiyah et al. 2008; Willer-Hansen et al. 2022). Insbesondere bei Intensivpatienten können diese auch Ausdruck eines umschriebenen oder generalisierten Infektes anderer Genese sein. Die vorgenannten Symptome können jedoch auch im Rahmen einer generalisierten Entzündungsreaktion auftreten, einem sogenannten Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), dem ebenso eine nichtinfektiöse Genese wie ein schweres Trauma oder eine Operation zugrunde liegen kann. Ein oder mehrere SIRS-Kriterien erfüllen fast alle Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt werden (Sprung et al. 2006) und nahezu die Hälfte aller Patienten während eines Krankenhausaufenthaltes (Churpek et. al 2015). Ein zentrales Fieber kann durch Läsionen in Hypothalamus, Mittelhirn und Hirnstamm sowie nach einem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) auftreten (Niesen et al. 2017).

1.2.1 Labordiagnostik im Liquor

Typische Befundkonstellationen im Liquor bei bakterieller Meningitis sind eine Pleozytose, erhöhte Eiweiß- und Laktatwerte sowie ein Abfall des Glukosespiegels. Die Erreger sollten mittels einer Gramfärbung mikroskopisch nachgewiesen und zudem aufgrund ihrer biochemischen Eigenschaften mikrobiologisch identifizierbar sein. In der Liquordiagnostik zeigt sich bei einer Ventrikulitis häufig ein abweichendes Befundmuster. Die untersuchten Parameter zeigen in vielen Fällen keine oder nur eine geringe Veränderung (Hobusch 2005). Die Ergebnisse stellen sich uneinheitlicher dar. Einerseits können die genannten Parameter beim Vorliegen einer Ventrikulitis auch im Normbereich liegen oder nur leicht verändert sein (Couffin et al. 2018). Andererseits können diese durch die u. U. erhebliche intrathekale bzw. intraventrikuläre Blutbeimengung und auch Proteinerhöhung, wie sie neurochirurgische Patienten häufig nach Trauma, operativen Eingriffen oder Subarachnoidalblutung aufweisen, beeinträchtigt werden (Jereb et al. 2001). Auch das eingebrachte Drainagematerial selbst kann zu Veränderungen von Zellzahl und Zellpopulation im Ventrikelliquor führen im Sinne einer aseptischen Meningitis. Dies erschwert eine sichere Diagnosestellung. Problematisch ist die mikrobiologische Diagnostik, wenn die Erregerzahl sehr gering ist, z. B. bei vorangegangener oder aktuell bestehender Antibiose anderer Indikation. Aufgrund des langsamen Wachstums mancher Erreger (z. B. Propionibacterium acnes) ist die kulturelle Anzüchtung mitunter sehr langwierig. Zudem kann die Erregergewinnung durch die Bildung eines Biofilms erschwert werden (Mounier et al. 2016). Letztendlich ist die Bewertung eines positiven Kulturergebnisses schwierig und muss im Kontext der übrigen erhobenen Befunde erfolgen. In Abgrenzung zu einer Infektion, d. h. einer Ventrikulitis, ist an eine mögliche Kontamination oder Kolonisation zu denken (Lozier et al 2002). Unter einer Kontamination versteht man eine Verunreinigung mit Erregern, unter einer Kolonisation eine Besiedelung mit einem Erreger ohne Entzündungszeichen (Tunkel et al. 2017).

1.2.2 Entzündungsparameter im Serum und Liquor

Bei einer Ventrikulitis sind die klassischen Infektparameter im Serum, wie die Leukozytenzahl, die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) und das C-reaktive Protein (CRP), ebenfalls meist nicht auffällig (Bögli et al. 2022). Es wurde eine Reihe von

weiteren Entzündungsparametern und Biomarkern im Liquor und Serum dahingehend untersucht, ob sie für die Diagnostik einer bakteriellen Meningitis, insbesondere aber auch einer Ventrikulitis, hilfreich sein könnten (Kleine et al. 2003). Insbesondere wurde auch untersucht, ob sie unabhängig von den beschriebenen Störeinflüssen geeignet sind, um eine Differenzierung zwischen einer bakteriellen Infektion und einer unspezifischen Inflammationsreaktion vorzunehmen, wie sie beispielsweise nach Trauma, Blutung, Operation oder nach Drainageanlage auftreten können (Willer-Hansen et al. 2022). Zu den genannten Markern zählen insbesondere das Zytokin Interleukin-6 (IL-6) sowie der Biomarker Procalcitonin (PCT).

Interleukin-6

IL-6 ist ein proinflammatorisches Zytokin, das von verschiedenen, insbesondere monozytären Zellen gebildet wird. Nach Stimulation der entsprechenden Zellen setzt die Bildung innerhalb weniger Stunden ein. Es ist sowohl bei systemischen Prozessen im Blut als auch bei lokalen Entzündungen in Ergüssen und Gewebsflüssigkeiten wie im Liquor nachweisbar. Seine Halbwertszeit liegt im Minutenbereich. Der Abbau erfolgt durch die Leber und die Niere (Meisner 2010 b).

Procalcitonin

PCT ist ein immunmodulatorisches Protein. Es ist ein Marker im Plasma für die Diagnose und Verlaufsbeurteilung einer systemischen Entzündungsreaktion bei schweren bakteriellen Infektionen und Sepsis. Procalcitonin hat eine hohe Spezifität für Entzündungsreaktionen, die durch bakterielle Infektionen ausgelöst werden. Die Höhe der Plasmakonzentration korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung. Es kann auch zur Verlaufsbeurteilung der bakteriellen Meningitis als schwere Allgemeinerkrankung eingesetzt werden (Meisner 2010 a). Es eignet sich zur differentialdiagnostischen Abgrenzung einer bakteriellen von einer viralen Meningitis (Vikse et al. 2015). Lokale Entzündungsprozesse werden weniger gut erfasst. Für die Bestimmung von Procalcitonin im Liquor stand für diese Studie kein kalibriertes Messverfahren zur Verfügung.

In der Literatur wird die Einführung einheitlicher Diagnosekriterien für eine Ventrikulitis empfohlen, die sich an den bekannten Liquorparametern sowie an den klinischen

Symptomen orientieren. Dabei wird jeweils von einer positiven mikrobiellen Kultur unter Hinzuziehung zusätzlicher Parameter ausgegangen. Eine isoliert positive Kultur oder ein positives Grampräparat ohne Auffälligkeiten der klassischen Liquorparameter und ohne klinische Symptome einer Meningitis oder Ventrikulitis wird als Kontamination gewertet. Der Nachweis mehrerer positiver Kulturen oder Grampräparate ohne Auffälligkeiten der klassischen Liquorparameter und ohne klinische Symptome einer Meningitis oder Ventrikulitis wird als Kolonisation gewertet. Der Nachweis einer oder mehrerer positiver Liquorkulturen mit begleitender Pleozytose und/oder abfallender Liquorglukose oder eine deutlich ansteigende Zellzahl sowie klinische Symptome, die verdächtig sind für eine Meningitis oder Ventrikulitis, wird als Infektion gewertet (Ramanan et al. 2015; Tunkel et al. 2017).

1.3 Fragestellung der Arbeit

Die frühzeitige Diagnosestellung einer Ventrikulitis mit Indikation zum Wechsel oder zur Entfernung einer EVD sowie die rasche Einleitung einer gezielten antibiotischen Therapie sind entscheidende Faktoren für die Prognose der Patienten mit dieser Komplikation (Schoch et al. 2008). Eine Ventrikulitis geht mit einer höheren Mortalität einher, führt zu einer längeren Behandlung auf der Intensivstation und einem insgesamt längeren Krankenhausaufenthalt und damit zu höheren Kosten (Ramanan et al. 2015).

Aus diesen Gründen hat die Evaluierung sensitiver und spezifischer Laborparameter zur frühzeitigen Diagnosestellung einer Katheterinfektion bzw. einer Ventrikulitis einen hohen Stellenwert. Es ist von besonderem Interesse, ob dies unabhängig von den oben genannten Störeinflüssen gelingt, wie sie häufig im Ventrikelliquor bei neurochirurgischen Patienten vorzufinden sind. Dadurch soll die Entscheidung zum Beginn einer antibiotischen Therapie auch dann ermöglicht werden, wenn die klassischen Parameter im Serum und Liquor keine eindeutige Diagnose einer Infektion erlauben.

Die vorliegende Untersuchung hatte zum Ziel, Patienten mit einer Ventrikulitis bei einliegender EVD in einem unselektierten Kollektiv zu identifizieren. Zusätzlich zu der laborchemischen und mikrobiellen Diagnostik wurden der Befund der initialen cerebralen Computertomographie (CCT) und zwei klinische Skalen bei Aufnahme dahingehend betrachtet, ob diese Rückschlüsse auf das Risiko der Entwicklung einer Ventrikulitis sowie

die Gesamtprognose zulassen. In anderen Studien wurden hingegen viele Probanden von vornherein ausgeschlossen, um den Einfluss von bekannten Störfaktoren auf Infektparameter und insbesondere auf Interleukin-6 im Liquor zu minimieren (Schoch et al. 2008).

Im Rahmen dieser Untersuchung stellten sich folgende Fragen:

- Sind hinsichtlich der Diagnose einer Ventrikulitis typische Infektparameter im Serum sowie das Zytokin Interleukin-6 und der Biomarker Procalcitonin hilfreich?
- Sind klassische Liquorparameter und Interleukin-6 im Ventrikelliquor geeignet zur sicheren Diagnose einer Ventrikulitis? Sind sequenzielle Bestimmungen im Sinne eines Monitorings hilfreich?
- Lassen sich anhand der untersuchten Parameter im Serum und/oder Liquor Befundkonstellationen ableiten, die das Vorliegen einer Ventrikulitis wahrscheinlich machen?
- Ermöglicht die Zuordnung der Patienten zu bestimmten Diagnosegruppen anhand der initialen Bildgebung und zu diesem Zeitpunkt erhobener klinischer Skalen wie die Glasgow Coma Scale (GCS) und der Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) eine Aussage zur Entwicklung einer Ventrikulitis und zur Prognose?

2. Patienten und Methoden

Bei dieser prospektiven Studie handelt es sich um eine Untersuchung an erwachsenen Patienten der Klinik für Neurochirurgie und Wirbelsäulenchirurgie der Westküstenkliniken Brunsbüttel und Heide am Standort Heide, die zwischen dem 18.08.2010 und dem 06.06.2012 auf der Interdisziplinären Intensivstation im Rahmen ihrer Behandlung bei unterschiedlichen Indikationen notfallmäßig eine externe Ventrikeldrainage (EVD) erhalten haben.

Vor Beginn dieser Studie wurde ein Ethikvotum der Ethikkommission des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH) Campus Kiel eingeholt, aus dem hervorgeht, dass gegen die geplanten Untersuchungen keinerlei Bedenken aus berufsethischer und berufsrechtlicher Sicht bestehen (AZ.: D454/10). Die Patienten, deren Angehörige oder Bevollmächtigte mussten nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung über die geplanten Untersuchungen schriftlich ihre Einwilligung erklären, konnten diese jedoch auch jederzeit widerrufen. Die Untersuchung endet mit Entfernung der externen Ventrikeldrainage, Widerruf der Einwilligung in die Untersuchung durch den Patienten oder seiner gesetzlichen Vertreter, mit Verlegung von der Intensivstation oder dem Tod des Patienten.

2.1 Patientenkollektiv

In unsere Studie wurden konsekutiv alle neurochirurgischen Patienten (Alter > 18 Jahre) eingeschlossen, die im oben genannten Zeitraum auf der interdisziplinären Intensivstation der Westküstenkliniken Heide behandelt wurden und eine EVD erhalten hatten.

2.2 Datenerhebung

Demografische Daten

Die Datenerhebung erfolgte fortlaufend, teils aus den zu diesem Zeitpunkt noch verwendeten papierbasierten Patientenakten auf der Intensivstation sowie teilweise aus dem digitalen Krankenhausinformationssystem.

Als demografische Daten wurden das Alter zum Zeitpunkt der Aufnahme und das Geschlecht der Patienten erfasst. Dokumentiert wurden die Verweildauer auf der Intensivstation sowie der gesamte Krankenhausaufenthalt in Tagen. Diese ergaben sich aus dem jeweiligen Aufnahmedatum und dem Entlassungs-/Verlegungsdatum, dem Todesdatum auf der Intensivstation bzw. im weiteren stationären Verlauf. Das Outcome im Rahmen der Behandlung auf der Intensivstation (überlebt/verstorben) wurde absolut und als prozentuale Häufigkeit erfasst.

Klinische Skalen

Als klinische Skalen zur Beurteilung des Patienten hinsichtlich der Schwere der Erkrankung bei Aufnahme im Krankenhaus wurden die GCS (Teasdale et al. 1974) und der SAPS II (Le Gall et al. 1993) berechnet. Die Glasgow Coma Scale erlaubt eine Aussage zum Bewusstseinszustand und neurologischen Befund eines Patienten. Es werden das Augenöffnen, die motorische Reaktion und die verbale Antwort des Patienten getestet. Der Score kann Werte zwischen 3 und 15 Punkten annehmen. Zur besseren Beurteilung werden häufig die Punktzahlen der einzelnen Bereiche auch getrennt betrachtet. Die GCS ist auch Teil des SAPS II-Scores.

Tab. 1: Glasgow Coma Scale (Teasdale et al. 1974)

Augenöffnen	**beste motorische Antwort**	**verbale Antwort**
1 nicht	1 keine	1 keine
2 bei Schmerzreiz	2 Strecksynergismen	2 unverständlich
3 auf Aufforderung	3 Beugesynergismen	3 inadäquat
4 spontan	4 ungezielt nach Schmerzreiz	4 verwirrt
	5 gezielt nach Schmerzreiz	5 orientiert prompt
	6 gezielt nach Aufforderung	

Der Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) wird spätestens 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation erhoben. Der Score wird aus 15 Einzelparametern (Alter, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Temperatur, PaO2/FiO2 bei Beatmung, Urinausscheidung, Harnstoff, Leukozytenzahl, Kalium, Natrium) berechnet, deren Ausprägung einem bestimmten Punktwert zugeordnet wird, wobei die einzelnen

Punktwerte dann addiert werden. Die Berechnung erfolgt durch die Zusammenführung von Parametern wie Bikarbonat, Bilirubin, Glasgow Coma Scale vor der Sedierung, Vorerkrankungen sowie der Zuweisungsart auf die Intensivstation. Die Ausprägung der Parameter wird dabei einem bestimmten Punktwert zugeordnet, wobei die einzelnen Punktwerte anschließend addiert werden. Die schlechtesten Werte sind maßgeblich. Der Score kann Werte von 0 bis maximal 163 Punkte erreichen. Dies erlaubt eine Abschätzung des Mortalitätsrisikos von Intensivpatienten (Le Gall et al. 1993). Dabei gilt: Je höher der Punktwert ist, desto höher ist das Mortalitätsrisiko.

Tab. 2: SAPS II Score laut der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (Le Gall et al. 1993)

SAPS II

maßgeblich sind die schlechtesten Werte (höchste Punktzahl) in einem 24-Stunden-Zeitraum seit dem zur Intensiv-Aufnahme führenden Ereignis (Unfall, OP, Komplikation)

	Punkte bei abnormal niedrigen Werten				„normal"	Punkte bei abnormal hohen Werten				
Alter (Jahre)					<40	40-59 ***7***	60-69 ***12***	70-74 ***15***	75-79 ***16***	≥80 ***18***
Herzfrequenz (pro Min.)			<40 ***11***	40-69 ***2***	70-119	120-159 ***4***	≥160 ***7***			
Blutdruck (syst., mmHg)			<70 ***13***	70-99 ***5***	100-199	≥200 ***2***				
Temperatur (°C)					<39.0	≥39.0 ***3***				
nur bei Beatmung o. Pulmonalis-Katheder **PaO_2** (mmHg) **/ FiO_2**		<100 ***11***	100-199 ***9***	≥200 ***6***	-					
Urinausscheidung (L/Tag)			<0.5 ***11***	0.5-0.99 ***4***	≥1,0					
Harnstoff (mg/dl) oder					<60	60-179	≥180			
Harnstoff-Stickstoff (mg/dl)					<28	28-83 ***6***	≥84 ***10***			
Leukozyten ($10^3/mm^3$)				<1.0 ***12***	1.0-19,9	≥20 ***3***				
Kalium (mmol/L)				<3 ***3***	3.0-4.9	≥5.0 ***3***				
Natrium (mmol/L)				<125 ***5***	125-144	≥145 ***1***				
Serum Bikarbonat (mEq/L)			<15 ***6***	15-19 ***3***	≥20					
Bilirubin (mg/dl)					<4.0	4.0-5.9 ***4***	≥6.0 ***9***			
Glasgow Coma Scale (vor Sedierung)	<6 ***26***	6-8 ***13***	9-10 ***7***	11-13 ***5***	14-15					
Vorerkrankungen					-	metastas. Karzinom ***9***		maligne hämatolog. Erkr. ***10***		AIDS ***17***
Zuweisung auf ICU					elektiv chirurgisch	medizinisch (ohne OP) ***6***		ungeplant chirurgisch ***8***		

Weitere Daten

Dokumentiert wurden auch die Gesamtliegedauer der EVD sowie der Zeitraum, in dem Liquor- und Serumproben des Patienten entnommen wurden, bezeichnet als Anzahl der Untersuchungstage. Zudem wurde erfasst, ob im Untersuchungszeitraum eine

antibiotische Therapie bestand. Ergänzend wurde an allen Untersuchungstagen die jeweils höchste erreichte Körpertemperatur des Patienten registriert.

Probengewinnung

Im Rahmen der Routinediagnostik wurden täglich über einen bereits während der Intensivbehandlung standardmäßig eingelegten arteriellen Zugang 10 ml Blut in ein Heparin-Natrium-Röhrchen für die klinische Chemie (CRP, IL-6 Serum, Procalcitonin) und 3 ml Blut in ein EDTA-Röhrchen für die Erstellung eines Blutbildes unter sterilen Kautelen entnommen.

Auch wurden unter sterilen Kautelen aus einem Dreiwegehahn, der die externe Ventrikeldrainage mit einem Ablaufsystem mit Druckmessung und Auffangbeutel verband, ca. 3 – 5 ml Liquor mittels einer 5 ml-Spritze entnommen. Um sicherzustellen, dass es sich um ventrikulären Liquor handelt, wurden zuvor 2 ml Schlauchvolumen abgezogen und verworfen. Im Anschluss wurde der entnommene Liquor zu gleichen Teilen in zwei sterile Polystyrolröhrchen gefüllt. Eines dieser Röhrchen wurde für die Bestimmung der Leukozytenzahl, der Erythrozytenzahl sowie von Glukose, Laktat und des IL-6 genutzt. Das zweite Röhrchen wurde zur Anlage einer mikrobiologischen Kultur verwandt.

Das Blutbild wurde ebenso wie die Liquorparameter Laktat, Glukose sowie IL-6 und Gesamtprotein in einem Analysevollautomaten der Firma Beckmann Coulter® maschinell bestimmt. Parallel dazu wurden im Serum Procalcitonin, CRP und Serumglukose untersucht. Die Leukozyten im Liquor wurden überwiegend mikroskopisch mit der Zählkammer nach Fuchs-Rosenthal in der alten Einheit Drittelzellen (Zellen/3 µl) gezählt und in einem kleineren Teil der Liquores wurde ein Zellzählautomat genutzt, wobei die Einheit Zellen/µl verwendet wurde. Des Weiteren wurden für alle Liquores ein Grampräparat sowie ein Zellbild erstellt, wobei für letzteres eine Zytozentrifugation zur Zellanreicherung sowie eine Färbung mit einer verdünnten Giemsafärbung durchgeführt wurde.

Für einen Teil der Patienten wurde darüber hinaus ein Reiber-Schema erstellt, um die Funktion der sogenannten Blut-Liquor-Schranke und eine etwaige intrathekale Produktion von IgG, IgA und IgM als Hinweis auf eine Immunantwort beurteilen zu können (Reiber 2005).

2.3 Diagnosen und Gruppenbildung

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden Patienten mit verschiedenen neurochirurgischen und neurologischen Krankheitsbildern untersucht, bei denen die Indikation zur Anlage einer externen Ventrikeldrainage gestellt wurde. Die Patienten ließen sich den folgenden acht verschiedenen Diagnosen zuordnen: Subarachnoidalblutung (SAB), ischämischer Schlaganfall, intrazerebrale Parenchymblutung, Hirnkontusion, Hirntumor, Subduralhämatom, Hirnödem, Hydrocephalus. Die genannten Erkrankungen können alle zu einer Liquorzirkulations- bzw. Liquorresorptionsstörung mit intrakranieller Drucksteigerung führen.
Die Patienten wurden unter Berücksichtigung der zur Aufnahme führenden Erkrankung, bildmorphologischem Nachweis von intrakraniellem Blut sowie eines dabei vorausgehenden Traumas zu Gruppen zusammengefasst, um ggf. einen Einfluss der Erkrankung bzw. des Pathomechanismus auf die Entwicklung einer Ventrikulitis oder IL-6 -Dynamik nachweisen zu können, da zahlreiche Einflussfaktoren auf die IL-6-Bildung im zentralen Nervensystem bekannt sind, welche unabhängig von einer Infektion auftreten können (Maier et al. 2001; Woiciechowsky et al. 1997).
Zu den Einflussfaktoren, die eine vermehrte IL-6-Bildung bedingen können, zählen Schädelhirntraumata (Kumar et al. 2015; Lenski et al. 2019). Aber auch nach einer SAB kann es zu einer vermehrten IL-6-Bildung kommen (Fassbender et al. 2001; Lenski et al. 2017). Im Rahmen der Studie wurden vier Patientengruppen gebildet. Die Zuordnung erfolgte anhand des Befundes der ersten verfügbaren CCT des Patienten vor der Aufnahme auf die Intensivstation. Dabei wurden drei Aspekte berücksichtigt: Nachweis einer etwaig vorliegenden intrakraniellen Blutung, deren Lokalisation (subdural, subarachnoidal, parenchymatös) sowie das Vorliegen eines Traumas als zugrundeliegende Blutungsursache (Kwon et al. 2001).

Daraus ergab sich folgende Gruppeneinteilung:

- Gruppe 1: primäre Subarachnoidalblutung
- Gruppe 2: atraumatische intracranielle Blutung mit Ausnahme einer primären Subarachnoidalblutung
- Gruppe 3: traumabedingte intracranielle Blutung
- Gruppe 4: kein intracranielles Blut darstellbar, kein Trauma im Vorfeld

2.4 Statistische Verfahren

Die erhobenen Daten wurden zunächst in einer Excel-Tabelle (Microsoft 365®) als longitudinales Data Panel in einem „long“ Design fortlaufend dokumentiert. Sofern notwendig, wurden fehlende Parameter später dem Krankenhausinformationssystem bzw. der digitalisierten Originalakte zur Ergänzung entnommen. Zur Auswertung der Daten wurde das Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics Version 22.0.0.0 verwendet. Es wurden Häufigkeiten ausgezählt, Mittelwerte (arithmetisches Mittel, Medianwert, Modalwert) und Streuungswerte (Variationsbreite, mittlere Abweichung, Varianz und Standardabweichung) gegebenenfalls mit Angabe der 95 %-Konfidenzintervalle berechnet. Zur Prüfung von Gruppenunterschieden dienten Chi-Test (teils als Exakter Test nach Fisher) und T-Test bzw. univariate Varianzanalyse. Das statistische Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv und Outcome

Im Untersuchungszeitraum vom 18.08.2010 und dem 06.06.2012 erhielten 70 Patientinnen und Patienten der Klinik für Neurochirurgie und Wirbelsäulenchirurgie der Westküstenkliniken Heide eine EVD. Alle Patienten wurden auf der interdisziplinären Intensivstation behandelt. Da bei 2 Patienten die EVD keinen Liquor förderte, wurden insgesamt 68 Patienten in unsere Studie eingeschlossen. Es handelte sich um 27 weibliche und 41 männliche Patienten. Das mittlere Alter des Gesamtkollektivs betrug 61,5 Jahre (26 - 89 Jahre). 52 Patienten (76.5 %) haben die intensivmedizinische Behandlung überlebt. 41 Patienten (60,3 %) haben die Krankenhausbehandlung insgesamt überlebt. Bei einer erheblichen Schwankungsbreite betrug der Aufenthalt auf der Intensivstation im Mittel 16,5 Tage (2 - 62 Tage), die Behandlungsdauer im Krankenhaus insgesamt 36,8 Tage (3 - 128 Tage). Der mittlere GCS bei Aufnahme betrug 10,6 Punkte, der mittlere SAPS II 41,5 Punkte.

Die tägliche Gewinnung der Liquor- und Serumproben zur Untersuchung erfolgte über einen Zeitraum von im Mittel 7,2 Tagen (1 - 24 Tage), beginnend in den ersten 5 Tagen nach der EVD-Anlage, überwiegend jedoch am ersten oder zweiten Tag nach der Anlage.

Tab. 3: Patientengesamtkollektiv und demografische Daten

		n=68
Alter in Jahren (Min/Max)		**26,0 bis 89,0**
	Mittelwert	**61,5 (SD ± 14,0)**
Geschlecht	**männlich**	**41 (60,3 %)**
	weiblich	**27 (39,7 %)**
Outcome insgesamt	**überlebt**	**41 (60,3 %)**
	Verstorben	**27 (39,7 %)**
SAPS II bei Aufnahme (Min/Max)		**11,0 bis 77,0**
	Mittelwert	**41,5 (SD ± 12,1)**
GCS bei Aufnahme (Min/Max)		**3,0 bis 15,0**
	Mittelwert	**10,6 (SD ± 4,1)**
ITS-Aufenthalt in Tagen (Min/Max)		**2,0 bis 62,0**
-	**Mittelwert**	**16,5 (SD ± 11,5)**
Krankenhaus-Aufenthalt in Tagen (Min/Max)		**3,0 bis 128,0**
	Mittelwert	**36,8 (SD ± 28,5)**

3.2 Patientengruppen und Outcome

Anhand oben genannter Kriterien wurden die Patienten 4 Gruppen zugeordnet. Dies ist in der Tabelle 4 dargestellt. Die Gruppe 1 umfasst 16 Patienten. 30 Patienten wurden in Gruppe 2 zusammengefasst. Sie ist die größte Gruppe. Der Gruppe 3 wurden 14 Patienten zugeordnet. Die übrigen 8 Patienten bilden die Gruppe 4. In der Gruppe 1 fanden sich deutlich mehr Patientinnen. In den übrigen Gruppen dominierte das männliche Geschlecht. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,01$). Dies entspricht auch der epidemiologischen Datenlage, nach der die Inzidenz einer Subarachnoidalblutung bei Frauen höher ist (6-12/100000 Europa und USA; 1,6:1,0 F:M; Linn et al. 1996). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des Alters, des Outcomes, des SAPS II bei Aufnahme, des GCS bei Aufnahme, der Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation sowie der Gesamtkrankenhausaufenthaltsdauer. Insofern waren die Gruppen mit Ausnahme der

Geschlechterverteilung statistisch vergleichbar. Es zeigten sich jedoch für alle Parameter erhebliche Standardabweichungen von den Mittelwerten.

Tab. 4: Gruppenbildung und gruppenspezifische demographische Daten innerhalb des Patientenkollektivs

		Gruppe 1 (n=16/ 23,5%)	Gruppe 2 (n=30 / 44,1%)	Gruppe 3 (n=14 / 20,6%)	Gruppe 4 (n=8 / 11,8%)	p
Alter in Jahren (Min/Max)		**47,0 bis 89,0**	**34,0 bis 78,0**	**28,0 bis 81,0**	**26,0 bis 72,0**	**n. s.**
	Mittelwert	**63,9 (SD ± 14,0)**	**63,3 (SD ± 12,8)**	**59,4 (SD ± 13,6)**	**53,5 (SD ± 17,9)**	
	95% Konfidenzintervall	**56,4-71,3**	**58,6-68,1**	**51,5-67,3**	**38,6-68,4**	
Geschlecht	männlich	**2 (12,5 %)**	**22 (73,3 %)**	**11 (78,6 %)**	**6 (75,0 %)**	**<0,001**
	weiblich	**14 (87,5 %)**	**8 (26,7 %)**	**3 (21,4 %)**	**2 (25,0 %)**	
Outcome	überlebt	**7 (43,8 %)**	**19 (63,3 %)**	**10 (71,4 %)**	**5 (62,5 %)**	**n. s.**
	verstorben	**9 (56,3 %)**	**11 (36,7 %)**	**4 (28,6 %)**	**3 (37,5 %)**	
SAPS II bei Aufnahme (Min/Max)		**26,0 bis 58,0**	**11,0 bis 73,0**	**21,0 bis 77,0**	**32,0 bis 61,0**	**n. s.**
	Mittelwert	**42,6 (SD ± 10,2)**	**40,3 (SD ± 12,8)**	**39,9 (SD ± 13,5)**	**46,3 (SD ± 10,5)**	
	95% Konfidenzintervall	**37,2-48,1**	**35,5-45,1**	**32,1-47,7**	**37,4-55,1**	
GCS bei Aufnahme (Min/Max)		**3,0 bis 15,0**	**3,0 bis 15,0**	**3,0 bis 15,0**	**3,0 bis 15,0**	**n. s.**
	Mittelwert	**10,6 (SD ± 4,3)**	**10,9 (SD ± 3,7)**	**10,6 (SD ± 4,3)**	**10,0 (SD ± 5,5)**	
	95% Konfidenzintervall	**8,3-12,9**	**9,5-12,2**	**8,1-13,0**	**5,4-14,6**	
ITS-Aufenthalt in Tagen (Min/Max)		**2,0 bis 31,0**	**3,0 bis 62,0**	**3,0 bis 34,0**	**3,0 bis 45,0**	**n. s.**
	Mittelwert	**14,3 (SD ± 8,0)**	**17,9 (SD ± 13,1)**	**16,9 (SD ± 10,6)**	**15,1 (SD ± 13,5)**	
	95% Konfidenzintervall	**10,1-18,6**	**13,0-22,8**	**10,7-23,0**	**3,9-26,4**	
Krankenhaus-Aufenthalt (Min/Max)		**4,0 bis 95,0**	**3,0 bis 78,0**	**3,0 bis 82,0**	**6,0 bis 128,0**	**n. s.**
	Mittelwert	**32,4 (SD ± 30,7)**	**37,4 (SD ± 24,9)**	**38,4 (SD ± 27,0)**	**40,4 (SD ± 42,1)**	
	95% Konfidenzintervall	**16,1-48,8**	**28,1-46,7**	**22,8-53,9**	**5,2-75,5**	

Gruppe 1: Patienten mit Subarachnoidalblutung
Gruppe 2: Patienten mit Darstellung von intrakraniellem Blut jedweder anderer Diagnose als Gruppe 1 ohne Trauma
Gruppe 3: Patienten mit Darstellung von intrakraniellem Blut jedweder anderer Diagnose als Gruppe 1 mit Trauma
Gruppe 4: Patienten ohne Darstellung von intrakraniellem Blut

3.3 Ergebnisse der Labordiagnostik

3.3.1 Liquor

Im Rahmen der täglichen Liquorentnahmen förderte zeitweise ein Teil der externen Ventrikeldrainagen nur sehr wenig Liquor, sodass aus diesen Proben bei nicht ausreichender Menge dann nicht alle geplanten Parameter der Liquorchemie, Liquorzytologie oder Mikrobiologie bestimmt werden konnten. Ursache war meist eine

partielle oder komplette Verlegung des Drainagesystems durch die teils erhebliche intraventrikuläre Blutbeimengung mit Koagelbildung oder ein Hirnödem. Aus diesem Grund konnten an 48 von 489 Untersuchungstagen des Patientenkollektivs keine mikrobiologischen Kulturen angelegt werden und an 23 von 489 Untersuchungstagen des Patientenkollektivs war keine IL-6 Bestimmung möglich. Förderte die EVD nicht, konnten an diesen Tagen keine Liquorparameter analysiert werden. Dies war insgesamt an 14 von 489 Untersuchungstagen des Patientenkollektivs der Fall.

Mikrobiologische Diagnostik

Eine Ventrikulitis wurde in dieser Studie diagnostiziert, wenn ein positives mikrobiologisches Kulturergebnis im ventrikulären Liquor vorlag und/oder ein mikroskopischer Keimnachweis im Grampräparat gelang. Letztendlich wurde somit nach den für diese Studie festgelegten Kriterien bei insgesamt 5 von 68 Patienten eine Ventrikulitis diagnostiziert, das heißt bei 7,4 % aller eingeschlossenen Patienten. Bei 4 dieser Patienten gelang der Keimnachweis sowohl in der Liquorkultur als auch mikroskopisch mittels Gramfärbung. Ein Patient zeigte eine positive mikrobiologische Diagnostik, das Grampräparat war jedoch negativ. Alle anderen Entzündungsparameter waren bei diesem Patienten aber typisch verändert. 4 Ventrikulitispatienten fanden sich in der Gruppe 2 (intrazerebrale Blutung ohne Trauma), 1 Ventrikulitispatient in der Gruppe 4 (keine intrazerebrale Blutung, kein Trauma). Nachfolgend findet sich eine tabellarische Auflistung der mikrobiologischen Ergebnisse.

Tab. 5: Übersicht der nachgewiesenen Erreger und der Gramfärbung bei den Ventrikulitispatienten

Patient	**Keim in der Kultur**	**Grampräparat-**
8	Staphylococcus epidermidis	grampositive Kokken
9	Staphylococcus aureus	grampositive Kokken
14	Staphylococcus aureus	grampositive Kokken
25	Staphylococcus epidermidis	grampositive Kokken
52	Citrobacter koseri	keine Keime mikroskopisch

Klassische Liquorparameter

Bei der akuten bakteriellen Meningitis/Meningoenzephalitis liegt in der Regel eine Pleozytose mit > 3000/3 Zellen (> 1000/µl) vor. Üblicherweise werden zusätzlich ein Liquor-Gesamteiweiß > 100 mg/dl, ein Liquor-Laktat > 3,5 mmol/l und eine erniedrigte Glukosekonzentration im Liquor beobachtet (Lehmitz et al. 2005). Für die Liquorglukose wird empfohlen, bevorzugt den Liquor/Serum-Glukose-Quotienten (pathologisch < 0,5) zu verwenden (Wildemann et al. 2019). Hinsichtlich der Normwerte der Zellzahlen gibt es keine Unterschiede zwischen lumbalem und Ventrikelliquor (Hegen et al. 2017; Kluge und Kalff 2005). Bei intrazerebralen Blutungen, Subarachnoidalblutungen oder auch Kontusionsblutungen werden große Mengen von Leukozyten in den Liquorraum eingetragen. Diese führen zu einer infektionsunabhängigen Pleozytose. Um diesen Effekt zu korrigieren und eine Abgrenzung zu ermöglichen gegenüber infektionsbedingten Pleozytosen, wurde der sogenannte Zellindex vorgeschlagen (Lunardi et al. 2017; Montes et al. 2019; Pfausler et al. 2004).

$$\text{Zellindex} = \frac{\text{Leukozyten}_{\text{Liquor}}\ [\text{mm}^3] \div \text{Erythrozyten}_{\text{Liquor}}[\text{mm}^3]}{\text{Leukozyten}_{\text{Blut}}\ [\text{mm}^3] \div \text{Erythrozyten}_{\text{Blut}}\ [\text{mm}^3]}$$

Allerdings stand erst gegen Ende dieser Studie die Möglichkeit zur automatisierten Leukozyten- und Erythrozytenzählung zur Verfügung, so dass bis zu diesem Zeitpunkt bei den untersuchten Liquores die Erythrozytenzahl nicht bestimmt wurde und somit eine Berechnung des Zellindex nicht möglich war. Die für eine bakterielle Meningitis typische Befundkonstellation aller Laborparameter im Liquor konnte in dieser Studie lediglich bei einem als Ventrikulitis klassifizierten Patienten beobachtet werden.

Nicht selten aber erreichten oder überschritten einer oder mehrere der Einzelparameter während der Studie die genannten Grenzwerte im Abnahmezeitraum. Dies galt sowohl für die übrigen Ventrikulitis-Patienten als auch für die Studienpatienten ohne Nachweis einer Ventrikulitis. 4 der 5 Ventrikulitis-Patienten erreichten Zellzahlen von mehr als 3000/3 Zellen im Verlauf der Studie, aber nicht unbedingt am Tag der Diagnosestellung oder dem Tag zuvor. Zellzahl, Eiweiß und Laktat im Liquor zeigten während der täglichen Untersuchungen z. T. deutliche Schwankungen.

Initial wurde täglich ein Reiber-Schema angefertigt. Im Verlauf wurde darauf verzichtet, da aufgrund der erheblichen Blutbeimengungen bei dem überwiegenden Teil der

Patienten keine sinnvollen Aussagen zur Schrankenfunktion möglich waren. Häufig fand sich im Ergebnis eine schwere Schrankenfunktionsstörung oder ein Zusammenbruch der Schrankenfunktion. Damit war auch keine sinnvolle Bewertung zu einer intrathekalen Immunreaktion mit Nachweis einer lokalen Synthese von IgG, IgA und IgM möglich.

Interleukin-6 im Liquor

Weiterhin wurde im Liquor das Zytokin IL-6 bestimmt. Nach Schoch et. al. (2008) wird ein Cutoff-Wert von > 4050pg/ml vorgeschlagen als Vorhersagewert für das Vorliegen einer Ventrikulitis, unabhängig von den sogenannten klassischen Entzündungsparametern. Daher wurde in dieser Studie eine Betrachtung aller Patienten bezüglich des Erreichens eines IL-6-Wertes von < oder > 4050 pg/ml vorgenommen. 39 Patienten, d. h. 57,4 % erreichten im Verlauf dieser Studie zumindest an einem oder mehreren Untersuchungstagen einen IL-6 Wert im Liquor von > 4050 pg/ml. Alle 5 Patienten mit Ventrikulitis befanden sich darunter. Das waren 12,5 % bezogen auf die 39 Patienten mit einem IL-6 > 4050 pg/ml. Allerdings trat bei diesen Patienten ein IL-6-Wert > 4050 pg/ml nicht immer am Tag des positiven mikrobiellen Keimnachweises auf, sondern zu verschiedenen Zeitpunkten, teils davor oder danach im Verlauf der Probeentnahmen.

Interleukin-6 und klassische Liquorparameter

Pleozytosen > 3000/3 Zellen gingen meist, jedoch nicht immer mit einem erhöhten Liquorlaktat über 3,5 mmol/l und einen IL-6 im Liquor > 4050 pg/ml einher. Diese Befundkonstellation wurde bei 10 von 68 Studienpatienten beobachtet. Die Liquoreiweißwerte lagen in allen 10 Fällen über 100 mg/dl. Ein erniedrigter Liquor/Serum-Glukose-Quotient < 0,5 im Liquor fand sich bei 9 dieser 10 Patienten. Unter diesen 9 Patienten finden sich 3 der 5 als Ventrikulitis klassifizierten Patienten. Allerdings sind die Untersuchungstage, an denen diese Konstellationen zutrafen, häufig nicht identisch mit den Tagen, an denen die Ventrikulitis mikrobiologisch nachgewiesen werden konnte.

Interleukin-6 im Liquor und Outcome

Patienten mit IL-6 im Liquor < oder > 4050 pg/ml zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der erhobenen klinischen Skalen SAPS II und GCS bei Aufnahme. Patienten mit einem IL-6 im Liquor < 4050 pg/ml hatten im Mittel eine signifikant ($p < 0,01$) kürzere

Liegedauer ihrer EVD als Patienten mit einem IL-6 > 4050 pg/ml, d. h. 8,5 versus 12,0 Tage. Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,04$) dieser Patienten bestand auch hinsichtlich der Dauer der Behandlung auf der Intensivstation, nämlich 13,2 vs. 19,0 Tage. Die Behandlung auf der Intensivstation überlebten 52 von 68 Patienten. Es handelte sich dabei um 22 von 29 Patienten (75,9 %) mit einem IL-6 im Liquor < 4050 pg/ml und um 30 von 39 Patienten (76,1 %) mit einem IL-6 im Liquor > 4050pg/ml. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

Während der Studie erhielten 14 (48,3 %) Patienten, deren IL-6-Werte im Liquor < 4050 pg/ml blieben und 24 (61,5 %) Patienten, die ein IL-6 im Liquor > 4050 pg/ml erreichten, eine Antibiotikatherapie im Untersuchungszeitraum.

Tab. 6: Zusammenfassung der Ergebnisse für einen Cutoff für IL-6 im Liquor von 4050 pg/ml. (n. s.: nicht signifikant).

	IL-6 im Liquor		p-Wert
	< 4050pg/ml	> 4050pg/ml	
n (Anzahl)	29 (42,6 %)	39 (57,4 %)	n. s.
Alter (Mittelwert)	62,7 (SD ± 13,7)	60,6 (SD ± 14,3)	n. s.
SAPS II (Mittelwert)	42,3 (SD ± 12,5)	40,4 (SD ± 12,4)	n. s.
GCS bei Aufnahme (Mittelwert)	10,5 (SD ± 4,3)	10,8 (SD ± 5,5)	n. s.
Liegedauer EVD (d) (Mittelwert)	8,5 (SD ± 5,5)	12,1 (SD ± 4,0)	0,01
positive Liquorkultur n (%)	0 (0 %)	5 (12,8 %)	n. s.
ITS-Aufenthalt (d) (Mittelwert)	13,2 (SD ± 9,4)	19 (SD ± 12,4)	0,04
Outcome / überlebt ITS n (%)	22 (75,9 %)	30 (76,9 %)	n. s.
Antibiose im Untersuchungszeitraum	14 (48,3 %)	24 (61,5 %)	n. s.

Nachfolgende Abbildungen zeigen, an welchem Liegetag der EVD ein IL-6 > 4050 pg/ml erstmals erreicht wurde.

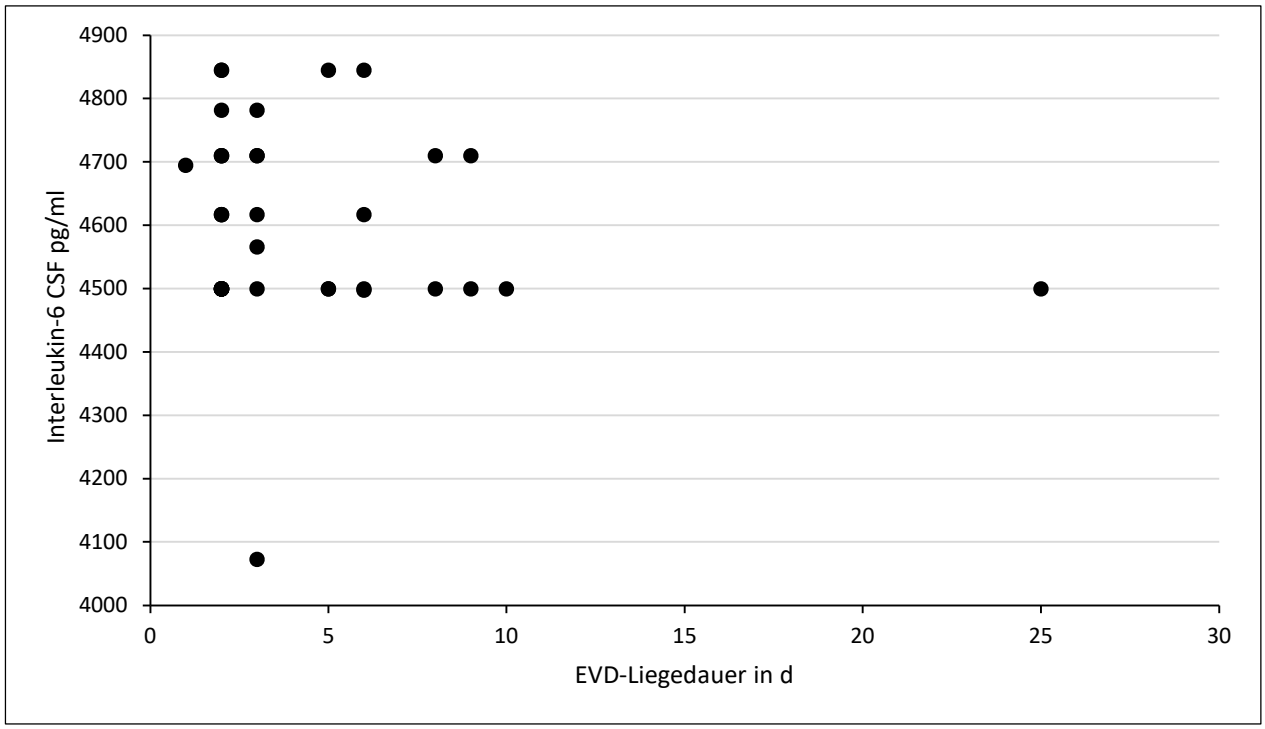

Abb. 3: Erstmaliges Auftreten von IL-6 im Liquor > 4050 pg/ml in Bezug auf die EVD-Liegedauer

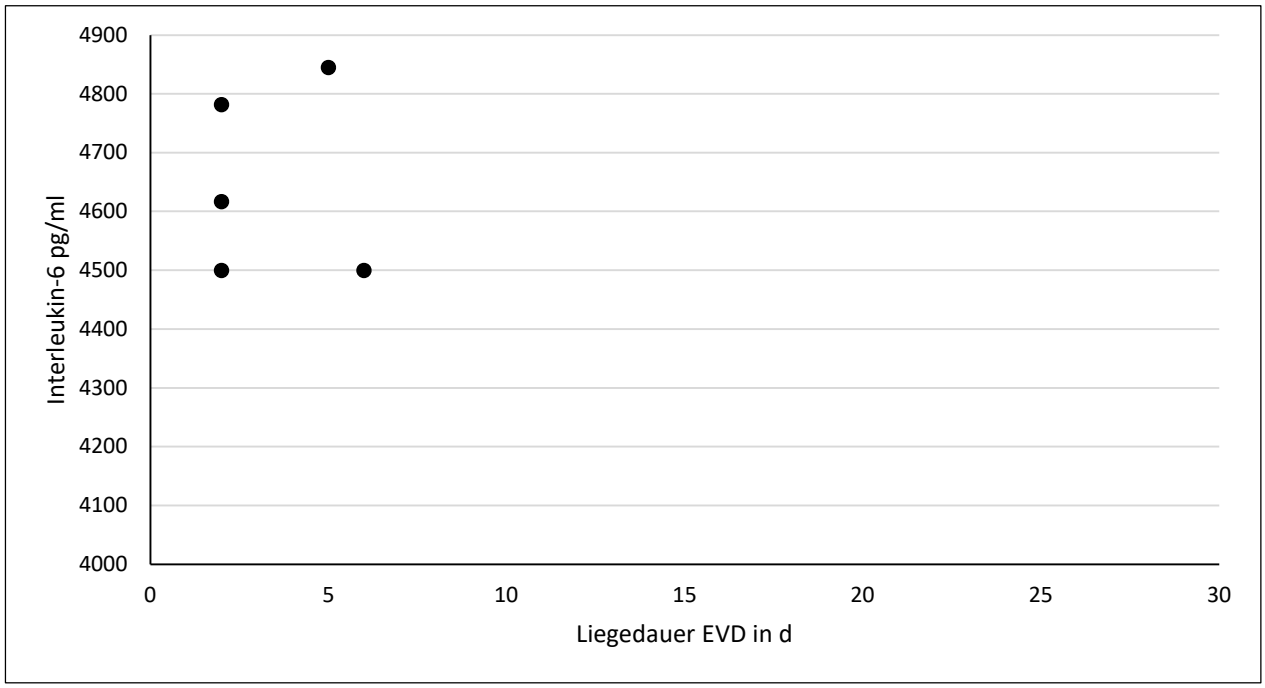

Abb. 4: Erstmaliges Auftreten von IL-6 im Liquor > 4050 pg/ml in Bezug auf die EVD-Liegedauer bei Patienten mit positiver Kultur

Interleukin-6 innerhalb der gebildeten Patientengruppen

Bei Patienten mit Subarachnoidalblutung (Gruppe 1) und mit sonstiger atraumatischer intrakranieller Blutung (Gruppe 2) zeigten insgesamt mehr Patienten ein IL-6 > 4050 pg/ml im Liquor im Verlauf. In den übrigen beiden Gruppen war das Verhältnis ausgeglichen.

Statistisch signifikante Unterschiede bezogen auf IL-6 Werte im Liquor < oder > 4050 pg/ml ergaben sich aber weder innerhalb der einzelnen Gruppen noch im Gruppenvergleich.

Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich nur ohne Berücksichtigung der Gruppenzugehörigkeit in Bezug auf das Erreichen von IL-6 Werten im Liquor < oder > 4050 pg/ml. Hierbei wiesen Patienten, die den Cutoff nicht überschritten, eine kürzere Liegedauer der EVD und kürzere Verweildauer auf der Intensivstation auf als Patienten, die diesen Wert überschritten.

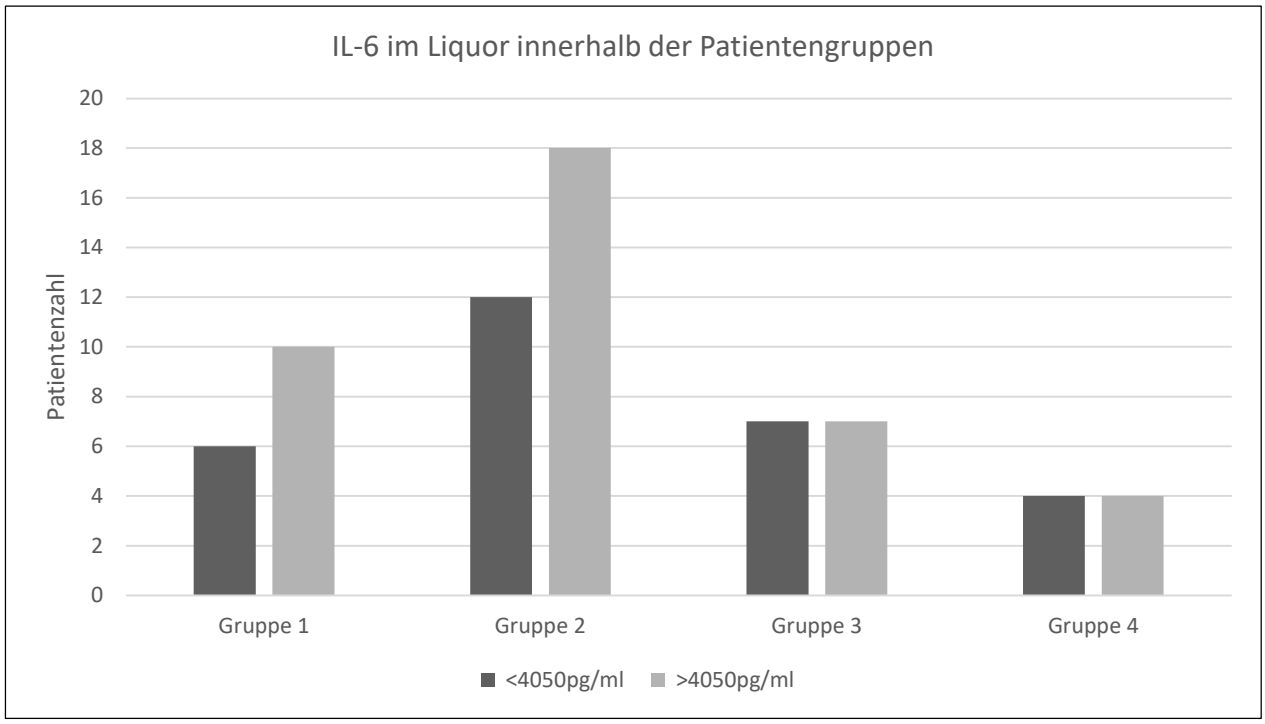

Abb. 5: Absolute Häufigkeitsverteilung der Patienten in den betrachteten 4 Gruppen bezüglich des Erreichens eines IL-6 Wertes von < oder > 4050 pg/ml im Liquor.

3.3.2 Systemische Entzündungsparameter

Bei Betrachtung der Einzelparameter im Serum fiel auf, dass CRP und IL-6 teils täglich erhebliche Schwankungen aufwiesen. Eine relevante Leukozytose (deutlich über $12.0x10^3/\mu l$) trat nur selten auf. Das CRP reagierte bei Infektionen stärker.

Die Procalcitoninspiegel lagen überwiegend im Norm- oder im unspezifischen Grenzbereich, es zeigte sich nur selten eine entsprechende Dynamik. Serumwerte > 1,0 ng/ml wurden nur bei 12 der 68 Studienpatienten beobachtet; keiner davon hatte eine Ventrikulitis. Typische Ausprägungen und Verläufe der vorgenannten Entzündungswerte im Serum, wie sie bei Infektionen zu erwarten wären, ließen sich nicht überzeugend erkennen.

3.3.3 Ventrikulitispatienten

Bei den Ventrikulitispatienten wurden zudem die Infektparameter im Serum und im Liquor direkt am Tag der positiven Kultur und am Tag davor betrachtet in Anlehnung an Schoch et al. (2008). Eine Übersicht zeigt die folgende Tabelle.

Tab. 7: Synopsis der Laborparameter der 5 Ventrikulitispatienten: am Tag der positiven Kultur und des Vortages

Laborwert	Patient 8		Patient 9		Patient 14		Patient 25		Patient 52	
Kultur		pos.		pos.		pos.		pos.		pos.
EVD Liegetag	5	6	20	21	1	2	2	3	5	6
höchste Temperatur °C	37,3	37,4	37,5	39	fehlt	37,6	fehlt	37,7	fehlt	38,6
Leukocyten im Blut x10^3/µl	7,5	9,94	5,99	5,48	fehlt	16,02	16,57	10,9	fehlt	13,14
CRP mg/dl	20,42	20,64	4,44	4,61	fehlt	15,59	1,62	5,87	fehlt	22,42
Procalcitonin ng/ml	0,05	0,07	0,05	0,05	fehlt	0,07	0,05	0,05	fehlt	0,31
IL-6 Serum pg/ml	83	57	10	6	fehlt	14	35	57	fehlt	46
IL-6 Liquor pg/ml	4500	2576	93	631	fehlt	4617	731	1284	fehlt	4500
Liquorzellzahl /3µl	211	352	46	4	fehlt	400	8	544	fehlt	4316
Laktat mmol/l	5,3	5,5	2,8	3	fehlt	3,7	3,7	3,1	fehlt	7,1
Serumglucose mg/dl	145	180	132	151	fehlt	157	148	119	fehlt	160
Liquorglucose mg/dl	65	87	60	58	fehlt	98	88	75	fehlt	43
Glucose Liquor/Serumquotient	0,45	0,48	0,45	0,38	fehlt	0,62	0,59	0,63	fehlt	0,26
Liquoreiweiß mg/dl	122	131	93	61	fehlt	197	162	234	fehlt	124
Antibiose	nein	nein	nein	ja	fehlt	ja	nein	nein	fehlt	ja

Lediglich ein einziger der 5 Ventrikulitispatienten erreichte am Tag der positiven Kultur die für eine Meningitis typischen o. g. Kriterien im Liquor bezüglich Liquorzellzahl, Gesamteiweiß, Laktat, Liquor/Serum-Glukose-Quotient einschließlich IL-6 im Liquor. Dieser Patient wies ein erhöhtes CRP und IL-6 im Serum sowie eine Leukozytose auf. Da der Patient erst an diesem Tag in die Studie eingeschlossen wurde, konnten keine Parameter am Vortag der positiven Kultur erhoben werden. Einer der Ventrikulitispatienten erreichte keinen der typischen Infektparameter mit Ausnahme eines Liquor/Serum-Glukose-Quotienten von < 0,5. Die übrigen 3 Ventrikulitispatienten wiesen

im Liquor einen IL-6 Wert > 4050 pg/ml, erhöhte Laktatspiegel und erhöhte Eiweißwerte auf. Das Serum-Procalcitonin lag im Normbereich. Bezüglich der Leukozytenzahlen im Blut, des CRP im Serum sowie des Liquor/Serum-Glukose-Quotienten fanden sich bei diesen 3 Patienten uneinheitliche Ergebnisse. 2 Venrikulitispatienten wurden erst am Tag der Diagnosestellung eingeschlossen. Somit konnte bei diesen insbesondere IL-6 im Liquor am Vortag, wie in der Studie von Schoch et al. (2008) beschrieben, nicht betrachtet werden. Eine Labordiagnostik vor dem Tag der positiven Kultur konnte lediglich bei 3 von 5 Venrikulitispatienten durchgeführt werden. Bei einem Patienten wurde ein IL-6 Wert > 4050 pg/ml am Vortag der positiven Kultur festgestellt. Am Tag der Diagnosestellung war der IL-6-Wert bei diesem Patienten jedoch bereits deutlich abgefallen.
Körpertemperaturen > 38,5°C erreichten 2 von 5 Ventrikulitispatienten.
Die Serum- und Liquor-Befunde der Ventrikulitispatienten wiesen im Verlauf der Studie eine hohe inter- und intraindividuelle Variabilität auf. Die typische Befundkonstellation der untersuchten Parameter, die die Diagnose einer Ventrikulitis/Meningitis unzweifelhaft erscheinen lassen, fand sich somit nur bei 1 von insgesamt 5 Patienten.

Die nachfolgenden Abbildungen veranschaulichen die vorgenannte Problematik für die Ventrikulitispatienten. Für jeden einzelnen Parameter wurde ein Diagramm erstellt. Es sind jeweils die Verläufe dieses Parameters für alle 5 Ventrikulitispatienten in einem Diagramm dargestellt. In Anlehnung an Schoch et al. (2008) wird auf der X-Achse der zeitliche Verlauf seit der EVD-Anlage dargestellt. Der Tag, an dem erstmals eine positive Liquorkultur auftrat, wurde als „Tag 0“ bezeichnet, um den Verlauf der Parameter möglichst vor und nach der Diagnosestellung darstellen zu können.

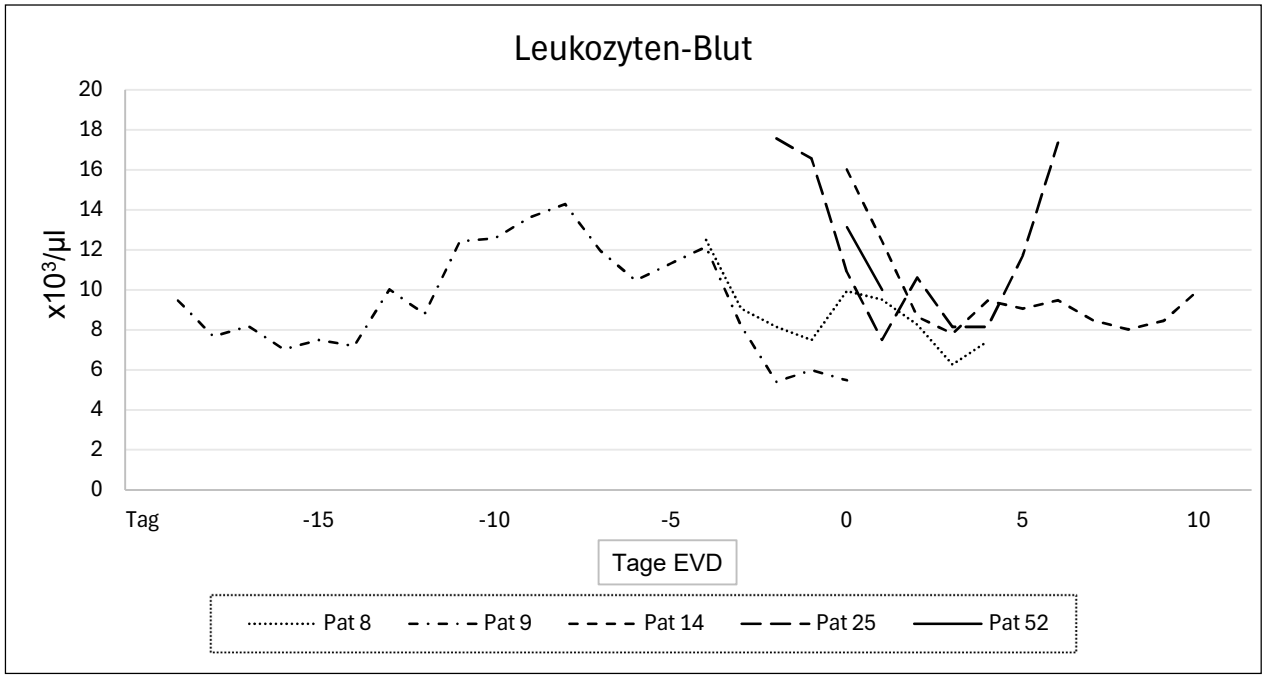

Abb. 6: Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf der Leukozyten im Blut bei den verschiedenen Ventrikulitispatienten. In Anlehnung an Schoch et al. (2008) wird der Tag der 1. positiven Kultur als Tag 0 bezeichnet.

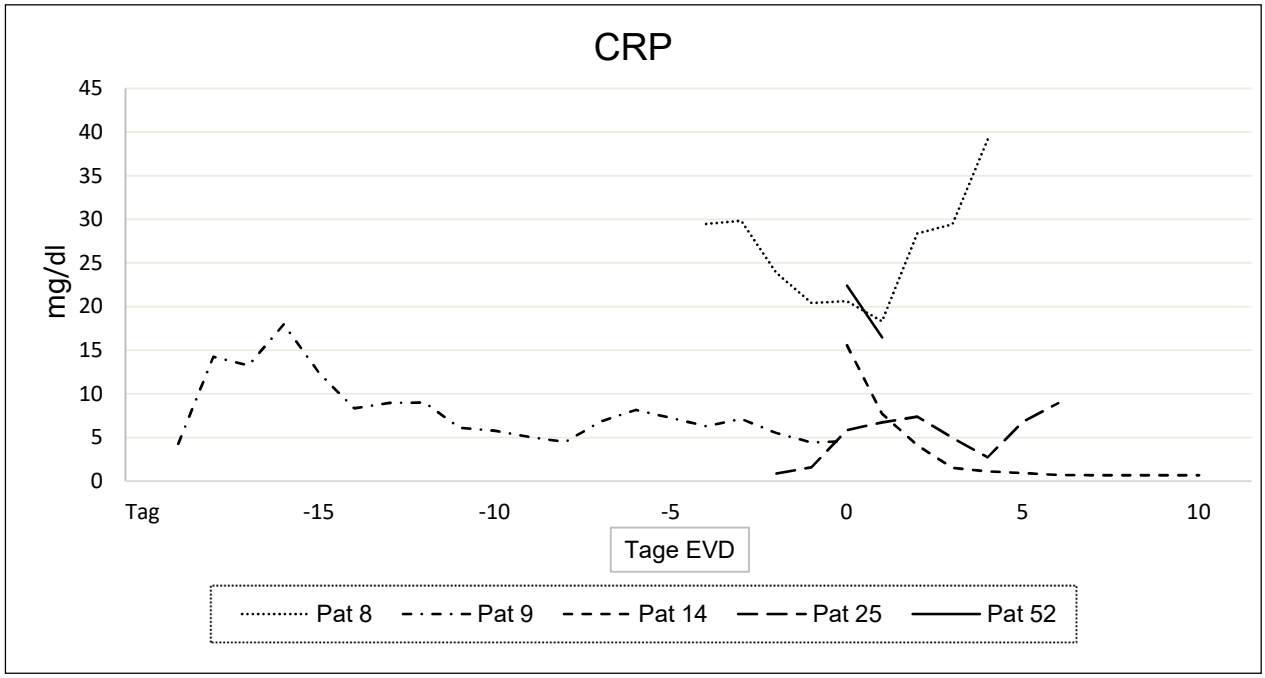

Abb. 7: Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf des CRP im Blut bei den verschiedenen Ventrikulitispatienten. In Anlehnung an Schoch et al. (2008) wird der Tag der 1. positiven Kultur als Tag 0 bezeichnet.

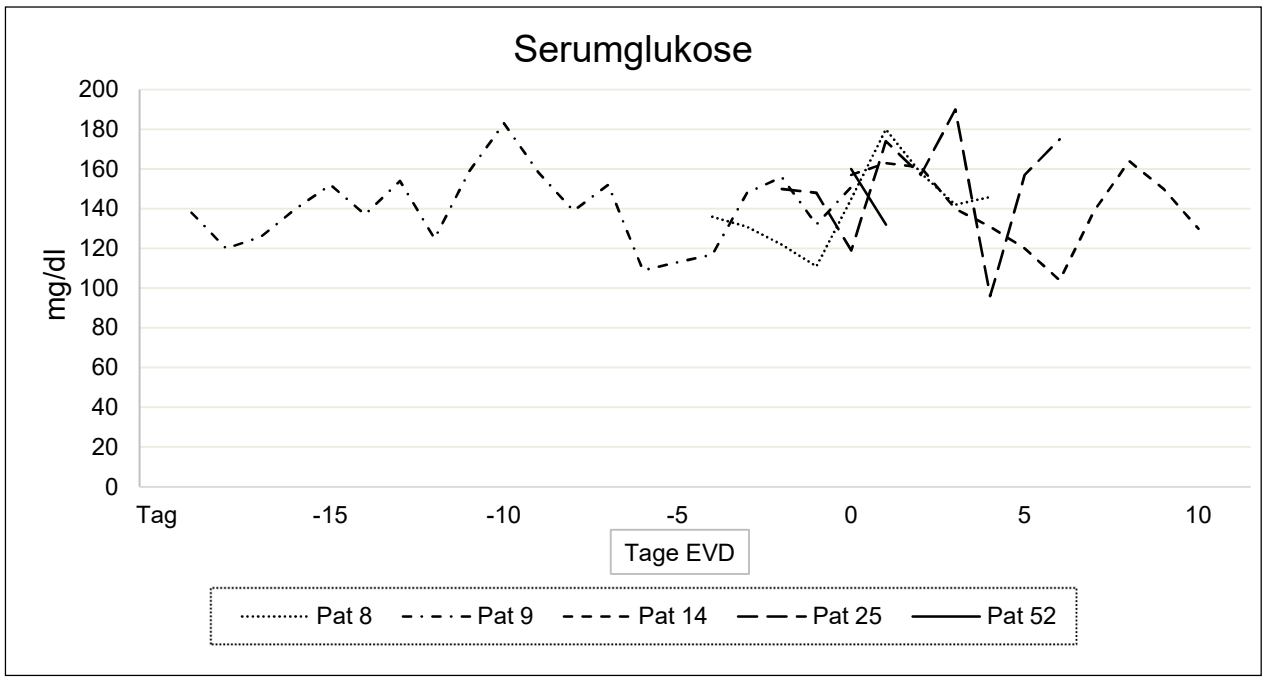

Abb. 8: Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf der Serumglukose bei den verschiedenen Ventrikulitispatienten. In Anlehnung an Schoch et al. (2008) wird der Tag der 1. positiven Kultur als Tag 0 bezeichnet.

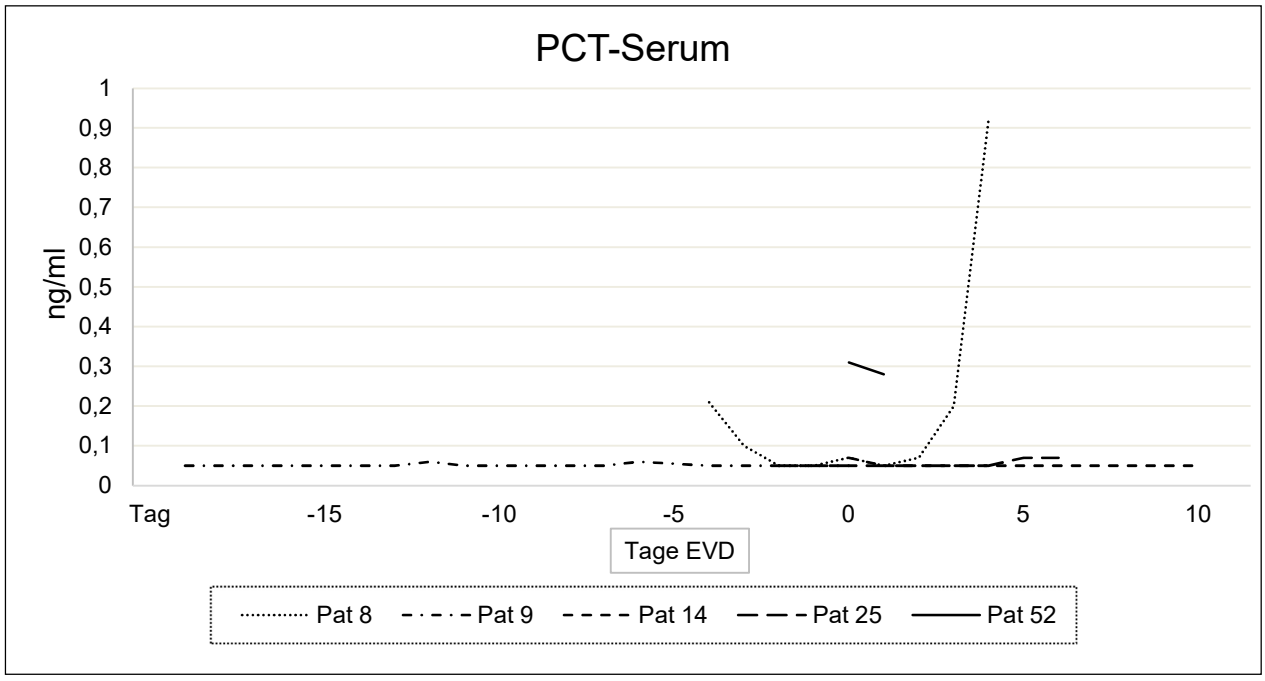

Abb. 9: Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf des PCT im Serum bei den verschiedenen Ventrikulitispatienten. In Anlehnung an Schoch et al. (2008) wird der Tag der 1. positiven Kultur als Tag 0 bezeichnet.

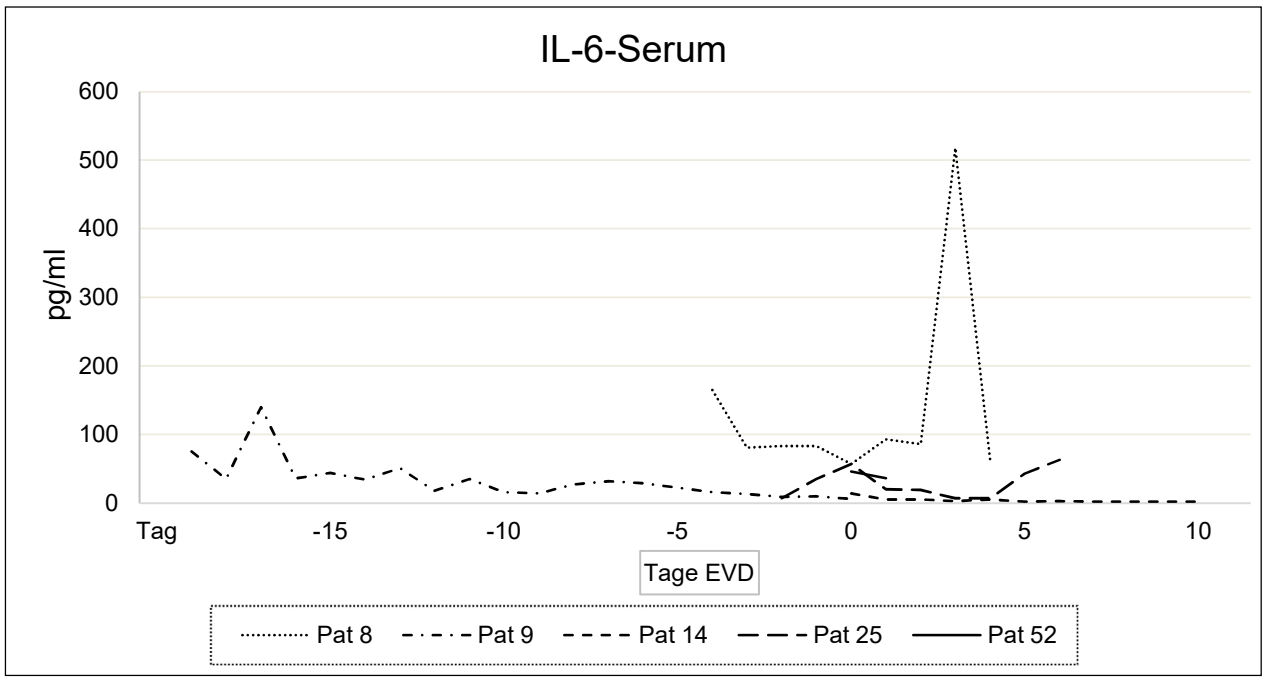

Abb. 10: Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf des Interleukin-6 im Serum bei den verschiedenen Ventrikulitispatienten. In Anlehnung an Schoch et al. (2008) wird der Tag der 1. positiven Kultur als Tag 0 bezeichnet.

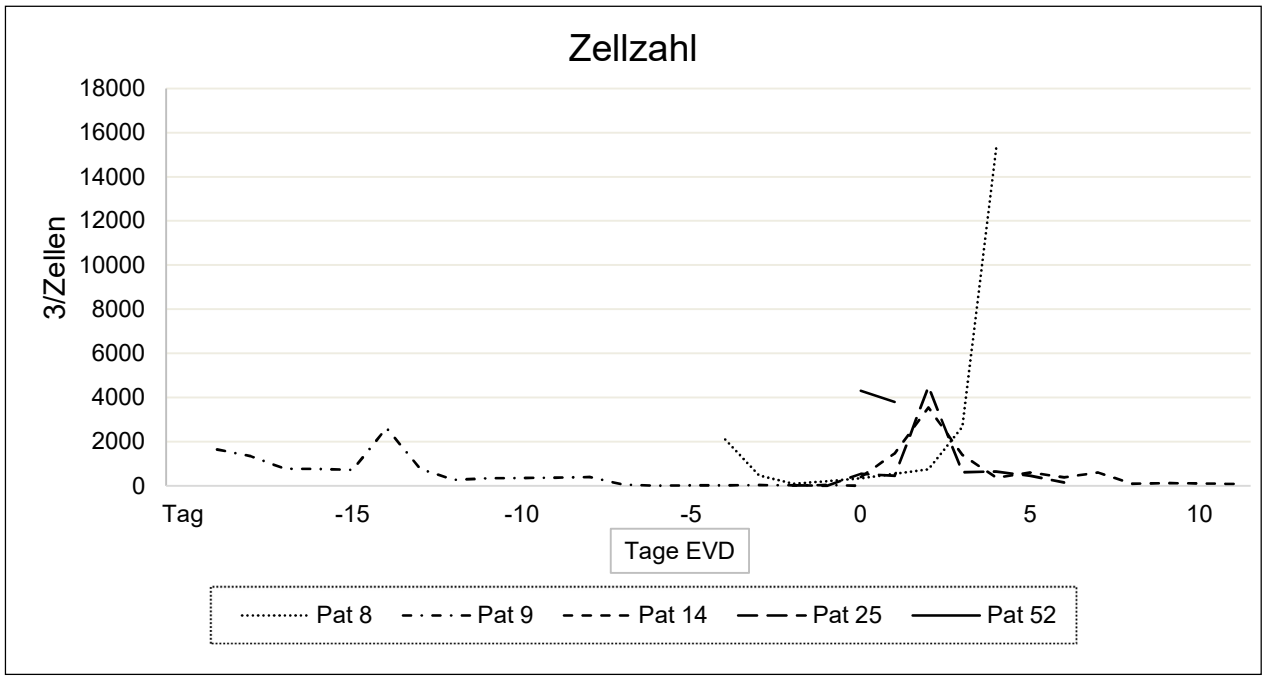

Abb. 11: Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf der Liquorzellzahl bei den verschiedenen Ventrikulitispatienten. In Anlehnung an Schoch et al. (2008) wird der Tag der 1. positiven Kultur als Tag 0 bezeichnet.

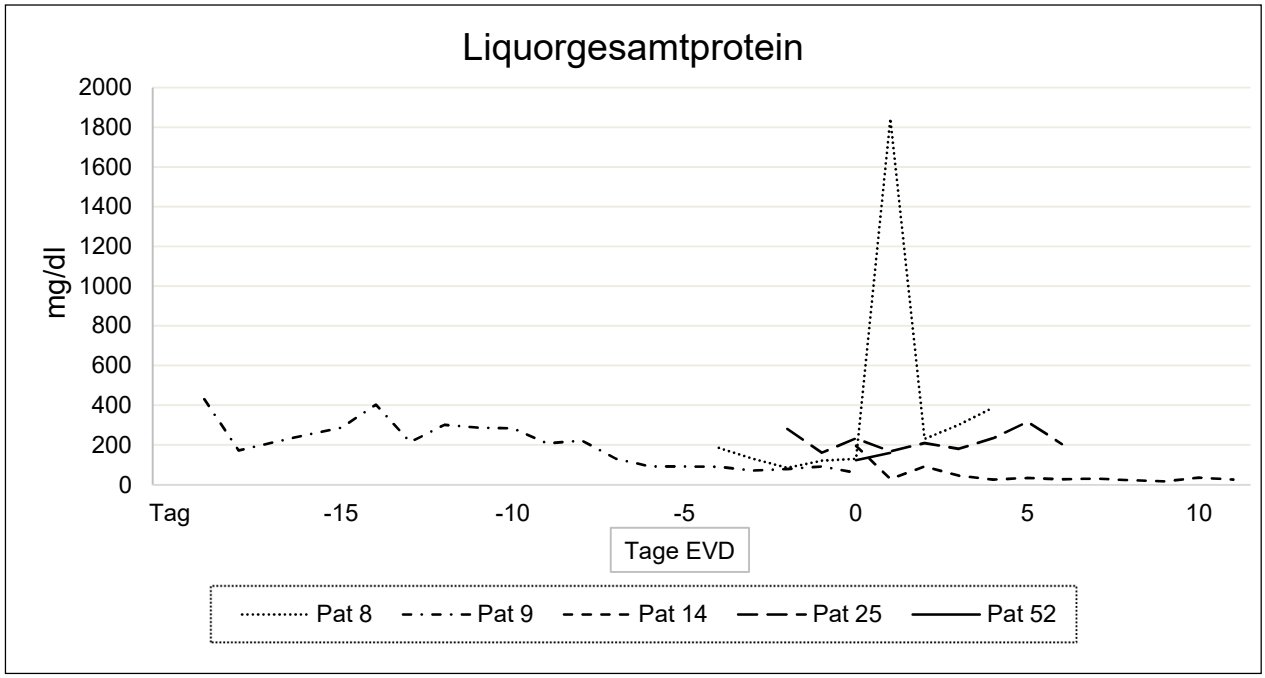

Abb. 12: Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf der Liquorgesamtprotein bei den verschiedenen Ventrikulitispatienten. In Anlehnung an Schoch et al. (2008) wird der Tag der 1. positiven Kultur als Tag 0 bezeichnet.

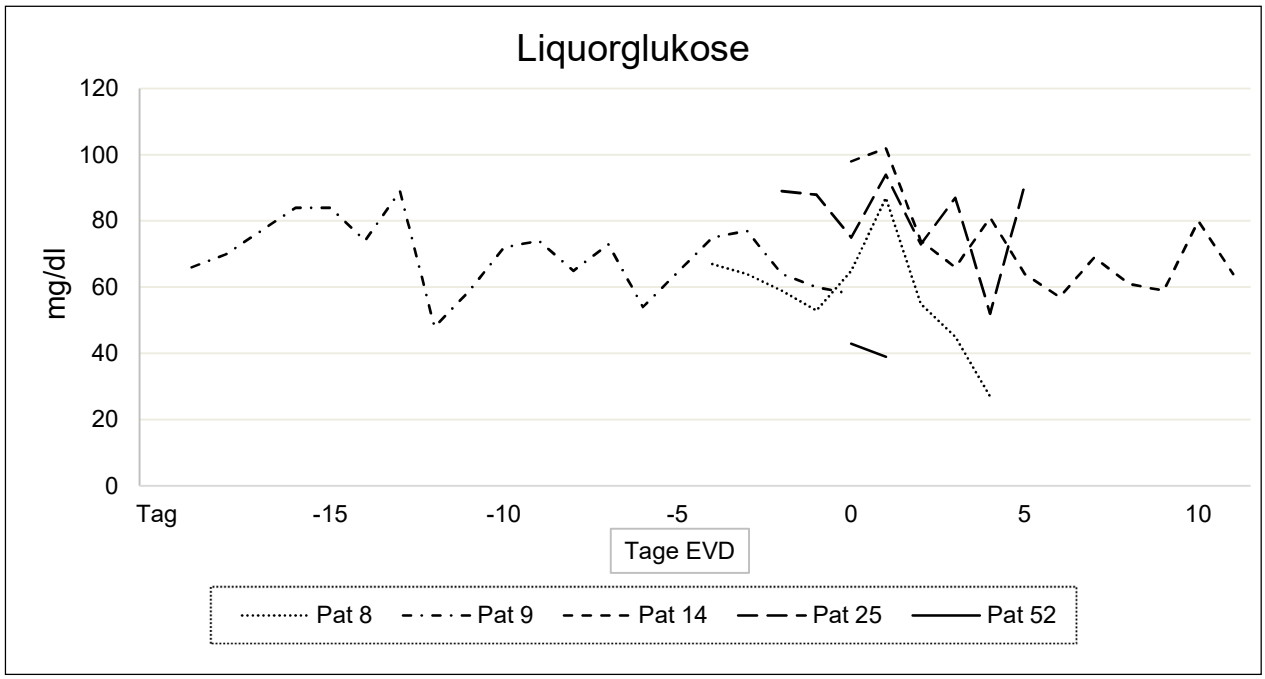

Abb. 13: Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf der Liquorglukose bei den verschiedenen Ventrikulitispatienten. In Anlehnung an Schoch et al. (2008) wird der Tag der 1. positiven Kultur als Tag 0 bezeichnet.

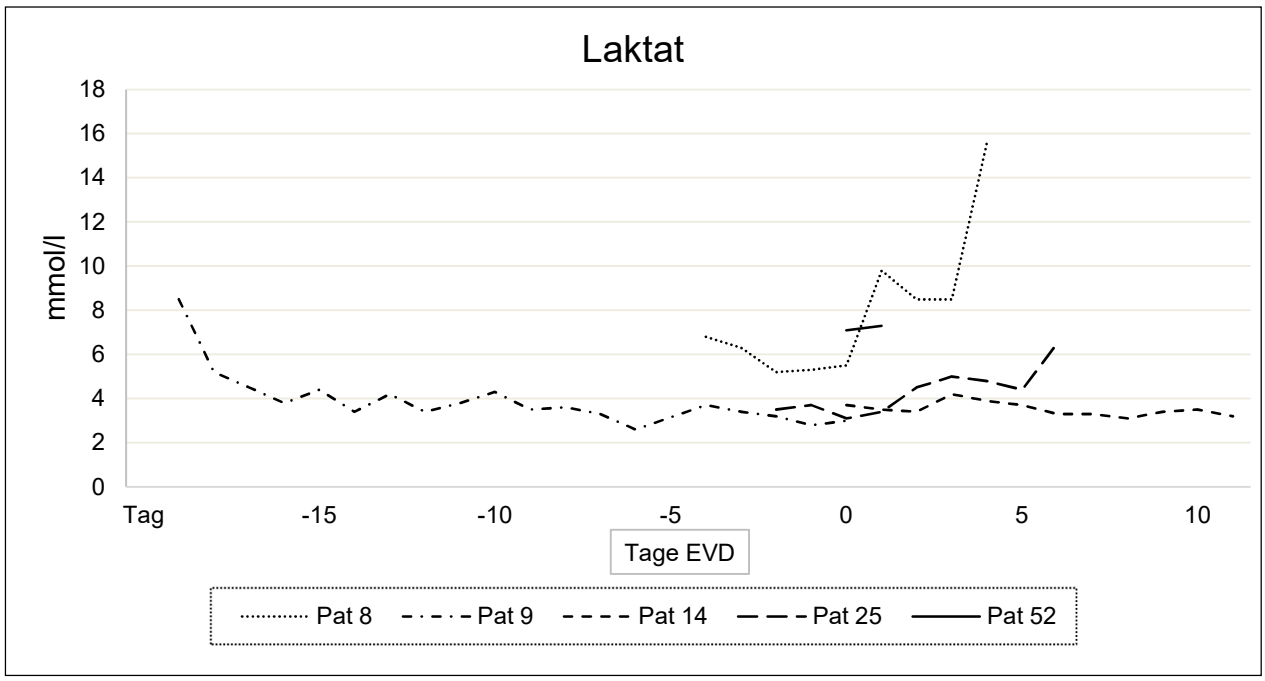

Abb. 14: Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf des Liquorlaktats bei den verschiedenen Ventrikulitispatienten. In Anlehnung an Schoch et al. (2008) wird der Tag der 1. positiven Kultur als Tag 0 bezeichnet.

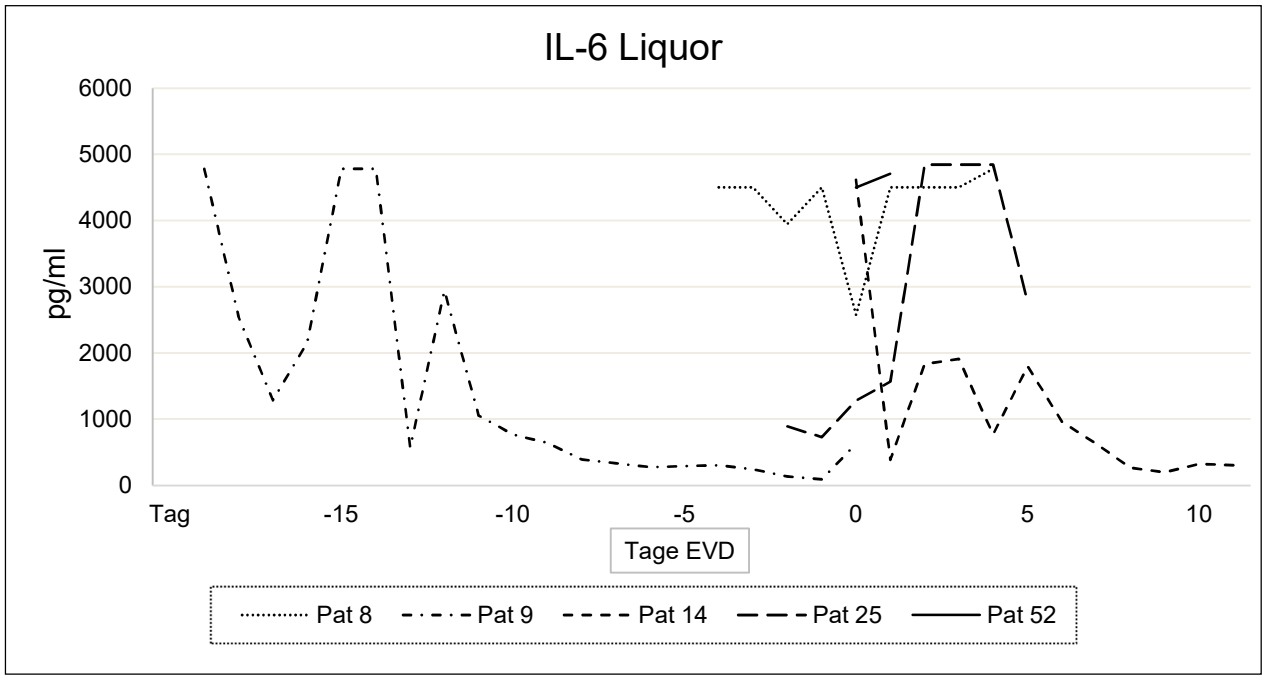

Abb. 15: Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf des Interleukin-6 im Liquor bei den verschiedenen Ventrikulitispatienten. In Anlehnung an Schoch et al. (2008) wird der Tag der 1. positiven Kultur als Tag 0 bezeichnet.

4. Diskussion

4.1 Externe Ventrikeldrainagen und Ventrikulitis

Externe Ventrikeldrainagen zur Hirndrucktherapie

Ein erhöhter Hirndruck stellt eine lebensbedrohliche Komplikation bei Erkrankungen dar, die zu einer gestörten Liquorzirkulation führen. Hierzu zählen intrakranielle Blutungen wie Subarachnoidalblutungen und parenchymatöse Blutungen mit und ohne Ventrikeleinbruch, bakterielle Meningitiden, die Liquorzirkulation beeinträchtigende Tumoren oder ein Hirnödem. Die Behandlung erfolgt in der Regel durch die Anlage einer EVD in einen der Seitenventrikel, sodass der Liquor nach außen abgeleitet werden kann. Gleichzeitig ermöglichen sie eine Überwachung des Hirndrucks, eine Dokumentation der produzierten Liquormenge sowie ein Infektionsmonitoring.

Ventrikulitis

Eine relevante Komplikation der EVD-Therapie ist eine Ventrikulitis, d. h. eine bakterielle Infektion der Ventrikel und des sie auskleidenden Ependyms. Aufgrund der Begleitumstände der intensivmedizinischen Therapie bei tiefer Sedierung und Beatmung des Patienten können klinisch eindeutige Befunde einer Ventrikulitis sehr gering sein oder fehlen. Auch das Vorliegen einer schweren systemischen Infektion oder einer Infektion anderer Lokalisation können die oft nicht sehr ausgeprägten klinischen Zeichen einer Ventrikulitis überlagern (Lozier et al. 2002).

Die Liquorparameter Zellzahl, Protein, Laktat und Glukose sind aufgrund von Störeinflüssen oft nur eingeschränkt zur sicheren Diagnose einer Ventrikulitis geeignet. Nach neurochirurgischen Eingriffen, intrakraniellen Blutungen oder Schädel-Hirntraumata (Tunkel et al. 2017) kann es akut und/oder im zeitlichen Verlauf im Rahmen einer infektionsunabhängigen leptomingealen Zellreaktion durch die in den Liquorraum eingeschwemmten Erythrozyten und Leukozyten zu einer Pleozytose als Ausdruck einer Reizmeningitis kommen. Als Korrekturmöglichkeit zum Rückschluss auf die korrekte Zellzahl im Liquor bei Blutungen wurde der sogenannte Zellindex vorgeschlagen (Pfausler et al. 2004).

In der vorliegenden Studie wurde lediglich bei 6 Patienten die Erythrozytenzahl maschinell und teilweise auch nicht täglich bestimmt, sodass auf die Berechnung des Zellindex verzichtet wurde. Eine Reizmeningitis nach EVD-Anlage, u. a. als Reaktion auf das Fremdmaterial, ist ebenfalls möglich (Kluge et Kalff 2005).
Eine weitere Komplikation stellt die Verlegung des Drainagesystems durch Blutkoagel, Fibrin bzw. Zelldetritus dar (Kluge et Kalff 2005) oder die Adhäsion an den Ventrikelwänden mit verminderter oder unterbrochener Liquorförderung. Die mikrobiologische Diagnostik ist erschwert, da bei kleinen Probenvolumina aus dem Liquor cerebrospinalis die gewonnene Keimmenge so gering sein kann, dass eine kulturelle Anzucht nicht gelingt oder bei Keimen mit nur langsamem Wachstum zumindest nicht in einem vertretbaren Zeitraum, wie beispielsweise Propionibacterium acnes (Tunkel et al. 2017). Antibiotika, die aufgrund anderer Infektionen verabreicht werden, können in Abhängigkeit von ihrer Liquorgängigkeit zu einer Keimreduktion im ventrikulären Liquor führen und die mikrobiologische Diagnostik beeinträchtigen (Brouwer et al. 2012; Cabrera-Maqueda et al. 2018; Nau et al. 2010).
Die zytologische Beurteilung ist in ihrer Interpretation begrenzt, da sie häufig durch Blutbeimengungen und der im Verlauf eintretende Reizmeningitis sowie durch das Vorkommen von Phagozyten erschwert wird. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt einer Blutung ändern sich einerseits die im Liquor auftretenden Zellpopulationen, andererseits weisen die Zellen in Abhängigkeit vom Alter und der labortechnischen Aufarbeitung artifizielle zytologische Veränderungen auf (Wieczorek et al. 2005). Eine Gramfärbung zur Differenzierung eines möglichen Erregerspektrums ist aufgrund der geringen Keimzahlen oft nicht hilfreich (Kim H I et al. 2012, Tunkel et al. 2017).

Diagnosekriterien einer Ventrikulitis auf der Intensivstation im WKK Heide

Als übliches Therapieverfahren bei erhöhtem Hirndruck kommen externe Ventrikeldrainagen ebenfalls bei neurochirurgischen Patienten auf der Intensivstation des WKK Heide zur Anwendung. Die vorgenannten Schwierigkeiten der Infektionsdiagnostik bestehen auch hier. Es existierte ein hausinterner Standard zum einheitlichen Umgang mit einer EVD sowie dem Vorgehen bei Ventrikulitis bzw. dem Verdacht auf eine Ventrikulitis. Zur Entscheidungsfindung und Einleitung einer antibiotischen Therapie wurden die Standardlaborparameter, die mikrobiologische Diagnostik sowie ergänzend

nach Schoch et al. (2008) IL-6 im Liquor für das Vorliegen einer Ventrikulitis herangezogen.

Diagnosekriterien der Ventrikulitisstudie

Im Rahmen der durchgeführten Studie wurde bei Vorliegen einer positiven Liquorkultur und/oder eines Keimnachweises in der Gramfärbung eine Ventrikulitis diagnostiziert. Bei 5 Patienten wurde auf diese Weise eine Ventrikulitis diagnostiziert. Alle 5 Patienten hatten eine positive Liquorkultur, 4 Patienten auch ein positives Grampräparat. Die Infektionsrate betrug somit 7,4 % bezogen auf die untersuchten EVD-Patienten.

Auch Camacho et al. (2011) verwendeten den kulturellen Keimnachweis als alleiniges Diagnosekriterium. 22 der 119 eingeschlossenen Patienten, d. h. 18,3 %, wurden als Ventrikulitis diagnostiziert. Des Weiteren wurden von ihm die Infektionsraten in Bezug auf die operativen EVD-Anlagen (16,9 %) sowie in Bezug auf 1000 EVD-Liegetage (22,4 Infektionen) angegeben. Worley et. al. (2015) untersuchten 91 Patienten mit EVD. 1 Patient entwickelte eine Ventrikulitis. Somit betrug die Infektionsrate 1,1 %. Die zugrunde liegenden Diagnosekriterien waren allerdings nicht klar erkennbar. Auch Kim H I et al. (2012) und Berger et al. (2002) nutzen die Kultur als alleiniges Diagnosekriterium für eine Ventrikulitis.

4.2 Diagnostik

4.2.1 Klassische Liquor- und Serumparameter

Zellzahl im Liquor

Im WKK Heide wurde eine bakterielle Meningitis als sicher vorliegend angenommen, wenn mindestens 3000/3 Zellen im Liquor nachgewiesen wurden. Die Diagnose einer Ventrikulitis ist jedoch aufgrund der oft blutkontaminierten Proben aus Ventrikelliquor der EVD-Patienten mit Schwierigkeiten verbunden. In diesem Zusammenhang muss eine granulozytäre Pleozytose bedingt durch eine Blutbeimengung von einer granulozytären Pleozytose als Antwort auf eine Keimbesiedlung differenziert werden (Petereit et. al. 2007). Nach Kluge und Kalff (2005) sind reizinduzierte granulozytäre Pleozytosen mit

Gesamtzellzahlen von 500 Zellen/µl (= 1500/3 Zellen) ohne Keimnachweis keine Seltenheit.

Im Rahmen unserer Studie konnten im Verlauf der Untersuchung teilweise erheblich schwankende Zellzahlen im untersuchten Ventrikelliquor festgestellt werden. Bezogen auf den im WKK Heide geltenden Normwert von 12/3 Zellen überschritten 64 von 68 Patienten diese Grenze. Einen Wert von 3000/3 Zellen erreichten 15 von 68 Patienten, darunter 4 der 5 als Ventrikulitis diagnostizierten Patienten.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Bewertungskriterien für die Höhe der Zellzahl, ab der eine Ventrikulitis diagnostiziert werden kann. Mayhall et al. (1984) definierten in ihrer prospektiven Studie eine Liquorpleozytose ab 33/3 Zellen. Für die Diagnose einer Ventrikulitis mussten folgende Bedingungen vorliegen: Nachweis von mindestens 50 % polymorphkernigen Leukozyten, enger zeitlicher Zusammenhang mit der positiven Liquorkultur (+/- 48 Stunden) oder, wenn die Pleozytose außerhalb dieses Zeitraums lag, ein Anstieg der Zellzahl um 150/3 Zellen sowie Nachweis einer Pleozytose über 3 Tage. Schoch et al. (2008) konnten bei Patienten mit Ventrikulitis einen signifikanten Anstieg der Liquorzellzahl im Vergleich zu Patienten ohne Ventrikulitis feststellen, wobei ein Normwert von 12/3 Zellen angenommen wurde. In seiner Untersuchung zeigte sich sowohl bei Patienten mit Ventrikulitis als auch bei Patienten ohne Ventrikulitis eine Pleozytose. Lenski et al. (2019) gaben bezüglich einer Ventrikulitis einen Cutoff-Wert von 194/3 Zellen im Liquor an. Hagel et al. (2014) untersuchten retrospektiv Daten von Patienten mit Ventrikulitis. Eine Pleozytose wurde in die Infektionsdefinition neben der Kultur und den klinischen Zeichen als ein Kriterium aufgenommen, von denen mindestens zwei erfüllt sein mussten. Konkrete Zellzahlen wurden jedoch nicht genannt. Reyes et al. (2017) definierten eine Zellzahl von > 15/3 Zellen als pathologisch. In der ebenfalls retrospektiven Studie von Bögli et al. (2022) wurde eine Zellzahl > 500 µl als infektionsbedingt gewertet, jedoch lediglich als zusätzliches Diagnosekriterium. Die Kriterien des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aus dem Jahr 2022 nennen ebenfalls eine erhöhte Zellzahl als zusätzliches Diagnosekriterium für Meningitis und Ventrikulitis, ohne konkrete Werte zu nennen. Eine Trennung zwischen Meningitis und Ventrikulitis erfolgt nicht. Die Leitlinie der Infectious Diseases Society of America (IDSA) für eine katheterassoziierte Ventrikulitis (Tunkel et al. 2017) nennt zunächst keine konkrete Zellzahl. Auffällige Zellzahlen sind demnach kein verlässlicher Hinweis für das Vorliegen einer Ventrikulitis.

Normale Zellzahlen schließen eine Ventrikulitis nicht aus. In den IDSA-Leitlinien wird jedoch die Studie von Walti et al. (2013) genannt, in der eine mittlere Zellzahl von 175/µl zum Zeitpunkt der Infektionsdiagnose als auffällig bzw. als Hinweis auf eine Infektion definiert wird.

In der Literatur finden sich keine einheitlichen Angaben dazu, welche Höhe eine Pleozytose aufweisen muss, damit von einer bakteriellen Infektion ausgegangen werden kann. In den unterschiedlichen Studien werden teils konkrete Werte, teils nur die Dynamik einer ansteigenden Zellzahl berichtet.

In unserer Studie erreichten vier der fünf Patienten mit Ventrikulitis, aber auch elf weitere Patienten ohne Nachweis einer Ventrikulitis einen Wert von 3000/3 Zellen im Ventrikelliquor. Dies verdeutlicht, dass die Zellzahl als Parameter nicht ausreichend spezifisch ist.

Es sei darauf hingewiesen, dass der Wert von 3000/3 Zellen für eine Meningitis üblicherweise auf lumbalen Liquor bezogen wird. Aus den genannten Gründen besteht keine zwanglose Vergleichbarkeit zwischen lumbalem und ventrikulärem Liquor (Bådholm et al. 2021). Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass bakteriell bedingte Ventrikulitiden aus verschiedenen Gründen auch bei geringeren Zellzahlen auftreten können, beispielsweise in Abhängigkeit vom Erreger oder einer aus einem anderen Grund bestehenden antibiotischen Vorbehandlung (Nau et al. 2010; Tunkel et al. 2017).

Es sei kritisch angemerkt, dass in unserer Studie zur Beurteilung der Pleozytose die Bestimmung der Erythrozyten bei allen Patienten erforderlich gewesen wäre, um mithilfe des Zellindex artifizielle Veränderungen durch Blutbeimengungen von leptomeningealen Reizreaktionen oder Ventrikulitiden besser abgrenzen zu können. Da im WKK Heide jedoch erst gegen Ende der Studie eine automatisierte Erythrozytenzählung eingeführt wurde, war dies leider nicht möglich.

Letztendlich war auch in unserer Studie die Zellzahl allein nicht ausreichend hilfreich, sondern nur als Zusatzkriterium heranzuziehen, wie auch in der Literatur berichtet.

Liquorlaktat

Für Laktat im lumbalen Liquor werden von Reiber altersabhängige Referenzbereiche angegeben: Zwischen 16 - 50 Jahre 1,5 - 2,1 mmol/l, > 51 Jahre 1,7 - 2,6 mmol/l (Reiber 2006). Als obere Normgrenze für den Ventrikelliquor werden 2,2 - 2,4 mmol/l angegeben

(Kalff und Kluge 2005). Laktatwerte > 3,5 mmol/l werden in mehr als 90 % der bakteriellen Meningitiden gefunden.

In unserer Studie erreichten 46 von 68 Patienten einen Laktatwert von 3,5 mmol/l oder darüber. Unter diesen Patienten befanden sich 4 der 5 Ventrikulitis-Patienten, die diesen Wert am Vortag oder Tag der positiven Liquorkultur erreichten.

Die Aussagen zur Bewertung von Laktatspiegeln im Liquor bei EVD-Patienten mit Ventrikulitis sind widersprüchlich.

Huy et al. (2010) untersuchten in ihrer Metaanalyse 25 Studien retrospektiv Patienten mit bakterieller und aseptischer Meningitis. Sie kamen zu dem Schluss, dass das Liquorlaktat zur Differenzierung einer bakteriellen Meningitis von einer aseptischen Meningitis besser als die anderen klassischen Liquorparameter geeignet ist, allerdings wurde nur lumbaler Liquor untersucht. Ausgeschlossen wurden Patienten mit tuberkulöser Meningitis, Pilzmeningitis, Patienten mit Antibiotikatherapie und Patienten nach chirurgischen Eingriffen, Traumapatienten sowie Patienten mit ZNS-Erkrankungen, die zu einer Erhöhung des Liquorlaktats führen können, wie z. B. cerebrale Ischämien, Epilepsien und hypoxische Hirnschädigungen. Somit befanden sich Patienten mit EVD nicht in diesen Studien.

Böer et al (2010) untersuchte in einer prospektiven Studie den Liquor von 90 Patienten, davon 57 mit EVD. Er zeigte, dass hinsichtlich der Diagnose einer bakteriellen Infektion Laktat im Ventrikelliquor aufgrund der Blutbeimengungen keine zusätzlichen Informationen liefert und die Zellzahl verlässlicher sei.

In einer kleinen prospektiven Fallstudie untersuchten Grille et al. (2017) den Ventrikelliquor von 36 Patienten. Bei 14 Patienten konnte eine bakterielle Infektion nachgewiesen werden. Die Proben dieser Patienten wiesen höhere Laktatwerte auf als die von Patienten ohne Ventrikulitis. Aufgrund seiner Ergebnisse kommt er zu dem Schluss, dass das Liquorlaktat geeignet ist, um eine bakterielle Ventrikulitis von einem aseptischen Geschehen zu unterscheiden.

In einer Studie von Hill et al. (2017) wurden retrospektiv die Ergebnisse der Liquorproben von 467 EVD-Patienten analysiert. Bei 22 Patienten wurde bei positivem Keimnachweis eine Ventrikulitis diagnostiziert. Ziel der Arbeit war es, diejenige Laktatkonzentration im Liquor zu finden, die bei EVD-Patienten eine Unterscheidung ermöglicht zwischen Patienten mit positivem Keimnachweis und Patienten mit negativer Kultur. Die Ergebnisse

legen nahe, dass die Liquor-Laktatkonzentration allein kein reliabler Marker für eine bakterielle Ventrikulitis ist. Laktatkonzentrationen von 4 mmol/l zeigten bezüglich der Sensitivität und Spezifität Werte über 70 %.
In unserer Studie war das Liquorlaktat bezogen auf einen Grenzwert > 3,5 mmol/l ein wenig spezifischer Parameter, da etwa 2/3 unserer Patienten diesen Wert erreichten oder sogar deutlich überschritten. Ursächlich sind hierfür am ehesten die Begleiterkrankungen zu sehen, die auch die Indikation für die EVD-Anlage darstellen: Gewebsschädigende Prozesse wie Traumata, parenchymatöse und subarachnoidale Blutungen, Ischämien, Hypoxien und Entzündungen führen generell zu einer parenchymatösen Aktivitätssteigerung nicht nur der Neurone, sondern auch der Astrozyten mit konsekutiver Laktatfreisetzung (Reiber 2006). Deshalb muss die Bewertung des Laktatwertes aus ventrikulärem Liquor auch vor diesem Hintergrund im Gesamtkontext erfolgen.

Protein und Glukose im Liquor:
In unserer Studie wiesen die Proteinwerte im Liquor im Verlauf der täglichen Bestimmungen teils deutliche Schwankungen auf, was möglicherweise auf die Blutbeimengungen im Liquor und die neurochirurgischen Eingriffe zurückzuführen ist. Nach Lenski et al. (2019) ist die Bedeutung des Liquorproteins unklar. Sie selbst konnten ein mäßiges Potential zeigen. Schade et al. (2006) konnten keine signifikanten Unterschiede der mittleren Proteinkonzentration bei Vergleich von Patienten mit und ohne Ventrikulitis finden.

Der Liquor-/Serum-Glukose-Quotient differenzierte in unserer Studie nicht sicher zwischen Ventrikulitispatienten und anderen Patienten. Nach Kluge und Kalff (2005) bringt die Bestimmung des ventrikulären Glukosespiegels keine adäquaten prognostischen Erkenntnisse. Sie beschrieben verschiedene nichtinfektiöse Ursachen, die auch zu einer Verminderung des ventrikulären Glukosespiegels führen durch vermehrten zellulären Glukoseverbrauch wie z. B. bei Blutungen und Reizpleozytosen. Andererseits können Hyperglykämien bei Diabetes mellitus ebenso Auswirkungen auf den ventrikulären Glukosespiegel haben. Dies erschwert die differentialdiagnostische Abgrenzung bei bakteriellen Infektionen.

Entzündungsparameter im Serum

Wie Bögli et al. (2022) konnten auch wir in unserer Studie keine Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Ventrikulitis bezüglich der Entzündungsparameter im Serum (Leukozytenzahl, CRP) finden.

4.2.2 Mikrobiologische Diagnostik

Liquorkultur

Bei 5 unserer 68 Studienpatienten konnte ein Erregerwachstum in der Liquorkultur nachgewiesen werden. Dabei fanden sich jeweils 2 Kulturen mit Staphylokokkus aureus und 2 Kulturen mit Staphylokokkus epidermidis. Bei diesen Patienten waren auch die entsprechenden Gramfärbungen positiv. Bei einem weiteren Patienten konnte kulturell Citrobacter koseri nachgewiesen werden. Das entsprechende Grampräparat war aber ohne Erregernachweis. Nach den von uns für diese Studie formulierten Kriterien zur Diagnosestellung wurden diese Patienten als Ventrikulitiden gewertet.

Die Ergebnisse des Erregerspektrums in unserer Studie sind vergleichbar mit den Angaben in der Literatur (Lozier et al. 2002, Schade et al. 2005). Staphylokokkus epidermidis und Staphylokokkus aureus wurden auch dort als die häufigsten Erreger berichtet.

In der Literatur finden sich hinsichtlich der mikrobiellen Diagnostik unterschiedliche Angaben zur Bewertung eines positiven Kulturergebnisses.

Camacho et al. (2011) und Worley et al. (2015) nutzten zur Diagnose einer Ventrikulitis ebenfalls eine positive Kultur als alleiniges Kriterium. Überwiegend werden jedoch in der Literatur zur Ventrikulitis-Diagnose mehrere Kriterien herangezogen. Neben der positiven Liquorkultur werden hierbei weitere Liquorparameter und der klinische Befund betrachtet (Lozier et al. 2002, Tunkel et al. 2017).

Einige Autoren sahen typische Veränderungen der Liquorparameter und des klinischen Befundes als ausreichend zur Diagnosestellung an, auch bei negativer Kultur (Schoch et al. 2008).

Der positive kulturelle Keimnachweis als alleiniges Diagnosekriterium einer Ventrikulitis, wie auch in unserer Studie so gewertet, ist kritisch zu sehen. Einerseits kann bei vorbestehender Infektion im ZNS oder typischen systemischen Infekten bei Intensivpatienten, wie beispielsweise Pneumonien, durch eine vorbestehende Antibiose

die Keimzahl reduziert werden, so dass eine Anzucht aus ventrikulärem Liquor nicht gelingt oder einen längeren Zeitraum benötigt (Tunkel et al. 2017). Letzteres gilt auch für Bakterien mit einem langsamen Wachstum wie zum Beispiel Propionibacterium acnes (Tunkel et al. 2017). Weiterhin berücksichtigt werden müssten in der Bewertung der mikrobiologischen Diagnostik die Auswirkungen einer perioperativen bzw. periprozeduralen prophylaktischen Antibiose sowie auch die Liquorgängigkeit der verabreichten Substanzen (Cabrera-Maqueda et al. 2018; Nau et al. 2010). Zur weiteren Abschätzung dieser Aspekte müsste ebenso die bei verschiedenen Erkrankungen gestörte Blut-Liquor-Schranke betrachtet werden. Für den Kliniker ist die Beurteilung der genannten Punkte für die Therapieentscheidung sehr komplex, da hier viele Parameter hineinspielen und deshalb wenig praktikabel.

In der vorliegenden EVD-Studie erhielten 38 von 68 Patienten mindestens eine Antibiotikatherapie im Studienzeitraum. Dies könnte zu einer geringeren Anzahl positiver Kulturen geführt haben und somit zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Anzahl an Infektionen. Lenski et al. (2019) berichten in ihrer Studie, dass ohne vorbestehende Antibiose bereits nur ca. 70 bis 85 % der Liquorkulturen bei bakterieller Meningitis positiv sind. Siehe hierzu auch Liu et al. (2015). Gemäß Tunkel et al. (2017) kann eine positive Liquorkultur als starker Hinweis auf eine Ventrikulitis gewertet werden, eine negative Kultur schließt diese jedoch nicht aus.

Ein weiteres Problem stellt das Vorhandensein von Biofilmen dar. Diese bilden sich an künstlichen Oberflächen, wie beispielsweise externen Ventrikeldrainagen, ventrikulo-peritonealen bzw. ventrikulo-atrialen Shunts oder anderen in den Körper eingebrachten Fremdmaterialien. Die Bakterien haften an diesen Biofilmen oder sind in diese eingebettet (Braxton et al. 2005; Mounier et al. 2016), was die Gewinnung einer für die mikrobiologische Diagnostik ausreichenden Keimmenge erschweren kann.

Der Nachweis oder das Fehlen eines positiven Kulturergebnisses muss im Kontext mit Liquor- und Serumparametern und den klinischen Zeichen bewertet werden. In unserer Studie waren 55 Patienten (81 %) im Untersuchungszeitraum sediert, sodass der klinische Befund nur eingeschränkte Aussagekraft gehabt hätte und deshalb nicht berücksichtigt wurde.

Den EVD-Patienten wurden täglich Liquorproben entnommen. Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, dass Bakterien durch die für die Probennahme erforderliche Manipulation in

das Kathetersystem gelangen. Die für die Probenahme notwendigen Manipulationen am Drainagesystem stellen somit ein Infektionsrisiko dar. Die Angaben in der Literatur zu diesem Vorgehen sind widersprüchlich. In der Untersuchung von Fernandez et al. (2023) konnte nachgewiesen werden, dass regelmäßige Analysen des ventrikulären Liquors keine frühzeitigere Diagnose einer EVD assoziierten Ventrikulitis ermöglichen und eher das Auftreten einer Infektion fördern. Schade et al. (2006) empfehlen lediglich in der ersten Woche nach EVD-Anlage zwei Liquorabnahmen, in den Folgewochen jedoch täglich. Sweid et al. (2020) berichteten, dass regelmäßige Liquorentnahmen alle 2 bis 3 Tage oder bei Bedarf bei einer vermuteten Infektion nicht zu einer erhöhten Infektionsrate führen.

In Anlehnung an Lozier et al. (2002) werden in den IDSA-Kriterien (Tunkel et al. 2017) für Patienten mit EVD die Begriffe Kontamination, Kolonisation und Infektion unterschieden: Der Begriff „Kontamination“ wird verwendet, wenn eine einzige positive Kultur oder Gramfärbung ohne typische Veränderung der Liquorparameter und ohne klinische Zeichen einer ZNS-Infektion vorliegt. Von einer Kolonisation wird gesprochen, wenn mehrere positive Kulturen oder Gramfärbungen ohne typische Veränderung der Liquorparameter und ohne klinische Zeichen einer ZNS-Infektion vorliegen. Von einer sicheren Infektion wird ausgegangen, wenn eine oder mehrere Liquorkulturen, eine Pleozytose und/oder erniedrigte Liquorglukose oder ansteigende Zellzahlen sowie klinische Symptome, die verdächtig sind für eine ZNS-Infektion, vorliegen.
Unter Berücksichtigung der IDSA-Kriterien lässt sich bei lediglich zwei von fünf Patienten mit Verdacht auf Ventrikulitis diese Diagnose stellen, da die übrigen Patienten keine typischen Veränderungen im Liquor im zeitlichen Zusammenhang mit dem positiven Kulturergebnis aufwiesen. Bei zwei der drei weiteren, von uns als Ventrikulitis klassifizierten Patienten muss eine Kolonisation in Betracht gezogen werden. Der letzte von uns als Ventrikulitis diagnostizierte Patient ist nach den IDSA-Kriterien nicht eindeutig beurteilbar, da die Liquorkultur erst am Tag der EVD-Entfernung positiv wurde. Die Liquorparameter zeigten keine eindeutigen Auffälligkeiten, der Patient entwickelte jedoch Fieber, möglicherweise aber aus einem anderen Grund. Somit wäre in diesem Fall sowohl eine Kontamination als auch eine Ventrikulitis zu diskutieren.

Gramfärbung

Die diagnostische Genauigkeit, die mit einer Gramfärbung erreicht werden kann, ist abhängig von der Anzahl der Mikroorganismen im Präparat, ihrer Morphologie und ihres Färbeverhaltens sowie einer etwaigen Vorbehandlung mit Antibiotika (Tunkel et al. 2017). Kim HI et al. (2012) untersuchten in einer retrospektiven Studie 91 Patienten mit nosokomialer Meningitis. Dabei zeigten sich lediglich bei 65 Patienten (71 %) in der Gramfärbung nachweisbare Mikroorganismen. Bei 78 der Studienpatienten konnte eine Infektion im Zusammenhang mit ihrer EVD festgestellt werden.

4.2.3. Interleukin-6 im Liquor

In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass das Zytokin IL-6 im Liquor, das durch eingewanderte Immunzellen (Meisner 2010 b) lokal produziert wird, bei akuten Entzündungsprozessen im Liquorraum einen Anstieg aufweist. Daher wird es als geeignet angesehen, unabhängig von den klassischen Liquorparametern, eine Infektion nachzuweisen (Schade et al. 2005, Schoch et al. 2008). Im klinischen Alltag wird daher die Bestimmung von IL-6 im Liquor genutzt.

Der klinische Untersuchungsbefund sowie die Ergebnisse der Labordiagnostik lassen bei Patienten mit einer EVD häufig keine eindeutigen Befunde erkennen, die die Diagnose einer Ventrikulitis ermöglichen. Diese Beobachtung wurde auch bei neurochirurgischen Intensivpatienten im Westküstenklinikum Heide gemacht, die mit einem EVD versorgt worden waren. Daher wurde im WKK Heide in Anlehnung an Schoch et al. (2008) zusätzlich IL-6 im Liquor bestimmt, wobei ein vorgeschlagener Cutoff von > 4050 pg/ml für das Vorliegen einer EVD-assoziierten Ventrikulitis verwendet wurde.

Takahashi et al. (2014) und García-Hernández et al. (2015) untersuchten lumbalen Liquor bei Patienten mit bakterieller Meningitis und konnten zeigen, dass IL-6 im Liquor eine geeignete Methode zur Differenzierung zwischen einer bakteriellen und aseptischen Meningitis darstellt. Schade et al. (2006) untersuchten in ihrer Studie Patienten mit externen Ventrikeldrainagen und Lumbaldrainagen. Sie konnten zeigen, dass die IL-6-Spiegel im Liquor bei bakterieller Infektion erhöht waren und eine enge Beziehung zur Liquorzellzahl aufwiesen. Ein Cutoff-Wert konnte nicht bestimmt werden. Dies wurde von Schoch et al. (2008) untersucht. Im Rahmen ihrer Studie fanden sie bereits einen Tag,

bevor die Diagnose mittels der klassischen Liquorparameter gestellt wurde, erhöhte IL-6-Konzentrationen im Liquor. Die Autoren berichteten, dass für IL-6 Werte im Liquor von > 4050 pg/ml ein ca. sechsfach erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer Ventrikulitis besteht. In der Studie von Schoch et al. (2008) wurde jedoch ein hochselektives Patientenkollektiv untersucht. Im Vorfeld wurden zahlreiche Ausschlusskriterien formuliert, um infektionsunabhängige Einflüsse auf die IL-6-Bildung im Liquor so weit wie möglich zu minimieren.

Die Anwendung dieser Ausschlusskriterien auf die neurochirurgischen Intensivpatienten des WKK Heide hätte jedoch dazu geführt, dass die Bestimmung von IL-6 im Liquor bei EVD-Patienten mit Verdacht auf Ventrikulitis nur selten zur Anwendung gekommen wäre. Dies erscheint in der täglichen Routine zur Unterstützung eines Infektionsmonitorings und einer verbesserten Diagnosesicherheit wenig hilfreich. Daher wurde in unserer EVD-Studie an einem unselektierten Patientenkollektiv untersucht, ob der vorgeschlagene Cut-off-Wert für IL-6 im Liquor eine zuverlässigere und zeitigere Diagnose einer Ventrikulitis ermöglicht.

In dieser EVD-Studie erreichten 39 von 68 Patienten im Studienzeitraum einen IL-6-Wert > 4050 pg/ml. Darunter befanden sich auch die 5 Ventrikulitis-Patienten. Von diesen 5 Ventrikulitis-Patienten lagen jedoch nur 3 Patienten zum Zeitpunkt der positiven Kultur oder am Vortag über diesem Wert. Hinsichtlich des Auftretens einer Ventrikulitis nach unserer Definition bestand jedoch zwischen Patienten, die unterhalb oder oberhalb des Cutoff lagen, kein signifikanter Unterschied. Patienten mit IL-6 > 4050 pg/ml wiesen jedoch sowohl einen signifikant längeren Aufenthalt auf der Intensivstation als auch eine signifikant längere Liegedauer der EVD im Vergleich zu den Patienten, die diesen Cutoff nicht überschritten, auf.

Lenski et al. (2017) untersuchten 63 Patienten mit akuter SAB und einliegender EVD. 17 Patienten entwickelten eine Ventrikulitis. Sie kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass IL-6-Werte > 3081 pg/ml eher auf eine Ventrikulitis hinweisen und bei Werten zwischen 529 und 3081 pg/ml keine sichere Differenzierung zwischen einem Vasospasmus bei SAB und einer Ventrikulitis möglich ist. In einer weiteren Studie untersuchten Lenski et al. (2019) retrospektiv 40 Patienten mit schwerem Schädelhirntrauma, die eine EVD erhalten hatten. 5 Patienten entwickelten eine Ventrikulitis. Er kam zu dem Schluss, dass IL-6 im Liquor sehr geeignet erscheint, um eine Ventrikulitis bei Patienten mit schwerem

Schädelhirntrauma früh diagnostizieren zu können. Er schlug einen Cutoff-Wert von 4064 pg/ml vor. Dieser ist nahezu mit dem von Schoch et al. (2008) berichteten Wert identisch. Allerdings muss angemerkt werden, dass auch in der Studie von Lenski et al. (2019) ein selektiertes Patientenkollektiv untersucht wurde. Liu et al. (2015) untersuchten IL-6 im Liquor bei 40 neurochirurgischen Patienten, bei denen nach Anlage einer EVD im weiteren Verlauf Fieber auftrat. Es wurden Patienten eingeschlossen mit SAB, intrazerebraler Blutung, SHT, Kraniotomie und alleiniger EVD-Anlage. Es wurden regelmäßig Proben genommen. Es wurden die IL-6 Werte am 4. und 2. Tag vor, am Tag des ersten Fiebers selbst sowie am Tag 2 und Tag 4 danach verglichen. Dabei konnten höhere IL-6-Konzentrationen im Liquor bei bakterieller Infektion im Vergleich zu Patienten mit aseptischer Meningitis oder solchen, die keine Meningitis entwickelten, festgestellt werden.

Es konnte somit von vielen Autoren gezeigt werden, dass es zu einem Anstieg der IL-6 Konzentration im Liquor bei EVD-Patienten mit einer Ventrikulitis kommt.

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, warum 39 von 68 Studienpatienten (57 %) den Cutoff-Wert von 4050 pg/ml erreichten oder überschritten, obwohl nur fünf Patienten als Ventrikulitis identifiziert wurden.

Nach dem zuvor Gesagten ist zu diskutieren, dass sich unter unseren Patienten auch einige Patienten mit Ventrikulitis befanden, die wir mit unseren Kriterien nicht erfasst haben (Liu et al. 2015). Es muss aber angenommen werden, dass auch andere Gründe vorliegen, die zu der IL-6-Erhöhung geführt haben, die man in einem unselektionierten Patientengut so nicht ausschließen kann.

Aus der Literatur ist bekannt, dass es zu einer IL-6-Aktivierung im Rahmen einer Neuroinflammation durch schwere Schädel-Hirnverletzungen kommt (Maier et al. 2001). Dies konnten auch Kumar et al. (2015) sowie Singhal et al. (2002) nachweisen, wobei die berichteten Maximalwerte deutlich unter denen von Schoch et al. (2008) lagen. Allerdings wurde IL-6 im Liquor in diesen Arbeiten als Prognosemarker nach SHT untersucht. Man geht von einer inflammatorischen Antwort des ZNS auf das Trauma aus. Bezüglich des Cutoff-Wertes von 4050 pg/ml zeigte sich in unserer Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma und den anderen Patienten.

Auch Vasospasmen bei SAB führen zu einer IL-6-Erhöhung. Fassbender et al. (2001), Ni et al (2011) und Lenski et al. (2017) konnten zeigen, dass Patienten mit Vasospasmen

nach SAB höhere IL-6-Spiegel aufwiesen als Patienten ohne Vasospasmen. Die IL-6-Spiegel sollten deshalb auch vor diesem Hintergrund bewertet werden. In unserer Studie wurde das Auftreten von Vasospasmen nach SAB nicht erfasst. Dies wäre bei der Beurteilung des IL-6 aber wünschenswert gewesen.

4.2.4 Procalcitonin im Serum

Procalcitonin ist ein immunmodulatorisches Protein, das als spezifischer Marker bakterieller Infektionen untersucht wird. Seine Bestimmung im Serum ist hilfreich bei der Abgrenzung bakterieller Infektionen von einer Sepsis bzw. SIRS oder einer schweren Sepsis bzw. einem septischen Schock (Harbarth et al. 2001). Mit Hilfe der Verlaufsbeurteilung von Procalcitoninwerten kann die Dauer einer Antibiotikatherapie bei Patienten mit schweren bakteriellen Infektionen gesteuert werden (Hochreiter et al. 2009).

Procalcitonin wurde auch bei bakterieller Meningitis und Ventrikulitis untersucht, die im Rahmen einer Therapie mit externen Ventrikeldrainagen auftraten. Seine Eignung zur Abgrenzung bakterieller gegenüber viralen Infektionen und aseptischer Entzündungen sollte überprüft werden. In Abhängigkeit von den Fragestellungen der vorliegenden Studien wurden die Procalcitonin-Werte teils nur im Serum, teils aber auch im Liquor und Serum bestimmt. Die Ergebnisse sind uneinheitlich. Regional begrenzte Infektionen werden jedoch insgesamt nur unzureichend erfasst (Martínez et al. 2002).
In Rahmen unserer Studie war im WKK Heide nur eine Bestimmung der PCT-Serumwerte möglich, da ein validiertes Testverfahren für Procalcitonin im Liquor nicht zur Verfügung stand. Aus diesem Grund wurde PCT lediglich im Plasma bestimmt, um ggf. auch hier eine Dynamik bei lokal begrenzten bakteriellen Prozessen im Liquorraum bzw. in den Ventrikeln dokumentieren zu können. Procalcitonin wurde bei den Studienpatienten täglich untersucht. Es wurde für unsere Studie ein Cutoff-Wert > 0,5 ng/ml berücksichtigt. Schwarz et al. (2000) und Jereb et al. (2001) konnten in ihren Studien zeigen, dass Serumprocalcitonin mit einem Cutoff-Wert von > 0,5 ng/ml auch zwischen bakterieller, viraler und aseptischer Meningitis unterscheiden kann. Allerdings untersuchten die Autoren bakterielle Meningitiden, bei denen die Diagnose aus lumbalem Liquor gesichert wurde und nicht aus ventrikulärem Liquor, wie in unserer EVD-Studie. Martínez et al (2002) berichteten dagegen, dass die alleinige Bestimmung von Procalcitonin im Serum

bei Ventrikulitis nicht hilfreich ist. Einen PCT-Cutoff-Wert von 0,5 ng/ml voraussetzend erreichten von unseren 68 Studienpatienten 16 Patienten diesen Wert, aber nur 1 Patient mit positiver Liquorkultur.

Berger et al. (2002) untersuchten Serum-PCT-Werte bei Patienten mit positiver Liquorkultur aus ventrikulärem Liquor bei EVD-Patienten. Die mittlere PCT-Konzentration bei positiver Kultur betrug 4,7 +/- 1,0 ng/ml. Sensitivität und Spezifität des Cutoff-Wertes wurden mit 100 % angegeben. Dieser Wert wurde von keinem unserer Infektionspatienten, allerdings von 4 anderen Studienpatienten erreicht.

Omar et al. (2015) zeigten, dass EVD-Patienten mit negativer Kultur Serum-PCT-Konzentrationen < 2,0 ng/ml und die mit positiven Kulturen mittlere PCT-Konzentrationen von 4,18 ng/ml aufwiesen. Er schloss daraus, dass dieser Befund nahelegt, dass frühzeitig auftretende hohe PCT-Konzentrationen im Serum ein verlässlicher Indikator für eine bakterielle Infektion im ZNS, insbesondere im ventrikulären Liquor bei EVD, sind. Allerdings wird PCT nur als zusätzlicher, die Diagnose unterstützender Parameter vorgeschlagen. Lediglich 4 Patienten unserer Studie, jedoch kein Ventrikulitispatient, erreichten einen PCT-Wert von 4,18 ng/ml.

Bögli et al. (2022) fanden keine Unterschiede der Entzündungsmarker im Plasma bezüglich Ventrikulitiden und anderer, außerhalb des ZNS liegenden Infektionen. Er kam zu dem Schluss, dass PCT im Serum zur Abgrenzung einer Ventrikulitis nicht aussagekräftig ist. Patienten mit einer extracerebralen Infektion wiesen höhere PCT-Werte als bei einer Ventrikulitis auf.

Die Literatur zu PCT-Konzentrationen im Serum bei bakterieller Meningitis und Ventrikulitis erbringt widersprüchliche Ergebnisse.

Letztendlich zeigte sich in unserer Studie kein überzeugender Zusammenhang zwischen erhöhten PCT-Werten und den diagnostizierten Ventrikulitiden, wie auch von Bögli et al. (2022) und Martínez et al. (2002) geäußert. Im Gegensatz zur umschriebenen Ventrikulitis ist die Meningitis eine schwere akute Erkrankung mit Aktivierung systemischer Infektparameter. Die bei unseren Studienpatienten nachgewiesenen hohen PCT-Werte lassen sich deshalb aus unserer Sicht auf andere extracerebrale Infektionen wie beispielsweise Pneumonien, Harnwegsinfekte oder eine Sepsis zurückführen. Die PCT-Bestimmung im Serum war in unserer Studie nicht geeignet, die Diagnose einer Ventrikulitis zu sichern. Ob eine PCT-Bestimmung im Liquor zu anderen Ergebnissen

geführt hätte, ließ sich aus den genannten Gründen nicht klären. Ihre Durchführung wäre jedoch in Anbetracht der Fragestellung sinnvoll gewesen.

4.3 Ventrikulitisdiagnostik und ihre Limitationen

Nach Durchsicht der Literatur lässt sich feststellen, dass bisher keine einheitlichen Kriterien für die Diagnose einer EVD-assoziierten Ventrikulitis existieren. Zur Verfügung stehen die klassischen Liquorparameter inklusive der mikrobiologischen Diagnostik mittels Kultur und Gramfärbung sowie die zytologische Beurteilung. Untersucht wurden u. a. auch IL-6 im Liquor und Serum sowie Procalcitonin im Serum mit der Frage, ob sie bei Ventrikulitisverdacht diagnostisch hilfreich sein können. Alle genannten Parameter können jedoch, wie oben ausgeführt, durch viele Faktoren infektionsunabhängig oder durch Infektionen anderer Lokalisation verändert werden. Die Interpretation der Ergebnisse ist daher schwierig (Khalaveh et al. 2021). Großen Einfluss hierauf hat die Blutbeimengung, wie sie häufig im ventrikulären Liquor bei mit EVD behandelten Patienten zu finden ist. Darüber hinaus sind die klinischen Kriterien aufgrund der Umstände der intensivmedizinischen Therapie in der Regel nicht adäquat verwertbar, wie beispielsweise ein fehlender Meningismus bei Sedierung.

In den vorliegenden Studien wurden die zur Verfügung stehenden Liquorbefunde zwar für die Diagnose einer Ventrikulitis im Grundsatz genutzt, jedoch bewerteten die Autoren die Ergebnisse einzelner Parameter unterschiedlich oder berücksichtigten diese ggf. nicht oder in anderer Gewichtung, was die Vergleichbarkeit der Untersuchungen und ihrer Ergebnisse erschwert.
Diese Problematik verdeutlichten Lewis et al. (2016). Im Rahmen ihrer retrospektiven Studie wurde eine Testkohorte von 18 Patienten mit positiven Liquorkulturen bei einliegender EVD untersucht. Dabei wurden 16 verschiedene Diagnosekriterien angewendet, die im Rahmen einer Literaturrecherche identifiziert wurden. Ziel war die Formulierung einer einheitlichen, standardisierten Definition, um Infektionsraten allgemein zwischen verschiedenen Kliniken vergleichen zu können. Die Anwendung der verschiedenen Kriterien führte zu einer hohen Variabilität hinsichtlich der Ventrikulitis-Diagnose-Raten, die zwischen 22 und 94 % lagen. Dies verdeutlichte die Notwendigkeit

der Entwicklung einheitlicher Diagnosekriterien. Eine Übersicht verschiedener Studien findet sich in Tabelle 8.

Tab. 8: Ventrikulitis-Studien im Vergleich (in Anlehnung an Lewis et al. 2016)

Studie	Ventrikulitis-Definition	Studien-design	Patienten-zahl	Infektions-rate (%)
Mayhall et al. 1984	Kultur	prospektiv	172	11
Lozier et al.2002	Kultur	Metaanalyse, retrospektiv	5261	0-22
Schade et al. 2006	Kultur + Klinik	retrospektiv	230	9,6
Schoch et al. 2008	Klinik + Liquor	prospektiv	75	27,7
Camacho et. al. 2011	Positive Kultur	prospektiv	119	18,3
Hagel et al. 2014	Kultur + Klinik	retrospektiv	218	8,3
Worley et. al. 2015	Positive Kultur	prospektiv	100	1,1
Hill et al. 2017	Kultur	retrospektiv	467	4,71
Lenski et al. 2019	Kultur	retrospektiv	40	14,3
Bögli et al. 2022	2 von 3: Klinik/ Labor/Kultur	retrospektiv	329, davon 187 SAB 76 ICB	 36 17

In der IDSA-Leitlinie „Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis“ (Tunkel et al. 2017) werden katheterassoziierte Ventrikulitiden wie folgt unterschieden: Die Diagnose einer Ventrikulitis erfolgt in der Regel auf Basis einer positiven mikrobiellen Kultur unter Berücksichtigung zusätzlicher Parameter. Die Liquorkultur stellt dabei die wichtigste Untersuchung dar, um die Diagnose zu bestätigen. Eine isoliert positive Kultur oder ein isoliert positives Grampräparat ohne Auffälligkeiten der klassischen Liquorparameter und ohne klinische Symptome einer Meningitis oder Ventrikulitis wird als Kontamination gewertet. Der Nachweis mehrerer positiver Kulturen oder Grampräparate ohne

Auffälligkeiten der klassischen Liquorparameter und ohne klinische Symptome einer Meningitis oder Ventrikulitis wird als Kolonisation gewertet. Der Nachweis einer oder mehrerer positiver Liquorkulturen mit begleitender Pleozytose und/oder abfallender Liquorglukose oder eine deutlich ansteigende Zellzahl sowie klinische Symptome, die verdächtig sind für eine Meningitis oder Ventrikulitis, werden als Infektion gewertet (Ramanan et al. 2015; Tunkel et al. 2017).

Die Leitlinien des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) von 2022 fordern für eine positive Ventrikulitisdiagnose eines der nachfolgenden Kriterien:

1. Erregernachweis durch eine Liquorkultur oder ein nicht kulturelles Verfahren alternativ
2. Zwei der folgenden klinischen Symptome ohne andere erklärende Ursache:
    - Fieber > 38,0 C° oder Kopfschmerzen
    - Meningismus oder
    - Hirnnervenausfälle

    Zusätzlich mindestens eines der folgenden Kriterien
    - erhöhte Zellzahl und erhöhtes Protein sowie verminderte Glukose-konzentration im Liquor
    - positive Gramfärbung aus dem Liquor
    - positive Blutkultur oder ein Erregernachweis in einem nicht kulturellen Verfahren
    - Nachweis eines Einzel-IgM-AK-Titers oder eines 4-fach erhöhten IgG-Titer für den entsprechenden Erreger in mehrfachen Serumproben.

Für Kinder < 1 Jahr gelten besondere Diagnosekriterien (CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections, January 2022).

Die Definition einer nosokomial erworbenen Meningitis und Ventrikulitis des Robert-Koch-Instituts (RKI) (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, 2017) ist mit den aktuellen CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections von 2022 identisch.

Die vorgenannten Ausführungen verdeutlichen, dass eine Vielzahl von Einflussfaktoren sowohl den klinischen Befund als auch die Ergebnisse der verfügbaren Labordiagnostik modifizieren können, was die Diagnose einer Ventrikulitis erschwert. Die Ergebnisse sind folglich nicht so eindeutig interpretierbar wie beispielsweise bei einer bakteriellen Meningitis.

4.4 Interleukin-6 und Ventrikulitis im Gruppenvergleich

Neben einer bakteriellen Ventrikulitis können auch andere Erkrankungen zu einem Anstieg der IL-6-Konzentration im ventrikulären Liquor führen. Zu den Ursachen zählen Vasospasmen nach SAB (Lenski et al. 2017; Osuka et al. 1998) sowie schwere Schädel-Hirn-Traumata und cerebrale Ischämien mit Aktivierung neuroinflammatorischer Prozesse mit Zytokinaktivierung (Maier et al 2001).
Daher wurden die Patienten in dieser Studie unter Berücksichtigung ihrer Diagnosen bei Beachtung des initialen CCT-Befundes 4 Gruppen zugeordnet. Ziel war es, die Frage zu klären, ob es zwischen diesen Patientengruppen Unterschiede gibt, die eine Voraussage zur Entwicklung einer Ventrikulitis bei diesen Patienten zulassen sowie Hinweise auf das Outcome geben. Im Rahmen der Studie wurde das Auftreten einer positiven Liquorkultur, das Erreichen eines IL-6 im Liquor > 4050 pg/ml, die Glasgow Coma Scale (GCS) und der Simplified Acute Physiologiy Score (SAPS II) als klinische Skalen zum Zeitpunkt der Aufnahme, die Liegedauer der EVD und der Aufenthalt auf der Intensivstation betrachtet. Es konnte kein signifikanter Unterschied innerhalb der gebildeten Gruppen sowie auch der Gruppen untereinander festgestellt werden.
Ohne Berücksichtigung der Gruppenzugehörigkeit und Bezugnahme auf einen Cutoff von IL-6 im Liquor > 4050 pg/ml wiesen Patienten eine längere EVD-Liegedauer auf und eine längere Intensivbehandlung auf als solche Patienten, die unterhalb des Cutoffs während der Studie blieben.
Hinsichtlich der aufgetretenen Ventrikulitiden konnten 4 Infektionen in der Blutungsgruppe ohne Trauma sowie 1 Patient in der Gruppe ohne Nachweis von intrakraniellem Blut festgestellt werden. In der Gruppe SAB und der Gruppe mit intrakraniellem Blut und Trauma konnten dagegen keine Ventrikulitiden nachgewiesen werden. Trotz dieser Gruppenunterschiede waren diese Befunde vermutlich aufgrund der geringen

Gruppengröße nicht signifikant. Eine Erklärung für diese Befunde konnte nicht gefunden werden. Hagel et al. (2014) konnte keinen Zusammenhang zwischen den demografischen Daten und den EVD-Infektionen herstellen. Bögli et al. (2022) hatte in der Gruppe mit SAB-Patienten 36 % Ventrikulitiden, in der Gruppe mit intrakranieller Blutung 17 % Ventrikulitiden. Eine nähere Ausführung zu diesen Befunden wurde nicht vorgenommen. Der Schwerpunkt seiner Arbeit lag in der Evaluierung von Infektionsparametern im Serum zur Diagnose einer Ventrikulitis. Kim J H et al. (2012) konnten bei Patienten, die eine Ventrikulitis entwickelten, keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Patientenalters, des Geschlechts und der zugrundeliegenden Diagnose feststellen. Als wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung einer Ventrikulitis identifizierte er die Liegedauer der EVD.

In Bezug auf die Diagnostik bei EVD assoziierter Ventrikulitis lässt sich zusammenfassend feststellen, dass häufig retrospektive Metaanalysen durchgeführt wurden, die nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit von Patienten ermöglichen. Zudem wurden in den Untersuchungen oft viele Ausschlusskriterien formuliert, um den Einfluss nicht infektionsbedingter Faktoren, u. a. auf die IL-6-Bildung im Liquor, zu minimieren. Dies spiegelt jedoch nicht den klinischen Alltag auf den Intensivstationen wider. In unserer Studie wurden deshalb im Vergleich zur Untersuchung von Schoch et al. (2008) keine dieser Ausschlusskriterien verwandt.
Unter Berücksichtigung unserer Studie und der bisher existierenden Literatur sind weitere prospektive Studien mit ausreichend großen Patientenzahlen und streng vergleichbarem Studiendesign zu fordern, einschließlich einheitlicher SOPs zum EVD-Management. Es wäre wünschenswert, Diagnosekriterien zu entwickeln, die eine sichere und frühzeitige Diagnose der Ventrikulitis ermöglichen, um eine zügige Therapie zu gewährleisten und dadurch das Outcome zu verbessern.

5. Zusammenfassung

Die Anlage externer Ventrikeldrainagen zur Hirndrucktherapie stellt ein häufig genutztes Behandlungsverfahren bei neurochirurgischen Intensivpatienten dar. Als wesentliche Komplikation ist die Ventrikulitis zu nennen. Die Diagnose ist aufgrund der häufig nur unspezifischen Veränderungen der klassischen Liquorparameter und des eingeschränkt beurteilbaren klinischen Befundes erschwert. Einheitliche Diagnosekriterien existieren bislang nicht. In einer Studie mit einem hoch selektierten Patientenkollektiv wurde Interleukin-6 im Ventrikelliquor mit einem Cutoff-Wert von 4050 pg/ml als zusätzlicher Parameter zur Frühdiagnose einer EVD-assoziierten Ventrikulitis vorgeschlagen. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde überprüft, ob der genannte Cutoff-Wert im klinischen Alltag bei den mit EVD versorgten Patienten des WKK Heide ebenfalls von Nutzen ist, ohne Anwendung der in anderen Studien formulierten Ausschlusskriterien. Von den 68 Studienpatienten überschritten 39 den IL-6-Cutoff von 4050 pg/ml, darunter auch alle fünf Ventrikulitispatienten. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse kann angenommen werden, dass IL-6 im Liquor zur sicheren Diagnose einer Ventrikulitis bei einem unselektierten Patientenkollektiv nicht geeignet ist. Dies ist darauf zurückzuführen, dass schwere systemische Infektionen und Faktoren, die infektionsunabhängig zu einem Anstieg von IL-6 im Liquor führen können, hier einen nicht unerheblichen Einfluss haben. Patienten, deren Werte über dem Cutoff lagen, wiesen eine längere EVD-Liegedauer sowie eine längere Verweildauer auf der Intensivstation auf.

Die Bestimmung von Procalcitonin und weiterer klassischer Infektparameter im Serum erwies sich in dieser Untersuchung zur Diagnose einer Ventrikulitis als nicht hilfreich.

Tägliche Untersuchungen der Liquor- und Serumparameter als Infektionsmonitoring erscheinen aufgrund der oft sehr schwankenden Werte nicht sinnvoll. Befundkonstellationen, die die Diagnose einer Ventrikulitis unzweifelhaft erscheinen lassen, finden sich selten.

Die Zuordnung von Patienten zu bestimmten Diagnosegruppen sowie die Bestimmung des SAPS II und des GCS bei Aufnahme auf die Intensivstation erlaubten keine Aussagen zur Entwicklung einer Ventrikulitis oder zum Outcome.

Somit bleibt die Diagnose einer Ventrikulitis im klinischen Alltag mit den zur Verfügung stehenden Parametern weiterhin eine Herausforderung.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prinzip der Ventrikeldrainage mit Tropfkammer S. 8
Abbildung 2: Druck-Volumen-Kurve des intrakraniellen Systems S. 9
Abbildung 3: Erstmaliger Nachweis von IL-6 im Liquor > 4050pg/ml in Bezug auf die EVD-Liegedauer S. 29
Abbildung 4: Erstmaliges Auftreten von IL-6 im Liquor > 4050pg/ml in Bezug auf die EVD-Liegedauer bei Patienten mit positiver Kultur S. 29
Abbildung 5: Absolute Häufigkeitsverteilung der Patienten in den betrachteten 4 Gruppen bezüglich des Erreichens eines Interleukin-6 Wertes von < oder > 4050 pg/ml im Liquor S. 30
Abbildung 6: Verlauf Leukozytenwerte bei den Ventrikulitispatienten S. 33
Abbildung 7: Verlauf CRP bei den Ventrikulitispatienten S. 33
Abbildung 8: Verlauf Serumglukose bei den Ventrikulitispatienten S. 34
Abbildung 9: Verlauf Serum PCT bei den Ventrikulitispatienten S. 34
Abbildung 10: Verlauf Interleukin-6 im Serum bei den Ventrikulitispatienten S. 35
Abbildung 11: Verlauf Liquorzellzahl bei den Ventrikulitispatienten S. 35
Abbildung 12: Verlauf Liquorgesamtprotein bei den Ventrikulitispatienten S. 36
Abbildung 13: Verlauf Liquorglukose bei den Ventrikulitispatienten S. 36
Abbildung 14: Verlauf Liquorlaktat bei den Ventrikulitispatienten S. 37
Abbildung 15: Verlauf Interleukin-6 im Liquor bei den Ventrikulitispatienten S. 37

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Glasgow Coma Scale	S. 17
Tabelle 2:	SAPS II Score	S. 18
Tabelle 3:	Patientengesamtkollektiv und demografische Daten	S. 23
Tabelle 4:	Gruppenbildung und gruppenspezifische demographische Daten innerhalb des Patientenkollektiv	S. 24
Tabelle 5:	Übersicht nachgewiesene Erreger und Gramfärbung bei den Ventrikultispatienten	S. 25
Tabelle 6:	Zusammenfassung der Ergebnisse für einen Cutoff für IL-6 im Liquor von 4050pg/ml	S. 28
Tabelle 7:	Synopsis der Laborparameter der 5 Ventrikulitispatienten: am Tag der positiven Kultur und des Vortages	S. 31
Tabelle 8:	Ventrikulitis-Studien im Vergleich	S. 54

8. Literaturverzeichnis

Bådholm M, Blixt J, Glimåker M, Ternhag A, Hedlund J, Nelson DW. Cerebrospinal fluid cell count variability is a major confounding factor in external ventricular drain-associated infection surveillance diagnostics: a prospective observational study. Crit Care. 2021 Aug 11;25(1):291. doi: 10.1186/s13054-021-03715-1. PMID: 34380543; PMCID: PMC8359042

Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. J Neurol. 2008 Nov;255(11):1617-24. doi: 10.1007/s00415-008-0059-8. Epub 2008 Dec 8. PMID: 19156484

Berger C, Schwarz S, Schaebitz WR, Aschoff A, Schwab S. Serum procalcitonin in cerebral ventriculitis. Crit Care Med. 2002 Aug;30(8):1778-81. doi: 10.1097/00003246-200208000-00017. PMID: 12163792

Bitsch, A. Externe Ventrikeldrainage. In: Prange, H, Bitsch, A, Hrsg. Neurologische Intensivmedizin. Stuttgart: Georg Thieme, 2004: 40-41. DOI: 10.1055/b-0034-12491

Böer K, Pfister W, Kiehntopf M. Lactic acid is of low predictive value for the diagnosis of bacterial infection in ventricular cerebrospinal fluid samples containing residual blood. Clin Chem Lab Med. 2010 Dec;48(12):1777-80. doi: 10.1515/CCLM.2010.344. Epub 2010 Sep 10. PMID: 20828363

Bögli SY, Wang SS, Pietrzko E, Müller A, Eisele A, Keller E, Brandi G. Plasma Inflammatory Markers and Ventriculostomy-Related Infection. In: Patients With Hemorrhagic Stroke: A Retrospective and Descriptive Study. Front Neurol. 2022 Apr 25;13:861435. doi: 10.3389/fneur.2022.861435. PMID: 35547383; PMCID: PMC9081843

Bogdan C, Rauer S, Kaiser R. Bakterielle Infektionen. In: Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S, Glocker FX., Hrsg. Neurologie compact. Stuttgart – New York: Thieme, 2017: 212-240 doi:10.1055/b-005-143671

Braxton EE Jr, Ehrlich GD, Hall-Stoodley L, Stoodley P, Veeh R, Fux C, Hu FZ, Quigley M, Post JC. Role of biofilms in neurosurgical device-related infections. Neurosurg Rev. 2005 Oct;28(4):249-55. doi: 10.1007/s10143-005-0403-8. Epub 2005 Jul 1. PMID: 15991051

Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, van de Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. Lancet. 2012 Nov 10;380(9854):1684-92. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61185-4. PMID: 23141617

Cabrera-Maqueda JM, Fuentes Rumí L, Valero López G, Baidez Guerrero AE, García Molina E, Díaz Pérez J, García-Vázquez E. Difusión de los antibióticos en el sistema nervioso central [Antibiotic diffusion to central nervous system]. Rev Esp Quimioter. 2018 Feb;31(1):1-12. Spanish. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29390599; PMCID: PMC6159365

Camacho EF, Boszczowski I, Basso M, Jeng BC, Freire MP, Guimarães T, Teixeira MJ, Costa SF. Infection rate and risk factors associated with infections related to external ventricular drain. Infection. 2011 Feb;39(1):47-51. doi: 10.1007/s15010-010-0073-5. Epub 2011 Jan 25. PMID: 21264679

CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections, January 2022

Churpek MM, Zadravecz FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Oct 15;192(8):958-64. doi: 10.1164/rccm.201502-0275OC. PMID: 26158402; PMCID: PMC4642209

Couffin S, Lobo D, Cook F, Jost PH, Bitot V, Birnbaum R, Nebbad B, Aït-Mamar B, Lahiani W, Martin M, Dhonneur G, Mounier R. Coagulase-negative staphylococci are associated to the mild inflammatory pattern of healthcare-associated meningitis: a retrospective study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018 Apr;37(4):755-763. doi: 10.1007/s10096-017-3171-9. Epub 2018 Jan 20. PMID: 29353379

Fassbender K, Hodapp B, Rossol S, Bertsch T, Schmeck J, Schütt S, Fritzinger M, Horn P, Vajkoczy P, Kreisel S, Brunner J, Schmiedek P, Hennerici M. Inflammatory cytokines in subarachnoid haemorrhage: association with abnormal blood flow velocities in basal cerebral arteries. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 Apr;70(4):534-7. doi: 10.1136/jnnp.70.4.534. PMID: 11254783; PMCID: PMC1737308

Fernandez A, Uvelius E, Kronvall E. Ventriculostomy-Related Infections: Reduced Incidence by Terminating Cerebrospinal Fluid Screening. World Neurosurg. 2023 Nov 1:S1878-8750(23)01543-7. doi: 10.1016/j.wneu.2023.10.139. Epub ahead of print. PMID: 37923016

García-Hernández P, Prieto B, Martínez-Morillo E, Rodríguez V, Álvarez FV. Interleukin-6 in cerebrospinal fluid as a biomarker of acute meningitis. Ann Clin Biochem. 2016 Jan;53(Pt 1):155-63. doi: 10.1177/0004563215589381. Epub 2015 May 14. PMID: 25977573

Grille P, Verga F, Biestro A. Diagnosis of ventriculostomy-related infection: Is cerebrospinal fluid lactate measurement a useful tool? J Clin Neurosci. 2017 Nov;45:243-247. doi: 10.1016/j.jocn.2017.07.031. Epub 2017 Aug 5. PMID: 28789958

Hagel S, Bruns T, Pletz MW, Engel C, Kalff R, Ewald C. External ventricular drain infections: risk factors and outcome. Interdiscip Perspect Infect Dis. 2014;2014:708531. doi: 10.1155/2014/708531. Epub 2014 Nov 17. PMID: 25484896; PMCID: PMC4251652

Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J; Geneva Sepsis Network. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Aug 1;164(3):396-402. doi: 10.1164/ajrccm.164.3.2009052. PMID: 11500339

Hariri O, Farr S, Lawandy S, Zampella B, Miulli D, Siddiqi J. Will clinical parameters reliably predict external ventricular drain-associated ventriculitis: Is frequent routine cerebrospinal fluid surveillance necessary? Surg Neurol Int. 2017 Jul 7;8:137. doi: 10.4103/sni.sni_449_16. PMID: 28781914; PMCID: PMC5523481

Hegen H, Walde J, Auer M, Deisenhammer F. Cerebrospinal fluid:serum glucose ratio in the ventricular and lumbar compartments: implications for clinical practice. Eur J Neurol. 2018 Feb;25(2):373-379. doi: 10.1111/ene.13513. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29115000

Hill E, Bleck TP, Singh K, Ouyang B, Busl KM. CSF lactate alone is not a reliable indicator of bacterial ventriculitis in patients with ventriculostomies. Clin Neurol Neurosurg. 2017 Jun;157:95-98. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.03.021. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28458153

Hobusch D. Besonderheiten der Liquordiagnostik im Kindesalter. In: Zettl UK, Lehmitz R, Mix E, Hrsg. Klinische Liquordiagnostik. Berlin – New York: Walter de Gruyter, 2005: 347-365

Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, Keck FS, Bein B, von Spiegel T, Schroeder S. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. Crit Care. 2009;13(3):R83. doi: 10.1186/cc7903. Epub 2009 Jun 3. PMID: 19493352; PMCID: PMC2717450

Hoefnagel D, Dammers R, Ter Laak-Poort MP, Avezaat CJ. Risk factors for infections related to external ventricular drainage. Acta Neurochir (Wien). 2008 Mar;150(3):209-14; discussion 214. doi: 10.1007/s00701-007-1458-9. Epub 2008 Feb 19. PMID: 18278575

Hölper B M, Eichler M K. Neuromonitoring. In: Hölper B M, Eichler, M K, Hrsg. Kompendium Neuro- und Wirbelsäulenchirurgie. Rosenheim: ProInn, 2012: 404-445

Huttner H. et al., Intrakranieller Druck (ICP), 2023. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 29.12.2023)

Huy NT, Thao NT, Diep DT, Kikuchi M, Zamora J, Hirayama K. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. Crit Care. 2010;14(6):R240. doi: 10.1186/cc9395. Epub 2010 Dec 31. PMID: 21194480; PMCID: PMC3220013

Jereb M, Muzlovic I, Hojker S, Strle F. Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis. Infection. 2001 Aug;29(4):209-12. doi: 10.1007/s15010-001-1165-z. PMID: 11545482

Khalaveh F, Fazel N, Mischkulnig M, Vossen MG, Reinprecht A, Dorfer C, Roessler K, Herta J. Risk Factors Promoting External Ventricular Drain Infections in Adult Neurosurgical Patients at the Intensive Care Unit-A Retrospective Study. Front Neurol. 2021 Nov 8;12:734156. doi: 10.3389/fneur.2021.734156. PMID: 34858309; PMCID: PMC8631749

Kim JH, Desai NS, Ricci J, Stieg PE, Rosengart AJ, Härtl R, Fraser JF. Factors contributing to ventriculostomy infection. World Neurosurg. 2012 Jan;77(1):135-40. doi: 10.1016/j.wneu.2011.04.017. Epub 2011 Nov 15. PMID: 22405393

Kim HI, Kim SW, Park GY, Kwon EG, Kim HH, Jeong JY, Chang HH, Lee JM, Kim NS. The causes and treatment outcomes of 91 patients with adult nosocomial meningitis. Korean J Intern Med. 2012 Jun;27(2):171-9. doi: 10.3904/kjim.2012.27.2.171. Epub 2012 May 31. PMID: 22707889; PMCID: PMC3372801

Kleine TO, Zwerenz P, Zöfel P, Shiratori K. New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). Brain Res Bull. 2003 Aug 15;61(3):287-97. doi: 10.1016/s0361-9230(03)00092-3. PMID: 12909299

Kluge H und Kalff R. Besonderheiten des Ventrikelliquors. In: Zettl UK, Lehmitz R, Mix E, Hrsg. Klinische Liquordiagnostik. Berlin – New York: Walter de Gruyter, 2005: 366-379

Kohn MI, Tanna NK, Herman GT, Resnick SM, Mozley PD, Gur RE, Alavi A, Zimmerman RA, Gur RC. Analysis of brain and cerebrospinal fluid volumes with MR imaging. Part I. Methods, reliability, and validation. Radiology. 1991 Jan;178(1):115-22. doi: 10.1148/radiology.178.1.1984289. PMID: 1984289

Kumar RG, Diamond ML, Boles JA, Berger RP, Tisherman SA, Kochanek PM, Wagner AK. Acute CSF interleukin-6 trajectories after TBI: associations with neuroinflammation, polytrauma, and outcome. Brain Behav Immun. 2015 Mar;45:253-62. doi: 10.1016/j.bbi.2014.12.021. Epub 2014 Dec 31. PMID: 25555531

Kwon KY, Jeon BC. Cytokine levels in cerebrospinal fluid and delayed ischemic deficits in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Korean Med Sci. 2001 Dec;16(6):774-80. doi: 10.3346/jkms.2001.16.6.774. PMID: 11748361; PMCID: PMC3054809

Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA. 1993 Dec 22-29;270(24):2957-63. doi: 10.1001/jama.270.24.2957. Erratum in: JAMA 1994 May 4;271(17):1321. PMID: 8254858

Lehmitz R, Mix E, Zettl UK. Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems. In: Zettl UK, Lehmitz R, Mix E, Hrsg. Klinische Liquordiagnostik. Berlin – New York: Walter de Gruyter, 2005: 397-401

Lenski M, Huge V, Briegel J, Tonn JC, Schichor C, Thon N. Interleukin 6 in the Cerebrospinal Fluid as a Biomarker for Onset of Vasospasm and Ventriculitis After Severe Subarachnoid Hemorrhage. World Neurosurg. 2017 Mar;99:132-139. doi: 10.1016/j.wneu.2016.11.131. Epub 2016 Dec 5. PMID: 27931942

Lenski M, Biczok A, Neufischer K, Tonn JC, Briegel J, Thon N. Significance of cerebrospinal fluid inflammatory markers for diagnosing external ventricular drain-associated ventriculitis in patients with severe traumatic brain injury. Neurosurg Focus. 2019 Nov 1;47(5):E15. doi: 10.3171/2019.8.FOCUS19407. PMID: 31675710

Lewis A, Wahlster S, Karinja S, Czeisler BM, Kimberly WT, Lord AS. Ventriculostomy-related infections: The performance of different definitions for diagnosing infection. Br J Neurosurg. 2016;30(1):49-56. doi: 10.3109/02688697.2015.1080222. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26372297; PMCID: PMC4870889

Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. Stroke. 1996 Apr;27(4):625-9. doi: 10.1161/01.str.27.4.625. PMID: 8614919

Liu ZH, Tu PH, Chen NY, Yip PK, Bowes AL, Lee CC, Chan SH, Kung CC, Wang AY, Wu CT, Lee ST. Raised Proinflammatory Cytokine Production Within Cerebrospinal Fluid Precedes Fever Onset in Patients With Neurosurgery-Associated Bacterial Meningitis. Crit Care Med. 2015 Nov;43(11):2416-28. doi: 10.1097/CCM.0000000000001188. PMID: 26196350

Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli MF, Connolly ES Jr. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. Neurosurgery. 2002 Jul;51(1):170-81; discussion 181-2. doi: 10.1097/00006123-200207000-00024. PMID: 12182415

Lunardi LW, Zimmer ER, Dos Santos SC, Merzoni J, Portela LV, Stefani MA. Cell Index in the Diagnosis of External Ventricular Drain-Related Infections. World Neurosurg. 2017 Oct;106:504-508. doi: 10.1016/j.wneu.2017.07.012. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28711541

Maier B, Schwerdtfeger K, Mautes A, Holanda M, Müller M, Steudel WI, Marzi I. Differential release of interleukines 6, 8, and 10 in cerebrospinal fluid and plasma after traumatic brain injury. Shock. 2001 Jun;15(6):421-6. doi: 10.1097/00024382-200115060-00002. PMID: 11386612

Martínez R, Gaul C, Buchfelder M, Erbguth F, Tschaikowsky K. Serum procalcitonin monitoring for differential diagnosis of ventriculitis in adult intensive care patients. Intensive Care Med. 2002 Feb;28(2):208-10. doi: 10.1007/s00134-001-1176-3. Epub 2002 Jan 12. PMID: 11907666

Mayhall CG, Archer NH, Lamb VA, Spadora AC, Baggett JW, Ward JD, Narayan RK. Ventriculostomy-related infections. A prospective epidemiologic study. N Engl J Med. 1984 Mar 1;310(9):553-9. doi: 10.1056/NEJM198403013100903. PMID: 6694707

Meisner M. Procalcitonin, ein Markerprotein der Infektion und Sepsis. In: Meisner M. Procalcitonin – Biochemie und klinische Diagnostik. Bremen – London – Boston: UNI-MED Verlag, 2010 a: 8-9

Meisner M. Interleukin 6. In: Meisner M. Procalcitonin – Biochemie und klinische Diagnostik. Bremen – London – Boston: UNI-MED Verlag, 2010 b: 52-53

Montes K, Jenkinson H, Habib OB, Esquenazi Y, Hasbun R. Corrected white blood cell count, cell index, and validation of a clinical model for the diagnosis of health care-associated ventriculitis and meningitis in adults with intracranial hemorrhage. Clin Neurol Neurosurg. 2019 Mar;178:36-41. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.01.012. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30708338

Mounier R, Lobo D, Cook F, Martin M, Attias A, Aït-Mamar B, Gabriel I, Bekaert O, Bardon J, Nebbad B, Plaud B, Dhonneur G. From the Skin to the Brain: Pathophysiology of Colonization and Infection of External Ventricular Drain, a Prospective Observational Study. PLoS One. 2015 Nov 10;10(11):e0142320. doi: 10.1371/journal.pone.0142320. PMID: 26555597; PMCID: PMC4640851

Mounier R, Kapandji N, Birnbaum R, Cook F, Rodriguez C, Nebbad B, Lobo D, Dhonneur G. Biofilm-associated infection: the hidden face of cerebrospinal fluid shunt malfunction. Acta Neurochir (Wien). 2016 Dec;158(12):2321-2324. doi: 10.1007/s00701-016-2977-z. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27699486

Muttaiyah S, Ritchie S, Upton A, Roberts S. Clinical parameters do not predict infection in patients with external ventricular drains: a retrospective observational study of daily cerebrospinal fluid analysis. J Med Microbiol. 2008 Feb;57(Pt 2):207-209. doi: 10.1099/jmm.0.47518-0. PMID: 18201987

Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Robert Koch-Institut. Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS-Definitionen), Berlin 2017

Nau R, Sörgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. Clin Microbiol Rev. 2010 Oct;23(4):858-83. doi: 10.1128/CMR.00007-10. PMID: 20930076; PMCID: PMC2952976

Ni W, Gu YX, Song DL, Leng B, Li PL, Mao Y. The relationship between IL-6 in CSF and occurrence of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Acta Neurochir Suppl. 2011;110(Pt 1):203-8. doi: 10.1007/978-3-7091-0353-1_35. PMID: 21116940

Niesen W-D, Hufschmidt A, Lücking CH, Els T. Neurologische Intensivmedizin. In: Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S, Glocker FX, Hrsg. Neurologie compact. Stuttgart – New York: Thieme, 2017: 731-761 doi:10.1055/b-005-143671

Omar AS, ElShawarby A, Singh R. Early monitoring of ventriculostomy-related infections with procalcitonin in patients with ventricular drains. J Clin Monit Comput. 2015 Dec;29(6):759-65. doi: 10.1007/s10877-015-9663-1. Epub 2015 Feb 1. PMID: 25638513

Osuka K, Suzuki Y, Tanazawa T, Hattori K, Yamamoto N, Takayasu M, Shibuya M, Yoshida J. Interleukin-6 and development of vasospasm after subarachnoid haemorrhage. Acta Neurochir (Wien). 1998;140(9):943-51. doi: 10.1007/s007010050197. PMID: 9842432

Petereit H-F et al. Ventrikulitis. In: Petereit et al., Hrsg. Leitlinien der Liquordiagnostik und Methodenkatalog der deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie. Heidelberg: Springer, 2007: 28-29

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). 2004 May;146(5):477-81. doi: 10.1007/s00701-004-0258-8. Epub 2004 Apr 8. PMID: 15118885

Prange, U, Kraus, M C, Beynon, C, Sakowitz, O W. Einsatz externer Ventrikeldrainagen auf der Intensivstation. Intensivmedizin up2date 2010; 6: 313-323. DOI: 10.1055/s-0030-1255685

Ramanan M, Lipman J, Shorr A, Shankar A. A meta-analysis of ventriculostomy-associated cerebrospinal fluid infections. BMC Infect Dis. 2015 Jan 8;15:3. doi: 10.1186/s12879-014-0712-z. PMID: 25567583; PMCID: PMC4300210

Reiber H. Blut-Liquor-Schrankenfunktion und Liquorfluss. In: Zettl UK, Lehmitz R, Mix E, Hrsg. Klinische Liquordiagnostik. Berlin – New York: Walter de Gruyter, 2005: 58-74

Reiber H. Lactat, Glucose. In: Wildemann B, Oschmann P, Reiber H, Hrsg. Neurologische Labordiagnostik. Stuttgart – New York: Thieme, 2006: 55-59

Reyes MM, Munigala S, Church EL, Kulik TB, Keyrouz SG, Zipfel GJ, Warren DK. Comparing External Ventricular Drains-Related Ventriculitis Surveillance Definitions. Infect Control Hosp Epidemiol. 2017 May;38(5):574-579. doi: 10.1017/ice.2017.21. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28219470; PMCID: PMC5417350

Sakka L, Coll G, Chazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2011 Dec;128(6):309-16. doi: 10.1016/j.anorl.2011.03.002. Epub 2011 Nov 18. PMID: 22100360

Schade RP, Schinkel J, Visser LG, Van Dijk JM, Voormolen JH, Kuijper EJ. Bacterial meningitis caused by the use of ventricular or lumbar cerebrospinal fluid catheters. J Neurosurg. 2005 Feb;102(2):229-34. doi: 10.3171/jns.2005.102.2.0229. PMID: 15739549

Schade RP, Schinkel J, Roelandse FW, Geskus RB, Visser LG, van Dijk JM, Voormolen JH, Van Pelt H, Kuijper EJ. Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage-related bacterial meningitis. J Neurosurg. 2006 Jan;104(1):101-8. doi: 10.3171/jns.2006.104.1.101. Erratum in: J Neurosurg. 2007 May;106(5):941. Van Dijk, Marc C [corrected to van Dijk, J Marc C]. PMID: 16509153

Schirmer M. Intrakranieller Druck (ICP) und intrakranielle Drucksteigerung. In: Schirmer M, Neurochirurgie Eine Einführung, München-Wien-Baltimore, Urban & Schwarzenberg, 1994: S 313-326

Schoch B, Regel JP, Nierhaus A, Wichert M, Mueller OM, Sandalcioglu IE, Mann K, Stolke D. Predictive value of intrathecal interleukin-6 for ventriculostomy-related Infection. Zentralbl Neurochir. 2008 May;69(2):80-6. doi: 10.1055/s-2007-1022559. Epub 2008 Apr 29. PMID: 18444215

Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. Crit Care Med. 2000 Jun;28(6):1828-32. doi: 10.1097/00003246-200006000-00024. PMID: 10890628

Singhal A, Baker AJ, Hare GM, Reinders FX, Schlichter LC, Moulton RJ. Association between cerebrospinal fluid interleukin-6 concentrations and outcome after severe human traumatic brain injury. J Neurotrauma. 2002 Aug;19(8):929-37. doi: 10.1089/089771502320317087. PMID: 12225653

Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, Le Gall JR, Reinhart K, Ranieri VM, Gerlach H, Fielden J, Groba CB, Payen D. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. Intensive Care Med. 2006 Mar;32(3):421-7. doi: 10.1007/s00134-005-0039-8. Epub 2006 Feb 15. PMID: 16479382

Storch-Hagenlocher B., Oschmann P, Wildemann B. Entzündungen und Autoimmunerkrankunen. In: Wildemann B, Oschmann P, Reiber, Hrsg. Neurologische Labordiagnostik, Stuttgart – New York: Thieme, 2006: 121-170

Sweid A, Weinberg JH, Abbas R, El Naamani K, Tjoumakaris S, Wamsley C, Mann EJ, Neely C, Head J, Nauheim D, Hauge J, Gooch MR, Herial N, Zarzour H, Alexander TD, Missios S, Hasan D, Chalouhi N, Harrop J, Rosenwasser RH, Jabbour P. Predictors of ventriculostomy infection in a large single-center cohort. J Neurosurg. 2020 Apr 10;134(3):1218-1225. doi: 10.3171/2020.2.JNS192051. PMID: 32276249

Takahashi W, Nakada TA, Abe R, Tanaka K, Matsumura Y, Oda S. Usefulness of interleukin 6 levels in the cerebrospinal fluid for the diagnosis of bacterial meningitis. J Crit Care. 2014 Aug;29(4):693.e1-6. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.02.020. Epub 2014 Mar 5. PMID: 24636923

Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet. 1974 Jul 13;2(7872):81-4. doi: 10.1016/s0140-6736(74)91639-0. PMID: 4136544

Tumani H, Kluge H. Anatomie und Physiologie des Liquorsytems. In: Zettl UK, Lehmitz R, Mix E, Hrsg. Klinische Liquordiagnostik. Berlin - New York: Walter de Gruyter, 2005: 39-57. DOI:10.1515/9783110215120

Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, van de Beek D, Bleck TP, Garton HJL, Zunt JR. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. Clin Infect Dis. 2017 Mar 15;64(6):e34-e65. doi: 10.1093/cid/ciw861. PMID: 28203777; PMCID: PMC5848239

Vikse J, Henry BM, Roy J, Ramakrishnan PK, Tomaszewski KA, Walocha JA. The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2015 Sep;38:68-76. doi: 10.1016/j.ijid.2015.07.011. Epub 2015 Jul 15. PMID: 26188130

Walti LN, Conen A, Coward J, Jost GF, Trampuz A. Characteristics of infections associated with external ventricular drains of cerebrospinal fluid. J Infect. 2013 May;66(5):424-31. doi: 10.1016/j.jinf.2012.12.010. Epub 2013 Jan 9. PMID: 23313468

Wieczorek V, Kluge H, Witte OW, Linke E, Zimmermann K, Isenmann, Kluska MM. Pathologische Liquorzellbefunde bei intrakraniellen Blutungen, traumatischen und hypoxischen Hirnschädigungen. In: Kluge H, Wieczorek V, Linke E, Zimmermann K, Witte OW, Hrsg. Atlas der praktischen Liquorzytologie. New York: Thieme, 2005: 43-57

Wildemann B, Tumani, H. Liquordiagnostik: Wegweisend für die Differenzialdiagnose. Dtsch Arztebl International 2019; 116: 10-17. doi: 10.3238/PersNeuro.2019.09.13.02

Willer-Hansen RS, Olsen MH, Hauerberg J, Johansen HK, Andersen ÅB, Møller K. Diagnostic criteria of CNS infection in patients with external ventricular drainage after traumatic brain injury: a pilot study. Acta Anaesthesiol Scand. 2022 Apr;66(4):507-515. doi: 10.1111/aas.14036. Epub 2022 Feb 14. PMID: 35118661

Woiciechowsky C, Asadullah K, Nestler D, Glöckner F, Robinson PN, Volk HD, Vogel S, Lanksch WR. Different release of cytokines into the cerebrospinal fluid following surgery for intra- and extra-axial brain tumours. Acta Neurochir (Wien). 1997;139(7):619-24. doi: 10.1007/BF01411996. PMID: 9265954

Worley E, Astle S, Watson JC. Prospective Evaluation of Ventriculostomy Infections. Cureus. 2015 Aug 25;7(8):e312. doi: 10.7759/cureus.312. PMID: 26430586; PMCID: PMC4585816

9. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Stefan Schröder für die Überlassung des Promotionsthemas sowie die hilfreiche und sehr engagierte Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit und den fachlichen Austausch.
Herrn Dr. med. Urs Nissen und seinem neurochirurgischen Team möchte ich danken, dass ich meine Studienpatienten aus dem neurochirurgischen Patientenkollektiv akquirieren durfte und den stets kollegialen und hilfsbereiten Austausch.
Frau Dr. med. Christine Matthis möchte ich für die professionelle und unermüdliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Ergebnisse danken.
Des Weiteren gilt mein Dank den Mitarbeiterinnen des Zentrallabors des WKK Heide, die die Labor- und Liquordiagnostik durchgeführt haben. In diesem Zusammenhang ist ganz besonders die Unterstützung durch Frau Dr. med. Anna Maria Schweiger und Frau Martina Broer hervorzuheben, die zu Fragen der Liquorchemie und mikrobiologischen Beurteilung immer kompetente Ansprechpartnerinnen waren. Uwe Ziemke möchte ich für seine Beratung zur Erstellung der Abbildungen danken.
Ganz besonders habe ich für die liebevolle und motivierende Unterstützung meiner Familie bei der Erstellung dieser Arbeit zu danken, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.