

Die lokalen Entzündungsmediatoren Interleukin-6 und Procalcitonin im Liquor bei Patienten mit Ventrikulitis und Vasospasmus

Silke Schwake

Interleukin-6
Vasospasmus
Subarachnoidalblutung
Lokalinfektion
Hirndruck
Procalcitonin
Liquor
Ventrikeldrainage
Ventrikulitis
Infektion
PCT
IL-6
Entzündungsmediatoren

Silke Schwake

**Die lokalen Entzündungsmediatoren Interleukin-6 und Procalcitonin
im Liquor bei Patienten mit Ventrikulitis und Vasospasmus**



WESTFÄLISCHE
WILHELMS-UNIVERSITÄT
MÜNSTER

Wissenschaftliche Schriften der WWU Münster

Reihe V

Band 3

Silke Schwake

**Die lokalen Entzündungsmediatoren
Interleukin-6 und Procalcitonin im Liquor bei
Patienten mit Ventrikulitis und Vasospasmus**

Wissenschaftliche Schriften der WWU Münster

herausgegeben von der Universitäts- und Landesbibliothek Münster

<http://www.ulb.uni-muenster.de>

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek:

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Dieses Buch steht gleichzeitig in einer elektronischen Version über den Publikations- und Archivierungsserver der WWU Münster zur Verfügung.

<http://www.ulb.uni-muenster.de/wissenschaftliche-schriften>

Silke Schwake

„Die lokalen Entzündungsmediatoren Interleukin-6 und Procalcitonin im Liquor bei Patienten mit Ventrikulitis und Vasospasmus“

Wissenschaftliche Schriften der WWU Münster, Reihe V, Band 3

© 2012 der vorliegenden Ausgabe:

Die Reihe „Wissenschaftliche Schriften der WWU Münster“ erscheint im Verlagshaus Monsenstein und Vannerdat OHG Münster

www.mv-wissenschaft.com

ISBN 978-3-8405-0064-0 (Druckausgabe)

URN urn:nbn:de:hbz:6-21409543600 (elektronische Version)

direkt zur Online-Version:

© 2012 Silke Schwake

Alle Rechte vorbehalten

Satz: Silke Schwake

Umschlag: MV-Verlag

Druck und Bindung: MV-Verlag



Inhaltsverzeichnis

1	Abbildungsverzeichnis	VI
2	Tabellenverzeichnis	VII
3	Verwendete Abkürzungen	VIII
4	Einleitung	1
5	Grundlagen	3
5.1	Lokale Zytokinproduktion.....	3
5.1.1	Interleukin-6.....	3
5.1.2	Procalcitonin.....	5
5.1.3	Entzündungsparameter in lokalen Sekreten	6
5.2	Ventrikulitis.....	7
5.2.1	Definition und Epidemiologie	7
5.2.2	Ätiologie und Pathomechanismus.....	8
5.2.3	Diagnostik.....	9
5.2.4	Therapie	10
5.3	Subarachnoidalblutung.....	11
5.3.1	Definition und Epidemiologie	11
5.3.2	Ätiologie und Symptomatik	13
5.3.3	Diagnostik einer Subarachnoidalblutung.....	13

5.3.4 Aneurysma-Therapie	14
5.3.5 Komplikationen einer Subarachnoidalblutung.....	15
5.4 Vasospasmus	18
5.4.1 Pathophysiologie	18
5.4.2 Vasospasmusdiagnostik.....	18
5.4.3 Vasospasmustherapie.....	19
6 Hypothesen	21
7 Material und Methoden	22
7.1 Studienvoraussetzung und Studienziele	22
7.1.1 Patienten.....	23
7.1.2 Auswahlkriterien für das Patientenkollektiv.....	24
7.2 Einteilungskriterien für die Ventrikulitis-Untersuchung.....	25
7.2.1 Patienten der Ventrikulitis-Untersuchung.....	27
7.3 Einteilungskriterien für die Vasospasmus-Untersuchung.....	28
7.3.1 Patienten der Vasospasmus-Untersuchung	28
7.4 Probengewinnung	28
7.4.1 Blut.....	28
7.4.2 Liquor	29
7.5 Dokumentation der Protokollparameter	29

7.6 Bestimmung der Entzündungsparameter im Liquor	30
7.6.1 Messung der Interleukin-6-Konzentration im Liquor.....	30
7.6.2 Messung der Procalcitonin-Konzentration im Liquor	31
7.7 Datenanalyse	31
8 Ergebnisse	33
8.1 Deskriptive Statistik	33
8.1.1 Deskriptive Statistik zu den Interleukin-6-Werten für die Ventrikulitis-Untersuchung.....	34
8.1.2 Deskriptive Statistik zu den Procalcitonin-Werten für die Ventrikulitis-Untersuchung.....	36
8.1.3 Deskriptive Statistik zu den Interleukin-6-Werten für die Vasospasmus-Untersuchung.....	38
8.1.4 Deskriptive Statistik zu den Procalcitonin-Werten für die Vasospasmus-Untersuchung.....	40
8.2 Schließende Statistik	41
8.2.1 Ergebnisse der Interleukin-6-Konzentrationen für die Ventrikulitis-Untersuchung.....	41
8.2.2 Ergebnisse der Procalcitonin-Konzentrationen für die Ventrikulitis-Untersuchung.....	45
8.2.3 Ergebnisse der Interleukin-6- und Procalcitonin- Konzentrationen bei Vasospasmus	48

8.3 Zusammenfassung der Ergebnisse	51
8.4 Weitere statistische Tests auf Robustheit der Ventrikulitis- Ergebnisse	51
8.4.1 Vergleich der Interleukin-6-Maxima	52
8.4.2 Vergleich der Procalcitonin-Maxima	53
8.4.3 Zusammenfassung der Maxima-Tests	55
8.5 Verlauf der Entzündungsparameter bei gesicherter Ventrikulitis.....	55
9 Diskussion	62
9.1 Allgemeine Diskussion der Methoden	62
9.1.1 Probenkonservierung und Messung	62
9.1.2 Aussagekraft der statistischen Tests	63
9.1.3 Auswirkungen des PCT-Ausreißers.....	64
9.2 Diskussion der Ventrikulitis-Untersuchung	65
9.2.1 Begriffsdefinition von Infektionen des zentralen Nervensystems	65
9.2.2 Probleme in der Ventrikulitis-Diagnostik	66
9.2.3 Ventrikulitiskriterien und Gruppeneinteilung	68
9.2.4 Hypothesen der Ventrikulitis-Untersuchung.....	69

9.2.5 Vergleich der Maximalwerte für die Ventrikulitis-Untersuchung	71
9.2.6 Verlauf der Entzündungsparameter bei gesicherter Ventrikulitis	72
9.2.7 Grenzen der Ventrikulitis-Untersuchung und Forschungsausblick.....	75
9.3 Diskussion der Vasospasmus-Untersuchung	76
9.3.1 Probleme in der Vasospasmus-Diagnostik	76
9.3.2 Gruppeneinteilung in der Vasospasmus-Untersuchung	77
9.3.3 Hypothesen der Vasospasmus-Untersuchung.....	78
10 Klinische Relevanz und Forschungsausblick	81
11 Literaturverzeichnis	83
12 Danksagung	113
13 Anhang	I
13.1 Studienprotokoll.....	I
13.2 Genehmigung der Ethikkommission	X

1 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Biologische Wirkung von Zytokinen	4
Abbildung 2: Charakterisierung der Studienpatienten.....	24
Abbildung 3: Histogramme der Interleukin-6-Werte für die Ventrikulitis-Untersuchung.....	35
Abbildung 4: Histogramme der Procalcitonin-Werte für die Ventrikulitis-Untersuchung.....	37
Abbildung 5: Histogramme der Interleukin-6-Werte für die Vasospasmus-Untersuchung	40
Abbildung 6: Histogramme der Procalcitonin-Werte für die Vasospasmus-Untersuchung	41
Abbildung 7: Boxplots der Interleukin-6-Werte der Ventrikulitis-Untersuchung.....	44
Abbildung 8: Boxplots der Procalcitonin-Werte in der Ventrikulitis-Untersuchung.....	48
Abbildung 9: Boxplots der Interleukin-6-Werte der Vasospasmus-Untersuchung.....	49
Abbildung 10: Boxplots der Procalcitonin-Werte der Vasospasmus-Untersuchung	49
Abbildung 11: Verlauf der Interleukin-6-Werte bei Patient 6 mit gesicherter Ventrikulitis	56
Abbildung 12: Verlauf der Procalcitonin-Werte bei Patient 6 mit gesicherter Ventrikulitis	57
Abbildung 13: Verlauf der Interleukin-6-Werte bei Patient 7 mit gesicherter Ventrikulitis	58
Abbildung 14: Verlauf der Procalcitonin-Werte bei Patient 7 mit gesicherter Ventrikulitis	59

2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnostische Hinweise für eine Ventrikulitis	10
Tabelle 2: Klinische Einteilung der Subarachnoidalblutung	12
Tabelle 3: Ventrikulitiskriterien	26
Tabelle 4: Gruppeneinteilung für beide Untersuchungen	27
Tabelle 5: Deskriptive Statistik zu den Interleukin-6-Werten für die Ventrikulitis-Untersuchung	34
Tabelle 6: Deskriptive Statistik zu den Procalcitonin-Werten der Ventrikulitis-Untersuchung	36
Tabelle 7: Deskriptive Statistik zu den Interleukin-6- und Procalcitonin- Werten für die Vasospasmus-Untersuchung	39
Tabelle 8: Ergebnisse der Tests auf Normalverteilung	43
Tabelle 9: Schließende Statistik der Interleukin-6-Tests der Ventrikulitis- Untersuchung	44
Tabelle 10: Schließende Statistik der Procalcitonin-Tests der Ventrikulitis-Untersuchung	47
Tabelle 11: Schließende Statistik der Interleukin-6- und Procalcitonin- Tests der Vasospasmus-Untersuchung	50
Tabelle 12: Ergebnisse der Maxima-Tests	54
Tabelle 13: Definitionen von Infektionen des zentralen Nervensystems nach Ventrikulostomie	66

3 Verwendete Abkürzungen

A	Arterie
ACM	A. cerebri media
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome, akutes Atemnotsyndrom
BD _{syst.}	Systole
BD _{diast.}	Diastole
CBF	zerebraler Blutfluss
CBFV	zerebrale Blutflussgeschwindigkeit
CPP	zerebraler Perfusionsdruck
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EASIA	Enzyme Amplified Sensitive Immunoassay
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EVD	externe Ventrikeldrainage
GCS	Glasgow Coma Scale
GCSF	granulocyte-colony stimulating factor
GV	gesicherte Ventrikulitis
ICA	A. carotis interna
ICP	Intrakranieller Druck
ICU	Intensivstation
IL-6	Interleukin-6
IL-6 _{CSF}	intrathekales Interleukin-6
IMC	Intermediate-Care
K	Kontrollgruppe
kDa	Kilodalton
KNS	Koagulase negative Staphylokokken
KS-Test	Kolmogorov-Smirnov-Test

MAD	arterieller Mitteldruck
Max	Maximum
MCBFV	Mittlere zerebrale Blutflussgeschwindigkeit
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Nerv
ng	Nanogramm
PCT	Procalcitonin
PCT _{CSF}	intrathekales Procalcitonin
pg	Picogramm
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
SAB	Subarachnoidalblutung
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SV	suspekte Ventrikulitis
TCD	Transkranielle/r Doppler (-Sonographie)
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
TRACE	Time-resolved Amplified Cryptate Emission
TV	therapierte Ventrikulitis
U-Test	Mann-Whitney-U-Test
V _{pos.}	Vasospasmus positiv
V _{neg.}	Vasospasmus negativ
VAI	Ventrikulostomie-assoziierte Infektion
WFNS	World Federation of Neurological Surgeons
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZYKPCT	Lokale Zytokinproduktion bei beginnender inflammatorischer Gewebsreaktion

4 Einleitung

Viele neurochirurgische Patienten werden mit einer externen Ventrikeldrainage (EVD) therapiert, um den intrakraniellen Druck (ICP) zu überwachen und um bei erhöhtem ICP Liquor abzuleiten. Diese stellt eine Infektionsquelle dar und kann zu einer lebensbedrohlichen Ventrikulitis führen, auch Ventrikulostomie-assoziierte Infektion genannt. Schnelle Diagnostik mit frühzeitiger Therapie ist der Grundstein, um positiv auf den Krankheitsverlauf zu wirken. Die ursächlichen Krankheiten, die zur Anlage einer Ventrikeldrainage geführt haben, können die klassischen Liquorparameter (Zellzahl, Glukose-, Protein-, Laktat- und Albuminkonzentration) beeinflussen. Eine intraventrikuläre Blutung kann aufgrund einer Leukozyteninvasion zu einer sterilen Ventrikulitis mit Pleozytose führen. Dabei phagozytieren Leukozyten das intrathekale Blut (152). Häufig leiden die neurochirurgischen Intensivpatienten an weiteren schweren Erkrankungen wie Pneumonie, ARDS (akutes Atemnotsyndrom), Lungenödem, Herzrhythmusstörungen, Thrombozytopenie, renale und hepatische Dysfunktion, SIRS (systemic inflammatory response syndrome) und Sepsis anderer Ursache (140, 167, 47). Zudem ist die Erhebung des klinisch-neurologischen Status zur Ventrikulitis-Diagnostik bei sedierten, analgosedierten oder komatösen Intensivpatienten eingeschränkt. Ein Erregernachweis aus den Liquorkulturen kann frühestens nach 48 Stunden erfolgen, um eine Infektion nachzuweisen. Aus diesen genannten Gründen ist eine frühzeitige und verlässliche Ventrikulitis-Diagnostik erschwert. Aktuelle Forschungen auf diesem Gebiet gehen davon aus, dass lokale Entzündungsparameter wie Interleukin-6 (IL-6) früher im Vergleich zu Liquorkulturen und den klassischen Liquorparametern auf eine Ventrikulitis hinweisen (155). Ziel dieser Doktorarbeit ist es, intrathekales IL-6 ($IL-6_{CSF}$) und Procalcitonin (PCT_{CSF}) als neue Entzündungsparameter für die Ventrikulitis-Diagnostik zu beurteilen. Gerade bei schwieriger Diagnosestellung

könnte dies zur frühzeitigen Therapie führen und sich positiv auf den weiteren Krankheitsverlauf der Patienten auswirken.

In einer zweiten Analyse dieser Doktorarbeit wird der Zusammenhang zwischen Vasospasmus und den intrathekalen IL-6- bzw. PCT-Konzentrationen untersucht. Eine der häufigsten Komplikationen nach Subarachnoidalblutung (SAB) ist eine verzögerte zerebrale Ischämie, die in 30 % der Patienten mit SAB auftritt (31, 46, 88). Diese Ischämie wird durch eine reversible Einengung zerebraler Gefäße hervorgerufen, die auch als Vasospasmus bezeichnet wird. Dabei gilt der Vasospasmus als Hauptgrund für Morbidität und Mortalität von Patienten, die sich von der initialen Blutung erholen (31). Vasospasmus tritt durchschnittlich ein bis zwei Wochen nach der initialen Blutung auf (3, 27, 171). Die jährliche Inzidenz einer SAB als häufigste Vasospasmus-Ursache wird mit 10 bis 13 Fälle pro 100.000 Einwohner in Deutschland angegeben (150). Die pathophysiologischen Aspekte für die Vasospasmus-Entwicklung sind noch nicht hinreichend erklärt und aktuell Gegenstand der Forschung. Mehrere Studien heben eine lokale Entzündungsreaktion in den Gefäßen als Ursache für den Vasospasmus hervor (32, 38, 131, 159). Die in dieser Doktorarbeit untersuchten proinflammatorischen Marker IL-6 und PCT im Liquor sollen einen Beitrag zur Grundlagenforschung in diesem Bereich leisten.

5 Grundlagen

5.1 Lokale Zytokinproduktion

5.1.1 Interleukin-6

IL-6 ist ein 26 kD großes Glykoprotein und zählt zu den proinflammatorischen Zytokinen (24, 57). Zytokine sind regulatorische Proteine, die von Leukozyten und einer Reihe weiterer Zellen produziert werden. Die vielseitigen Funktionen der Zytokine schließen zahlreiche Effekte auf Zellen des Immunsystems und die Regulierung entzündlicher Prozesse ein (10, 104). IL-6 wird hauptsächlich von T-Lymphozyten aber auch von Mono- und Hepatozyten gebildet und sezerniert (64, 50). IL-6 kann auf mehrere Zielzellen wie Hepatozyten, B-Lymphozyten, Makrophagen oder T-Lymphozyten wirken und damit unterschiedliche Auswirkungen haben. Dies wird auch als Pleiotropie bezeichnet (104). Dabei werden verschiedene biologische Funktionen je nach Art und Differenzierungsgrad der Zielzelle hervorgerufen (176). Eine schematische Darstellung der biologischen Wirkungen von den Zytokinen IL-1, IL-6 und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) ist in Abbildung 1 zusammengestellt.

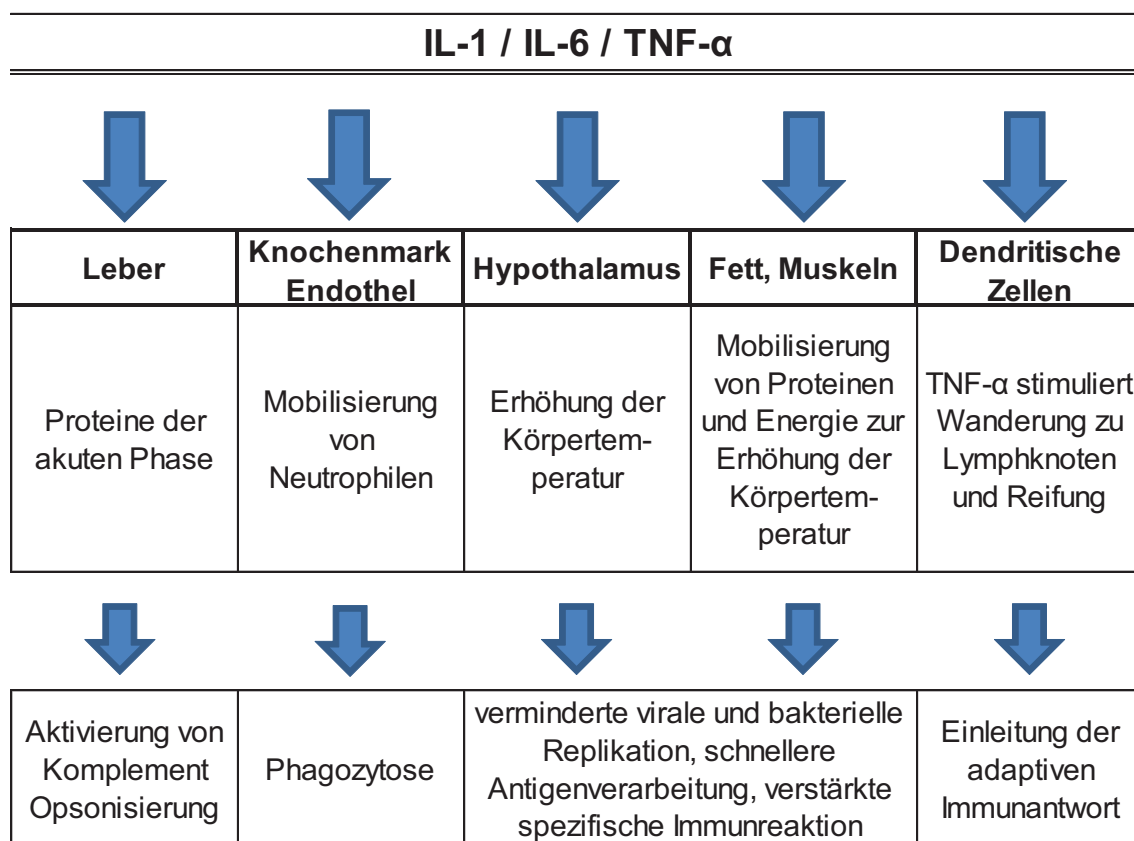


Abbildung 1: Biologische Wirkung von Zytokinen

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an (75)

Ältere Synonyme wie Interferon- β_2 , B-Zell-stimulierender Faktor, B-Zell-Differenzierungs-Faktor, Leberzell-stimulierender-Faktor usw. weisen auf die Multifunktionalität von IL-6 hin (165, 176). In seiner Funktion induziert es die Bildung von Akute-Phase-Proteinen, beeinflusst die B-Zell-Aktivierung und die Blutbildung (49, 50, 64). IL-6 kommt durch die Art seiner komplexen Regelung innerhalb des Entzündungsprozesses eine besondere Bedeutung zu (78, 165). Dabei nimmt es eine Schlüsselstellung zusammen in einem Netzwerk mit anderen Zytokinen im Übergang der angeborenen Immunität hin zu Mechanismen der erworbenen Immunität ein (78). In der Diagnostik gilt IL-6 zusammen mit Procalcitonin (s. u.) als Serummarker für eine systemische Infektion oder Sepsis, wobei ein rascher Abfall dieser Marker nach Antibiose auf eine erfolgreiche Therapie deutet (176, 188). Der Begriff Redundanz des Zytokinnetzwerks meint, dass eine biologische Wirkung (z. B.

Förderung des T-Zell-Wachstums) durch mehrere Zytokine hervorgerufen werden kann. Aufgrund dieser Redundanz und Pleiotropie können die Zytokine keinen spezifischen Marker für eine bestimmte Krankheit darstellen (104, 176, 182). IL-6 eignet sich hingegen zur Aktivitäts- und Verlaufsbeurteilung eines entzündlichen Prozesses und als prognostischer Marker (187, 192). Die biologische Halbwertszeit im Plasma und anderen Körperflüssigkeiten liegt wegen der Protein- und Rezeptorbindung (110), des proteolytischen Abbaus und der Eliminierung über die Nieren im Minutenbereich (176, 182). In den ersten 48 Stunden nach isoliertem Schädel-Hirn-Trauma korrelieren erhöhte IL-6-Plasmakonzentrationen mit einem ungünstigeren Verlauf (lange Beatmung, hohe Pneumonie-Inzidenz, höhere Letalität) (192). Ebenfalls verursachen Gewebhypoxie und -trauma eine massive IL-6-Freisetzung aus nicht-immunologischen Zellen (176, 182).

5.1.2 Procalcitonin

PCT ist ein Protein mit einem Molekulargewicht von 13 kD. Es ist identisch mit dem Prohormon des Calcitonins und setzt sich aus 116 Aminosäuren zusammen (121, 176). In der Diagnostik wird es zur Früherkennung schwerer systemischer Infektionen durch Bakterien (96), zur Verlaufskontrolle sowie als prognostischer Marker (62, 182) bei Sepsis, SIRS und Multiorganversagen eingesetzt (7, 115). Dabei korreliert die Höhe der PCT-Konzentration im Serum mit dem Schweregrad einer infektiös bedingten Inflammationsreaktion (82, 122, 123). Hingegen tritt bei nicht-infektiösen chronischen Entzündungen (144), Autoimmunerkrankungen (82, 157), lokalen bakteriellen (40, 96, 108) oder viralen (82, 113, 51) Infektionen kein oder lediglich ein geringer PCT-Anstieg ein. So können diese Erkrankungen von schweren bakteriellen Infektionen abgegrenzt werden. In der Intensivmedizin eignet sich die PCT-Diagnostik zur infektiologischen Überwachung von schwerkranken Patienten (96) wie beispielsweise nach größeren Operationen (114), Organtransplantation (59, 95), bei

Immunsuppression oder Polytrauma. Im Vergleich zum C reaktiven Protein (CRP) steigt die PCT-Konzentration im Serum frühzeitiger an (40) und die Spitzenwerte korrelieren stärker mit dem Schweregrad der Erkrankung (96, 113). Während nach Infektsanierung die PCT-Konzentration innerhalb von 24 h abfällt (182), bleiben die CRP-Werte über einen längeren Zeitraum im pathologischen Bereich (113). PCT zeichnet sich durch seine vergleichsweise hohe Stabilität und lange Halbwertszeit von 22 Stunden aus (182). Eine 24-stündige Lagerung einer Blutprobe bei 4 ° C führt nur zu einer geringen Konzentrationsabnahme. Auch nach wiederholtem Einfrieren und Auftauen weisen die PCT-Konzentrationen der Proben stabile Werte auf (116).

5.1.3 Entzündungsparameter in lokalen Sekreten

Unterschiedliche inflammatorische Stimuli (wie Bakterien, Viren, Parasiten, chemische oder mechanische Reize) können eine Entzündungsreaktion auslösen. Bei der zunächst lokal ausgerichteten inflammatorischen Antwort folgt pathophysiologisch eine fein aufeinander abgestimmte Interaktion zwischen Entzündungsmediatoren, Abwehrzellen und lokalen Gewebezellen (178). Je nach Schweregrad des auslösenden Stimulus kann sich die lokale Entzündungsreaktion systemisch ausbreiten (48). Man geht davon aus, dass zunächst die Entzündungsparameter in den lokalen Sekreten erhöht sind. Erst im weiteren Krankheitsverlauf steigen die Entzündungswerte auch systemisch (zu messen im Blut oder Serum) an. Die Konzentrationen in den lokalen Sekreten übertreffen die systemischen um ein Vielfaches (178). Einige Autoren berichteten von erhöhten proinflammatorischen Mediatoren wie IL-6, IL-8 und TNF- α im Trachealsekret von Frühgeborenen, die in der Folge eine bronchopulmonale Dysplasie entwickelten. Viele Mütter dieser Kinder waren an einer Chorioamnionitis erkrankt, so dass durch den inflammatorischen Prozess eine normale Alveolisation und

Vaskularisation der Lunge beeinträchtigt wurde (20, 79, 168). Basso und Kollegen konnten erhöhte IL-1 β - und IL-8-Konzentrationen im Vaginalsekret bei Patientinnen mit bakterieller Vaginose oder Vaginitis feststellen. Ebenfalls waren die Entzündungsparameter IL-1 β und IL-8- im Urin bei Patientinnen mit einem asymptomatischen Harnwegsinfekt erhöht (11). Auch bei bauchchirurgischen Eingriffen könnten lokale Entzündungsmediatoren auf eine sekundäre Peritonitis hindeuten und zur Entscheidungsfindung für eine Relaparatomie beitragen. Herwig et al. gelang es in der frühen postoperativen Phase (schon ab dem 1. postoperativen Tag) nach kolo-rektalen Operationen, erhöhte IL-6-, TNF- α - und IL-1 β -Konzentrationen im Peritonealsekret nachzuweisen (63).

5.2 Ventrikulitis

5.2.1 Definition und Epidemiologie

Eine Ventrikulitis ist eine meist bakteriell bedingte Entzündung der Hirnventrikel bzw. des sie auskleidenden Ependyms. Es sind v. a. Patienten mit Ventrikeldrainage zur Ableitung des Liquor cerebrospinalis betroffen (137). Bei einer Ventrikulitis handelt es sich um eine lebensbedrohliche nosokomiale Erkrankung mit kompliziertem Krankheitsverlauf, die zudem zu permanenten neurologischen Defiziten der Patienten führen kann (14).

Mit einer breiten Spanne variieren in der Literatur die Ventrikulitis-Inzidenzzahlen zwischen 2 und 27 % (5, 17, 21, 66, 130, 132, 152, 193). Unterschiede in den Studienmethoden, verschiedene Ventrikulitis-Definitionen und sporadischer Antibiotikagebrauch erschweren die genaue Bestimmung der Inzidenzen (105). Die von Lozier et al. durchgeführte Metaanalyse von 23 Studien mit insgesamt 5.261 Patienten stellte eine kumulative Rate an positiv getesteten Liquorkulturen von 8,1 % pro EVD fest (105). Die meisten Infektionen treten dabei innerhalb der ersten zehn Tage nach EVD-Insertion auf (67, 103, 105, 170). In der erwähnten Metaanalyse wurde die mittlere

Zeit bis zur Infektion auf 6,8 Tagen bei Patienten mit nur einer EVD-Insertion bestimmt (105).

5.2.2 Ätiologie und Pathomechanismus

Der vorübergehende Gebrauch von Liquordrainagesystemen ist ein etabliertes Therapieverfahren bei neurochirurgischen Patienten mit erhöhtem ICP. Dabei dient die EVD nicht nur zur therapeutischen Liquordrainage, sondern auch zur ICP-Überwachung (14, 26, 105). Eine der Hauptkomplikationen einer EVD-Anlage ist die bakterielle Kolonisation. Zudem kann eine nachfolgende retrograde Infektion zu Ventrikulomeningitis, Enzephalitis, Hirnabszess, subduralem Empyem oder sogar Sepsis führen (14, 105). Um die Ätiologie herauszustellen, werden in der Literatur auch die spezifischen Begriffe Ventrikulostomie- oder EVD-assoziierte Infektion verwendet (5, 14, 66, 105, 133, 152, 155).

Als Risikofaktoren werden intraventrikuläre Blutung, Schädelfraktur mit Liquorleck, Kraniotomie, länger dauernde Katheteranlage, und verschiedene chirurgische Insertionstechniken diskutiert. Auch die Frequenz der EVD-Manipulation (z. B. bei Probengewinnung oder Spülung des Drainagesystems) ist mit erhöhtem Ventrikulitis-Risiko assoziiert (8, 14, 21, 66, 67, 81, 90, 105, 132, 145, 173). Die Risikofaktoren können in zwei Hauptgruppen eingeteilt werden (105):

- 1) Risikofaktoren, die bakterielles Wachstum fördern
- 2) Risikofaktoren, die den bakteriellen Zugang erleichtern

Dabei dient intrathekales Blut dem Bakterienwachstum als Kulturmedium. Zudem führt es gehäuft zu Okklusion des Drainagesystems, so dass häufiger am Drainagesystem manipuliert oder eine EVD-Neuinsertion vorgenommen werden muss. Gerade wegen der erhöhten Okklusionsgefahr kann bei diesen Patienten kein ventrikuloperitonealer Shunt frühzeitig eingesetzt werden. Die zeitliche Dauer der EVD-Anlage ist somit verlängert (105). In bis zu 80 % der Fälle sind grampositive Kokken als Bestandteil der Hautflora Ursache

einer Ventrikulitis (14, 105, 173, 195). Das Spektrum variiert bei routinemäßigem Antibiotikagebrauch, insbesondere bei verlängerter prophylaktischer Antibiotikagabe (2, 134). Zwar sinkt bei prophylaktischer Antibiotikagabe insgesamt die Anzahl an Infektionen und insbesondere derer, die durch Keime der Hautflora hervorgerufen werden. Tritt dennoch eine Infektion auf, scheint der Anteil an Hefen, gramnegativer und multiresistenter Keime wie Methicillin-resistenter *Staphylokokkus aureus* (MRSA) zu steigen (2, 134). Die verlängerte Antibiotikagabe prädisponiert somit zu Infektionen durch resistenteren Organismen mit höherer Mortalität (2, 105, 134).

5.2.3 Diagnostik

Die Reduzierung der Mortalität und Morbidität hängt im Besonderen von einer schnellen Diagnostik und frühzeitiger Therapie ab (14, 195). Es gibt verschiedene Hinweise aus klinischen Symptomen und Laborparametern, die auf eine Ventrikulitis hindeuten (vgl. Tab. 1). Die Diagnostik gestaltet sich bei verminderter Aussagekraft der Liquorparameter schwierig. Gerade bei neurochirurgischen Patienten resultiert eine Pleozytose aufgrund der chirurgischen Manipulation oder Infektion (152, 195). Zudem erschweren eine verminderte Spezifität klinischer Infektionszeichen und nur langsam wachsende Erreger in der mikrobiologischen Kultur die Diagnostik (195). In der Literatur weichen die Ventrikulitiskriterien stark auseinander, so dass eine einheitliche Definition fehlt. Die meisten Autoren diagnostizieren eine Ventrikulitis bei positiven Liquorkulturen, die entweder aus der EVD oder mittels Lumbalpunktion gewonnen wurden (21, 67, 81, 90, 106, 130, 132, 134). Einige Autoren fordern mindestens zwei positive Liquorkulturen oder eine positive Liquorkultur in Verbindung mit positiver Gramfärbung, um eine Ventrikulitis von einer Kontamination zu unterscheiden (56, 170). Eine Kontamination der gewonnenen Liquorproben muss gerade bei gram-positiven Erregern ausgeschlossen werden (14). Andere Autoren definieren eine Ventrikulitis anhand positiver Liquorkulturen in

Verbindung mit veränderten Liquorparametern (8, 106). In einigen Studien werden Definitionen ohne positive Liquorkulturen angewandt. Bei diesen stellt eine Liquorpleozytose (17, 67, 134) oder eine niedrige Glukosekonzentration (67) das einzige Ventrikulitiskriterium dar.

Diagnostische Hinweise auf eine Ventrikulostomie-assoziierte Infektion

Laborparameter:

- verminderte Glukosekonzentration im Liquor
- erhöhte Proteinkonzentration im Liquor
- Liquor-Pleozytose
- Positive Liquorkultur oder Gramfärbung

Klinische Zeichen:

- Fieber
- Meningismus
- Bewusstseinstörung
- Photophobie, Phonophobie

Tabelle 1: Diagnostische Hinweise für eine Ventrikulitis

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an (14)

5.2.4 Therapie

Eine frühzeitig eingeleitete empirische antibiotische Ventrikulitis-Therapie ist entscheidend für den weiteren Krankheitsverlauf und die weitere Prognose der Patienten (14, 195). Genau wie bei anderen schweren Infektionskrankheiten zeigt sich eine erhöhte Mortalität, Morbidität und verlängerte Krankheitsdauer bei verspätetem Therapiebeginn oder inadäquater Therapie (6, 69, 71, 73, 99, 195). Es müssen neben empirischen Daten bezüglich häufig vorkommender Erreger auch Patientenfaktoren wie Alter, Komorbidität und Immunstatus berücksichtigt werden. Zudem muss gewährleistet sein, dass das Antibiotikum die Blut-Hirn- und die Blut-Liquor-Schranke überwindet (14, 195). Zunächst sollte bei der empirischen Therapie ein Breitspektrum-Antibiotikum verabreicht werden, welches insbesondere

gegen gram-positive Erreger inklusive Antibiotika-resistenter Keime (MRSA) wirkt (195). Damit das verabreichte Antibiotikum direkt am Infektionsherd wirken kann, besteht die Möglichkeit der intrathekalen oder intraventrikulären Antibiotika-Applikation (12, 14, 187, 195). Nach mikrobiologischer Befundung inklusive Resistenzlage des Erregers sollte das applizierte Antibiotikum zur Optimierung der Ventrikulitis-Therapie dem vorliegenden Keimspektrum angepasst werden (14). Bei fortbestehender Ventrikulitis müssen infizierte ICP-Mess- oder Shuntsysteme entfernt oder durch neue ersetzt werden (14, 195). In der Ventrikulitisprävention kann konsequente EVD-Hygiene anhand von Pflegeprotokollen die Infektionsraten nachweislich senken (94).

5.3 Subarachnoidalblutung

5.3.1 Definition und Epidemiologie

Bei einer SAB handelt es sich um eine Blutung in den Subarachnoidalraum, die meist aus einem Aneurysma an der Hirnbasis herrührt (136). Diese wird durch zwei Klassifikationen in fünf Schweregrade eingeteilt. In der 1968 entwickelten Skala von Hunt und Hess (70) werden Patienten anhand klinischer Symptome wie Kopfschmerzen, Bewusstseinslage und motorischer Status in fünf Schweregrade eingeteilt (vgl. Tabelle 2). Die World Federation of Neurological Surgeons Scale (WFNS-Scale) wurde 1988 als weitere Klassifikation entwickelt (3). Diese Einteilung setzt sich aus der Glasgow Coma Scale (GCS, 175) zur Abschätzung der Bewusstseinsstörung und dem motorischen Status der Patienten zusammen.

Skala nach Hunt und Hess (70) Symptome	World Federation of Neurological Surgeons (3)	
	Motorisches Defizit	Glasgow Coma Scale (175)
Grad 1 Asymptomatisch oder geringe Nacken- und Kopfschmerzen.	fehlt	15
Grad 2 Mäßige bis schwere Kopfschmerzen, Nackensteife, keine neurologischen Ausfälle, außer Hirnnervenlähmungen.	fehlt	13 - 14
Grad 3 Schläfrigkeit, Verwirrtheit oder leichte fokale Ausfälle.	vorhanden	13 - 14
Grad 4 Stupor, mäßige bis schwere Hemiparese, evtl. Dezerebrationsstarre und vegetative Störungen.	vorhanden/fehlt	7 - 12
Grad 5 Tiefes Koma, Dezerebrationsstarre, moribundes Aussehen.	vorhanden/fehlt	3 - 6

Tabelle 2: Klinische Einteilung der Subarachnoidalblutung

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an (27) Teasdale (175)

Eine SAB ist eine lebensbedrohliche Erkrankung mit hoher Mortalität und Morbidität. Die Hälfte der Patienten, die eine SAB überleben, tragen langfristig Hirnschäden davon (13, 68). In 23 % der Fälle ist ein Vasospasmus ursächlich für Behinderung und Tod (1, 84, 85, 167).

Im Jahr 2007 starben in Deutschland laut statistischem Bundesamt 26911 Patienten an einem Schlaganfall, wobei bei dieser Zahl nicht zwischen Blutung und Infarkt unterschieden wird („nicht als Blutung oder Infarkt bez.“) (169). Im internationalen Vergleich gibt es weitreichende Unterschiede in den jährlichen Inzidenzraten (Minimum in China-Beijing mit 2 pro 100.000 Einwohner, Maximum in Finnland mit 22,5 pro 100.000 Einwohner) (72). Frauen weisen gegenüber Männern ein 1,5-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko auf (4, 129). Im Vergleich zu den anderen zerebrovaskulären Erkrankungen sind von einer SAB vor allem jüngere Patienten zwischen 50 und 60 Jahren betroffen (4, 26, 77, 118, 119, 129, 140). 10 bis 15 % der Patienten versterben bereits vor Krankenhauseinweisung (26, 140). In 80 % liegt eine Aneurysmablutung aus den Zerebralarterien an der Hirnbasis vor. Die Lokalisation am R. communicans anterior oder der A. cerebri anterior ist

am häufigsten (40 %), gefolgt von A. carotis interna (30 %) und A. cerebri media (ACM) (20 %), A. basilaris und der Vertebralarterien (10 %) (84). Bis zu 20 % der Patienten zeigen in der Bildgebung multiple Aneurysmen (124).

5.3.2 Ätiologie und Symptomatik

Eine SAB ist in 85 % der Fälle durch intrakranielle Aneurysmen bedingt (53). Weitere Gründe für eine Blutung können arteriovenöse Malformationen, Moyamoya Erkrankung, Koagulopathie und in seltenen Fällen eine Expansion eines intrazerebralen Hämatoms sein (27). Als Risikofaktoren für eine SAB gelten arterieller Hypertonus, Rauchen (35, 47, 80, 87, 138), übermäßiger Alkoholkonsum (139, 174) und eine positive Familienanamnese von Verwandten ersten Grades bezüglich einer SAB (91, 138).

Knapp die Hälfte der Patienten klagen als Leitsymptom über plötzlich eintretende, massive Kopfschmerzen („so wie noch nie“). Als weitere Symptome können auch Übelkeit, Erbrechen, Nackensteifigkeit und Synkopen auftreten (101). Einige Patienten präsentieren epileptische Anfälle sowohl direkt im Anschluss an die SAB als auch im weiteren Krankheitsverlauf, die dann auf eine Reblutung hindeuten können (60). Bei etwa der Hälfte der Patienten können Kopfschmerzen, Gehirnnervenparalyse, visuelle Defizite, Übelkeit, Erbrechen, Rückenschmerzen oder Photophobie innerhalb von ein bis zwei Wochen vor der eigentlichen SAB auftreten. Diese Warnsymptome können auf das drohende Ereignis hindeuten (33, 42, 74, 102, 185).

5.3.3 Diagnostik einer Subarachnoidalblutung

Mit der Computertomographie (CT) wird mit einer Sensitivität von 95 % innerhalb der ersten 24 eine SAB nachgewiesen (16). Sie gilt aufgrund ihrer größeren Verfügbarkeit im Vergleich zur Magnetresonanztomographie (MRT) als Basis in der Anfangsdiagnostik. Neben dem Ausmaß und der Lokalisation einer Blutung können mit der CT auch

eine Liquorzirkulationsstörung (Hydrozephalus) und parenchymale und subdurale Hämatomate nachgewiesen werden (140). Bei unauffälligem Befund und trotzdem weiter bestehendem SAB-Verdacht erfolgt eine Lumbalpunktion (26, 185). Ein wasserklarer, unauffälliger Liquor schließt eine SAB innerhalb der letzten 2 bis 3 Wochen aus (33). Die Lumbalpunktion soll 8 bis 12 Stunden nach dem Kopfschmerzereignis durchgeführt werden. So kann eine Xantochromie (am besten mittels Spektrophotometrie bestimmt) nach stattgefundenener Blutung von einer akzidentellen Verletzung bei Gefäßpunktion unterschieden werden (23, 53). Die Menge an subarachnoidalem Blut wird in Grade eingeteilt und gilt als Risikofaktor für nachfolgenden Vasospasmus (42, 46, 93). Frontera und Mitarbeiter (46) erweiterten die von Fisher et al. (42) vorgenommene Einteilung zur modifizierten Fisher Skala und konnten den Vorhersagewert für einen nachfolgenden Vasospasmus präzisieren. Nach der SAB-Detektion erfolgt als Verfahren mit der größten Nachweisgenauigkeit die intraarterielle zerebrale Katheterangiographie. Ziel ist es, die ursächliche Blutungsquelle und ihre Therapierbarkeit zu ermitteln (26, 88). Bei noch nicht rupturierten Aneurysmen hängt das Rupturrisiko von der Aneurysmagröße ab (190).

5.3.4 Aneurysma-Therapie

Wegen des Reblutungsrisikos mit hoher Mortalität (129, 191) ist eine frühzeitige Therapie zur Aneurysmaausschaltung noch vor Eintreten von Vasospasmen vorteilhaft (26, 54, 83, 84). Die definitive Aneurysmathherapie kann entweder mikrochirurgisch durch Clipping oder durch ein endovaskuläres Verfahren (Coiling) erfolgen. Bei dem neurochirurgischen Verfahren wird ein Clip auf den Aneurysmahals gesetzt, während beim Coiling das Aneurysma endovaskulär mit Spiralen unterschiedlicher Materialien thrombosiert wird. Die Entscheidung, welcher Patient mit welchem Verfahren therapiert wird, kann nur interdisziplinär erfolgen. In der prospektiv-randomisierten multizentrischen ISAT-Studie (International Subarachnoid Aneurysm

Trial, 118, 119) sollten beide Verfahren miteinander verglichen werden. Nur wenn Patienten nach neurochirurgischer und neuroradiologischer Meinung für eine Operation oder Intervention in Frage kamen, wurden die Patienten in die Studie aufgenommen (22 %). In den ersten veröffentlichten Ergebnissen von 2002 zeigte die Studie, dass Coiling in Risikoreduktion für Tod und Abhängigkeit der Patienten nach einem Jahr dem Clipping überlegen war (118). Kritiker warfen ein, dass es zu einer Patientenselektion mit niedrigen WFNS- (3) oder Hunt und Hess- (70) Graden (88 %) kam (26). Weiterhin wurde kritisiert, dass die Aneurysmen der vorderen Zirkulation (97 % der Aneurysmen) in der ISAT-Studie überrepräsentiert waren. Nur 22 % des Gesamtkollektivs wurden aufgenommen, so dass man die Ergebnisse dieser Studie nicht auf alle SAB-Patienten verallgemeinern kann (141, 149). Patienten nach Coiling weisen eine häufigere Reblutungsrate auf, die im Folgenden eine Reintervention nach sich zieht. Dennoch überwiegt der zu Anfang erwähnte Prognosevorteil (120, 151). Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) hebt für eine individuelle Therapie die Wichtigkeit einer interdisziplinären Entscheidungsfindung zwischen Neuro-radiologen, Neurochirurgen und Neurologen hervor. Wenn beide Verfahren nach neurochirurgischer und neuroradiologischer Meinung bei einem Patienten in Frage kommen, liegt der Vorteil beim Coiling (Evidenzgrad A, 26).

5.3.5 Komplikationen einer Subarachnoidalblutung

Im weiteren Krankheitsverlauf können weitere Komplikationen mit sekundären Schäden folgen: Erhöhter ICP durch Blutung, Hydrozephalus, Reblutung und eine Hyponatriämie mit nachfolgendem Volumenmangel. Die möglichen Komplikationen werden im nächsten Abschnitt beschrieben.

Erhöhter intrakranieller Druck:

Durch die Aneurysmaruptur strömt arterielles Blut in den Subarachnoidalraum oder angrenzende Strukturen. Je nach Blutungsausmaß folgen Einklemmungssyndrome oder eine Erhöhung des Intrakraniellen Drucks (ICP) mit verminderter Durchblutung des Gehirnparenchyms. Folglich sinkt der zerebrale Blutfluss (CBF ↓) und es kann zu einer Ischämie kommen (140). Patienten mit erhöhtem ICP leiden unter Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, bis hin zu Bewusstseinsverlust. Bei Hirndrucksymptomatik sollen Patienten schnellstmöglich mit einer externen Ventrikeldrainage (EVD) zur Liquorableitung und zum ICP-Monitoring therapiert werden (klinische Evidenz, Empfehlungsgrad A, vgl. 26, 140).

Hydrozephalus:

Der Hydrozephalus ist eine Liquorzirkulationsstörung, die mit erhöhtem ICP einhergeht. Auch hier erfolgt die EVD-Anlage. In der Literatur wird der Hydrozephalus je nach zeitlichem Auftreten in drei Gruppen eingeteilt (181): Akuter (0 bis 3 Tage nach SAB), subakuter (4 bis 13 Tage nach SAB) und chronischer Hydrozephalus (> 14 Tage nach SAB). Etwa 20 bis 25 % der Patienten entwickeln einen akuten Hydrozephalus (52, 172) Unter chronischem Hydrozephalus leiden 20 bis 30 % der Patienten (55, 160). Beim akuten Hydrozephalus direkt nach der SAB geht man von einer Obstruktion der Liquorwege durch geronnene Blutbestandteile aus (28, 30, 89). Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es wegen mangelnder Reabsorption des Liquors durch die Arachnoidalzotten zum Liquoraufstau (15, 36). Dabei gelten größere intrathekale Blutmengen¹ und die länger dauernde Anlage einer EVD als Risikofaktoren für einen chronischen Hydrozephalus (65).

Reblutung:

¹ Vgl. Einteilung für Blutungsausmaß nach Fisher et al. (41) und "modified Fisher Scale" nach Frontera et al. (46).

Die Reblutung ist aufgrund ihrer besonders hohen Mortalität (60%) eine besonders schwerwiegende Komplikation (167, 191). Das Reblutungsrisiko ist in den ersten 24 Stunden nach der Initialblutung um 4 bis 6 % erhöht (190, 191) und erreicht sein Maximum nach 2 Stunden (129). Eine Reblutung schon in der Prähospitalisationsphase ist nicht selten (129). Winn und Kollegen gaben eine durchschnittliche Reblutungsrate in der ersten Dekade von 3,5 % pro Jahr für Patienten an, bei denen das Aneurysma nicht versorgt wurde und die ersten sechs Monate nach Initialblutung überlebten (191). Sowohl nach Kurzzeit- als auch nach Langzeitbeobachtungen hatten Frauen und Patienten mit arteriellem Hypertonus ein erhöhtes Reblutungsrisiko (128, 190, 191).

Hyponatriämie mit Volumenmangel:

Eine Hyponatriämie im Anschluss an eine SAB ist ein häufig vorkommendes Ereignis. Veränderte humorale und neuronale Regulationsmechanismen scheinen zu einer Störung des Salz- und Wasserhaushalts zu führen, was auch als zerebrales Salz-Verlust-Syndrom bezeichnet wird (27). Als Folge stellt intravasaler Volumenmangel mit Hypotonie ein, der die auftretende Vasospasmussymptomatik verstärken kann. Das Risiko einer verzögerten zerebralen Ischämie ist bei diesen Patienten erhöht (61). Gerade bei drohender CBF-Minderung durch Vasospasmus muss auf eine Normovolämie und Normotonie geachtet werden. Da die Hypovolämie hauptsächlich durch eine Natriuresis verursacht wird, soll der Flüssigkeitsausgleich mit isotonen Lösungen erfolgen (26, 140). Zur Therapieüberwachung sind ein hämodynamisches Monitoring und Flüssigkeitsbilanzierung unerlässlich. Es wird ein zentralvenöser Druck (ZVD) > 4 mmHg und ein zerebraler Perfusionsdruck (CPP) > 60 mmHg oder ein arterieller Mitteldruck (MAD) > 70 mmHg empfohlen (140).

5.4 Vasospasmus

5.4.1 Pathophysiologie

Der pathophysiologische Mechanismus des Vasospasmus geht über die einfache Vorstellung einer Vasokonstriktion hinaus. Wissenschaftler konnten in histologischen Schnitten morphologische Veränderungen des Gefäßendothels feststellen. Diese sollen ursächlich für Lumeneinengung und mangelnde Gefäßrelaxation (eingeschränkte Autoregulation) sein (158). Smith und Kollegen wiesen eine Vermehrung von Myofibroblasten mit einer erhöhten Kollagen-V-Synthese in der Media der Gefäßwand nach. Dies könnte eine Verengung während der später eintretenden Heilungsphase erklären (164). Hauptsächlich sind proximale Gefäße am Hirnstamm betroffen, aber auch distale Arterien können eine eingeschränkte Autoregulation ("impaired vascular reactivity") entwickeln (166, 194). Die morphologische Lumeneinengung und eingeschränkte Autoregulation bewirken zusammen mit Volumenmangel bei Natriuresis (s. o.) eine CBF-Minderung (88, 166, 194). Wird ein bestimmter CBF unterschritten, folgt eine verzögerte zerebrale Ischämie mit neurologischen Defiziten (42, 76, 135).

5.4.2 Vasospasmusdiagnostik

Der Schwerpunkt in der Vasospasmusdiagnostik liegt primär klinisch. Relativ unspezifische und z. T. subtile Symptome wie Schläfrigkeit, Lethargie und Stupor können auf einen Vasospasmus hindeuten. Die Vasospasmuslokalisation kann durch neurologische Befunde wie Hemiparese oder Hemiplegie, Aphasie, visuelle Defizite und Gehirnnervenausfälle näher bestimmt werden (42). Dabei müssen andere Ursachen wie Reblutung, Hydrozephalus, Hirnödem, zerebrale Krämpfe, metabolische Entgleisungen und Infektionen durch klinische Untersuchung, Bildgebung und Laboruntersuchungen ausgeschlossen werden (27, 88, 171). Mit klinischen Beurteilungsskalen bleiben viele neurologische Veränderungen bei Vasospasmus gerade bei schwerer

Erkrankung (WFNS-Grad IV oder V) und Sedativgabe unentdeckt (29). Die invasive Angiographie gilt als Goldstandard in der apparativen Vasospasmusdiagnostik (27). Durch die Lumeneinengung bei Vasospasmus kommt es zu einer Erhöhung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit (CBFV). Die physiologische mittlere zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (MCBFV) für die ACM beträgt 62 +/- 12 cm/sec. Ein Vasospasmus liegt in der ACM bei einer MCBFV von größer 120 cm/sec vor (127, 163, 171). Der CBF kann mittels nicht invasiver transkranieller Dopplersonographie (TCD) detektiert werden. Die tägliche TCD-Messung der intrakraniellen Arterien von A. carotis interna, ACM, A. cerebri anterior, A. vertebralis, A. basilaris, A. communicans posterior stellt die Grundlage in der Vasospasmusdiagnostik dar. Die Sensitivität und Spezifität zwischen den einzelnen intrakraniellen Arterien und zwischen Studien variieren jedoch stark (107, 162, 163, 171). Im Allgemeinen ist die Zuverlässigkeit der TCD-Diagnostik vom Untersucher abhängig und erfordert daher Training und Erfahrung (127, 162). Gerade bei niedrigen CBFV ist die Aussagekraft eingeschränkt (162,163). Der TCD kann in den distalen Gefäßabschnitten einen Vasospasmus nicht sicher nachweisen (126). Eine MCBFV größer 200 cm/sec oder eine Erhöhung der MCBFV um größer 50 cm/sec in 24 Stunden in der ACM weisen zuverlässig einen schweren Vasospasmus nach (1, 26).

5.4.3 Vasospasmustherapie

Generell unterscheidet man in der Vasospasmustherapie eine konservative von einer endovaskulären Therapie. Diese sollen im Folgenden wegen eingeschränkter Evidenz nur kurz skizziert werden. Bei allen Maßnahmen bilden intensivmedizinisches Monitoring, Flüssigkeitsbilanzierung und neurologisches Monitoring (ICP und CCP) die Basis für die Therapiekontrolle (26, 27, 140).

In der konservativen Therapie wird der Kalciumantagonist Nimodipin mit möglicher neuroprotektiver Wirkung eingesetzt (140, 146, 190). Als

Therapieoption kann die hypertensive, hypervolämische Hämodilution (Triple-H-Therapie) beim Auftreten von Vasospasmen versucht werden (26, 140). Durch Erhöhung des intravasalen Volumens, Steigerung des arteriellen Blutdruckes oder des Herzzeitvolumens verspricht man sich die neurologische Symptomatik der Patienten zu verbessern (9, 80, 100, 179). Dennoch ist bei der Triple-H-Therapie das Nebenwirkungsrisiko (Blutung, Gerinnungsstörung, Elektrolytverschiebung, Lungenödem oder kardiales Versagen) nicht zu vernachlässigen (34, 111, 147).

Als endovaskuläre Maßnahme kann die intravasale Gabe vasodilatierender Substanzen (z. B. Papaverin) versucht werden (37, 180). Zudem können mittels Ballonangioplastie verengte proximale Arterien dilatiert werden (26, 27).

6 Hypothesen

Die vorliegende Doktorarbeit sieht vor, folgende Hypothesen zu überprüfen:

Hypothese 1a: Verglichen mit Patienten ohne Ventrikulitis weisen Patienten mit einer gesicherten Ventrikulitis höhere Interleukin-6-Konzentrationen im Liquor auf.

Hypothese 1b: Verglichen mit Patienten ohne Ventrikulitis weisen Patienten mit einer suspekten Ventrikulitis höhere Interleukin-6-Konzentrationen im Liquor auf.

Hypothese 2a: Verglichen mit Patienten ohne Ventrikulitis weisen Patienten mit einer gesicherten Ventrikulitis höhere Procalcitonin-Konzentrationen im Liquor auf.

Hypothese 2b: Verglichen mit Patienten ohne Ventrikulitis weisen Patienten mit einer suspekten Ventrikulitis höhere Procalcitonin-Konzentrationen im Liquor auf.

Hypothese 3a: Verglichen mit Patienten ohne Vasospasmus weisen Patienten mit Vasospasmus höhere Interleukin-6-Konzentrationen im Liquor auf.

Hypothese 3b: Verglichen mit Patienten ohne Vasospasmus weisen Patienten mit Vasospasmus höhere Procalcitonin-Konzentrationen im Liquor auf.

Um die oben genannten (Alternativ-)Hypothesen zu überprüfen, werden Nullhypothesen aufgestellt, die besagen, dass jeweils keine erhöhten Werte vorliegen. Es wird somit getestet, ob die jeweiligen Interleukin-6- und Procalcitonin-Werte der Testgruppen gleiche oder niedrigere Konzentrationen aufweisen wie in den Kontrollgruppen.

7 Material und Methoden

7.1 Studienvoraussetzung und Studienziele

Bei der vorliegenden Zytokinstudie handelt es sich um eine nicht randomisierte, prospektive Überwachungsstudie mit Cross-Over-Design. Die Studie erfolgte nach Prüfung durch die zuständige Ethikkommission der Universität Münster, Fachbereich Medizin, und der Ärztekammer Westfalen Lippe am 21. Juli 2006 unter dem Aktenzeichen 246-f-S. Studiendesign und Durchführung richteten sich nach der Deklaration von Helsinki unter Beachtung der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes. Die Zytokinstudie erfolgte auf den Intensivstationen (ICU) der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin am Universitätsklinikum Münster. Ein weiterer Teil der Patienten wurde auf der Intermediate Care (IMC)-Station der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie behandelt. Der Studienzeitraum erstreckte sich von November 2006 bis Juli 2008.

Ziel der Studie war es, lokale Entzündungsparameter im Liquor bei Patienten mit einer Ventrikulostomie-assoziierten Infektion mit denen von Patienten zu vergleichen, die keine Entzündung entwickelten. Es wurde vermutet, dass die Entzündungsparameter im Liquor zu einem früheren Zeitpunkt ansteigen, bevor sie im Blut zu messen sind. Die Idee an einen frühzeitigeren Anstieg beruhte auf einer einfachen pathophysiologischen Vorstellung: Bei einer sich lokal entwickelnden Infektion müssen zunächst vor Ort des Geschehens Entzündungsmediatoren erhöht sein. Erst im Erkrankungsverlauf käme es zum systemischen Anstieg der Entzündungswerte im Sinne einer akuten Phase Reaktion. Gerade bei nicht eindeutiger Diagnose könnten IL-6_{CSF}- und PCT_{CSF}-Werte neben den sonst üblichen Diagnosekriterien zusätzlich einbezogen werden.

In einer zweiten Analyse wurden die gleichen Entzündungsparameter im Liquor bei Patienten mit Vasospasmus verglichen mit denen, die keinen Vasospasmus entwickelten. Wegen des Cross-Over-Designs der Studie wurden die Entzündungsparameter der gleichen Patienten für

beide Untersuchungen verwandt. Die Vorstellung einer inflammatorischen Genese für die Entwicklung eines Vasospasmus sollte durch die Bestimmung der Entzündungsmediatoren IL-6_{CSF} und PCT_{CSF} untersucht werden.

Zu Studienbeginn stellten die ausgewählten Thesen nur wenig beforschtes Neuland dar. In einem überschaubaren Studienkollektiv sollten diese Thesen als Beitrag zur Grundlagenforschung verifiziert werden.

7.1.1 Patienten

In dem zweijährigen Untersuchungszeitraum konnten von den ursprünglich 42 Patienten nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien 31 Patienten in die Studie aufgenommen werden. Die Geschlechterverteilung des Studienkollektivs war mit 52 % Frauenanteil ausgeglichen. Sowohl für die Ventrikulitis- als auch für die Vasospasmus-Untersuchung stand das gleiche Patientenkollektiv zur Verfügung. Beim größten Anteil mit 18 Patienten wurde eine SAB diagnostiziert, gefolgt von 17 Patienten, die an einer intrazerebralen Blutung (ICB) erkrankt waren. Von den Patienten mit SAB war diese in 2 Fällen traumatisch und in 16 Fällen nichttraumatisch bedingt. Bei 29 Patienten wurde blutiger Liquor gewonnen, so dass über 90 % der Liquorproben blutig waren. Zur Veranschaulichung siehe auch Abbildung 2. Das Durchschnittsalter lag bei 62 Jahren (jüngster Patient 32 Jahre, ältester Patient 91 Jahre). Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der ICU betrug 8,8 Tage und 4,0 Tage auf der IMC- oder auf einer peripheren Station. Der erhobene durchschnittliche ASA-Score (American Society of Anesthesia-Score) lag bei 3,7 (Median = 4). Bedauerlicherweise war eine kontinuierliche Probensammlung (meist bedingt durch unzureichende Liquorableitung bei verstopftem Drainagesystem) nicht immer gegeben. Bei fünf Patienten des Studienkollektivs konnten jeweils nur 2 und bei weiteren 4 Patienten nur 3 Liquorproben gewonnen werden. Der prozentuale Anteil der Patienten

mit lediglich 2 oder 3 gewonnenen Liquorproben am Studienkollektiv betrug 29 %.

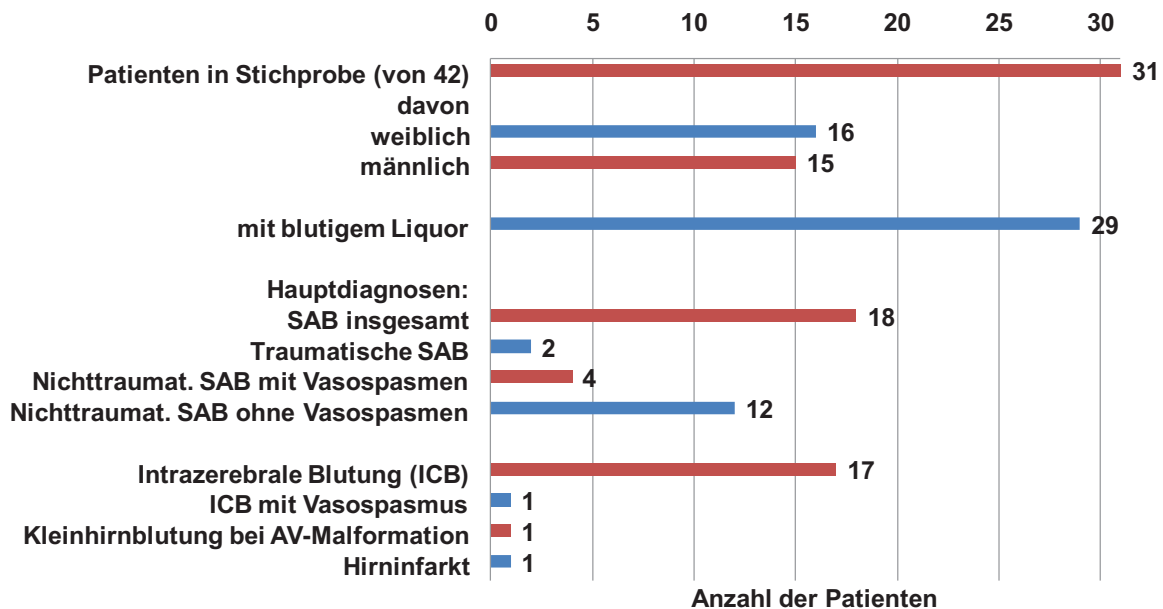


Abbildung 2: Charakterisierung der Studienpatienten

Quelle: Eigene Berechnung

7.1.2 Auswahlkriterien für das Patientenkollektiv

Endpunkte wurden wie folgt definiert: Explantation der EVD, Verlegung auf eine periphere Station, Entlassung oder Tod.

Es galten folgende Einschlusskriterien: Patienten mit EVD-Anlage, vollendetes 18. Lebensjahr, Intensivpatient oder Patient auf der IMC-Station und Zellzahl im Liquor > 5 pro μl .

Zudem musste der Patient oder sein rechtlicher Betreuer nach vorheriger ausführlicher Aufklärung der Studienteilnahme zustimmen. Aufgrund der klinischen Situation der Patienten erfolgte die Aufklärung größtenteils nach Klinikaufenthalt per Post. Wenn nach Dokumentationsbeginn die Teilnahme abgelehnt wurde, wurden alle bisher erhobenen Daten gelöscht und nicht weiter in die Studie einbezogen. Der Patient konnte jeder Zeit die Teilnahme an der Studie

zurückziehen. Die Daten verstorbener Patienten konnten ohne vorherige Einverständniserklärung, wie im Studienprotokoll (s. Anhang) festgesetzt und von der zuständigen Ethikkommission genehmigt, in die Studie aufgenommen werden.

Weiter wurden als Ausschlusskriterien festgelegt: Schwangerschaft, Laktation, Demenz, metastasiertes Malignom, Leukämie, Autoimmunerkrankung, Immundefizienz-Syndrome oder chronische Erkrankungen (wie chronisch aktive virale Hepatitis), Sepsis, Patienten jünger als 18 Jahre und Z. n. Organtransplantation. Weiterhin wurden Patienten ausgeschlossen bei medikamentöser Therapie mit granulocyte-colony stimulating factor (GCSF), Interferonen, Erythropoetin, monoklonalen Antikörpern, Virostatika, Immunsuppressiva oder Zytokinen. Wenn weniger als 2 Liquorproben gesammelt wurden, erfolgte ebenfalls ein Patientenausschluss.

7.2 Einteilungskriterien für die Ventrikulitis-Untersuchung

Die Patienten wurden in Anlehnung an die Kriterien des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (148) und Sundbärg et al. (173) für die Ventrikulitis-Untersuchung in drei Gruppen eingeteilt (vgl. Tabelle 3):

1. gesicherte Ventrikulitis (GV)
2. suspekta Ventrikulitis (SV)
3. Kontrollgruppe (K)

	<u>Gesicherte Ventrikulitis (GV)</u>	<u>Suspekte Ventrikulitis (SV)</u>
Kriterien:		
Pleozytose (Leukozyten/mm ³)	> 11 (mit minimal 50% Granulozyten)	> 11 (mit minimal 50% Granulozyten)
und		
mindestens eines der folgenden klinischen Symptome		
Fieber	> 38°C	fehlt
Hypothermie	< 37°C	fehlt
Apnoe	vorhanden	fehlt
Bradykardie	< 60 Schläge/Minute	fehlt
Meningismus	vorhanden	fehlt
Hirnnervenausfall	vorhanden	fehlt
Irritabilität	vorhanden	fehlt
und		
mindestens eines der folgenden Zeichen im Liquor/Blut		
erhöhte Proteininkonzentration	Gesamt Protein > 45 mg/dl IgG > 4 mg/dl Albumin > 35 mg/dl	fehlt fehlt fehlt
verminderte Glukosekonzentration	Glukose < 45 mg/dl	fehlt
kultureller Erregernachweis (im Blut oder Liquor)	vorhanden	fehlt

Tabelle 3: Ventrikulitiskriterien

Quelle: In Anlehnung an CDC (148) und Sundbärg et al. (173)

Die Kontrollgruppe setzte sich aus Patienten zusammen, die keine Pleozytose im Liquor aufwiesen (< 11 Leukozyten pro mm³) oder, wenn mehr als die Hälfte aller Zellen im Liquor Granulozyten waren (Zellzahl > 50 % Granulozyten). In die Gruppe mit gesicherter Ventrikulitis (GV) wurden Patienten eingeteilt, die eine Kombination aus Liquorpleozytose, mindestens einem klinischen Zeichen und mindestens einem auffälligen Liquorbefund oder einen kulturellen Erregernachweis im Blut oder Liquor aufwiesen. Dabei wurde ein kultureller Erregernachweis im Liquor bei fehlender Pleozytose und/oder Symptomatik als Kontamination gewertet. Patienten, bei denen eine Ventrikulitis diagnostiziert wurde und im Folgenden eine intrathekale

Antibiotikatherapie erhielten, wurden ebenfalls aufgrund ärztlicher Diagnose der GV-Gruppe zugeteilt. Die Kriterien der Gruppen GV und SV sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

7.2.1 Patienten der Ventrikulitis-Untersuchung

In die Zytokinstudie wurden nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien von 42 Patienten 31 eingeschlossen. Danach wurden sie in drei Untersuchungsgruppen (Kontrollgruppe (K), Gruppe mit gesicherter Ventrikulitis (GV), Gruppe mit suspekter Ventrikulitis (SV)) anhand der zuvor definierten Ventrikulitiskriterien (vgl. Tab. 3) eingeteilt. 15 Patienten (48 %) wurden in die SV-Gruppe und weitere 10 Patienten in die Kontrollgruppe (32 %) eingeteilt. 3 Patienten erhielten intrathekale Antibiotikagaben, während bei weiteren 3 Patienten eine gesicherte Ventrikulitis diagnostiziert wurde. Somit wurden 6 Patienten der GV-Gruppe (19 %) zugeordnet. Zur Veranschaulichung der Gruppeneinteilung für beide Untersuchungen siehe auch Tabelle 4. In der mikrobiologischen Liquoruntersuchung wurden bei 2 der 6 GV-Patienten ein positiver Erregernachweis für Koagulase negative Staphylokokken (KNS) (*S. capitis* und *S. hominis*) erbracht. Bei 2 Patienten der SV-Gruppe entzündete sich die Wunde der Drainageaustrittsstelle, ohne dass ein positiver mikrobiologischer Liquorbefund erhoben wurde.

n = 31	Gesicherte Ventrikulitis	Suspekte Ventrikulitis	Kontrollgruppe
Ventrikulitis-Untersuchung	6 (19 %)	15 (48 %)	10 (32 %)
	Mit Vasospasmus		Ohne Vasospasmus
Vasospasmus-Untersuchung	5 (16 %)		26 (84 %)

Tabelle 4: Gruppeneinteilung für beide Untersuchungen

Quelle: Eigene Berechnung

7.3 Einteilungskriterien für die Vasospasmus-Untersuchung

Für die zweite Untersuchung wurden die lokalen Entzündungswerte PCT_{CSF} und $IL-6_{CSF}$ bei Patienten mit klinisch diagnostiziertem Vasospasmus mit denen von Patienten verglichen, die keinen Vasospasmus entwickelten.

Die Einteilung der Patienten erfolgte in zwei weitere Gruppen:

- 1) Patienten, die einen Vasospasmus entwickelten ($V_{pos.}$)
- 2) Patienten, die keinen Vasospasmus entwickelten ($V_{neg.}$).

Um eine mögliche Verwechslung mit der ersten Untersuchung zu vermeiden, wurde die Testgruppe $V_{pos.}$ -Gruppe genannt, während die $V_{neg.}$ -Gruppe die Kontrollgruppe darstellte.

7.3.1 Patienten der Vasospasmus-Untersuchung

Für die Vasospasmus-Untersuchung wurden die selben Patienten aufgrund des Cross-over-Designs der Zytokinstuie in zwei weitere Gruppen aufgeteilt. Insgesamt entwickelten von den 31 Studienpatienten 5 (16 %) während ihres Aufenthalts einen Vasospasmus. Die restlichen 26 Patienten (84 %) bildeten mit der $V_{neg.}$ -Gruppe die entsprechende Kontrollgruppe (vgl. Tab. 4).² Als Ursache für den Vasospasmus wurde bei allen Patienten der $V_{pos.}$ -Gruppe eine nichttraumatische SAB und bei einem Patienten zusätzlich eine ICB diagnostiziert.

7.4 Probengewinnung

7.4.1 Blut

Für eventuelle weitere Fragestellungen wurden mit der intensivmedizinischen Routinediagnostik Blutproben auf folgende

² Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die Stichprobe von 31 Patienten.

Parameter untersucht und im Studienprotokoll dokumentiert: Leuko- und Thrombozytenzahl, C-reaktives Protein (CRP)-, PCT- und IL-6-Konzentration. Auch wenn die systemischen Parameter nicht in die weitere Datenauswertung mit eingehen, sollen sie an dieser Stelle kurz erwähnt werden.

7.4.2 Liquor

Die Patienten der Studiengruppe bekamen im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie bei ICP-Erhöhung oder zur ICP-Überwachung eine EVD-Anlage. Der Liquor wurde von einem Arzt der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie mittels einer Ethylendiamintetraacetat (EDTA)-Monovette entnommen. Die Abnahme mit EDTA-Monovette sollte verhindern, dass die zu untersuchenden Parameter (IL-6_{CSF}, PCT_{CSF}) durch andere Enzyme im Liquor proteolysiert wurden. Zudem erfolgte die Lagerung der Liquorproben bis zur schnellstmöglichen Kryokonservierung bei 2 bis 8 ° C im Kühlschrank. Zur weiteren Verarbeitung der Proben wurden mit einer Geschwindigkeit von 3,5 x tausend Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Der Überstand wurde dann in Cryo-Tube-Röhrchen bis zur weiteren Messung der IL-6_{CSF}- und PCT_{CSF}-Konzentrationen bei – 70 ° C kryokonserviert. Die IL-6_{CSF}- und PCT_{CSF}-Konzentrationen wurden erst nach Abschluss der Sammelphase als Kollektivanalyse der Proben gemessen.

7.5 Dokumentation der Protokollparameter

Alle Studienpatienten wurden in fortlaufender Nummer mit einem passwortgeschützten Computerprogramm pseudonymisiert. Um weitere Aussagen über das Patientenkollektiv machen zu können, wurden zudem Diagnosen, Interventionen, antibiotische Therapie, Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, ICU-, IMC- und Gesamtaufenthaltsdauer, verschiedene Scores (ASA, SAPS II und SOFA), Vital-, Beatmungs- und Sepsisparameter und Daten der

Pflegedokumentation aus dem computergestützten Dokumentationssystem ins Studienprotokoll aufgenommen. Für das Neuromonitoring konnten ICP, CPP, Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS), intrathekale Antibiotikagabe und Fördermenge der EVD dokumentiert werden. Zudem wurden Liquoraussehen, Liquorparameter (Zellzahl, Eiweiß-, Laktat- und Glukosekonzentration), mikrobiologische Liquorbefunde wie Erregernachweis im Liquor ins Protokoll eingetragen. Bei Patienten der ICM-Station wurden die meisten Protokollparameter vom Patientenbogen übertragen.

7.6 Bestimmung der Entzündungsparameter im Liquor

7.6.1 Messung der Interleukin-6-Konzentration im Liquor

Neben den zu untersuchenden IL-6_{CSF}-Proben wurden Kontrollen mit bekannter IL-6-Konzentration in Mikrotiterplatten pipettiert. Die Liquorproben wurden aufgrund der als hoch vermuteten IL-6_{CSF}-Konzentration für die Messung mit einer phosphatgepufferten Lösung 1 zu 10 verdünnt. Die IL-6_{CSF}-Konzentrationen der einzelnen Proben wurden mit einem Enzyme Amplified Sensitive Immunoassay (EASIA), dem Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) der Firma BIOSOURCE Europe S.A., gemessen. Die Absorption wurde mit dem immunologischen Analysegerät Cobas Core bei einer Wellenlänge von 630 nm detektiert. Kontrollproben mit bekannten Antigenkonzentrationen (entsprechend der bekannten IL-6-Konzentrationen) dienten zur Ermittlung einer Kalibrierungskurve. Durch Interpolation der einzelnen Extinktionswerte konnten die Konzentrationen der Proben anhand der Kalibrierungskurve bestimmt werden. Die Ergebnisse mussten abschließend wegen der zuvor durchgeführten 1 zu 10-Verdünnung mit 10 multipliziert werden.

7.6.2 Messung der Procalcitonin-Konzentration im Liquor

Nach der Messung der IL-6_{CSF}-Konzentration folgte die Messung der PCT_{CSF}-Konzentration mit dem BRAHMS KRYPTOR. Im TRACE-Verfahren (Time-resolved Amplified Cryptate Emission) wurde ein Immunkomplex aus Kryptat (Eroptium), PCT und Akzeptor (XL 665) gebildet. Bei der Immunkomplexbildung wurde ein Fluoreszenzfarbstoff freigesetzt, der bei einer Wellenlänge von 665 nm detektiert wurde. Die Intensität des Fluoreszenzsignals war proportional zur PCT-Konzentration.

7.7 Datenanalyse

Die Erhebung statistisch-analytischer Daten erfolgte mit Microsoft Excel und PASW Statistics (Predictive Analysis Software, Version 18, Inc., Chicago, Illinois, USA). Als erstes wurde der Kolmogorov-Smirnov (KS)-Test mit der Fragestellung durchgeführt, ob es sich bei den vorliegenden Werten um eine normalverteilte oder nichtnormalverteilte Stichprobe handelte. Basierend auf den Ergebnissen dieses Tests folgten nichtparametrische Tests. Zunächst wurden die Werte der Stichproben anhand des Mann-Whitney-U (U)- und des KS-Tests auf gleiche Verteilung überprüft. Der anschließende Mediantest verglich die Mediane der Stichproben miteinander. Als statistisch signifikant wurde ein Signifikanzniveau unter 0,05 definiert.

In einer weiteren Untersuchung sollte die Robustheit und die damit verbundene Relevanz der zuvor bestätigten Hypothesen für die Ventrikulitis-Untersuchung bestimmt werden. Dazu wurden mit den gleichen Tests die Maximalwerte der Patienten miteinander verglichen. Da pro Patient nur ein Wert, das Maximum, verwendet wurde, sollten so Verzerrungen bei unterschiedlicher Probenanzahl je Patient ausgeschlossen werden.

Abschließend wurde anhand zweier Beispielpatienten der kontinuierliche Verlauf der Entzündungsmeter im Liquor dargestellt. Zur

graphischen Darstellung wurde das Programm Microsoft Excel verwendet.

8 Ergebnisse

8.1 Deskriptive Statistik

Insgesamt standen für beide Untersuchungen nach Probenmessung im Labor 216 IL-6_{CSF}- und 215 PCT_{CSF}-Werte für die statistischen Berechnungen zur Verfügung. Bezüglich der Ventrikulitis-Untersuchung teilten sich diese wie folgt auf: Der Kontrollgruppe gehörten 51, der SV-Gruppe 108 und der GV-Gruppe 57 IL-6_{CSF}-Proben an. Etwas anders sah die Verteilung der PCT_{CSF}-Probenanzahl aus. Während der K-Gruppe 53 Proben angehörten, konnten 106 Proben der SV-Gruppe und 56 Proben der GV-Gruppe zugeordnet werden. Siehe hierfür Tabellen 5 und 6.

Bezüglich der Vasospasmus-Untersuchung standen für die V_{pos.}-Gruppe jeweils 65 IL-6_{CSF}- und PCT_{CSF}-Werte für die statistische Auswertung zur Verfügung. Von den 26 Patienten, die keinen Vasospasmus entwickelten (V_{neg.}), konnten 151 IL-6_{CSF}- und 150 PCT_{CSF}-Werte bestimmt werden. Die unterschiedliche Anzahl zwischen den IL-6_{CSF}- und PCT_{CSF}-Werten ergab sich durch nicht bestimmbare Werte bei der Konzentrationsmessung im Labor.

8.1.1 Deskriptive Statistik zu den Interleukin-6-Werten für die Ventrikulitis-Untersuchung

Patienten	Kontrollgruppe (K)	Suspekte Ventrikulitis (SV)	Gesicherte Ventrikulitis (GV)
	10	15	6
Parameter (pg/ml):			
Proben	51	108	57
Mittelwert	4786	5095	10600
Median	1627	2283	8796
Standardabweichung	6551	6440	9017
Schiefe	1,6	1,5	0,2
Minimum	15	82	90
Maximum	22695	21266	25283

Tabelle 5: Deskriptive Statistik zu den Interleukin-6-Werten für die Ventrikulitis-Untersuchung

Quelle: Eigene Berechnung

Zunächst soll die deskriptive Statistik der IL-6_{CSF}-Werte bei der Ventrikulitis-Untersuchung beschrieben werden. In der Kontrollgruppe wies der Mittelwert von 4786 pg/ml einen deutlich höheren IL-6_{CSF}-Wert im Vergleich zum Median von 1627 pg/ml auf. Wie in Abbildung 3(a) in der rechtsschiefen Verteilung ersichtlich wird, schwankten die meisten Werte um einen niedrigeren IL-6_{CSF}-Wert. Der höhere Mittelwert lässt sich durch die Ausreißer (von maximal 22695 pg/ml) erklären.

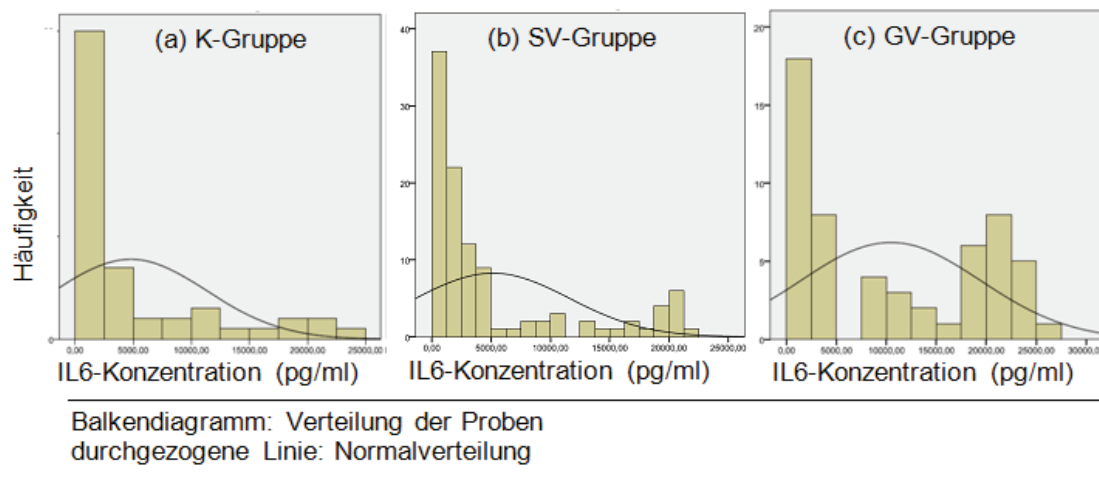


Abbildung 3: Histogramme der Interleukin-6-Werte für die Ventrikulitis-Untersuchung

Quelle: Eigene Berechnung

Bei 15 Patienten der SV-Gruppe wurden insgesamt 108 Proben sicher gestellt. Die IL-6_{CSF}-Werte der SV-Gruppe zeigten sich ähnlich zur Dichtefunktion der Kontrollgruppe. Der Mittelwert betrug 5095 pg/ml bei einer Standardabweichung von 6440 pg/ml. Der Median lag bei 2283 pg/ml. Auch hier fiel ein hohes Maximum von 21266 pg/ml auf. Abbildung 3(b) verdeutlicht wiederum die rechtsschiefe Verteilung der Proben im Vergleich zur Normalverteilung (durchgezogene Linie).

Bei den 6 Patienten der GV-Gruppe mit 57 Proben ergab der Mittelwert eine IL-6_{CSF}-Konzentration von 10600 pg/ml. Der Median lag bei 8796 pg/ml. Im Unterschied zu den Medianen der Gruppen K und SV zeigte sich in der GV-Gruppe eine Erhöhung des IL-6_{CSF}-Medians um fast das Vierfache. Auch der Mittelwert stellte eine annähernde Verdopplung dar. Das Maximum übertraf mit 25283 pg/ml die Maxima der anderen Gruppen (K-Maximum: 22695 pg/ml, SV-Maximum: 21266 pg/ml) (vgl. Tabelle 5). Die weniger rechtsschiefe Verteilung wird aus Abbildung 3(c) visuell ersichtlich.

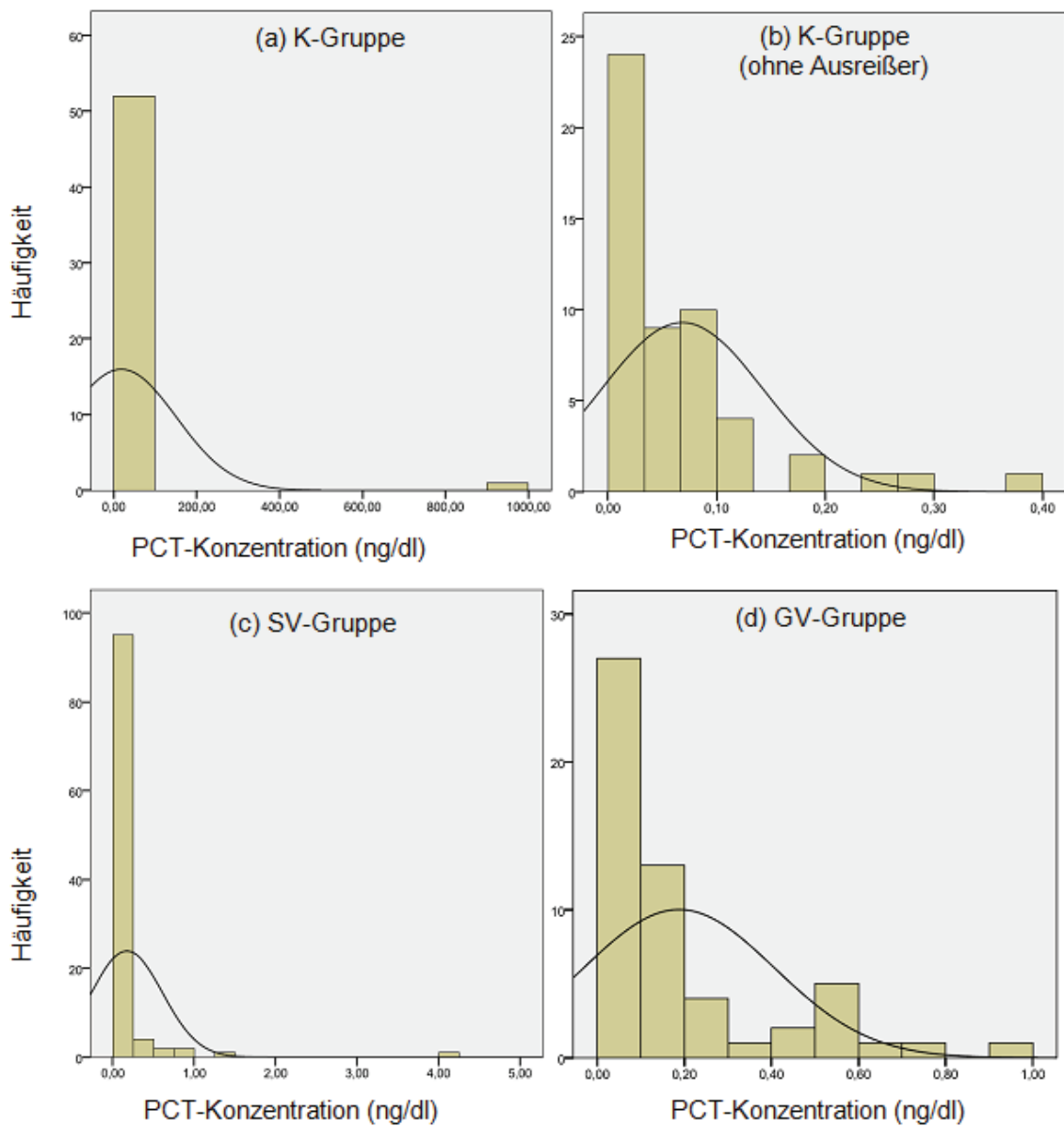
8.1.2 Deskriptive Statistik zu den Procalcitonin-Werten für die Ventrikulitis-Untersuchung

Patienten	Kontroll- gruppe (K) (mit Ausreißer)	Kontroll- gruppe (K) (ohne Ausreißer)	Suspekte Ven- trikulitis (SV)	Gesicherte Ventrikulitis (GV)
	10	10	15	6
Parameter (ng/dl):				
Proben	53	52	106	56
Mittelwert	18,26	0,07	0,17	0,19
Median	0,04	0,04	0,09	0,10
Stand.abw.	132,41	0,07	0,44	0,22
Schiefe	7,28	2,44	8,01	1,67
Minimum	0,02	0,02	0,02	0,02
Maximum	964,00	0,38	4,22	0,93

Tabelle 6: Deskriptive Statistik zu den Procalcitonin-Werten der Ventrikulitis-Untersuchung

Quelle: Eigene Berechnung

Die PCT_{CSF} -Statistik zeigte in der Kontrollgruppe einen suspekten Ausreißer von 964 ng/dl (s. Tabelle 6). Der PCT_{CSF} -Mittelwert der Kontrollgruppe ($n = 53$) lag bei 18,26 ng/dl bei einer hohen Standardabweichung von 132,41 ng/dl. Auf den Median von 0,04 ng/dl hatte der Ausreißer wenig Einfluss. Die positive Schiefe von 7,28 wies auf eine rechtsschiefe Verteilung der PCT_{CSF} -Werte hin. Folglich stellten sich die meisten PCT_{CSF} -Werte links des Mittelwerts ein. In allen drei Gruppen zeigten sich Minima kleiner 0,02 ng/dl, was die untere Nachweisgrenze des Tests widerspiegelte. Für die Histogramme der Kontrollgruppe mit und ohne Ausreißer siehe Abbildungen 4(a) + (b).



Balkendiagramm: Verteilung der Proben
 durchgezogene Linie: Normalverteilung

Abbildung 4: Histogramme der Procalcitonin-Werte für die Ventrikulitis-Untersuchung

Quelle: Eigene Erstellung

Um die Auswirkungen des Ausreißers auf die Ergebnisse aufzeigen zu können, wurde eine zweite Analyse ohne das Maximum von 964 ng/dl durchgeführt. Die Verteilung dieser Gruppe wird aus Abbildung 4(b)

ersichtlich. Der Mittelwert (0,07 ng/dl) unterschied sich deutlich weniger vom Median (0,04 ng/dl) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Ausreißer. Das Maximum betrug 0,38 ng/dl. Somit fiel die Standardabweichung mit 0,07 ng/dl relativ klein aus (s. Tabelle 6).

Die meisten Liquorproben (107) wurden der SV-Gruppe zugeordnet. Der Mittelwert dieser Gruppe betrug 0,17 ng/dl bei einem Median von 0,09 ng/dl. Nach dem großen Ausreißer der Kontrollgruppe zeigte sich in der SV-Gruppe mit 4,22 ng/dl der zweitgrößte Ausreißer, während der Median (0,09 ng/dl) davon wenig beeinflusst wurde. Auch in dieser Gruppe stellte sich eine große positive Schiefe von 8,01 ein. Die Standardabweichung lag bei 0,44 ng/dl (vgl. Abbildung 4(c)).

Der GV-Gruppe konnten 56 PCT_{CSF} -Werte zugeschrieben werden. Diese Gruppe zeigte im Vergleich zu den anderen Gruppen eine geringere Streubreite der Werte. Dies verdeutlicht auch die kleinere Standardabweichung von 0,22 ng/dl. Sowohl Mittelwert (0,19 ng/dl) als auch der Median (0,1 ng/dl) lagen mit ihren PCT_{CSF} -Werten eng beieinander. Selbst das Maximum (0,10 ng/dl) blieb mit seiner Konzentration unter 1 ng/dl. Zusammen mit der kleinsten Schiefe von 1,67 von allen Gruppen sprach dies für eine konzentrierte Verteilung (vgl. Abbildung 4(d)).

8.1.3 Deskriptive Statistik zu den Interleukin-6-Werten für die Vasospasmus-Untersuchung

Wie bereits erwähnt, standen für die Untersuchung in der Gruppe mit Vasospasmus ($V_{pos.}$) 65 und in der Gruppe ohne Vasospasmus ($V_{neg.}$) 151 $IL-6_{CSF}$ -Proben zur Verfügung (s. Tabelle 7). In der $V_{pos.}$ -Gruppe stellte sich ein Mittelwert von 7476 pg/ml bei einem deutlich kleineren Median von 2496 pg/ml ein. Die große Spanne zwischen Minimum (15 pg/ml) und Maximum (25283 pg/ml) wies auf eine große Streuung der Ergebnisse hin. So zeigte sich eine große Standardabweichung von 8536 pg/ml. In der $V_{neg.}$ -Gruppe lag der Mittelwert von 6044 pg/ml unter dem Wert der $V_{pos.}$ -Gruppe, während sich der Median (2517 pg/ml) dem

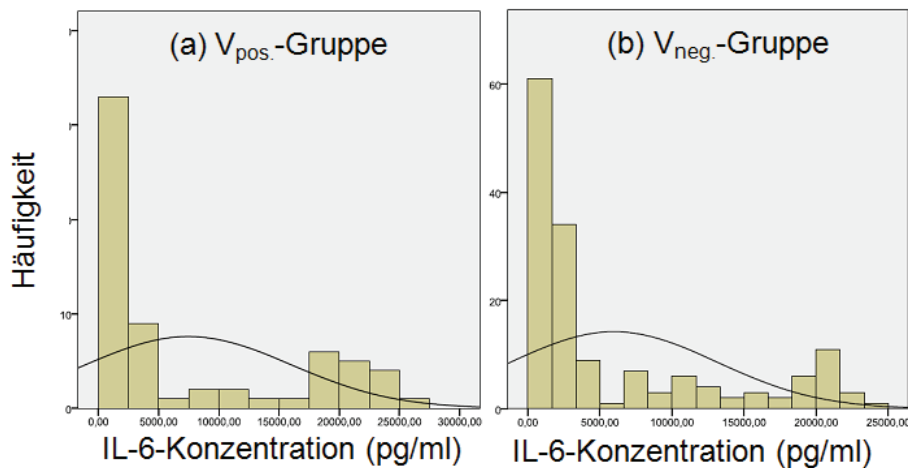
Median der $V_{neg.}$ -Gruppe annäherte. Die Unterschiede zwischen Minimum (24 pg/ml) und Maximum (23659 pg/ml) fielen fast genauso groß wie in der $V_{neg.}$ -Gruppe aus. Wieder einmal zeigte sich ein relativ großer Unterschied zwischen Mittelwert (6044 pg/ml) und Median (2517 pg/ml).

	IL-6 lokal (pg/ml)		PCT lokal (ng/dl)		
	$V_{pos.}$ - Gruppe	$V_{neg.}$ - Gruppe	$V_{pos.}$ - Gruppe (mit Ausreißer)	$V_{pos.}$ - Gruppe (ohne Ausreißer)	$V_{neg.}$ - Gruppe
Patienten	5	26	26	26	5
Parameter:					
Proben	65	151	65	64	150
Mittelwert	7476	6044	14,92	0,09	0,18
Median	2496	2517	0,06	0,06	0,09
Standardabweichung	8536	7165	119,56	0,09	0,39
Schiefe	0,9	1,2	8,06	1,89	8,03
Minimum	15	24	0,02	0,02	0,02
Maximum	25283	23659	964,00	0,39	4,22

Tabelle 7: Deskriptive Statistik zu den Interleukin-6- und Procalcitonin-Werten für die Vasospasmus-Untersuchung

Quelle: Eigene Berechnung

Abbildung 5 stellt die Histogramme der beiden Gruppen dar. Die durchgezogenen Linien stehen für eine Normalverteilung. Die Diskrepanz zwischen der realisierten und der normalen Verteilung wird hierdurch deutlich.



Balkendiagramm: Verteilung der Proben
durchgezogene Linie: Normalverteilung

Abbildung 5: Histogramme der Interleukin-6-Werte für die Vasospasmus-
Untersuchung

Quelle: Eigene Berechnung

8.1.4 Deskriptive Statistik zu den Procalcitonin-Werten für die Vasospasmus-Untersuchung

Auch in der Auswertung der Vasospasmus-Ergebnisse erfolgte eine Untersuchung mit und ohne Ausreißer (964 ng/dl), um dessen Auswirkung auf die Ergebnisse zu beurteilen. Der Ausreißer der $V_{\text{pos.}}$ -Gruppe zeigte große Auswirkung auf die Standardabweichung (119,56 ng/dl) und den Mittelwert (14,92 ng/dl), während der Median (0,06 ng/dl) davon fast unbeeinflusst blieb. Wie oben bereits erwähnt, entsprachen alle PCT_{CSF} -Minima der unteren PCT -Nachweisgrenze von 0,02 ng/dl. In der Gruppe ohne Ausreißer gestaltete sich die Verteilung der PCT_{CSF} -Werte konzentrierter um einen Punkt. So wiesen Mittelwert (0,09 ng/dl), Median (0,06 pg/ml) und Standardabweichung (0,09 ng/dl) gleiche Werte auf. Selbst das Maximum mit 0,39 ng/dl lag nah bei den weiteren Werten derselben Gruppe. Es gab kaum einen Unterschied zwischen dem $V_{\text{pos.}}$ - und dem $V_{\text{neg.}}$ -Median. In der deutlich größeren $V_{\text{neg.}}$ -Gruppe (mit 150 Proben) zeigte sich ein Mittelwert von 0,18 ng/dl bei einem Median von 0,09 ng/dl. Die positive Schiefe von 8,03 bedeutete, dass

die meisten Werte um einen kleineren Wert links des Mittelwerts lagen. Mit 4,22 ng/dl fiel das Maximum relativ groß aus. Auch hierfür wurden die Histogramme aufgestellt und mit einer Normalverteilung visuell verglichen (s. Abb. 6).

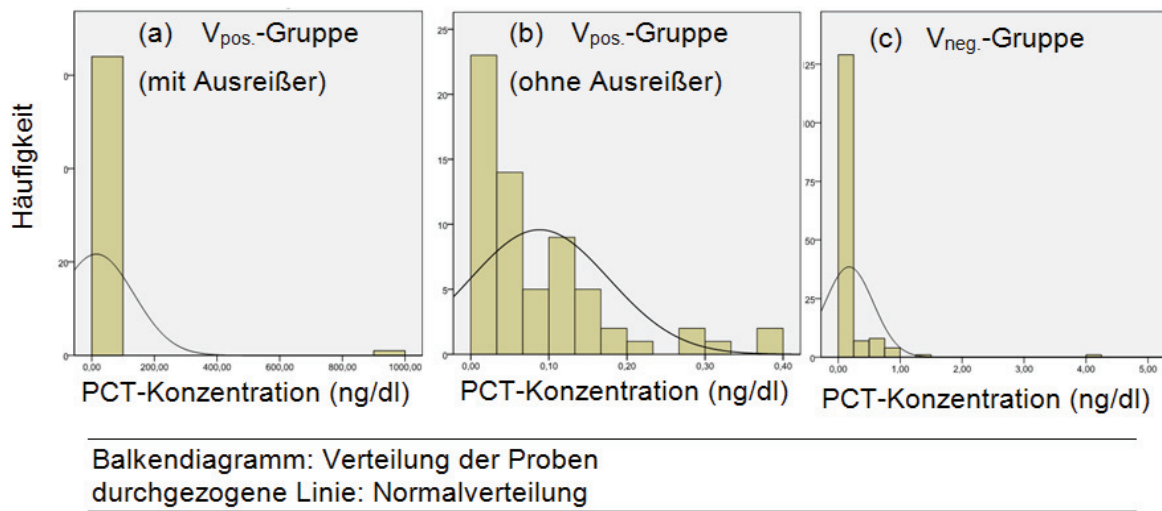


Abbildung 6: Histogramme der Procalcitonin-Werte für die Vasospasmus-Untersuchung

Quelle: Eigene Berechnung

8.2 Schließende Statistik

8.2.1 Ergebnisse der Interleukin-6-Konzentrationen für die Ventrikulitis-Untersuchung

Als erstes wurden sämtliche Gruppen auf Normalverteilung untersucht, um die Eignung der jeweiligen statistischen Tests zu bestimmen. Hierfür wurde der KS-Test auf Normalverteilung durchgeführt. Dieser lehnte bei sämtlichen Gruppen die Nullhypothese auf Normalverteilung ab (vgl. Tab. 8). Dazu vergleiche die einzelnen Histogramme, aus denen im Vergleich zur Normalverteilung (durchgezogene Linie) ersichtlich wird, dass sämtliche Werte nicht normalverteilt sein können. Somit kann der herkömmliche t-Test nicht angewandt werden, um die Mittelwerte der jeweiligen Gruppen miteinander zu vergleichen. Statt dessen wurde auf die nichtparametrischen Tests zurückgegriffen. KS- und der U-Test

überprüfen die Nullhypothese, ob die Stichproben eine gleiche Verteilung aufweisen. Die Verwerfung dieser Nullhypothese impliziert damit gleichzeitig unterschiedliche Mittelwerte. Der Vollständigkeit halber wurde der Mediantest ebenfalls ausgeführt.

Als erstes erfolgte die Analyse zwischen der GV-Gruppe und der Kontrollgruppe. Die Testergebnisse nach Mann-Whitney-U-, Kolmogorov-Smirnov- und Mediantest ergaben unterschiedliche Verteilungen der IL-6_{CSF}-Werte zwischen K und der GV-Gruppe. Im U-Test zeigten sich klinisch sehr hochsignifikante Werte ($p < 0,0001$). Der KS-Test auf gleiche Verteilung der Stichproben wies klinisch hochsignifikante Werte ($p < 0,005$) nach. Auch im Mediantest zur Analyse auf Mediangleichheit wurde die Nullhypothese mit $p < 0,001$ verworfen (s. Tab. 9). In Verbindung mit den aus der deskriptiven Statistik bereits erwähnten höheren Werten der GV-Gruppe kann auf signifikant erhöhte IL-6-Konzentrationen geschlossen werden.

In einer weiteren Analyse wurden die IL-6_{CSF}-Werte der Gruppe SV mit denen von K verglichen. Es zeigte sich hierbei keine statistische Signifikanz. Die Nullhypothesen von gleicher Verteilung und gleichen Medianen zwischen der SV-Gruppe und der Kontrollgruppe konnten in allen Tests nicht verworfen werden.

Während die Ergebnisse die Hypothese 1a auf erhöhte IL-6-Konzentrationen bei gesicherter Ventrikulitis robust verwerfen wurde, konnte Hypothese 1b auf erhöhte IL-6-Konzentrationen bei suspekter Ventrikulitis nicht bestätigt werden.

Nullhypothese	Test	Signifikanz	Ergebnis
Test der Normalverteilung der PCT -Werte in den Gruppen der Ventrikulitis-Untersuchung			
Verteilung(K) $\sim N(\mu, \sigma^2)$	KS-Test	0,000	abgelehnt
Verteilung(K _{ohne}) $\sim N(\mu, \sigma^2)$	KS-Test	0,002	abgelehnt
Verteilung(SV) $\sim N(\mu, \sigma^2)$	KS-Test	0,000	abgelehnt
Verteilung(GV) $\sim N(\mu, \sigma^2)$	KS-Test	0,009	abgelehnt
Test der Normalverteilung der IL-6 -Werte in den Gruppen der Ventrikulitis-Untersuchung			
Verteilung(K) $\sim N(\mu, \sigma^2)$	KS-Test	0,000	abgelehnt
Verteilung(SV) $\sim N(\mu, \sigma^2)$	KS-Test	0,000	abgelehnt
Verteilung(GV) $\sim N(\mu, \sigma^2)$	KS-Test	0,022	abgelehnt
Test der Normalverteilung der IL-6 -Werte in den Gruppen der Vasospasmus-Untersuchung			
Verteilung(V _{neg}) $\sim N(\mu, \sigma^2)$	KS-Test	0,000	abgelehnt
Verteilung(V _{pos}) $\sim N(\mu, \sigma^2)$	KS-Test	0,000	abgelehnt
Test der Normalverteilung der PCT -Werte in den Gruppen der Vasospasmus-Untersuchung			
Verteilung(V _{neg}) $\sim N(\mu, \sigma^2)$	KS-Test	0,000	abgelehnt
Verteilung(V _{pos}) $\sim N(\mu, \sigma^2)$	KS-Test	0,000	abgelehnt
Verteilung(V _{pos ohne}) $\sim N(\mu, \sigma^2)$	KS-Test	0,004	abgelehnt

Tabelle 8: Ergebnisse der Tests auf Normalverteilung³

Quelle: Eigene Berechnung

³ Die Notierung $N(\mu, \sigma^2)$ steht für eine Normalverteilung mit einem unbekanntem Mittelwert (μ) und einer Varianz (σ^2).

Nullhypothese	Test	Signifikanz	Ergebnis
Vergleich zwischen den IL-6 -Messwerten der Kontrollgruppe (K) und denen der Gruppe mit gesicherter Ventrikulitis (GV)			
Verteilung(K) ~ Verteilung(GV)	U-Test	0,000	abgelehnt
Verteilung(K) ~ Verteilung(GV)	KS-Test	0,005	abgelehnt
Median(K) ~ Median(GV)	Median-Test	0,001	abgelehnt
Vergleich zwischen den IL-6 -Messwerten der Kontrollgruppe (K) und denen der Gruppe mit suspekter Ventrikulitis (SV)			
Verteilung(K) ~ Verteilung(GV)	U-Test	0,250	beibehalten
Verteilung(K) ~ Verteilung(GV)	KS-Test	0,280	beibehalten
Median(K) ~ Median(GV)	Median-Test	0,256	beibehalten

Tabelle 9: Schließende Statistik der Interleukin-6-Tests der Ventrikulitis-Untersuchung⁴

Quelle: Eigene Berechnung

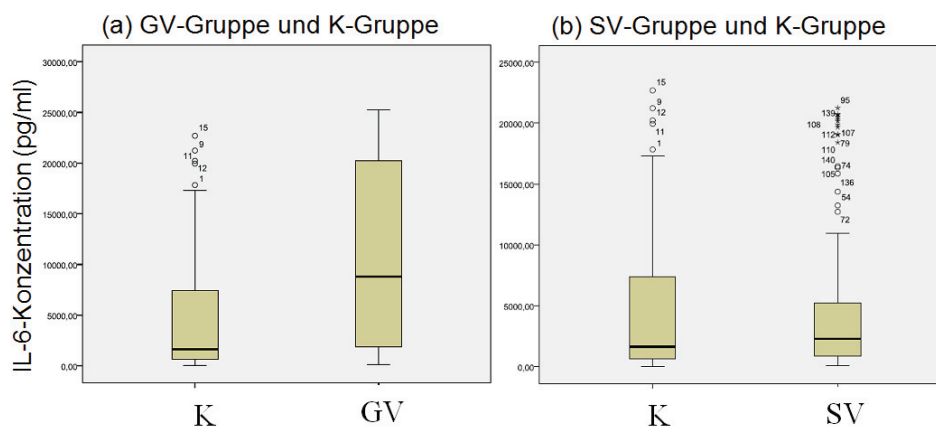


Abbildung 7: Boxplots der Interleukin-6-Werte der Ventrikulitis-Untersuchung

Quelle: Eigene Berechnung

⁴ Sämtliche Tests galten für unabhängige Stichproben. Es wurden asymptotische Signifikanzen gezeigt. Das Signifikanzniveau lag bei 0,05. Tilde (~) steht für identische Verteilungen.

8.2.2 Ergebnisse der Procalcitonin-Konzentrationen für die Ventrikulitis-Untersuchung

Wie aus dem KS-Test auf Normalverteilung ersichtlich wurde, waren sowohl die PCT_{CSF} -Werte von den Gruppen K, SV als auch GV nichtnormalverteilt, so dass die gleichen nichtparametrischen Tests angewendet wurden wie bei der $IL-6_{CSF}$ -Analyse.

Die PCT_{CSF} -Analyse erfolgte unter Ein- und Ausschluss des großen Ausreißers (Maximum 964 ng/dl) in der Kontrollgruppe. Zunächst wurden die PCT_{CSF} -Werte der GV-Gruppe mit denen der Kontrollgruppe einschließlich des Ausreißers verglichen. Für den visuellen Vergleich sind die Boxplots für der PCT_{CSF} -Werte jeweils ohne Ausreißer dargestellt. Auf eine nicht aussagekräftige Boxplot-Darstellung der PCT_{CSF} -Werte inklusive Ausreißer wurde aufgrund zu grober Skalierung der y-Achse (Werte von 0 bis 1000 ng/dl) verzichtet.

Im U-Test zeigte sich eine statistische Signifikanz mit $p = 0,002$. Der KS-Test auf Gleichverteilung wies ebenfalls statistische Signifikanz nach. Die Nullhypothese wurde mit $p = 0,010$ abgelehnt, während der Mediantest die Nullhypothese beibehielt. Dies bedeutet, dass der Mediantest keinen signifikanten Unterschied in den Medianwerten der Gruppen nachweisen konnte. Dahingegen deuteten die Ergebnisse nach dem KS- und U-Test auf unterschiedliche Verteilung hin. In der Folge mussten auch unterschiedliche Mittelwerte vorliegen. Desweiteren ist zu berücksichtigen, dass die Aussagekraft des Mediantests eingeschränkt ist (45).⁵

Anschließend erfolgte die Analyse zwischen den PCT_{CSF} -Werten der GV-Gruppe und der Kontrollgruppe ohne den Ausreißer, siehe hierfür Boxplots in der Abbildung 8(a). Sowohl der U-Test ($p = 0,001$) als auch der KS-Test ($p = 0,006$) konnten die Nullhypothese ablehnen. Die Nullhypothese auf Mediangleichheit konnte mit einem $p = 0,054$ jedoch nicht verworfen werden. Im Vergleich zur Analyse mit Ausreißer zeigte sich in den jeweiligen Tests ohne Ausreißer eine höhere statistische

⁵ Auf die Einschränkungen des Mediantests wird im Abschnitt 10.1.2 eingegangen.

Signifikanz. Dennoch musste auch in den Mediantests ohne Ausreißer die Nullhypothese beibehalten werden. Da sowohl U- als auch KS-Test die Nullhypothese verwerfen und die Aussagekraft des Mediantests eingeschränkt ist, kann von einer robusten Ablehnung dieser gesprochen werden. Dies steht im Einklang mit der zu Anfang aufgestellten Hypothese 2a über erhöhte PCT-Konzentrationen bei gesicherter Ventrikulitis.

Abschließend erfolgte für die PCT_{CSF} -Werte der Vergleich zwischen SV-Gruppe und K. Der nichtparametrische U-Test konnte mit $p = 0,001$ die Nullhypothese ablehnen. Der KS-Test auf gleiche Verteilung der Proben lehnte die Nullhypothese mit $p = 0,007$ ab. Im Mediantest wurde die Hypothese auf Mediangleichheit mit $p = 0,033$ ebenfalls verworfen.

Die nichtparametrischen Tests treffen keine Aussage darüber, ob die Werte in den Gruppen „höher“ oder „niedriger“ ausfallen. Diese überprüfen lediglich, ob die Verteilung gleich ist. Dennoch konnte diese Untersuchung signifikant erhöhte Werte bei SV und GV nachweisen. Während die Tests auf unterschiedliche Verteilung hinweisen, wies die in Abschnitt 9.1.2 erwähnte deskriptive Statistik eindeutig höhere Mediane und Mittelwerte für die GV- und SV-Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Daraus resultiert eine Bestätigung der Hypothese 2b über erhöhte PCT-Konzentrationen bei suspekter Ventrikulitis.

Nullhypothese	Test	Signifikanz	Ergebnis
Vergleich zwischen den PCT -Messwerten der Kontrollgruppe (K) (mit Ausreißer) und denen der Gruppe mit gesicherter Ventrikulitis (GV)			
Verteilung(K) ~ Verteilung(GV)	U-Test	0,002	abgelehnt
Verteilung(K) ~ Verteilung(GV)	KS-Test	0,010	abgelehnt
Median(K) ~ Median(GV)	Median-Test	0,103	beibehalten
Vergleich zwischen den PCT -Messwerten der Kontrollgruppe (K) (ohne Ausreißer) und denen der Gruppe mit gesicherter Ventrikulitis (GV)			
Verteilung(K) ~ Verteilung(GV)	U-Test	0,001	abgelehnt
Verteilung(K) ~ Verteilung(GV)	KS-Test	0,006	abgelehnt
Median(K) ~ Median(GV)	Median-Test	0,054	beibehalten
Vergleich zwischen den PCT -Messwerten der Kontrollgruppe (K) (mit Ausreißer) und denen der Gruppe mit suspekter Ventrikulitis (SV)			
Verteilung(K) ~ Verteilung(SV)	U-Test	0,001	abgelehnt
Verteilung(K) ~ Verteilung(SV)	KS-Test	0,007	abgelehnt
Median(K) ~ Median(SV)	Median-Test	0,033	abgelehnt
Vergleich zwischen den PCT -Messwerten der Kontrollgruppe (K) (ohne Ausreißer) und denen der Gruppe mit suspekter Ventrikulitis (SV)			
Verteilung(K) ~ Verteilung(SV)	U-Test	0,001	abgelehnt
Verteilung(K) ~ Verteilung(SV)	KS-Test	0,004	abgelehnt
Median(K) ~ Median(SV)	Median-Test	0,018	abgelehnt

Tabelle 10: Schließende Statistik der Procalcitonin-Tests der Ventrikulitis-Untersuchung⁶

Quelle: Eigene Berechnung

⁶ Sämtliche Tests galten für unabhängige Stichproben. Es wurden asymptotische Signifikanzen gezeigt. Das Signifikanzniveau lag bei 0,05. Tilde (~) steht für identische Verteilungen.

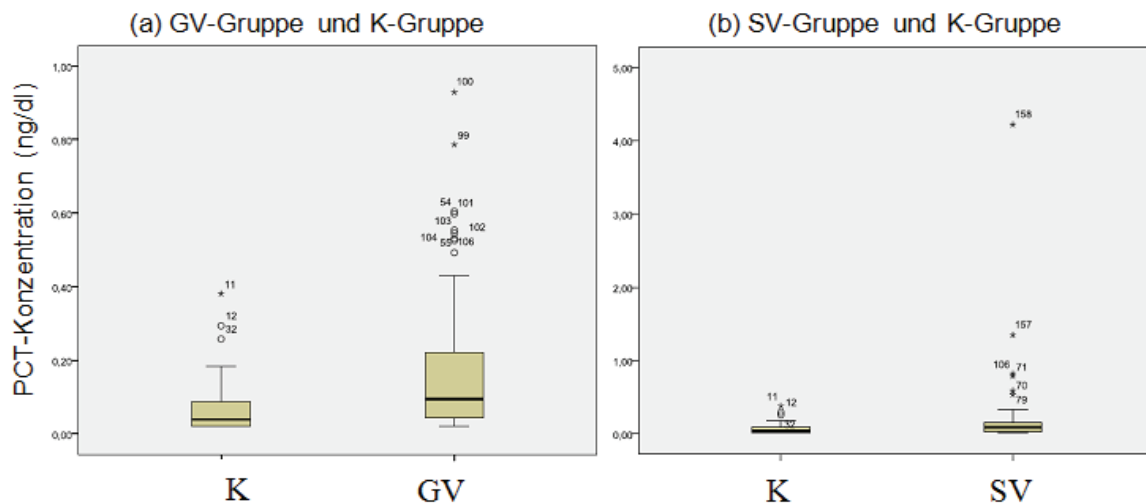


Abbildung 8: Boxplots der Procalcitonin-Werte in der Ventrikulitis-Untersuchung
Quelle: Eigene Berechnung

8.2.3 Ergebnisse der Interleukin-6- und Procalcitonin-Konzentrationen bei Vasospasmus

In den Tests auf Normalverteilung zeigten sich weder normalverteilte IL-6_{CSF}- noch PCT_{CSF}-Werte. Auch in diesem Fall wurden die nichtparametrischen Tests (U-, KS- und Mediantest) angewendet. Für eine Aufstellung der Verteilung der jeweiligen Stichproben siehe die Boxplots in Abbildung 9 und 10. Es wird augenscheinlich ersichtlich, dass für die IL-6_{CSF}-Werte in der V_{pos.}-Gruppe höhere Werte erreicht wurden. Diese konnten jedoch nicht statistisch bestätigt werden. Somit konnte die Nullhypothese auf gleiche Verteilung und Mediangleichheit zwischen der V_{pos.}-Gruppe und der V_{neg.}-Gruppe nicht verworfen werden.

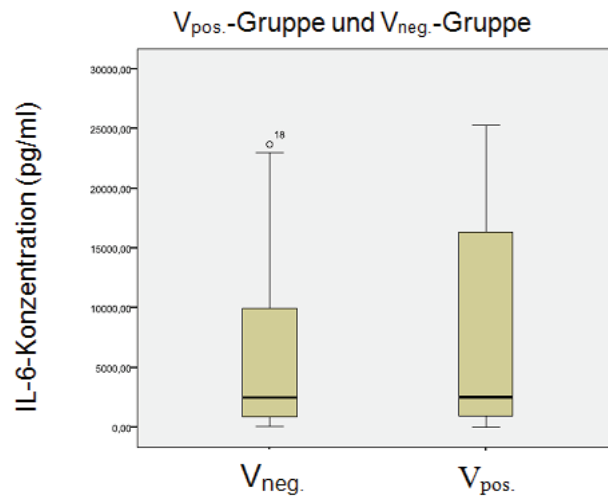


Abbildung 9: Boxplots der Interleukin-6-Werte der Vasospasmus-Untersuchung
Quelle: Eigene Berechnung

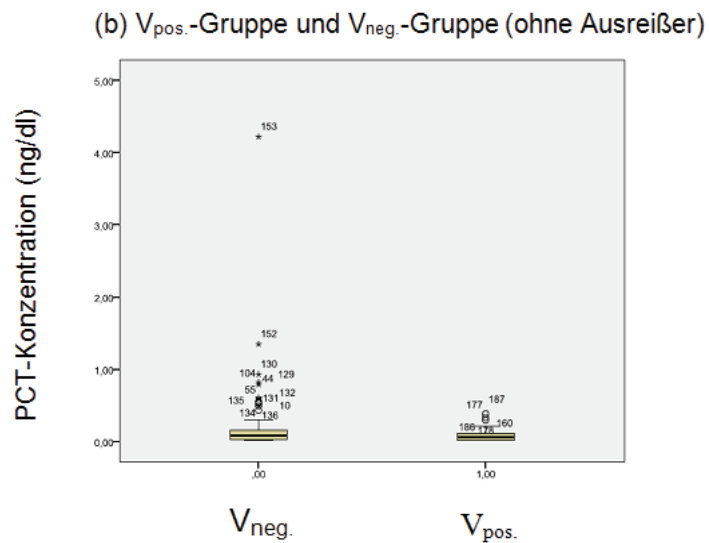


Abbildung 10: Boxplots der Procalcitonin-Werte der Vasospasmus-Untersuchung
Quelle: Eigene Berechnung

Nullhypothese	Test	Signifikanz	Ergebnis
Vergleich zwischen den IL-6 -Messwerten der Kontrollgruppe (V_{neg.}) und denen der V_{pos.} -Gruppe			
Verteilung(V_{neg.}) ~ Verteilung(V_{pos.})	U-Test	0,111	beibehalten
Verteilung(V_{neg.}) ~ Verteilung(V_{pos.})	KS-Test	0,193	beibehalten
Median(V_{neg.}) ~ Median(V_{pos.})	Median-Test	0,059	beibehalten
Vergleich zwischen den PCT -Messwerten der Kontrollgruppe (V_{neg.}) und denen der V_{pos.} -Gruppe mit Ausreißer			
Verteilung(V_{neg.}) ~ Verteilung(V_{pos.})	U-Test	0,073	beibehalten
Verteilung(V_{neg.}) ~ Verteilung(V_{pos.})	KS-Test	0,139	beibehalten
Median(V_{neg.}) ~ Median(V_{pos.})	Median-Test	0,073	beibehalten
Vergleich zwischen den PCT -Messwerten der Kontrollgruppe (V_{neg.}) und denen der V_{pos.} -Gruppe ohne Ausreißer			
Verteilung(V_{neg.}) ~ Verteilung(V_{pos.})	U-Test	0,085	beibehalten
Verteilung(V_{neg.}) ~ Verteilung(V_{pos.})	KS-Test	0,151	beibehalten
Median(V_{neg.}) ~ Median(V_{pos.})	Median-Test	0,081	beibehalten

Tabelle 11: Schließende Statistik der Interleukin-6- und Procalcitonin-Tests der Vasospasmus-Untersuchung⁷

Quelle: Eigene Berechnung

Das PCT_{CSF} -Maximum von 964 ng/dl wurde der $V_{pos.}$ -Gruppe zugeordnet. Deswegen wurden zu dieser Gruppe zwei Analysen (mit und ohne Ausreißer) im Vergleich zur K-Gruppe ($V_{neg.}$) durchgeführt. Sämtliche nichtparametrischen Tests konnten die Nullhypothese auf Gleichverteilung der PCT_{CSF} -Werte und der Mediangleichheit nicht verwerfen. Im Vergleich der Signifikanzen (mit und ohne Ausreißer) bei den PCT_{CSF} -Werten zeigte sich kein Unterschied in den

⁷ Sämtliche Tests galten für unabhängige Stichproben. Es wurden asymptotische Signifikanzen gezeigt. Das Signifikanzniveau lag bei 0,05. Tilde (~) steht für identische Verteilungen.

Testergebnissen. Die Gruppe V_{pos} ohne Ausreißer deutete auf kleinere p-Werte in den nichtparametrischen Tests hin. Diese erreichten jedoch keine statistische Signifikanz, so dass die Nullhypothesen nicht verworfen werden konnten.

8.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Analyse kam zu folgenden Ergebnissen:

Hypothese 1a über erhöhte IL-6-Konzentrationen im Liquor bei Patienten mit gesicherter Ventrikulitis konnte durch die Verwerfung der Nullhypothese bestätigt werden.

Hypothese 1b über erhöhte IL-6-Konzentrationen im Liquor bei Patienten mit suspekter Ventrikulitis konnte durch die Verwerfung der Nullhypothese nicht bestätigt werden.

Hypothese 2a über erhöhte PCT-Konzentrationen im Liquor bei Patienten mit gesicherter Ventrikulitis konnte durch die Verwerfung der Nullhypothese bestätigt werden.

Hypothese 2b über erhöhte PCT-Konzentrationen im Liquor bei Patienten mit suspekter Ventrikulitis konnte durch die Verwerfung der Nullhypothese bestätigt werden.

Hypothese 3a über erhöhte IL-6-Konzentrationen im Liquor bei Patienten mit Vasospasmus konnte durch die Verwerfung der Nullhypothese nicht bestätigt werden.

Hypothese 3b über erhöhte PCT-Konzentrationen im Liquor bei Patienten mit Vasospasmus konnte durch die Verwerfung der Nullhypothese nicht bestätigt werden.

8.4 Weitere statistische Tests auf Robustheit der Ventrikulitis-Ergebnisse

Um eine statistische Verzerrung der Ventrikulitis-Ergebnisse durch unterschiedliche Probenanzahl pro Patient auszuschließen, wurde in einer anschließenden Untersuchung jeweils nur ein Wert pro Patient

berücksichtigt. Ziel dieser Berechnungen war es, die signifikanten Ergebnisse auf ihre Robustheit und damit verbundene klinische Relevanz zu überprüfen. Dazu wurden die Maxima der Entzündungsparameter PCT_{CSF} und $IL-6_{CSF}$ der einzelnen Patienten bestimmt. Die Gruppeneinteilung der Patienten wurde, wie in der Ventrikulitis-Untersuchung vorgenommen, beibehalten. Die Berechnungen auf Normalverteilung und Vergleich der Verteilungen zwischen den Gruppen untereinander war analog zu den vorherigen statistischen Analysen.

Ein statistischer Vergleich der Maxima zwischen den Gruppen erfolgte jedoch nur für die Tests, bei denen zuvor die Nullhypothese abgelehnt wurde. Da die angenommenen Hypothesen für die Vasospasmus-Analyse nicht bestätigt werden konnten, folgte für diese Untersuchung keine weitere statistische Berechnung. Gleiches galt für die $IL-6_{CSF}$ -Untersuchung zwischen K und der SV-Gruppe, die in der Berechnung keine statistische Signifikanz aufwies.

Alle durchgeführten Tests der Maximalwerte waren nach dem KS-Test nicht normalverteilt, so dass wiederum die nichtparametrische Tests (U-, KS- und Mediantest) verwendet wurden.

8.4.1 Vergleich der Interleukin-6-Maxima

Da sich bei den $IL-6_{CSF}$ -Konzentrationen nur die Verteilung zwischen der GV-Gruppe und der Kontrollgruppe im signifikanten Bereich unterschied, wurde eine Berechnung für die $IL-6_{CSF}$ -Maxima zwischen GV und K durchgeführt. Sowohl der U- als auch der KS-Test verwarfen die jeweiligen Nullhypothesen auf Gleichverteilung der Maxima. Der U-Test zeigte mit einem p von 0,009 einen hoch signifikanten Unterschied zwischen den Maxima auf. Auch der KS-Test konnte mit $p = 0,016$ unterschiedlich verteilte Maxima aufweisen. Der anschließende Mediantest deutete mit einem p von 0,007 ebenfalls auf einen hoch signifikanten Unterschied. Für die statistischen Ergebnisse für den Vergleich der IL-6-Maxima siehe auch Tabelle 12.

8.4.2 Vergleich der Procalcitonin-Maxima

Wie in der schließenden Statistik wurden die PCT_{CSF} -Berechnungen mit und ohne den großen Ausreißer von 964 ng/dl aus der Kontrollgruppe durchgeführt. Alle zuvor durchgeführten PCT_{CSF} -Analysen (bis auf zwei Medianteste) waren sowohl mit als auch ohne den Ausreißer signifikant (vgl. Tab. 10), so dass vier weitere Maxima-Tests folgten. Im Vergleich der Maximalwerte zwischen der Kontrollgruppe und der GV-Gruppe konnten alle Tests, die den Ausreißer einschlossen, die Nullhypothese nicht verwerfen. Beim KS-Test stellte sich ein p mit 0,236 ein, während der U-Test dem klinisch signifikanten Bereich mit $p = 0,065$ nahe kam. Der Mediantest verfehlte ebenfalls den signifikanten Bereich mit $p = 0,119$.

In der Untersuchung ohne den Ausreißer zeigten der U- und der KS-Test unterschiedliche Ergebnisse. Der U-Test wies die Nullhypothese mit $p = 0,013$ zurück, während der KS-Test diese beibehielt ($p = 0,099$). Der Median wurde von den Ausreißer nicht beeinflusst, so dass das gleiche Ergebnis ($p = 0,119$) mit und ohne Ausreicher erzielt wurde. Dennoch ist zu bedenken, dass die Aussagekraft des Mediantests eingeschränkt ist (vgl. Diskussion, Abschnitt 10.1.2 und 45).

Abschließend wurden die PCT_{CSF} -Werte der Gruppen SV und K miteinander verglichen. Mit dem Ausreißer konnten alle Hypothesen der drei Tests nicht verworfen werden. Es ergaben sich folgende Ergebnisse: U-Test: $p = 0,108$, KS-Test: $p = 0,147$ und Mediantest: $p = 0,226$. Anders hingegen sah die Verteilung ohne den Ausreißer aus. Sowohl der U-Test ($p = 0,017$) als auch der KS-Test ($p = 0,147$) konnten die Nullhypothese auf gleiche Verteilungen verwerfen. Der Mediantest ergab diesmal aber mit $p = 0,041$ einen anderen Wert. Die Ergebnisse der Maxima-Tests sind in Tabelle 12 zusammenfassend dargestellt.

<u>Nullhypothese</u>	<u>Test</u>	<u>Signifikanz</u>	<u>Ergebnis</u>
Vergleich zwischen den IL-6 -Maxima der Kontrollgruppe (K) und denen der Gruppe mit gesicherter Ventrikulitis (GV)			
Verteilung(K_{Max}) ~ Verteilung(GV_{Max})	U-Test	0,009	abgelehnt
Verteilung(K_{Max}) ~ Verteilung(GV_{Max})	KS-Test	0,016	abgelehnt
Median(K_{Max}) ~ Median(GV_{Max})	Median-Test	0,007	abgelehnt
Vergleich zwischen den PCT -Maxima der Kontrollgruppe (K) (mit Ausreißer) und denen der Gruppe mit gesicherter Ventrikulitis (GV)			
Verteilung(K_{Max}) ~ Verteilung(GV_{Max})	U-Test	0,065	beibehalten
Verteilung(K_{Max}) ~ Verteilung(GV_{Max})	KS-Test	0,236	beibehalten
Median(K_{Max}) ~ Median(GV_{Max})	Median-Test	0,119	beibehalten
Vergleich zwischen den PCT -Maxima der Kontrollgruppe (K) (ohne Ausreißer) und denen der Gruppe mit gesicherter Ventrikulitis (GV)			
Verteilung(K_{Max}) ~ Verteilung(GV_{Max})	U-Test	0,013	abgelehnt
Verteilung(K_{Max}) ~ Verteilung(GV_{Max})	KS-Test	0,099	beibehalten
Median(K_{Max}) ~ Median(GV_{Max})	Median-Test	0,119	beibehalten
Vergleich zwischen den PCT -Maxima der Kontrollgruppe (K) (mit Ausreißer) und denen der Gruppe mit suspekter Ventrikulitis (SV)			
Verteilung(K_{Max}) ~ Verteilung(SV_{Max})	U-Test	0,108	beibehalten
Verteilung(K_{Max}) ~ Verteilung(SV_{Max})	KS-Test	0,147	beibehalten
Verteilung(K_{Max}) ~ Verteilung(SV_{Max})	Median-Test	0,226	beibehalten
Vergleich zwischen den PCT -Maxima der Kontrollgruppe (K) (ohne Ausreißer) und denen der Gruppe mit suspekter Ventrikulitis (SV)			
Verteilung(K_{Max}) ~ Verteilung(SV_{Max})	U-Test	0,017	abgelehnt
Verteilung(K_{Max}) ~ Verteilung(SV_{Max})	KS-Test	0,042	abgelehnt
Verteilung(K_{Max}) ~ Verteilung(SV_{Max})	Median-Test	0,041	abgelehnt

Tabelle 12: Ergebnisse der Maxima-Tests

Quelle: Eigene Berechnung

8.4.3 Zusammenfassung der Maxima-Tests

Wenn selbst Unterschiede zwischen den Maxima der einzelnen Gruppen deutlich werden, unterstreicht das die Robustheit der zuvor erhaltenen Ergebnisse. Bei den IL-6_{CSF}-Werten zwischen GV und K liegt eine unterschiedliche Verteilung der Maxima vor. Hat ein Patient hohe IL-6_{CSF}-Konzentrationen, gehört er sehr wahrscheinlich nicht der Kontrollgruppe an. Auf den IL-6-Maxima-Test zwischen den Gruppen SV und K wurde wegen des zuvor nicht statistisch signifikanten Ergebnisses der gleichen Gruppen in der Ventrikulitis-Untersuchung verzichtet. Über die Patienten der SV-Gruppe, bei denen man klinisch nicht sicher zwischen einer Ventrikulitis und nicht erkrankt unterscheiden kann, kann somit keine Aussage getroffen werden. Hier liegt ein diagnostischer Graubereich vor.

Bei den Testergebnissen der PCT-Untersuchung muss man zwischen den Tests mit und ohne Einschluss des Ausreißers unterscheiden. Da der PCT-Ausreißer der Kontrollgruppe angehörte, verhinderte er eine unterschiedliche Maxima-Verteilung sowohl zwischen SV und K als auch GV und K. Alle nichtparametrischen Tests inklusive Ausreißer konnten die Nullhypothese nicht verwerfen. Im Maxima-Test zwischen SV und K ohne Ausreißer wiesen alle drei nichtparametrischen Tests unterschiedliche Verteilungen und Mediane nach. Im Vergleich der Gruppen GV und K ohne Ausreißer bestätigte der U-Test unterschiedliche Verteilungen der Maxima, während dies im KS-Test und Mediantest abgelehnt wurde.

8.5 Verlauf der Entzündungsparameter bei gesicherter Ventrikulitis

Um ein typisches Muster für den Verlauf der lokalen Entzündungsparameter aufzuzeigen, wurden zwei Beispielpatienten aus der Gruppe mit gesicherter Ventrikulitis näher untersucht. Es sollte zudem überprüft werden, ob anhand einer kontinuierlichen Messung der

Entzündungsmediatoren die Ventrikulitis-Diagnostik vorverlegt und die Therapie frühzeitiger eingeleitet werden kann.

Bei zwei Patienten der GV-Gruppe wurde jeweils mikrobiologisch ein Erregernachweis (einmal *S. hominis* und *S. capitis*) bestimmt. Die erhaltene Probenanzahl war nicht ausreichend, um einen kontinuierlichen Verlauf bei nachgewiesener Infektion näher zu analysieren. Hingegen konnten bei den Patienten 6 und 7 täglich über mehrere Tage (min. zwei Wochen lang) Proben gewonnen werden. Erst durch eine kontinuierliche Dokumentation mit täglich gewonnenen IL-6_{CSF}- und PCT_{CSF}-Werten kann der Verlauf der Entzündungsparameter im Hinblick auf eine sich entwickelnde Ventrikulitis beurteilt werden. Der Verlauf der IL-6_{CSF}- (Abb. 11 + 13) und PCT_{CSF}- (Abb. 12 + 14) Konzentrationen der Patienten 6 und 7 wird nachfolgend beschrieben.

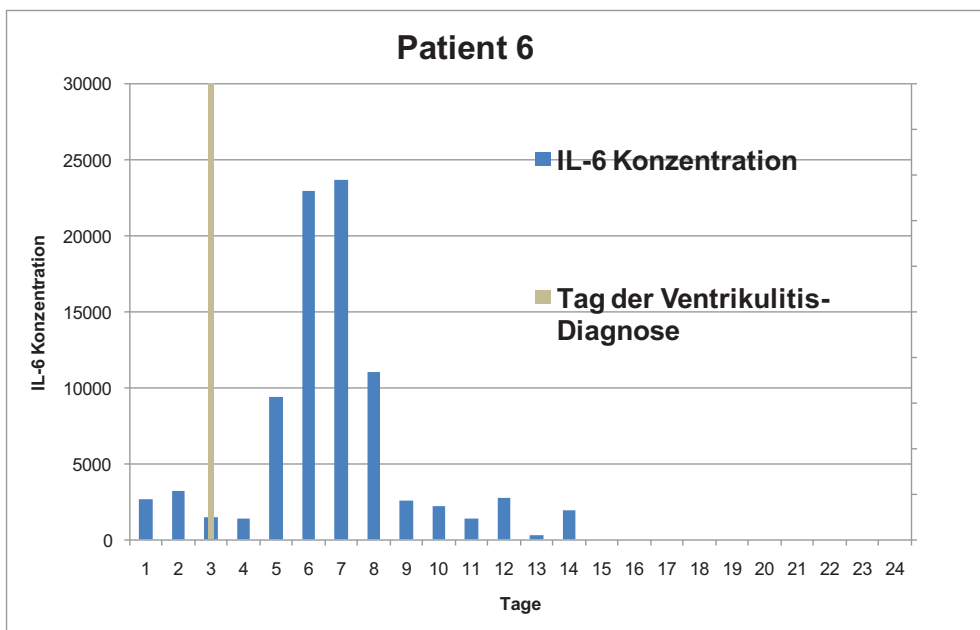


Abbildung 11: Verlauf der Interleukin-6-Werte bei Patient 6 mit gesicherter Ventrikulitis

Quelle: Eigene Berechnung

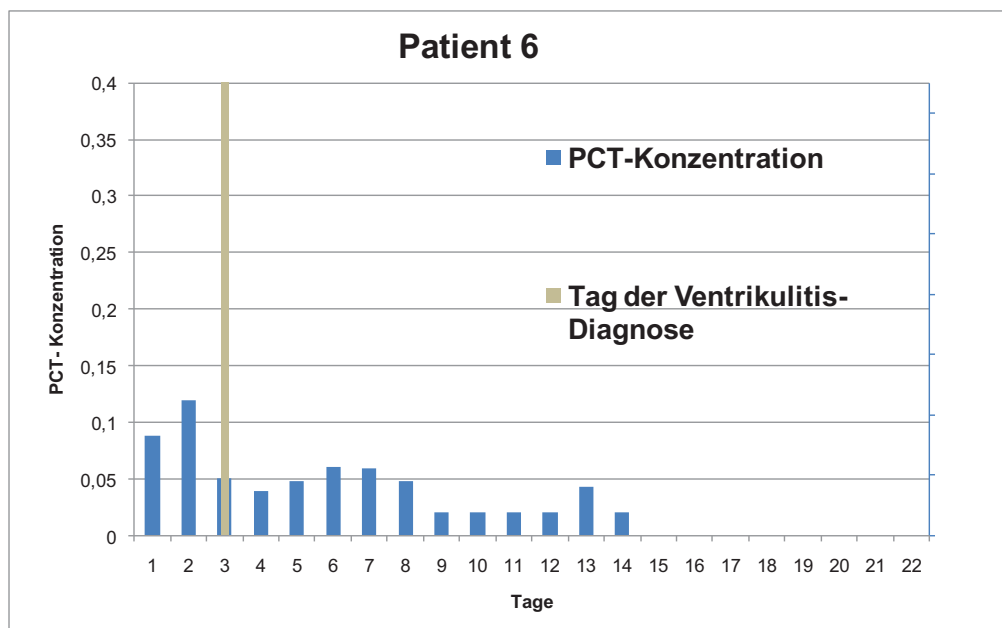


Abbildung 12: Verlauf der Procalcitonin-Werte bei Patient 6 mit gesicherter Ventrikulitis

Quelle: Eigene Berechnung

Patient 6: Eine 59-jährige Patientin wurde aufgrund einer nichttraumatischen SAB mit zusätzlicher ICB aufgenommen und operativ mit einer EVD versorgt. Bei ihr entwickelten sich im weiteren Verlauf keine erhöhten CBFV, die auf einen Vasospasmus hindeuteten. Am dritten post-OP-Tag wurde eine Therapie mit intrathekaler Antibiotikatherapie begonnen. Somit erfüllte sie ab diesem Tag die aufgestellten Ventrikulitiskriterien und wurde der GV-Gruppe zugeordnet.

Insgesamt konnten bei dieser Patientin vom ersten bis zum 14. postoperativen Tag 14 IL-6_{CSF}- und PCT_{CSF}-Werte gesammelt werden. Am ersten post-OP-Tag zeigte sich eine IL-6_{CSF}-Konzentration von 2383 pg/ml. Am zweiten Tag stieg diese leicht auf 3157 pg/ml an. Ab Tag 5 entwickelte sich ein rasanter Anstieg der IL-6_{CSF}-Werte (9365 pg/ml), der an Tag 7 sein Maximum mit 23951 pg/ml erreichte. Ebenso rasant fiel dieser in den folgenden Tagen ab und im weiteren Verlauf wurden Werte von 3000 pg/ml nicht mehr überschritten.

Bei dieser Patientin wiesen die PCT_{CSF} -Werte einen früheren Konzentrationsanstieg im Vergleich zu den $IL-6_{CSF}$ -Werten auf. Schon am zweiten post-OP-Tag stellte sich ein Maximum mit 0,12 ng/dl ein. Dies geschah, noch bevor die Diagnose einer Ventrikulitis (graue Linie) ärztlicherseits gestellt und die Patientin mit intrathekalen Antibiotikagaben behandelt wurde. Nach dem Maximum kam es zu einem entschiedenen Konzentrationsabfall bis 0,04 ng/dl am Tag 4. Zwischenzeitlich stiegen die Werte noch mal auf 0,06 ng/dl an Tag 6 und 7 an. Für die Tage 9 bis 12 und 14 wurde die untere Nachweisgrenze von 0,02 ng/dl nicht überschritten. Am Tag 13 war eine leicht erhöhte Konzentration von 0,04 ng/dl nachweisbar, die aber eher als Schwankung zu interpretieren ist. Drei Tage später konnte die EVD bei der Patientin entfernt werden.

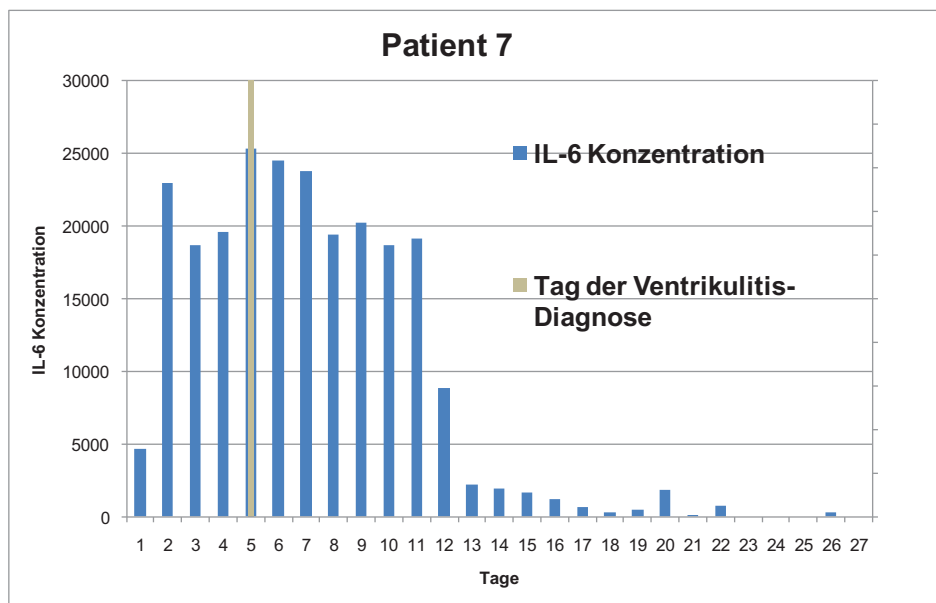


Abbildung 13: Verlauf der Interleukin-6-Werte bei Patient 7 mit gesicherter Ventrikulitis

Quelle: Eigene Berechnung

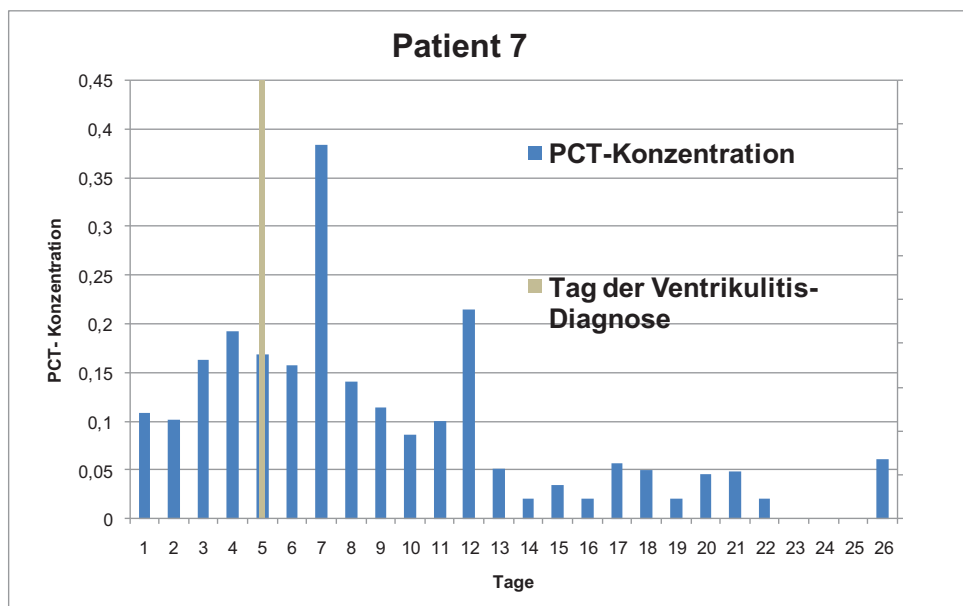


Abbildung 14: Verlauf der Procalcitonin-Werte bei Patient 7 mit gesicherter Ventrikulitis

Quelle: Eigene Berechnung

Patient 7: Eine 78-jährige Patientin wurde aufgrund einer nichttraumatischen SAB aufgenommen und mittels kleiner Bohrlochtrepation mit einer Ventrikeldrainage versorgt. Ab dem 4. postoperativen Tag wurde ein Vasospasmus diagnostiziert. Die aufgestellten Ventrikulitis-Kriterien (vgl. Tab. 3) erfüllten erstmals am 5. postoperativen Tag die Bedingungen der GV-Gruppe. Für den Zeitraum vom 1. bis zum 22. postoperativen Tag konnten täglich die lokalen Entzündungsparameter dokumentiert werden. Eine zusätzliche Probe wurde am 26. postoperativen Tag gewonnen, so dass insgesamt 23 IL-6_{CSF}- und PCT_{CSF}-Konzentrationen für diese Patientin zur Verfügung standen.

Am 1. Post-OP-Tag lag die Konzentration von IL-6_{CSF} bei 4639 pg/ml und stieg am 2. Tag steil auf 22976 pg/ml an. Bis zum IL-6_{CSF}-Maximum am 5. Post-OP-Tag mit 25283 pg/ml blieben die Konzentration konstant hoch bei Werten um die 18000 pg/ml. Es lässt sich nicht ausschließen, dass ebenfalls der an Tag 4 einsetzende Vasospasmus Auswirkungen

auf die hohen Konzentrationen hatte. Erst ab Tag 12 (8796 pg/ml) fielen die Konzentrationen kontinuierlich auf unter 2000 pg/ml ab.

Die PCT_{CSF} -Anfangskonzentration lag bei 0,11 ng/dl. Ab Tag 3 stieg sie an, um am 4. Tag ein Zwischenhoch von 0,20 ng/dl zu erreichen. Erst am Tag 5 wurden die Ventrikulitiskriterien erfüllt und die GV-Diagnose gestellt. Am 7. postoperativen Tag kam es zu einem steilen Anstieg und es wurde das Maximum mit 0,38 ng/dl erreicht. Am darauf folgenden Tag fiel die PCT_{CSF} -Konzentration wieder rasant ab. Ein weiterer hoher Wert wurde am Tag 12 mit 0,21 ng/dl ermittelt. Die darauffolgenden Werte lagen allesamt unter 0,1 ng/dl. An den Tagen 14, 16, 19 und 22 befanden sich die Werte sogar unterhalb der PCT -Nachweisgrenze von 0,02 ng/dl, so dass es keinen weiteren Anhalt auf eine Infektion gab. Wie aus Tabelle 13 ersichtlich wird, zeigten die $IL-6_{CSF}$ -Werte einen deutlichen Anstieg, noch bevor die Diagnose Ventrikulitis am 5. postoperativen Tag gestellt wurde. Einen Tag vor der Ventrikulitis-Diagnose konnten dies auch der PCT_{CSF} -Wert am Tag 4 mit 0,20 ng/dl aufzeigen.

Zusammenfassung des Verlaufs der Entzündungsparameter:

Auch wenn es sich bei den beschriebenen Patienten 6 und 7 um ausgewählte Fälle handelt, fällt der hohe Konzentrationsanstieg, besonders der $IL-6_{CSF}$ -Werte über 20000 pg/ml recht deutlich auf. Die lokalen $IL-6$ -Werte übertrafen mit 200-fach höherer Konzentration die im Blut gemessenen Werte der selben Patienten. Bei Patient 6 wurde einen Tag vor der GV-Diagnose eine erhöhte PCT_{CSF} -Konzentration nachgewiesen. Die Ventrikulitis-Diagnose wurde bereits am 3. Post-Op-Tag dokumentiert. Somit ist nicht zu unterscheiden, ob die vorzeitige PCT_{CSF} -Konzentrationserhöhung durch das Akutereignis (SAB), anschließende OP oder die Ventrikulitis bedingt war.

Schon 3 Tage vor der Ventrikulitis-Diagnose konnten bei Patient 7 erhöhte

$IL-6_{CSF}$ -Werte bestimmt werden. Auch die PCT_{CSF} -Konzentration war bei dieser Patientin einen Tag vor der Diagnose erhöht. Es stellt sich die

Frage, ob der ab Tag 4 diagnostizierte Vasospasmus auf die erhöhten Entzündungsparameter Einfluss nahm oder umgekehrt.

Bei beiden Patienten war ein oder sogar beide Entzündungsparameter IL-6_{CSF} und PCT_{CSF} vorzeitig erhöht, noch bevor die GV-Diagnose klinisch gestellt wurde.

9 Diskussion

Zu Anfang des Diskussionsteils sollen zunächst die allgemeinen Methoden, die für beide Untersuchungen zutreffen, erörtert werden. Anschließend werden die Methoden und Ergebnisse der jeweiligen Untersuchungen diskutiert und mit dem Stand der Wissenschaft verglichen.

9.1 Allgemeine Diskussion der Methoden

9.1.1 Probenkonservierung und Messung

IL-6 ist in seiner Stabilität dem PCT eindeutig unterlegen. Seine biologische Halbwertszeit liegt im Minutenbereich, während diese beim PCT 22 Stunden beträgt. (116, 176, 182). Um den Konzentrationsabfall durch Protein- und Rezeptorbindung (110) und proteolytischen Abbau (176, 182) zu verhindern, müssen die Proben schnellstmöglich verarbeitet und kryokonserviert werden. Die Kryokonservierung hat sich auch für eine länger dauernde Lagerung als geeignete Methode etabliert (176, 177). Diese Art der Konservierung ermöglichte es, eine Kollektivanalyse der pseudonymisierten Proben zusammen in einer Messung durchzuführen. Eine Verzerrung (Bias) durch mehrere Messansätze konnte ausgeschlossen werden. Die Pseudonymisierung der Proben trug außerdem dazu bei, dass die Konzentrationsbestimmungen geblindet durchgeführt wurden. Für Studienzwecke ist die Kryokonservierung ein geeignetes Verfahren. Diese lässt sich aufgrund seiner langen Dauer bis zur Probenausmessung nur schwer in den klinischen Alltag einbringen. Die neue Entwicklung von "point-of-care"-Tests für IL-6 verspricht zeitnahe Ergebnisse direkt am Patientenbett (25, 153, 154). Damit kann eine sofortige Diagnostik und Therapieeinleitung für den kritisch kranken Patienten ermöglicht werden.

9.1.2 Aussagekraft der statistischen Tests

Es handelte sich bei allen Werten um nicht normalverteilte Werte, so dass nichtparametrische Tests Anwendung fanden. Der Vorteil von nichtparametrischen Tests liegt darin, dass sie auf weniger Annahmen beruhen. Es muss für ihre Anwendung keine bestimmte Verteilung vorliegen. Damit ist ihr Anwendungsbereich viel weiter gesteckt als bei parametrischen Tests. Gerade kleine Stichproben neigen dazu, nicht normalverteilte Werte insbesondere bei gleichzeitigem Auftreten von Ausreißern anzunehmen. Weil die Verlässlichkeit auf weniger Annahmen bezüglich der Verteilungen aufbaut, sind nichtparametrische Methoden im Vergleich zu den parametrischen robuster. Zudem sind nichtparametrische Tests einfacher durchzuführen. Andererseits hat ihre größere Applizierbarkeit und erhöhte Robustheit auch Einschränkungen. So neigen nichtparametrische Tests dazu, weniger Teststärke vorzuweisen. Dies bedeutet, dass der Fehler 2. Art größer ist und die Nullhypothese eher verworfen wird, obwohl sie richtig ist (161). Um die Teststärke für verlässliche Schlüsse zu erhöhen, muss eine größere Stichprobe gewählt werden.

Für die statistische Analyse der Zytokinstudie wurde als nichtparametrischer Test der Vollständigkeit halber neben dem KS- und dem U-Test auch der Mediantest verwendet. Der Mediantest, auch bekannt als Brown-Mood-Median-Test, weist aber nur eine geringe Teststärke auf, so dass dieser als obsolet gilt (45). Deswegen sind alle Ergebnisse bezüglich des Mediantests in der schließenden Statistik und für die Berechnungen der Maximalwerte mit Vorsicht zu genießen. In der Ventrikulitis-Untersuchung konnte die Alternativhypothese für unterschiedliche PCT_{CSF} -Mediane bei der Gruppe SV verglichen mit K (mit und ohne Ausreißer) nicht bestätigt werden (vgl. Tab. 10). Die Ergebnisse vom U- und KS-Test, die die aufgestellte Alternativhypothese bestätigten, überwiegen aber dabei in ihrer Gewichtung dem Mediantest.

Die Ergebnisse aus der Ventrikulitis-Untersuchung zeigten statistisch signifikante Ergebnisse. Dabei muss berücksichtigt werden, dass eine

unterschiedliche Probenanzahl pro Patient in die Untersuchung einfluss. Um eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse bei ungleicher Probenanzahl pro Patient auszuschließen, wurden in einer weiteren Analyse nur die Maxima der Gruppen miteinander verglichen. Diese zusätzlich durchgeführte Untersuchung ist für die Robustheit statistischen Ergebnisse für die Ventrikulitis-Untersuchung von großer Bedeutung.

9.1.3 Auswirkungen des PCT-Ausreißers

Fast alle PCT_{CSF} -Werte waren kleiner als 1 ng/dl. Im Unterschied dazu zeigte sich ein Maximum von 964 ng/dl als einziger und sehr unwahrscheinlicher Wert und ließ an seiner Richtigkeit zweifeln. Um die Ergebnisse nicht zu verfälschen und um seine Auswirkungen auf die PCT_{CSF} -Ergebnisse aufzuzeigen, wurde er dennoch in die Berechnungen mit einbezogen. Bei der Ventrikulitis-Untersuchung fiel dieser Wert in die Kontrollgruppe und erforderte zwei weitere Berechnungen (GV und SV jeweils verglichen mit K). Bei der Vasospasmus-Untersuchung gehörte der gleiche Wert der $V_{pos.}$ -Gruppe an. Bei den Ventrikulitis-Analysen zeigten sich keine Unterschiede in den Testergebnissen. Lediglich deutete ein kleinerer p-Wert auf ein höheres statistisches Signifikanzniveau in den Berechnungen ohne Ausreißer hin. Die nichtparametrischen Tests nach Kolmogorov-Smirnov und Mann-Whitney-U wurden für die Berechnungen auf gleiche Verteilung der Werte angewendet. Dabei hatte jeder einzelne Wert der Stichprobe die gleiche Gewichtung. Der einzige große Ausreißer beeinflusste neben den anderen PCT_{CSF} -Werten die Ergebnisse kaum, was für die Robustheit der Ergebnisse spricht. Für die Vasospasmus-Untersuchung hatte der PCT-Ausreißer keine Auswirkungen, weil keine der aufgestellten Hypothesen bestätigt werden konnte.

Auf die Ergebnisse der Maxima-Berechnungen hingegen wirkte sich der PCT-Ausreißer bei noch kleinerer Stichprobe sehr wohl aus. Da in der Kontrollgruppe eher niedrige Maxima zu finden waren, resultierten unter

Einschluss des hohen Wertes von 964 ng/dl in die K-Gruppe nicht signifikante Unterschiede im Vergleich zu den Testgruppen. Unterschiedliche Ergebnisse in den Maxima-Tests mit und ohne PCT-Ausreißer wurden somit statistisch bestätigt. Deswegen war der statistische Aufwand einer differenzierten Ergebnisbetrachtung in- und exklusive des Ausreißer begründet.

9.2 Diskussion der Ventrikulitis-Untersuchung

9.2.1 Begriffsdefinition von Infektionen des zentralen Nervensystems

In der Literatur existieren eine Reihe an unterschiedlichen Definitionen für Infektionen des zentralen Nervensystems (ZNS). Die Vergleichbarkeit zwischen den Studien ist dadurch erschwert. Es konnte sich bis jetzt keine klare Begriffsdefinition als Basis für eine standardisierte Diagnostik und Therapie durchsetzen. Eine gute Einteilung gelingt Lozier und Mitarbeitern durch ihre Definitionen für ZNS-Infektionen (105). Dabei unterscheiden sie in ihrem Review zwischen Kontamination, Ventrikulostomie-Kolonisation, suspekter Ventrikulostomie-assoziiertes Infektion, Ventrikulostomie-assoziiertes Infektion und Ventrikulitis (vgl. Tab. 13). Die verschiedenen Begriffe sind hauptsächlich durch unterschiedliche Ventrikulitiskriterien für die Diagnostik bedingt. Im nächsten Abschnitt sollen einige von ihnen herausgestellt und mit denen der Zytokinstudie verglichen werden.

Begriff	Definition
Kontamination	Isoliert positive Liquorkultur und/oder Gramfärbung, erwartetes Liquorglukose- und Eiweiskonzentration, erwartete Zellzahl
Ventrikulostomie-Kolonisation	mehrere positive Liquorkulturen und/oder Gramfärbungen, erwartete Liquorparameter, erwartete Zellzahl, Fehlen klinischer Symptome außer Fieber
Suspekte Ventrikulostomie-assoziierte Infektion	Progressiv fallende Liquorglukosekonzentration, steigende Liquoreiweiskonzentration, fortschreitende Pleozytose, Fehlen positiver Liquorkulturen oder Gramfärbungen
Ventriulostomie-assoziierte Infektion	Progressiv fallende Liquorglukosekonzentration, steigende Liquoreiweiskonzentration, fortschreitende Pleozytose, mind. eine positive Liquorkultur oder Gramfärbung, Fehlen klinischer Symptome außer Fieber
Ventrikulitis	niedrige Liquorglukosekonzentration, hohe Eiweiskonzentration, Pleozytose, Fieber, klinische Meningitiszeichen inkl. Nackensteifigkeit, Photophobie, Bewusstseinsstörung, zerebrale Krämpfe oder moribundes Aussehen

Tabelle 13: Definitionen von Infektionen des zentralen Nervensystems nach Ventrikulostomie

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an (105)

9.2.2 Probleme in der Ventrikulitis-Diagnostik

In der Realität präsentiert sich das klinische Bild einer Ventrikulitis bei Intensivpatienten nicht immer so eindeutig. Im neurochirurgischen Patientengut sind die Kriterien zur Diagnosesicherung aufgrund der häufig blutigen Veränderung des Liquors unsicher (43, 89, 152, 155). Die klassischen Liquorparameter wie Zellzahl, Proteingehalt und mikrobiologische Befunde finden in der Diagnostik weite Anwendung. Doch fehlt ihnen die nötige Sensitivität und Spezifität gerade in Fällen

mit blutig tingiertem Liquor (92). Desweiteren ist eine klinische Untersuchung bei sedierten oder komatösen Intensivpatienten schwierig. Die Intensivpatienten werden häufig zusätzlich antibiotisch aufgrund von Infektionen anderer Organsysteme behandelt (47, 140, 167). Gerade bei gestörter Blut-Hirn-Schranke, die häufig nach neurochirurgischen Operationen, Blutungen oder ZNS-Infektionen vorliegt, gelangen Antibiotika in den Liquorraum. Somit fällt trotz einer bestehenden latenten Ventrikulitis der kulturelle Erregernachweis negativ aus. Die Diagnostik verzögert sich zudem, weil mit dem mikrobiologischen Ergebnis der Erregerbestimmung nicht vor 48 Stunden zu rechnen ist. Mehr als 2/3 der Ventrikulostomie-assoziierten Infektionen sind durch Hautkeime, insbesondere durch Staphylokokken bedingt. Diese können eine "low grade infection" verursachen, was sich in der Diagnostik nicht eindeutig darstellt (14, 108). Diese aufgezählten Gründe führen dazu, dass die Ventrikulitis-Diagnose manchmal nicht oder zeitlich verspätet gestellt wird. Wie bei jeder anderen Infektion, sind frühe Diagnosestellung und Beginn einer adäquaten Therapie entscheidend für den Verlauf von Infekt bedingten Komplikationen und besonders für die Prognose des Patienten. Deswegen müssen zusätzlich neue Kriterien für eine frühzeitige Diagnosestellung entwickelt werden. Pfausler und Mitarbeiter schlugen dafür bei Patienten mit intraventrikulärer Blutung als neuen Parameter den Zell-Index vor (133). Dieser ist folgendermaßen definiert:

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

Es wird angenommen, dass bei einer intraventrikulären Blutung der gleiche Anteil von Leukozyten zu Erythrozyten wie im Blut in den Liquor gelangt. Irgendeine Änderung der Leukozytenanzahl im Liquor würde durch einen veränderten Zell-Index auffallen. Bei einer Infektion steigt der Anteil an Leukozyten im Liquor, während dies systemisch nicht in dem Maße geschieht. Der Zell-Index würde sich im Vergleich zum

Vortag deutlich erhöhen. Nach der Studie von Pfausler und Kollegen scheint der Zell-Index die Ventrikulitis-Diagnose um 3 Tage vorverlegen zu können (133). Zu bedenken ist dabei, dass eine intraventrikuläre Blutung ebenfalls eine sterile Ventrikulitis zur Phagozytose der Blutbestandteile verursacht (152). So würde sich auch eine erhöhte Leukozytenzahl im Liquor bei Patienten ohne infektiöser Ventrikulitis zeigen. Die Pilotstudie ist bei geringer Fallzahl (7 Patienten in der Ventrikulitisgruppe und 6 in der Kontrollgruppe) in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Zudem wurden die Diagnosekriterien, die zur Einteilung der Patienten in die Gruppen führten, nicht offengelegt (vgl. 133).

9.2.3 Ventrikulitiskriterien und Gruppeneinteilung

Die CDC-Kriterien (148) definieren eine Kombination aus kulturellem Erregernachweis im Liquor, klinischen Symptomen und Veränderungen der Liquorparameter oder mikroskopischem Erregernachweis im Liquor als Ventrikulitis/Meningitis. Die von Sundbärg und Kollegen (173) vorgeschlagenen Ventrikulitiskriterien unterscheiden zwischen einer suspekten und einer gesicherten Ventrikulitis. Für das Vorliegen der Letztgenannten muss eine Kombination aus positiven Liquorkulturen, Liquorpleozytose und klinischen Symptomen, die allein auf die Ventrikulitis zurückzuführen sind, vorliegen. Bei der weicher definierten SV fehlen die klinischen Symptome. Für die CDC-Kriterien und die beiden Ventrikulitisgruppen von Sundbärg et al. gelten positive Liquorkulturen als Grundvoraussetzung für die Ventrikulitisdefinition (173, 148). In der vorliegenden Zytokinstudie hingegen wurden positive Liquorkulturen nicht als Grundvoraussetzung gewählt. Eine alleinige Pleozytose reichte als Kriterium für die Einteilung in die SV-Gruppe aus (s. dazu Tab. 3). Schoch et al. definierten eine Ventrikulostomie-assoziierte Infektion auch ohne positiven Erregernachweis. Eine Kombination aus klinischen Zeichen und veränderten Liquorparametern genügte zur Ventrikulitis-Diagnose (155). In der Zytokinstudie fielen alle

Patienten, die weder eindeutig der Kontrollgruppe noch der GV-Gruppe zugeordnet werden konnten, in die SV-Gruppe. Dadurch wird man allen Patienten gerecht, auch denen, die dem schwierigen diagnostischen Graubereich angehören. Fast die Hälfte der Patienten (n = 15) wurde der SV-Gruppe zugeordnet (vgl. Abschnitt 8.1.1). Dies verdeutlicht, dass die Patientenzahl aus dem Graubereich eine nicht zu vernachlässigende Größe darstellt. Die relativ sensitiven Ventrikulitiskriterien der SV-Gruppe sollen frühzeitiger auf das Vorliegen einer möglichen Infektion hindeuten. Dadurch kann eine zeitnahe Therapie bei einer lebensbedrohlichen ZNS-Infektion eingeleitet werden. Andererseits könnte man entgegen, dass die gewählten Ventrikulitiskriterien für die SV-Gruppe zu „weich“ sind. Dies kann bedeuten, dass Patienten mit diagnostizierter suspekter Ventrikulitis behandelt werden, die aber tatsächlich gar nicht erkrankt sind. Kritiker könnten diese Art der „Übertherapie“ falsch-positiver Patienten kritisieren. Aber aufgrund der Erkrankungsschwere und den damit verbundenen Folgen für die Patienten ist eine sensitivere Definition gerechtfertigt. Eine hohe Detektionsrate als Voraussetzung für eine frühzeitig eingeleitete Therapie wirkt sich positiv auf den weiteren Krankheitsverlauf der Patienten aus. Holloway und Mitarbeiter verwendeten sogar noch „weichere“ Ventrikulitiskriterien: So war eine alleinige niedrige Liquorglukosekonzentration (< 15 mg/dl) für die Ventrikulitis-Diagnose ausreichend (67). Bei dieser Definition wird man aber auf eine zu große Anzahl an falsch-positiv diagnostizierten Patienten treffen. Nicht nur Ventrikulitis sondern auch viele weitere Faktoren beeinflussen den Liquorglukosegehalt. Gerade in der Intensivmedizin ist ein konstanter Blutglukoselevel, der sich auf die Glukosekonzentration im Liquor auswirkt, eine Herausforderung.

9.2.4 Hypothesen der Ventrikulitis-Untersuchung

Für die Ventrikulitis-Untersuchung konnten sowohl signifikant unterschiedliche IL-6_{CSF}- als auch PCT_{CSF}-Entzündungswerte beim

Vergleich der Testgruppen mit der Kontrollgruppe festgestellt werden. Trotz der relativ kleinen Studienpopulation von 31 Patienten bestätigten sich fast alle unsere Hypothesen über erhöhte IL-6_{CSF}- und PCT_{CSF}-Konzentrationen bei Ventrikulitis. Die vorliegenden Ergebnisse höherer Entzündungswerte im Liquor bei Patienten mit gesicherter als auch suspekter Ventrikulitis im Vergleich zu nicht erkrankten Patienten klingen vielversprechend. Leichte Einschränkungen dieser Aussage waren wegen der nicht signifikant unterschiedlichen IL-6_{CSF}-Werte für die SV-Gruppe verglichen mit K bedingt.

Bei bakterieller Meningitis findet die Bestimmung lokaler Zytokine schon seit längerem Anwendung. So zeigten mehrere Studien, dass bei Patienten mit bakterieller Meningitis die IL-6-Konzentration und andere Zytokine im Liquor erhöht waren (19, 58, 92, 183). Im Hinblick auf eine differentialdiagnostische Abgrenzung einer bakteriellen Meningitis von einer aseptischen Meningitis stellte sich die Bestimmung des neuen Markers IL-6_{CSF} als verlässlicher Test heraus (39, 44, 92). Kleine und Mitarbeiter verglichen fünf neue Marker im Vergleich zu 11 alten klassischen Markern im Liquor und Serum, um Meningitis-Patienten von Nicht-Meningitis-Patienten zu unterscheiden. Die besten Testergebnisse erzielten dabei IL-8 und IL-6 im Liquor als neue Marker und die Zellzahl als klassischer Marker (92). Waage et al. konnten in einem Tierversuch nach intrathekaler Applikation von Lipopolysaccharid lokale Konzentrationsanstiege von TNF- α , IL-1 und IL-6 (in der genannten Reihenfolge) im Liquor feststellen. Diese waren bereits vor der Leukozytenzahl im Liquor erhöht, was darauf hindeutete, dass die lokal produzierten Entzündungsparameter die Leukozytenmigration triggern. Gleichzeitig wurde eine Trennung zwischen den Kompartimenten der systemischen Zirkulation vom Subarachnoidalraum aufgezeigt (183).

Die aufgeführten Studienergebnisse anderer Forschungsgruppen decken sich mit unserer Feststellung erhöhter Entzündungsparameter bei Patienten mit Ventrikulitis. In der Zytokinstudie stellten sich unterschiedliche Verteilungen in den nichtparametrischen Tests dar.

Unter Einbeziehungen der erhöhten Konzentrationen in der deskriptiven Statistik kann davon ausgegangen werden, dass die unterschiedliche Verteilung aufgrund höherer Werte in den Ventrikulitisgruppen im Vergleich zur K-Gruppe zustande kam. Es konnte eine Ventrikulitis selbst bei Patienten nachgewiesen werden, bei denen die Diagnose nicht so eindeutig zu stellen war. So zeigten sich erhöhte PCT-Entzündungswerte im Liquor bei SV-Patienten im Vergleich zu nicht erkrankten Patienten (K-Gruppe). Gerade bei schwieriger Diagnose könnten Entzündungsmediatoren in die Diagnostik neben den sonst üblichen Kriterien wie klinische Zeichen, Liquorparameter und Kulturergebnissen mit einbezogen werden. Ob der Diagnosezeitpunkt vorverlegt werden kann und dies zur frühzeitigeren Therapie führt, kann allein durch erhöhte Entzündungswerte in den Testgruppen nicht beantwortet werden. Täglich gewonnene Liquorproben sind Voraussetzung, den Verlauf der Entzündungsparameter mit dem tatsächlichen Diagnosezeitpunkt zu vergleichen. Weiteres über die Verläufe der Entzündungsparameter unter 9.5.

9.2.5 Vergleich der Maximalwerte für die Ventrikulitis-Untersuchung

Bis auf einige Einschränkungen erwies sich, dass sich selbst die Verteilungen der Maxima in den Testgruppen SV und GV von denen der Kontrollgruppe unterscheiden. Dies bedeutet, dass die Kontrollgruppe im Allgemeinen niedrigere $IL-6_{CSF}$ - und PCT_{CSF} -Konzentrationen annimmt. Ausnahmen zeigten sich in allen PCT-Berechnungen einschließlich Ausreißer und zwischen den Gruppen GV verglichen mit K ohne Ausreißer für den KS- und Mediantest⁸. Trotz einiger nicht signifikanter Tests wurden die Hypothesen erhöhter Entzündungsparameter bei Patienten mit suspekter und gesicherter Ventrikulitis durch die gleichsinnigen Maxima-Ergebnisse bestätigt. Die

⁸ Auf die statistischen Einschränkungen des Mediantests wurde bereits im Abschnitt 10.1.2 hingewiesen.

erhöhten Entzündungsmediatoren in der Ventrikulitis-Untersuchung stellten sich somit nicht zufällig ein. Ihre Robustheit wurde selbst durch die statistischen Vergleiche der Maxima bekräftigt. Auf die Klinik übertragen, bedeutet dies folgendes: Patienten, die niedrige IL-6_{CSF}- und PCT_{CSF}-Konzentrationen aufweisen, sind mit großer Wahrscheinlichkeit nicht an einer Ventrikulitis erkrankt. Es besteht bei diesen Patienten kein Therapiebedarf. Wenn höhere IL-6_{CSF}- und PCT_{CSF}-Werte vorliegen, könnte klinisch von einer suspekten oder gesicherten Ventrikulitis ausgegangen werden. Therapeutisches Vorgehen wäre bei höheren Konzentrationen der lokalen Entzündungsmediatoren damit indiziert.

Der schwierig zu diagnostizierende Graubereich wird hauptsächlich durch Patienten der SV-Gruppe repräsentiert. Da die Maxima-Tests für die PCT_{CSF}-Werte zwischen SV und K ohne Ausreißer unterschiedlich verteilte Werte aufwiesen, kann PCT_{CSF} möglicherweise für eine Differenzierung im Graubereich herangezogen werden. Zumindest weisen die Testergebnisse dieser Arbeit statistische Signifikanzen auf. Eine eindeutige Aussage ist aufgrund der geringen Fallzahl und bei fraglicher klinischer Diskriminierung von PCT-Konzentrationen kleiner 1 ng/dl eingeschränkt. Erst durch Kombination der Entzündungsmediatoren mit den bisher etablierten Ventrikulitiskriterien (klinische Zeichen, Liquorparameter, Mikrobiologie) könnte die Ventrikulitis-Diagnose eindeutiger gestellt werden. Dies würde eine sichere Diagnosestellung gerade bei Patienten mit suspekter Ventrikulitis in Aussicht stellen.

9.2.6 Verlauf der Entzündungsparameter bei gesicherter Ventrikulitis

Bei unseren zwei Beispielpatienten handelte es sich um ausgewählte Fälle, bei denen jeweils mindestens ein lokaler Entzündungsparameter vor der eigentlichen Ventrikulitis-Diagnose erhöht war. Bei Patient 6 hätte anhand der einen Tag zuvor erhöhten PCT_{CSF}-Konzentration die

Ventrikulitis-Diagnose frühzeitig gestellt werden können. Bei Patient 7 zeigte sich bereits drei Tage vor Ventrikulitis-Diagnose ein erhöhter IL-6_{CSF}- und einen Tag vorher ein erhöhter PCT_{CSF}-Wert. Da nicht beide lokalen Entzündungsparameter gleichzeitig anstiegen, erhöht die Kombination beider Werte die Sensitivität, eine Ventrikulitis zu diagnostizieren. Wenn sich erhöhte Entzündungswerte einstellen, muss möglicherweise von einer Ventrikulitis ausgegangen werden. Meines Erachtens sollte man auch bei suspekter Ventrikulitis aufgrund der lebensbedrohlichen Erkrankung mit schwerwiegenden Konsequenzen eher zu einer Therapie neigen. Eine kausale Ursache erhöhter Entzündungsparameter kann mit den vorliegenden Ergebnissen nicht sicher bestimmt werden. Weitere Einflussfaktoren wie beispielsweise eine vorher stattgefundene neurochirurgische Operation, Reblutung oder Vasospasmus könnten die Entzündungsparameter verzerren (43, 89, 152, 155). Analyse der Entzündungsmediatoren bei Patienten mit gesichertem Erregernachweis wären aussagekräftiger gewesen. Die Anzahl an gewonnenen Liquorproben war nicht ausreichend, um einen kontinuierlichen Verlauf der Entzündungsparameter darzustellen. Die Beobachtung, dass Entzündungsmediatoren im lokalen Sekret vor der Ventrikulitis-Diagnose ansteigen, klingen vielversprechend und sollten durch Folgestudien unbedingt auch statistisch bestätigt werden. In einer eng definierten Population gingen Schoch und Mitarbeiter bei der Analyse des IL-6_{CSF}-Verlaufs einen Schritt weiter (155): Sie bestimmten bei einem Schwellenwert von größer 2700 pg/ml einen IL-6_{CSF}-Vorhersagewert mit 89 % für die Entwicklung einer Ventrikulostomie-assoziierten Infektion. Dieser konnte bereits einen Tag vor Diagnosestellung mit einer Sensitivität von 73,7 % und Spezifität von 91,4 % eine Ventrikulostomie-assoziierte Infektion vorhersagen. Ein konkreter Schwellenwert konnte in der vorliegenden Studie bei zu geringer Fallzahl nicht bestimmt werden. Zudem erfolgte die Patienteneinteilung in der Zytokinstudie nicht in zwei, sondern in drei Gruppen. Wie in der vorliegenden Zytokinstudie schlossen Schoch et al. alle intensivpflichtigen Patienten mit einer EVD ein. Die Diagnose einer

Ventrikulitis-assoziierten Infektion wurde gestellt, wenn zwei der nachfolgenden Kriterien erfüllt wurden (155):

- (1) neu aufgetretene klinische Zeichen, wie Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Fieber oder neurologische Verschlechterung
- (2) ein Anstieg der Liquor-Zellzahl um 100 %
- (3) mindestens zweimaliger positiver Bakteriennachweis in Kultur und/oder Gramfärbung

Folgende Ausschlusskriterien wurden in ihrer Studie für eine Ventrikulostomie-assoziierte Infektion verwendet (155):

- (1) präexistierende zerebrale Infektion
- (2) zwischenzeitliche Entwicklung eines Vasospasmus oder verspätete Ischämie ohne Vasospasmuszeichen bei Patienten mit SAB
- (3) Aufenthalt auf der Intensivstation < 5 Tage
- (4) EVD-Anlage < 4 Tage

Die Ausschlusskriterien sind von ihnen sehr streng definiert, so dass nur 32,7 % des ursprünglichen Gesamtkollektivs in ihre Studie aufgenommen wurden. Das waren deutlich weniger Patienten im Vergleich zu der vorliegenden Zytokinstudie, wo ca. 74 % des Gesamtkollektivs aufgenommen wurden. Bei Patienten, die nicht so schwer erkrankt sind, ist in der Regel mit kurzer ICU-Aufenthaltsdauer und kurzzeitiger EVD-Anlage (vgl. Ausschlusskriterien (3) + (4)) zu rechnen. Die „härter“ gewählten Ausschlusskriterien von Schoch und Mitarbeiter führten damit zu einer gewissen Selektion von schwerkranken Patienten. Das zeigt auch die größere Patientenanzahl mit höheren WFSN- und Fisher-Graden (WFSN 3-5: 66,6 %, Fisher: 3 und 4: 84,3 %, vgl. 155). Schwerkranken Patienten neigen eher dazu, eine Ventrikulitis zu entwickeln (18). Tatsächlich war die Infektionsrate mit 23,7 % deutlich höher als die durchschnittlichen Infektionsraten, die

nach Literaturangaben eher im Bereich von 10 % liegen (14, 105, 173). Der schwierige diagnostische Graubereich von Patienten mit einer möglichen Ventrikulitis (entspricht der SV-Gruppe in der Zytokinstudie) bleibt für eindeutige statistische Ergebnisse ausgeklammert. Kriterium (2) bei Schoch et al. schließt Patienten aus, die im Laufe ihres Aufenthalts einen Vasospasmus oder eine verspätete Ischämie entwickeln. Die genannten SAB-Komplikationen stellen sich meist erst im Laufe des Aufenthalts ein. Bei Aufenthaltsbeginn weiß man jedoch noch nicht, welcher Patient eine SAB-Komplikation entwickelt und welcher nicht. Diese Patienten wurden folglich erst im Nachhinein ausgeschlossen. Außerdem ist zu bedenken, dass Patienten neben einer verspäteten Ischämie oder Vasospasmus zusätzlich eine Ventrikulitis entwickeln können. Gerade bei diesen Patienten, wo sich der klinische Zustand aufgrund unbekannter Ursache verschlechtert, muss differentialdiagnostisch eine Ventrikulitis ausgeschlossen werden.

9.2.7 Grenzen der Ventrikulitis-Untersuchung und Forschungsausblick

Bei Ventrikulitisverdacht muss der Fokus aufgrund der lebensbedrohlichen Komplikationen und verheerenden Auswirkungen für die Patienten auf zeitnahe Diagnostik mit frühzeitigem Therapiebeginn liegen. Die Ergebnisse erhöhter IL-6_{CSF}- und PCT_{CSF}-Entzündungsmediatoren bei Patienten mit Ventrikulitis könnten ein weiterer Mosaikstein in der schwierigen Diagnostik darstellen. Es zeigten sich zudem Hinweise auf einen frühzeitigeren Anstieg, noch bevor nach üblichen Kriterien die Ventrikulitis-Diagnose gestellt wurde. Im Liquor gemessene IL-6- und PCT-Konzentrationen können die Diagnostik neben den gebräuchlichen Kriterien auch bei Patienten mit schwierig zu diagnostizierender suspekter Ventrikulitis vorantreiben. Die Grenzen der Studie waren durch eingeschränkt kontinuierliche Verläufe der Entzündungsmediatoren bei einem relativ kleinen Studienkollektiv (n =

31) bedingt. Über 90 % aller gewonnenen Liquorproben waren blutig tingiert. Das im Liquor befindliche Blut bildete intrathekale Thromben, die das Drainagesystem okkludierten. Eine erhöhte intrathekale Eiweißproduktion, wie sie beispielsweise bei einer Ventrikulitis anzutreffen ist, könnte als weitere Ursache zur Shunt-Okklusion beigetragen haben. Dennoch muss eine zusätzliche Manipulation des Drainagesystems

(z. B. durch Spülung) wegen steigenden Infektionsrisikos minimiert werden (66, 94, 105). Der Patientenanteil mit lediglich 2 oder 3 gewonnenen Liquorproben lag bei 29 %. Das Problem okkludierter Shuntsysteme trat nicht nur in der Zytokinstudie auf, sondern ist ein allgemein bekanntes und leidiges Problem der klinischen Realität (105). Wie können wir eine Ventrikulitis diagnostizieren, wenn untypische klinische Zeichen vorliegen und kein Liquor zur Analyse von Liquorparametern, Mikrobiologie und der neuen lokalen Entzündungsparameter zur Verfügung steht? Nachfolgende Studien sollten einheitliche Begriffe für die Ventrikulitis-Definition und deren Kriterien, wie von Lozier et al. vorgeschlagen (105), verwenden. Erst dadurch können ein einheitlich diagnostisches und therapeutisches Vorgehen geschaffen und Studien miteinander verglichen werden. Einheitliches Vorgehen wiederum stellt die Voraussetzung für Evidenzbasierte Medizin zur Entwicklung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie dar. Als Grundlagenstudie bildet die Zytokinstudie mit der Bestimmung der Entzündungsmediatoren im Liquor eine gute Basis, worauf Folgestudien größeren Umfangs aufbauen können.

9.3 Diskussion der Vasospasmus-Untersuchung

9.3.1 Probleme in der Vasospasmus-Diagnostik

In der vorliegenden Studie wurde ein Vasospasmus aus dem Gesamtbild von Klinik und Diagnostik mittels TCD oder Angiographie gestellt. Dennoch war die Diagnostik nicht immer eindeutig, was im Folgenden näher erläutert wird. Die in anderen Studien ermittelte breite

Spanne der Vasospasmus-Inzidenzen (19 bis 97 %) (31) unterstreicht die Schwierigkeit der Vasospasmus-Diagnostik. Ausschlaggebend ist hierbei wiederum Unterschiede in den Definitionen eines Vasospasmus. Schon allein in der TCD gibt es variable Definitionen (107, 162), die z. T. auf unterschiedliche Flussgeschwindigkeiten an verschiedenen intrakraniellen Gefäßen beruhen (170). Die TCD-Diagnostik ist abhängig vom Untersucher und erfordert Übung und Erfahrung bei der Durchführung und bei der Interpretation der Ergebnisse (161). Die mangelnde Differenzierung klinisch relevanter von nicht relevanten Veränderungen in der Bildgebung ist eine interdisziplinäre Herausforderung. Die klinischen Zeichen präsentieren sich häufig unbestimmt und zögerlich. Ihr Erkennen ist gerade bei schwerkranken Patienten (WFNS IV und V (3)) eine Herausforderung. Patienten mit Vasospasmus können verminderte Ansprechbarkeit, leichte Bewusstseinsstörung, Müdigkeit oder fokale Defizite wie Hemiparese, Hemiplegie oder Sprachstörungen aufweisen (86). Einige Patienten weisen nur einen fokalen Vasospasmus auf und entgehen damit der Diagnostik. Ein fokaler Vasospasmus bedeutet jedoch kein Prognosevorteil (144). Die intensivmedizinischen Patienten werden häufig mit Sedativa therapiert, was die klinisch-neurologische Untersuchung zudem einschränkt. Differential-diagnostisch müssen neben Vasospasmus andere Komplikationen mit ähnlicher Symptomatik wie Reblutung, Hydrozephalus, Hirnödem, metabolische Störungen und Infektionen ausgeschlossen werden (27).

9.3.2 Gruppeneinteilung in der Vasospasmus-Untersuchung

Man könnte mangelnde Klarheit bezüglich der Kriterien für die Einteilung in die beiden Vasospasmusgruppen kritisieren. In der Zytokinstudie wurden im Gegensatz zu den zitierten Vasospasmus-Studien keine klaren Cut-off-Werte definiert. Ziel dieser Basisstudie war es vielmehr, im klinischen Rahmen die lokalen Entzündungsparameter

bei Vasospasmus zunächst einmal zu beurteilen. In der klinischen Realität ist mehrdimensionales Denken und klinische Erfahrung für die Betreuung von Intensivpatienten mit komplexen Krankheitsbildern erforderlich. Bei fehlenden einheitlichen TCD-Kriterien beurteilten die ärztlichen Kollegen der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, ob ein Vasospasmus vorlag. So basierte die Einteilung in die Gruppen $V_{\text{pos.}}$ und $V_{\text{neg.}}$ auf ihrer klinischen Erfahrung unter Berücksichtigung der Klinik der Patienten. Die Vasospasmus-Diagnose ist nicht immer leicht zu stellen und der Übergang von physiologischen zu pathologischen CBFV verläuft fließend.

9.3.3 Hypothesen der Vasospasmus-Untersuchung

Aus den Boxplots in Abbildung 9 wird ersichtlich, dass in der Vasospasmus-Untersuchung die Werte in der $V_{\text{pos.}}$ -Gruppe der Verteilungen höhere IL-6_{CSF}-Konzentrationen annahmen, diese jedoch keine statistische Signifikanz ergab. Auch bei den PCT_{CSF}-Berechnungen konnte keine statistisch unterschiedliche Verteilungen zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden. Da das PCT_{CSF}-Maximum der $V_{\text{pos.}}$ -Gruppe angehörte, wichen die Berechnungen ohne Ausreißer noch weiter von der angenommenen Hypothese ab. Sämtliche Tests der Vasospasmus-Untersuchung konnten die zuvor aufgestellten Hypothesen erhöhter lokaler Entzündungsmediatoren bei Vasospasmus nicht bestätigen (vgl. Tab. 11). Nach unseren Ergebnissen kann nicht von erhöhten IL-6_{CSF}- und PCT_{CSF}-Konzentrationen bei Vasospasmus-Patienten im Vergleich zu den Patienten ohne Vasospasmus ausgegangen werden. Eine größere Fallzahl in der Studie hätte möglicherweise die aufgestellten Hypothesen bestätigt.

Die genauen pathophysiologischen Mechanismen, die zur Entwicklung eines Vasospasmus führen, sind weiterhin Gegenstand der Forschung. Es ist davon auszugehen, dass es sich um ein multifaktorielles Zusammenspiel verschiedener Mechanismen handelt. Der

inflammatorischen Genese wird dabei in verschiedenen Studien eine Schlüsselrolle beigemessen (32, 158). Nach SAB sind lokale Zytokine wie IL-1 β , IL-6, TNF- α oder IL-8 im Liquor erhöht und mit größerem Risiko für die Entwicklung eines Vasospasmus verbunden (38, 109, 131, 156). Bei negativer Korrelation der Entzündungsmediatoren zwischen Liquor und Blut waren die erhöhten Konzentrationen dabei nicht durch passiven Transfer über die Blut-Hirn-Schranke bedingt (109, 131). Fassbender et al. konnten bei Patienten mit Blutflussgeschwindigkeiten größer 140 cm/sec in der MCA erhöhte IL-6- und IL-1 β -Konzentrationen im Liquor nachweisen (39). Überraschenderweise wurden die erhöhten Flussgeschwindigkeiten bei Patienten, die an Meningitis und nicht an SAB erkrankt waren, gemessen. Blut und deren Abbauprodukte wurden als Ursache für die erhöhten Flussgeschwindigkeiten durch das gewählte Studiendesign im Vorfeld ausgeschlossen (39). Einer anderen Forschungsgruppe gelang es, in einem Tierversuch durch intracisternale IL-6-Injektion einen lang anhaltenden Vasospasmus (angiographisch gesichert) bei fünf von acht Hunden auszulösen (131). Schoch und Mitarbeiter konnten erhöhte IL-6_{CSF}-Mediane an Tag 4 und 5 von Patienten mit Vasospasmus nachweisen. Die Konzentrationserhöhungen traten ein, bevor konventionelle Zeichen auf einen Vasospasmus hindeuteten (156). Sie bestimmten einen Cut-off-Wert von mindestens 2000 pg/ml für Tag 4 mit einer Sensitivität von 88,9 % und Spezifität von 78,3 %, einen Vasospasmus vorherzusagen. Bei diesem Cut-off-Wert lag ein 11,72-fach größeres relatives Risiko für die Entwicklung eines Vasospasmus vor (156).

Die Ergebnisse der Zytokinstudie konnten die Theorie einer inflammatorischen Genese für die Entwicklung eines Vasospasmus nicht bestätigen. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass in die Vasospasmus-Gruppe nur 5 Patienten eingeteilt wurden. Nachfolgende Studien sollten für eine aussagekräftige Statistik ein größeres Patientenkollektiv mit mehr Patienten in der Testgruppe vorweisen. Unserer Schwerpunkt lag auf der Ventrikulitis-Untersuchung. Bei

gleichem Patientenkollektiv für beide Untersuchungen muss davon ausgegangen werden, dass Ventrikulitis-Patienten mit ihren erhöhten Entzündungswerten das Vasospasmus-Ergebnis beeinflussten. 5 von 6 Patienten mit gesicherter Ventrikulitis wurden der Vasospasmus-Kontrollgruppe zugeteilt. Wie in anderen Studien geschehen (39, 156), muss eine Verzerrung durch klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien im Vorfeld ausgeschlossen werden.

10 Klinische Relevanz und Forschungsausblick

In der Zytokinstudie konnten erhöhte lokale IL-6_{CSF}- und PCT_{CSF}-Werte bei Patienten mit gesicherter Ventrikulitis nachgewiesen werden. PCT_{CSF} scheint ein guter diagnostischer Marker selbst für die schwierig zu diagnostizierende suspekta Ventrikulitis zu sein. Da IL-6_{CSF} bei SV-Patienten nicht erhöht war, aber bei gesicherter Ventrikulitis ein Vielfaches anstieg, scheint die Kombination aus IL-6_{CSF} und PCT_{CSF} die schwierige Ventrikulitis-Diagnose zu erleichtern. Die Auswertung der Maxima-Tests mit nur einem Wert pro Patient bestätigten die zuvor erzielten Ergebnisse der Ventrikulitis-Untersuchung. Bei Bestätigung dieser Ergebnisse in Folgestudien sollte bei erhöhten PCT_{CSF}- und IL-6_{CSF}- Entzündungsmediatoren klinisch von einer Ventrikulitis ausgegangen werden. Eine Therapie sollte aufgrund der Erkrankungsschwere zeitnah erfolgen.

Alle bisherigen Studien haben durch die Wahl harter Diagnosekriterien den diagnostischen Graubereich (SV-Patienten) ausgeklammert. Die meisten Patienten sind aber gerade an einer suspekten Ventrikulitis erkrankt und bereiten dem Kliniker wegen der Vielzahl an Differentialdiagnosen Schwierigkeiten. Eine definitive Aussage zur klinischen Relevanz der PCT_{CSF}-Ergebnisse für Werte kleiner 1 ng/dl kann anhand der vorliegenden Studie nicht getroffen werden. Es sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen notwendig, um die erhaltenen Ergebnisse zu bestätigen und den diagnostischen Graubereich (SV-Patienten) weiter zu erforschen.

Wie an den Beispielpatienten gezeigt, können möglicherweise lokale Entzündungsmediatoren die Ventrikulitis-Diagnose vorverlegen. Es ist denkbar, dass dadurch eine frühzeitigere Therapie mit eventuell verbessertem "Outcome" für die Patienten eingeleitet werden kann. Kürzlich wurden "point-of-care"-Tests entwickelt, die zuverlässig innerhalb von 20 Minuten die IL-6-Konzentration im Serum oder Liquor bestimmen können (25, 153, 154). Anhand dieser Tests könnte eine

Ventrikulitis bereits am Patientenbett diagnostiziert werden. In Folgestudien sollten konkrete Schwellenwerte (Cut-off-Werte) für die Wahrscheinlichkeit, an einer Ventrikulitis zu erkranken, bestimmt werden, um dadurch eine Therapieindikation klar vorgeben zu können. Bis jetzt sind die Abläufe der lokalen Entzündungsreaktion bei Ventrikulitis und die darin involvierten Entzündungsmediatoren noch nicht hinreichend verstanden. Gleiches gilt für die Pathogenese des Vasospasmus. Es ist davon auszugehen, dass neben IL-6 und PCT noch weitere Zytokine wie IL-1 oder TNF- α in dem lokalen Entzündungsprozess involviert sind. Bei einmal gewonnenen Liquorproben ist der zeitliche Arbeitsaufwand, weitere Zytokine dieser Mediatorkaskade zu bestimmen, relativ gering.

11 Literaturverzeichnis

- (1) Adams RJ, McKie VC, Carl EM, Nichols FT, Perry R, Brock K, McKie K, Figueroa R, Litaker M, Weiner S, Brambilla D (1997) Long-term stroke risk in children with sickle cell disease screened with transcranial Doppler. *Ann Neurol* 42: 699-704
- (2) Alleyne CH Jr, Hassan M, Zabramski JM (2000) The efficacy and cost of prophylactic and periprocedural antibiotics in patients with external ventricular drains. *Neurosurgery* 47: 1124-1129
- (3) Anonymus (1988) Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg* 68: 985-986
- (4) Anonymus (2000) Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand: Incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS). *Stroke* 31: 1843-1850
- (5) Arabi Y, Memish ZA, Balkhy HH, Francis C, Ferayan A, Al Shimemeri A, Almuneef MA (2005) Ventriculostomy-associated infections: Incidence and risk factors. *Am J Infect Control* 33: 137-143
- (6) Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ (1998) Community-acquired bacterial meningitis: Risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med* 129: 862-869
- (7) Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C (1993) High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 341: 515-518

- (8) Aucoin PJ, Kotilainen HR, Gantz NM, Davidson R, Kellogg P, Stone B (1986) Intracranial pressure monitors: Epidemiologic study of risk factors and infections. *Am J Med* 80: 369-376
- (9) Awad IA, Carter LP, Spetzler RF, Medina M, Williams FC Jr (1987) Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Response to hypervolemic hemodilution and arterial hypertension. *Stroke* 18: 365-372
- (10) Balkwill FR, Burke F (1989) The cytokine network. *Immunol Today* 10: 299-304
- (11) Basso B, Giménez F, López C (2005) IL-1 β , IL-6 and IL-8 levels in gynecologic-obstetric infections. *Infect Dis Obstet Gynecol* 13: 207-211
- (12) Bayston R, Hart CA, Barnicoat M (1987) Intraventricular vancomycin in the treatment of ventriculitis associated with cerebrospinal fluid shunting and drainage. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 50: 1419-1423
- (13) Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, Piepgras D, Haley EC Jr, Brott T, Hademenos G, Chyatte D, Rosenwasser R, Caroselli C (2000) Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 31: 2742-2750
- (14) Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E (2008) Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *J Neurol* 255: 1617-1624

- (15) Blasberg R, Johnson D, Fenstermacher J (1981) Absorption resistance of cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage in the monkey; effects of heparin. *Neurosurgery* 9: 686-691
- (16) Boesiger BM, Shiber JR (2005) Subarachnoid hemorrhage diagnosis by computed tomography and lumbar puncture: Are fifth generation CT scanners better at identifying subarachnoid hemorrhage? *J Emerg Med* 29: 23-27
- (17) Bogdahn U, Lau W, Hassel W, Gunreben G, Mertens HG, Brawanski A (1992) Continuous-pressure controlled, external ventricular drainage for treatment of acute hydrocephalus: Evaluation of risk factors. *Neurosurgery* 31: 898-904
- (18) Bota DP, Lefranc F, Vilallobos HR, Brimiouille S, Vincent JL (2005) Ventriculostomy-related infections in critically ill patients: A 6-year experience. *J Neurosurg* 103: 468-472
- (19) Chavanet P, Bonnotte B, Guiguet M, Zeller V, Solary E, Maurice L, Casasnovas O, Caillot D, Waldner A, Kisterman JP, Portier H (1992) High concentrations of intrathecal interleukin-6 in human bacterial and nonbacterial meningitis. *J Infect Dis* 166: 428-431
- (20) Choi WC, Kim BI, Kim H-S, Park JD, Choi J-H, Son DW (2006) Increase of interleukin-6 in tracheal aspirate at birth: A predictor of subsequent bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Acta Pædiatrica* 95: 38-43
- (21) Clark WC, Muhlbauer MS, Lowrey R, Hartman M, Ray MW, Watridge CB (1989) Complications of intracranial pressure monitoring in trauma patients. *Neurosurgery* 25: 20-24

- (22) Compton GS, Redmond S, Symon L (1987) Cerebral blood velocity in subarachnoid hemorrhage: A transcranial Doppler study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50: 1499-1503
- (23) Cruickshank AM (2001) ACP Best Practice No 166: CSF spectrophotometry in the diagnosis of subarachnoid haemorrhage. *J Clin Pathol* 54: 827-830
- (24) van Damme J, Opdenakker G, Simpson RJ, Rubira MR, Cayphas S, Vink A, Billiau A, van Snick J (1987) Identification of the human 26-kD protein, interferon beta 2 (IFN-beta 2), as a B cell hybridoma/plasmacytoma growth factor induced by interleukin 1 and tumor necrosis factor. *J Exp Med* 165: 914-919
- (25) Dengler J, Schefold JC, Graetz D, Meisel C, Splettstößer G, Volk HD, Schlosser HG (2008) Point-of-care testing for interleukin-6 in the cerebro spinal fluid (CSF) after subarachnoid haemorrhage. *Med Sci Monit.* 14: BR265-268
- (26) Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinien der DGN 2008, Aneurysmale Subarachnoidalblutung: <http://www.dgn.org/leitlinien-der-dgn-2008-161.html>, Stand 29.01.2010
- (27) Diringer MN (2009) Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 37: 432-440
- (28) Dóczy T, Nemessanyi Z, Szegvary Z, Huszka E (1983) Disturbances of cerebrospinal fluid circulation during akute state of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 12: 435-438
- (29) Doerksen K, Maimark BJ, Tate RB (2002) Comparison of a standard neurological tool with a stroke scale for detecting symptomatic cerebral vasospasm. *J Neurosci Nurs* 34: 320-325

- (30) Donauer E, Reif J, Al-Khalaf B, Mengedoht E-F, Faubert C (1993) Intraventricular haemorrhage caused by aneurysms and angiomas. *Acta Neurochir* 122: 23-31
- (31) Dorsch NW, King MT (1994) A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage Part I: Incidence and effects. *J Clin Neurosci* 1: 19-26
- (32) Dumont AS, Dumont RJ, Chow MM, Lin CL, Calisaneller T, Ley KF, Kassell NF, Lee KS (2003) Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Putative role of inflammation. *Neurosurgery* 53: 123-133
- (33) Edlow JA, Caplan LR(2000) Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 6: 29-36
- (34) Egge A, Waterloo K, Sjøholm H, Solberg T, Ingebrigtsen T, Romner B (2001) Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A clinical, prospective, randomized, controlled study. *Neurosurgery* 49: 593-605; discussion 605-606
- (35) Ellamushi HE, Grieve JP, Jäger HR, Kitchen N (2001) Risk factors for the formation of multiple intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 94: 728-732
- (36) Ellington E, Margolis G (1969) Block of arachnoid villus by subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 30: 651-657
- (37) Elliott HP, Newell DW, Lam DJ Eskridge HM, Douville CM, Le Roux PD, Lewis DH, Mayberg MR, Winn HR (1998) Comparison of balloon angioplasty and papaverine infusion for the treatment of vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 88: 277-284

- (38) Fassbender K, Hodapp B, Rossol S, Bertsch T, Schmeck J, Schütt S, Fritzing M, Horn P, Vajkoczy P, Kreisel S, Brunner J, Schmiedek P, Hennerici M (2001) Inflammatory cytokines in subarachnoid haemorrhage: Association with abnormal blood flow velocities in basal cerebral arteries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 534-537
- (39) Fassbender K, Ries S, Schminke U, Schneider S, Hennerici M (1996) Inflammatory cytokines in CSF in bacterial meningitis: association with altered blood flow velocities in basal cerebral arteries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61: 57-61
- (40) Fernandez LA, Cubells LC, Tolosa VC, Rodriguez OJ, Garcia GJ, Vallet MA, Fernandez PJ (Use of procalcitonin in pediatric emergency department in the early detection of invasive bacterial infection in infants. *An Esp Pediatr* 44: 321-328
- (41) Fisher CM, Kister JP, Davis JM (1980) Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6: 1-9
- (42) Fisher CM, Roberson GH, Ojemann RG (1977) Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm - The clinical manifestations. *Neurosurgery* 1: 245-248
- (43) Forgacs P, Geyer CA, Feidberg SR (2001) Characterization of chemical meningitis after neurological surgery. *Clin Infect Dis* 32: 179-185
- (44) Frei K, Nadal D, Fontana A (1990) Intracerebral synthesis of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in infectious meningitis. *Ann N Y Acad Sci* 594: 326-335

- (45) Freidlin B, Gastwirth JL (2000) Should the median test be retired from general use? *The American Statistician* 54: 161-164
- (46) Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES Jr, MacDonald RL, Mayer SA (2006) Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: The modified Fisher Scale. *Neurosurgery* 59: 21-27
- (47) Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, Parra A, Connolly ES, Mayer SA (2008) Impact of nosocomial infectious complications after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 62: 80-87
- (48) Gabay C, Kushner I (1999) Mechanism of diseases: Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 9: 191-196
- (49) van Gasteren MM, Willemse PHB, Mulder NH, Lirnburg CP, Groen HJM, Vellenga E, de Vries EGE (1994) Effects of recombinant human interleukin-6 in cancer patients: A phase I-II Study. *Blood* 84: 1434-1441
- (50) Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdrop P, Baumann H (1987) Interferon β_2 /B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 7251-7255
- (51) Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, Bohuon C (1997) Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial and viral meningitis. *Clinical Infectious Diseases* 24: 1240-1242

(52) van Gijn J, Hijdra A, Wijdicks EF, Vermeulen M, van Crevel H (1985) Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 63: 355-362

(53) van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ (2007) Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 369: 306-318

(54) Graves VB, Strother CM, Duff TA, Perl J 2nd (1995) Early treatment of ruptured aneurysms with Guglielmi detachable coils: Effect on subsequent bleeding. *Neurosurgery* 37: 640-648

(55) Gruber A, Reinprecht A, Bavinzski G, Czech T, Richling B (1999) Chronic shunt-dependent hydrocephalus after early surgical and early endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 44: 503-509

(56) Hader WF, Steinbok P (2000) The value of routine cultures of the cerebrospinal fluid in patients with external ventricular drains. *Neurosurgery* 46: 1149-1155

(57) Haegeman G, Content J, Volckaert G, Derynck R, Tavernier J, Fiers W (1986)

Structural analysis of the sequence coding for an inducible 26-kDa protein in human fibroblasts. *Eur J Biochem.* 159: 625-632

(58) Halstensen A, Ceska M, Brandtzaeg P, Redl H, Naess A, Waage A (1993) Interleukin-8 in serum and cerebrospinal fluid from patients with meningococcal disease. *J Infect Dis* 167: 471-475

(59) Hammer S, Meisner F, Dirschedl P, Höbel G, Fraunberger P, Meiser B, Reichardt B, Hammer C (1998) Procalcitonin: A new marker for diagnosis of acute rejection and bacterial infection in patients after heart and lung transplantation. *Transpl Immunol* 6: 235-241

- (60) Hart RG, Byer JA, Slaughter JR, Hewett JE, Easton JD (1981) Occurrence and implications of seizures in subarachnoid hemorrhage due to ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurg* 8: 417-421
- (61) Hassan D, Wijdicks EF, Vermeulen M (1990) Hyponatremia is associated with cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol* 27: 106-108
- (62) Hedlund J, Hansson LO (2000) Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection* 28: 68-73
- (63) Herwig R, Glodny B, Kühle C, Schlüter B, Brinkmann OA, Stasser H, Senninger N, Winde G (2002) Early identification of peritonitis by peritoneal cytokine measurement. *Rectum* 45: 514-521
- (64) Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Matsuda T, Kashiwamura S, Nakajima K, Koyama K, Iwamatsu A, (1986) Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature* 324: 73-76
- (65) Hirashima Y, Hamada H, Hayashi N, Kuwayama N, Origasa H, Endo S (2003) Independent predictors of late hydrocephalus in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage - analysis by multivariate logistic regression model. *Cerebrovasc Dis* 16: 205-210
- (66) Hoefnagel D, Dammers R, Laak-Poort MP, Avezaat CJ (2008) Risk factors for infections related to external ventricular drainage. *Acta Neurochir (Wien)* 150: 209-214
- (67) Holloway KL, Barnes T, Choi S, Bullock R, Marshall LF, Eisenberg HM, Jane JA, Ward JD, Young HF, Marmarou A (1996) Ventriculostomy

infections: The effect of monitoring duration and catheter exchange in 584 patients. *J Neurosurg* 85: 419-424

(68) Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J (1997) Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: A systematic review. *Stroke* 28: 789-804

(69) Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG (2004) Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 164: 637-644

(70) Hunt WE, Hess RM (1968) Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 28: 14-20

(71) Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH (2000) The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 118: 146-155

(72) Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R (2000) A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke* 31: 1054-1061

(73) Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH (2002) Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 122: 262-268

(74) Jakobsson KE, Saveland H, Hillman J, Edner G, Zygmunt S, Brandt L, Pellettieri L (1996) Warning leak and management outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 85: 995-999

- (75) Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M (2003) Die angeborene Immunität in: Immunologie, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg Berlin, 5. Aufl. S 84
- (76) Jarus-Dziedzic K, Juniewicz H, Wroński J, Zub WL, Kasper E, Gowacki M, Mierzwa J. (2002) The relation between cerebral blood flow velocities as measured by TCD and the incidence of delayed ischemic deficits. A prospective study after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 24: 582-592
- (77) Johnston SC, Selvin S, Gress DR (1998) The burden, trends, and the demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 50: 1413-1418
- (78) Jones SA (2005) Directing transition from innate to acquired immunity: Defining a role for IL-6. *J Immunol* 175: 3463-3468
- (79) Jónsson B, Tullus K, Brauner A, Lu Y, Noak G (1997) Early increase of TNF alpha and IL-6 in tracheobronchial aspirate fluid indicator of subsequent chronic lung disease in preterms. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 77: F198-F201
- (80) Juvela S (2000) Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Stroke* 31: 392-397
- (81) Kanter RK, Weiner LB, Patti AM, Robson LK (1985) Infectious complications and duration of intracranial pressure monitoring. *Crit Care Med* 13: 837-839
- (82) Karsai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K (1997) Procalcitonin - a new indicator of systemic response to severe infections. *Infection* 25: 329-334

- (83) Kassell NF, Peerless SJ, Durward QJ, Beck DW, Drake CG, Adams HP (1982) Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurgery* 11: 479-481
- (84) Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP, Kongable GL (1990) The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg* 73: 18-36
- (85) Kassell NF, Torner JC, Jane JA, Haley EC Jr, Adams HP (1990) International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg* 73: 37-47
- (86) Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, et al. (1985) Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 16: 562-572
- (87) Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH (1998) Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 269: 232-236
- (88) Keyrouz SG, Diringier MN (2007) Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Critical Care* 11: 220 Review
- (89) Kibler RF, Couch RS, Crompton MR (1961) Hydrocephalus in the adult following spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Brain* 84: 45-61
- (90) Kim DK, Uttley D, Bell BA, Marsh HT, Moore AJ (1995) Comparison of rates of infection of two methods of emergency ventricular drainage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58: 444-446

- (91) Kissela BM, Sauerbeck L, Woo D, Khoury J, Carrozzella J, Pancioli A, Jauch E, Moomaw CJ, Shukla R, Gebel J, Fontaine R, Broderick J (2002) Subarachnoid hemorrhage: A preventable disease with a heritable component. *Stroke* 33: 1321-1326
- (92) Kleine TO, Zwerenz P, Zöfel P, Shiratori K (2003) New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). *Brain Research Bulletin* 61: 287-297
- (93) Klimo P Jr, Schmidt RH (2006) Computed tomography grading schemes used to predict cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A historical review. *Neurosurg Focus* 21: E5
- (94) Korinek AM, Reina M, Boch AL, Rivera AO, De Bels D, Puybasset L (2005) Prevention of external ventricular drain-related ventriculitis. *Acta Neurochir (Wien)* 147: 39-46
- (95) Kuse ER, Langefeld I, Haeger K, Külpmann WR (2000) Procalcitonin in fever of unknown origin following liver transplantation - a parameter to differentiate acute rejection from infection. *Intensive Care Med; Suppl.* 221
- (96) Lacour AG, Gervaix A, Zamora S, Vadas L, Lombard PR, Dayer J-M, Suter S (2001) Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr* 160: 95-100
- (97) Langlois O, Rabehenoina C, Proust F, Freger P, Tadie M, Creissard P (1992) Vasospasm diagnosis: Angiography compared to ultrasonographic data: A series of 112 examinations. *Neurochirurgie* 38: 138-140

- (98) Lennihan L, Petty GW, Fink ME, Solomon RA, Mohr JP (1993) Transcranial Doppler detection of anterior cerebral artery vasospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56: 906-909
- (99) Lepur D, Barsic B (2007) Community-acquired bacterial meningitis in adults: Antibiotic timing in disease course and outcome. *Infection* 35: 225-231
- (100) Levy ML, Rabb CH, Zelman V, Giannotta SL (1993) Cardiac performance enhancement from dobutamine in patients refractory to hypervolemic therapy for cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 79: 494-499
- (101) Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J (1998) Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65: 791-793
- (102) Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J (2000) The notion of "warning leaks" in subarachnoid haemorrhage: Are such patients in fact admitted with a rebleed? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68: 332-336
- (103) Lo CH, Spelman D, Bailey M, Cooper DJ, Rosenfeld JV, Brecknell JE (2007) External ventricular drain infections are independent of drain duration: An argument against elective revision. *J Neurosurg* 106: 378-383
- (104) Loppnow H (2001) Zytokine: Klassifikation, Rezeptoren, Wirkungsmechanismen. *Der Internist* 42: 13-27
- (105) Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli MF, Sander Connolly E Jr (2002) Ventriculostomy-related infections: A critical review of the literature. *Neurosurgery* 51: 170-182

- (106) Lyke KE, Obasanjo OO, Williams MA, O'Brien M, Chotani R, Perl TM (2001) Ventriculitis complicating use of intraventricular catheters in adult neurosurgical patients. *Clin Infect Dis* 33: 2028-2033
- (107) Lysakowski C, Walder B, Costanza MC, Tramer MR (2001) Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: A systematic review. *Stroke* 32: 2292-2298
- (108) Martínez R, Gaul C, Buchfelder M, Erbguth F, Tschaikowsky K (2002) Serum procalcitonin monitoring for differential diagnosis of ventriculitis in adult intensive care patients. *Intensive Care Med* 28: 208-210
- (109) Mathiesen T, Andersson B, Loftenius A, von Holst H (1993) Increased interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 78: 562-567
- (110) May LT, Viguet H, Kenney JS, Ida N, Allison AC, Sehgal PB (1992) High levels of "complexed" interleukin-6 in human blood. *J Biol Chem* 267: 19698-19704
- (111) Medlock MD, Dulebohn SC, Elwood PW (1992) Prophylactic hypervolemia without calcium channel blockers in early aneurysm surgery. *Neurosurgery* 30: 12-16
- (112) Mee E, Dorrance D, Lowe D, (1988) Controlled study of nimodipine in aneurysm patients treated early after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 22: 484-491
- (113) Meisner M (1999) Procalcitonin: Erfahrungen mit einer neuen Messgröße für bakterielle Infektionen und systemische Inflammation. *J Lab Med* 23: 263-272

- (114) Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J (1998) Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 24: 680-684
- (115) Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J (1999) Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Critical Care* 3: 45-55
- (116) Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schüttler J (1997) Procalcitonin - influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 35: 597-601
- (117) Miller JA, Dacey RG Jr, Diringer MN (1995) Safety of hypertensive hypervolemic therapy with phenylephrine in the treatment of delayed ischemic deficits after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 26: 2260-2266
- (118) Molyneux AJ, Kerr RS, Stratton I, Sandercock P, Clark M, Shrimpton J, Holman R (2002) International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomised trial. *Lancet* 360: 1267-1274
- (119) Molyneux AJ, Kerr RS, Yu L-M, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P (2005) International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 366: 809-817

- (120) Molyneux AJ, Kerr RS, Birks H, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, Rischmiller J, ISAT Collaborators (2009) Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): Long-term follow-up. *Lancet* 8: 427-433
- (121) le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana HM, Milhaud G, Moukhtar MS (1984) The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS* 167: 93-97
- (122) Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R (2000) Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *28*: 977-983
- (123) Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. (1005) Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J med Res* 1: 331-333
- (124) Nehls DG, Flom RA, Carter LP, Spetzler RF (1985) Multiple intracranial aneurysms: Determining the site of rupture. *J Neurosurg* 63: 342-348
- (125) Neil-Dwyer G, Mee E, Dorrance D, Lowe D (1987) Early intervention with nimodipine in subarachnoid haemorrhage. *Eur Heart J* 8: 41-47
- (126) Newell DW, Grady MS, Eskridge JM, Winn HR (1990) Distribution of angiographic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Implications for diagnosis by transcranial Doppler ultrasonography. *Neurosurgery* 27: 574-577
- (127) Newell DW, Winn HR (1990) Transcranial Doppler in cerebral vasospasm. *Neurosurg Clinics North Am* 1: 319-328

- (128) Ohkuma H, Fujita S, Suzuki S (2002) Incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Shimokita, Japan, from 1989 to 1998. *Stroke* 33: 195-199
- (129) Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S (2001) Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management *Stroke* 32: 1176-1180
- (130) Ohrström JK, Skou HK, Ejlersen T, Kosteljanetz M (1989) Infected ventriculostomy: Bacteriology and treatment. *Acta Neurochir (Wien)* 100: 67-69
- (131) Osuka K, Suzuki Y, Tanazawa T, Hattori K, Yamamoto N, Takayasu M, Shibuya M, Yoshida J (1998) Interleukin-6 and development of vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 140: 943-951
- (132) Paramore CG, Turner DA (1994) Relative risks of ventriculostomy infection and morbidity. *Acta Neurochir (Wien)* 127: 79-84
- (133) Pfausler B, Beer R, Engelhardt K, Kemmler G, Mohsenipour I, Schutzhard E (2004) Cell index - a new parameter for the early diagnosis of ventriculostomy (external ventricular drainage)-related ventriculitis in patients with intraventricular hemorrhage? *Acta Neurochirurgica (Wien)* 146: 477-481
- (134) Poon WS, Ng S, Wai S (1998) CSF antibiotic prophylaxis for neurosurgical patients with ventriculostomy: A randomised study. *Acta Neurochir Suppl* 71: 146-148
- (135) Powers WJ, Grubb RL Jr, Baker RP, Darriet D, Raichle ME (1985) Regional cerebral blood flow and metabolism in reversible ischemia due

to vasospasm. Determination by positron emission tomography. *J Neurosurg* 62: 539-772

(136) Psyrembel (2002) *Klinisches Wörterbuch*, de Gruyter, Berlin New York, 259. Aufl. S 1607

(137) Psyrembel (2002) *Klinisches Wörterbuch*, de Gruyter, Berlin New York, 259. Aufl. S 1752

(138) Qureshi AI, Suarez JI, Parekh PD, Parag D, Sung G, Geocadin R, Bhardwaj A, Tamargo RJ, Ulatowski JA, (1998) Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 43: 22-26

(139) Qureshi AI, Suri MF, Yahia AM, Suarez JI, Guterman LR, Hopkins LN, Tamargo RJ (2001) Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 49: 607-613

(140) Raabe A, Beck J, Berkefeld J, Deinsberger W, Meixensberger J, Schmiedek P, Seifert V, Steinmetz H, Unterberg A, Vajkoczy P, Werner C (2005) Recommendations for the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Zentralbl Neurochir* 66: 79-91

(141) Raabe A, Schmiedek P, Seifert V, Stolke D, Sektion Vaskuläre Neurochirurgie der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (2003) Position Statement on the International Subarachnoid Hemorrhage Trial (ISAT). *Zentralbl Neurochir* 64: 99-103

(142) Raaymakers TW (1999) Aneurysms in relatives of patients with subarachnoid hemorrhage: Frequency and risk factors. MARS study Group. Magnetic resonance angiography in relatives of patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 53: 982-988

(143) Rabinstein AA, Friedman JA, Nichols DA, Pichelmann MA, McClelland RL, Manno EM, Atkinson JL, Wijndicks EF (2004) Predictors

of outcome after endovascular treatment of cerebral vasospasm. *Am J Neuroradiol* 25: 1778-1782

(144) Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer M, Grünert A, Beger HG (1997) The role of procalcitonin and interleukin-8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *41*: 832-840

(145) Rebuck JA, Murry KR, Rhoney DH, Michael DB, Coplin WM (2000) Infection related to intracranial pressure monitors in adults: Analysis of risk factors and antibiotic prophylaxis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 69: 381-284

(146) Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J (2002) Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000277

(147) Rinkel GJ, Veigin VL, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J (2004) Circulatory volume expansion therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000483

(148) Robert Koch-Institut, Berlin (2008), Meningitis oder Ventrikulitis. In: *Definition nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen)*, 6. Aufl. S 19f

(149) Sade B, Morh G (2004) Critical appraisal of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Neurol India* 52: 32-35

(150) Sakowitz OW, Raabe A, Vucak D, Kiening KL, Unterberg AW (2006) Contemporary management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Germany: Results of a survey among 100 neurosurgical departments. *Neurosurgery* 58: 137-145

(151) van der Schaaf I, Algra A, Wermer M, Molyneux A, Clarke M, van Gijn J, Rinkel G (2005) Endovascular coiling versus neurosurgical

clipping for patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 19: CD003085

(152) Schade RP, Schinkel J Roelandse FW, Geskus RB, Visser LG, van Dijk MC, Voormolen JH, van Pelt H, Kuijper EJ (2006) Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage-related bacterial meningitis. J Neurosurg 104: 101-108

(153) Schefold JC, Hasper D, von Haehling S, Meisel C, Reinke P, Schlosser HG (2008) Interleukin-6 serum level assessment using a new qualitative point-of-care test in sepsis: A comparison with ELISA measurements. Clin Biochem 41: 893-898

(154) Schlosser HG, Volk HD, Splettstößer G, Brock M, Woiciechowsky C (2007) A new qualitative interleukin-6 bedside test can predict pneumonia in patients with severe head injury - comparison to the standard Immulite test and a semiquantitative bedside test. J Neurosurg Anesthesiol 19: 5-9

(155) Schoch B, Regel JP, Nierhaus A, Wichert M, Mueller OM, Sandalcioglu IE, Stolke D (2008) Predictive value of intrathecal Interleukin-6 for ventriculostomy-related infection. Zentralbl Neurochir 69: 80-86

(156) Schoch B, Regel JP, Wichert M, Gasser T, Volbracht L, Stolke D (2007) Analysis of intrathecal Interleukin-6 as a potential predictive factor for vasospasm in subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 60: 828-836

(157) Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K (1998) CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection* 26: 274-276

(158) Seifert V, Stolke D, Reale E (1989) Ultrastructural changes of the basilar artery following experimental subarachnoid haemorrhage. A morphological study on the pathogenesis of delayed cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* 100: 164-171

(159) Sercombe R, Tran Dinh YR, Gomis P (2002) Cerebrovascular inflammation following subarachnoid hemorrhage. *Jpn J Pharmacol* 88: 227-249

(160) Sheehan JP, Polin RS, Sheehan JM, Baskaya MK, Kassell NF (1999) Factors associated with hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 45: 1120-1127

(161) Siegel S (1957) Nonparametric statistics. *The American Statistician* 11: 13-19

(162) Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, Wechsler LR, Newell DW, Gomez CR, Babikian VL, Lefkowitz D, Goldman RS, Armon C, Hsu CY, Goodin DS, Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology (2004) Assessment: Transcranial Doppler ultrasonography: Report of the therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 62: 1468-1481

(163) Sloan MA, Haley EC Jr, Kassell NF, Henry ML, Stewart SR, Beskin RR, Sevilla EA, Torner JC (1989) Sensitivity and specificity of

transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 39: 1514-1518

(164) Smith RR, Clower BR, Grotendorst GM, Yabuno N, Cruse JM (1985) Arterial wall changes in early human vasospasm. *Neurosurgery* 16: 171-176

(165) van Snick J (1990) Interleukin-6: An overview. *Annu Rev Immunol* 8: 253-278

(166) Soehle M, Czosnyka M, Pickard JD, Kirkpatrick PJ (2004) Continuous assessment of cerebral autoregulation in subarachnoid hemorrhage. *Anesthesia Analgesia* 98: 1133-1139

(167) Solenski NJ, Haley EC Jr, Kassell NF, Kongable G, Germanson T, Truskowski L, Torner JC (1995) Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study. *Crit Care Med* 23: 1007-1017

(168) Speer CP (2009) Chorioamnionitis, postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 95: 353-361

(169) Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, Deutschland: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online> | Stand: 29.01.2010

(170) Stenager E, Gerner-Smidt P, Kock-Jensen C (1986) Ventriculostomy-related infections: An epidemiological study. *Acta Neurochir (Wien)* 83: 20-23

(171) Suarez IJ, Qureshi AI, Yahia AB, Parekh PD, Tamargo RJ, Williams MA, Ulatowski JA, Hanley DF, Razumovsky AY (2002) Symptomatic vasospasm diagnosis after subarachnoid hemorrhage:

Evaluation of transcranial Doppler ultrasound and cerebral angiography as related to compromised vascular distribution. Crit Care Med 30: 1348-1355

(172) Suarez-Rivera O (1998) Acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. Surg Neurol 49: 563-565

(173) Sundbärg G, Nordström C-H, Söderström S (1988) Complications due to Prolonged Ventricular fluid Pressure Recording. British Journal of Neurosurgery 2: 485-495

(174) Taylor CL, Yuan Z, Selman WR, Ratcheson RA, Rimm AA (1995) Cerebral arterial aneurysm formation and rupture in 20,767 elderly patients: Hypertension and other risk factors. J Neurosurg 83: 812-819

(175) Teasedale G, Jannett B (1974) Assessment of coma and impaired consciousness. The Lancet 2: 81-84

(176) Thomas L (2005) Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 6. Aufl. S 1039 ff

(177) Thomas L (2005) Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 6. Aufl. S 1023 ff

(178) Thomas L (2005) Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 6. Aufl. S 987 ff

(179) Treggari MM, Walder B, Suter PM, Romand JA (2003) Systematic review of the prevention of delayed ischemic neurological deficits with hypertension, hypervolemia, and hemodilution therapy following subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 98: 978-984

- (180) Vajkoczy P, Horn P, Bauhuf C, Munch E, Hubner U, Ing D, Thome C, Poickler-Schoeninger C, Roth H, Schmiedek P (2001) Effect of intra-arterial papaverine on regional cerebral blood flow in hemodynamically relevant cerebral vasospasm. *Stroke* 32: 498-505
- (181) Vale FL, Bradley EL, Fisher WS (1997) The relationship of subarachnoid hemorrhage and the need for postoperative shunting. *J Neurosurg* 86: 462-466
- (182) Volk HD, Reinke P, Döcke WD (1999) Immunological monitoring of the inflammatory process: Which variables? When to assess? *Eur J surg* 165: 70-72
- (183) Waage A, Halstensen A, Shalaby R, Brandtzæg P, Kierulf P, Espevik T (1989) Local production of tumor necrosis factor α , interleukin 1, and interleukin 6 in meningococcal meningitis. *J Exp Med* 170: 1859-1867
- (184) Waga S, Otsubo K, Handa H (1975) Warning signs in intracranial aneurysms. *Surg Neurol* 3: 15-20
- (185) van der Wee N, Rinkel GJ, Hasan D, van Gijn J (1995) Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: Is lumbar puncture still needed after a negative scan? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58: 357-359
- (186) Welty TE (1987) Use of nimodipine for prevention and treatment of cerebral arterial spasm in patients with subarachnoid hemorrhage. *Clin Pharm* 6: 940-946
- (187) Wen DY, Bottini AG, Hall WA, Haines SJ (1992) Infections in neurologic surgery. The intraventricular use of antibiotics. *Neurosurg Clin N Am* 3: 343-354

- (188) Westerholt S, Pieper AK, Griebel M, Volk HD, Hartung T, Oberhoffer R (2003) Characterization of the cytokine immune response in children who have experienced an episode of typical hemolytic-uremic syndrome. *Clin Dagn Lab Immunology* 10: 1090-1095
- (189) Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC (2003) Unruptured intracranial aneurysms: Natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362: 103-110
- (190) Winn HR, Almaani WS, Berga SL, Jane JA, Richardson AE (1983) The long-term outcome in patients with multiple aneurysms. Incidence of late hemorrhage and implications for treatment of incidental aneurysms. *J Neurosurg* 59: 642-651
- (191) Winn HR, Richardson AE, Jane JA (1977) The long-term prognosis in untreated cerebral aneurysms. I. The incidence of late hemorrhage in cerebral aneurysm: A 10-year evaluation of 364 patients. *Ann Neurol* 1: 358-370
- (192) Woiciechowsky C, Schöning B, Cobanov J, Lanksch WR, Volk HD, Döcke WD (2002) Early IL-6 plasma concentrations correlate with severity of brain injury and pneumonia in brain-injured patients. *J Trauma* 52: 339-345
- (193) Wyler AR, Kelly WA (1972) Use of antibiotics with external ventriculostomies. *J Neurosug* 37: 185-187

(194) Yundt KD, Grubb RL Jr, Diringner MN, Powers WJ (1998) Autoregulatory vasodilation of parenchymal vessels is impaired during cerebral vasospasm. *J Cereb Blood Flow Metab* 18: 419-424

(195) Ziai WC, Lewin JJ, III (2008) Update in the diagnosis and management of central nervous system infections. *Neurol Clin* 26: 427-468

12 Danksagung

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern. Sie haben mich auf meinem Lebensweg begleitet und mich dabei immer unterstützt, meine Ziele zu erreichen.

Ganz herzlich danke ich meinem Mann Daniel für die Motivation und die Unterstützung in der Fertigstellung der Arbeit.

Darüber hinaus gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Frank Hinder für die konstruktive und produktive Kritik an dieser Dissertationsarbeit.

Dr. med. Stefan Bushuven und Dr. med. Markus Holling gebührt Dank für die Versuchsdurchführung und das Heranführen an das wissenschaftliche Arbeiten. Verbunden fühle ich mich mit allen Doktoranden der einzelnen Teilstudien, mit denen ich zusammen Zytokine beforscht habe.

Weiterhin danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Universitätsklinikums Münster für die Zusammenarbeit bei der Erhebung der notwendigen Daten. Insbesondere möchte ich dabei Frau Kwiotek danken.

13 Anhang

13.1 Studienprotokoll

Patientendaten		Studiengruppe	
Code:	ZYKPCT-___ - ___	I <input type="checkbox"/>	II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/>
		VI <input type="checkbox"/>	VII <input type="checkbox"/> VIII <input type="checkbox"/> IX <input type="checkbox"/> X <input type="checkbox"/>
Alter	___ Jahre		
Körpergröße	___ m		
Körpergewicht	___ kg		
Geschlecht	w <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/>		
Body Mass Index	___ (kg/m ²)		
Klinik	<input type="checkbox"/> THG <input type="checkbox"/> NCH <input type="checkbox"/> GYN <input type="checkbox"/> URO <input type="checkbox"/> MKG <input type="checkbox"/> ACH <input type="checkbox"/> UCH <input type="checkbox"/> andere	ASA MET rCRI OP Klassifikation NYHA	I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-4 <input type="checkbox"/> 5-9 <input type="checkbox"/> 10+ <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/>
Aufnahme	___-___-___	Hauptdiagnose:	_____
OP Datum	___-___-___	OP:	_____
PAS	___-___-___ bis	_____	_____
19 A	___-___-___ bis	_____	_____
19 B	___-___-___ bis	_____	_____
15 B	___-___-___ bis	_____	_____
ITS 2	___-___-___ bis	_____	_____
Stat. 8	___-___-___ bis	_____	_____
Stat. 9	___-___-___ bis	_____	_____
Bemerkungen:			

Ausschlusskriterien	ja	nein	nicht
Schwangerschaft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Malignom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	6-9
Autoimmun. Erkr.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
HIV/Hepatitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9
Immunschwächesy.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sepsis / SIRS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alter < 18	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Transplantation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9
GCSF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Interferone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9
Infliximab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Virostatika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9
Immunsuppressiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9
Chron. Infekt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9
Zytokine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Einschlusskriterien	ja	nein	Gruppe
Alter > 18	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 - 5
Intensivpatient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 - 5
Sternotomie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
Sekretion sternal.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
Liquorzellen > 5/µl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2 - 3
Ventrikeldrainage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2 - 3
ICB/SAB/SDH o. VE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2
ICB/SAB/SDH m. VE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3
Tracheotomie / intubiert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4
Thoraxdrainage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5,6,10
Wunddrainage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7,8,9
Darm OP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	8
Lebertransplantation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9
Oberbauch OP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7
Polytrauma/ WS OP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10

Patient erfüllt die Kriterien für
 Gruppe: I II III IV V
 VI VII VIII IX X

 Datum & Unterschrift Prüfarzt

Medikation vor OP		
	ja	nein
Betablocker	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Betasymphomim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alphablocker	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ACE Hemmer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ATII- Antagonist	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CSE Hemmer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kalziumantagonist	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diuretikum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Digitalisglykosid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antibiotikum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Opioid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NSAIR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SD-Hormone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antidiabeticum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insulin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Corticosteroide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Magnesium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kalzium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Östrogene /SERMS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thyreostatica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Vorerkrankungen	ja	nein	
KHK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Anz. ___
Herz OP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___
Atherosklerose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Art ___
AFli / TAA /BAA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Aorteninsuffizienz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Aortenstenose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Aortendissektion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Typ ___
Mitralinsuffizienz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mitralstenose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anderes Vitium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Endokarditis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pleuraerguss	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pleuraempyem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
HRST	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Lown ___
Herzinsuffizienz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NYHA ___
IDDM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	J ___
NIDDM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	J ___
Nikotinabusus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	py ___
Alkoholabusus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	J ___
SM/ICD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	J ___
Art. Hypertonie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	J ___
COPD/Asthma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	J ___
Stroke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	J ___
Meningitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	J ___
Leberinsuffizienz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bili ___
Niereninsuffizienz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Grad ___

OP	
<input type="checkbox"/>	AKE (Bio)
<input type="checkbox"/>	AKE (Metall)
<input type="checkbox"/>	TKE (Bio)
<input type="checkbox"/>	TKE (Metall)
<input type="checkbox"/>	MKE (Bio)
<input type="checkbox"/>	MKE (Metall)
<input type="checkbox"/>	TKR
<input type="checkbox"/>	MKR
<input type="checkbox"/>	Anderer Klappen OP
<input type="checkbox"/>	Arterieller Bypass (LIMA)
<input type="checkbox"/>	Arterieller Bypass (RIMA)
<input type="checkbox"/>	Arterieller Bypass (LIMA+RIMA)
<input type="checkbox"/>	Arterieller Bypass (anderer)
<input type="checkbox"/>	ACVB / SVG
<input type="checkbox"/>	LVAD / RVAD / BIVAD
<input type="checkbox"/>	Aortenbogensersatz + AKE
<input type="checkbox"/>	OPCAB
<input type="checkbox"/>	Lungenteilresektion
<input type="checkbox"/>	Sternotomie / Thorakotomie
<input type="checkbox"/>	Kleine Kraniotomie (Bohrloch)
<input type="checkbox"/>	Große Kraniotomie
<input type="checkbox"/>	OP an hinterer Schädelgrube
<input type="checkbox"/>	Laparotomie
<input type="checkbox"/>	Zweihöhleneingriff
<input type="checkbox"/>	transvaginaler Eingriff
<input type="checkbox"/>	Transurethraler Eingriff
<input type="checkbox"/>	Orthop. Eingriff / Extremitäten
<input type="checkbox"/>	Wirbelsäuleneingriff
<input type="checkbox"/>	MKG/HNO Eingriff

OP	
OP Dauer	___ Minuten
HLM Zeit	___ Minuten
Milde Hypothermie	___ Minuten
Moderate Hypoth.	___ Minuten
Tiefe Hypothermie	___ Minuten
Profunde Hypo.	___ Minuten
Notfall OP	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Prämedikation (Medikation)	
Dikaliumchlorazepat	___mg
Oxycodon	___mg
Flunitrazepam	___mg
Midazolam	___mg
Clonidin	___µg

OP (Medikation)			
Thiopental	<input type="checkbox"/>	Propofol	<input type="checkbox"/>
Etomidate	<input type="checkbox"/>	Midazolam	<input type="checkbox"/>
Fentanyl	<input type="checkbox"/>	Sufentanil	<input type="checkbox"/>
Remifentanil	<input type="checkbox"/>	Piritramid	<input type="checkbox"/>
Isofluran	<input type="checkbox"/>	Sevofluran	<input type="checkbox"/>
Desfluran	<input type="checkbox"/>	Noradrenalin	<input type="checkbox"/>
Dobutamin	<input type="checkbox"/>	Adrenalin	<input type="checkbox"/>

Laborwerte													
Wert/Tag	PM	OP	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	+9	+10	+11
Datum	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Allgemeine Laborparameter (alle Gruppen)													
Leukos	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Thrombos	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
CRP (sys)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
CRP (lok)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
PCT (sys)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
PCT (lok)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
LBP (sys)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
LBP (lok)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
IL-6 (sys)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
IL-6 (lok)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Bak (sys)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Bak (lok)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Vitalparameter (alle Gruppen)													
Temp max	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Temp-min	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
AF max	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
AF min	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Horow (min)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
HF (max)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
HF (min)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Spezielle Laborparameter (Gruppe IX)													
Bilirubin	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
CD4 Ratio	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
GOT	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
GPT	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
GGT	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Ereignisparameter (alle Gruppen)													
ICU Event*	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ICU Event*	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ICU Event*	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Intervention*	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Ort*	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
OP*	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
OP*	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Lungenfunktion und Atemweg (alle Gruppen)													
Beatmung*	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Tubus*	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
PEEP	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Sekret*	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Sekretmas.*	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Thoraxdrainagen (nur Gruppen V, VI und X)													
TD 1 (ml)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
TD 1 (Sekret)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
TD 1 (Ort)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
TD 2 (ml)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
TD 2 (Sekret)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
TD 2 (Ort)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
TD 3 (ml)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
TD 3 (Sekret)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
TD 3 (Ort)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

Tag/Wert	PM	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	+9	+10	+11
Datum	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Neurochirurgische Parameter (nur Gruppen II und III)													
Liquor*	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Liquor (ml)	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ICP max	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ICP min	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
RR min	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
RR max	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
CPP min	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
CPP max	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
ZVD	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
L- IgG	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
L- Eiweiß	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
L- Glucose	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
L- Bakterien	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
L-Zellzahl	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
L- Albumin	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
L-Laktat	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
RASS	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
GCS	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
AB i.th.	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Nierenfunktion und Blutprodukte													
Nierenersatz*	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
EK	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
TK	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
FFP	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Infektionsparameter (alle Gruppen)													
Wundinf.*	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Infektionsparameter (nur Gruppen II und III)													
Ventrikulitis*	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Vasospas.*	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Infektionsparameter (alle Gruppen außer II und III)													
Trach.bro.*	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Pneumonie* li	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Pneumonie* re	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Plempyem* li	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Plempyem* re	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Pl. Erguss* li	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Pl. Erguss* re	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Mediastinitis*	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Sepsisparameter & Intensivmedizinische Scores (alle Gruppen)													
Sepsis*	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
SAPS II	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
APACHE II	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
SOFA	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Medikolegale Parameter (alle Gruppen)													
Abnahme*	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Vasoaktive Medikamente (alle Gruppen)													
Noradrenalin	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Adrenalin	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Dobutamin	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Dopamin	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Dopexamin	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
PDE Hemmer	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

Laborwerte													
Wert/Tag	+12	+13	+14	+15	+16	+17	+18	+19	+20	+21	+22	+23	+24
Datum	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Allgemeine Laborparameter (alle Gruppen)													
Leukos	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Thrombos	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
CRP (sys)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
CRP (lok)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
PCT (sys)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
PCT (lok)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
LBP (sys)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
LBP (lok)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
IL-6 (sys)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
IL-6 (lok)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bak (sys)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bak (lok)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Vitalparameter (alle Gruppen)													
Temp max	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Temp-min	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
AF max	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
AF min	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Horow (min)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
HF (max)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
HF (min)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Leberparameter (Gruppe IX)													
Bilirubin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
CD4 Ratio	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
GOT	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
GPT	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
GGT	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ereignisparameter (alle Gruppen)													
ICU Event*	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ICU Event*	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ICU Event*	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Intervention*	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ort*	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
OP*	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
OP*	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Lungenfunktion und Atemweg (alle Gruppen)													
Beatmung*	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Tubus*	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
PEEP	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Sekret*	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Sekretmas.*	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Thoraxdrainagen (nur Gruppen V, VI und X)													
TD 1 (ml)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
TD 1 (Sekret)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
TD 1 (Ort)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
TD 2 (ml)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
TD 2 (Sekret)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
TD 2 (Ort)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
TD 3 (ml)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
TD 3 (Sekret)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
TD 3 (Ort)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Tag/Wert	+12	+13	+14	+15	+16	+17	+18	+19	+20	+21	+22	+23	+24
Datum	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
Neurochirurgische Parameter (nur Gruppen II und III)													
Liquor *	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
Liquor (ml)	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
ICP max	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
ICP min	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
RR min	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
RR max	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
CPP min	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
CPP max	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
ZVD	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
L- IgG	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
L- Eiweiß	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
L- Glucose	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
L- Bakterien	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
L-Zellzahl	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
L- Albumin	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
L-Laktat	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
RASS	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
GCS	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
AB i.th.	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
Nierenfunktion und Blutprodukte													
Nierenersatz*	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
EK	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
TK	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
FFP	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
Infektionsparameter (alle Gruppen)													
Wundinf.*	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
Infektionsparameter (nur Gruppen II und III)													
Ventrikulitis*	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
Vasospas.*	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
Infektionsparameter (Gruppen IV, V, VI, X)													
Trach.bro.*	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
Pneumonie* li	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
Pneumonie* re	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
Plempyem* li	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
Plempyem* re	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
Pl. Erguss* li	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
Pl. Erguss* re	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
Mediastinitis*	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
Sepsisparameter & Intensivmedizinische Scores (alle Gruppen)													
Sepsis*	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
SAPS II	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
APACHE II	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
SOFA	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
Medikolegale Parameter (alle Gruppen)													
Abnahme*	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
Vasoaktive Medikamente (alle Gruppen)													
Noradrenalin	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
Adrenalin	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
Dobutamin	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
Dopamin	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___
Dopexamin	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___	___

Bakterien Codierung: 0 keine 1 Acinetobacter 2 Actinomyces 3 Aeromonas 4 Arcanobacterium 5 Bacillus anthracis 6 Bacteroides 7 Bordetella 8 Borrelia 9 Brucella 10 Burkholderia 11 Campylobacter 12 Cardiobacterium 13 Chlamydia pneumoniae 14 Chlamydia trachomatis 15 Citrobacter 16 Clostridium difficile 17 Clostridium histolyticum 18 Clostridium perfringens 19 Clostridium septicum 20 Corynebacterium dipht 21 Coxiella 22 E coli 23 Ehrlichia 24 Eikenella 25 Enterobacter 26 Enterokokkus faecalis 27 Enterokokkus faecium 28 Erysipelothrix rhusopathiae 29 Francisella 30 Fusobacterium 31 Gordona 32 Hämophilus duc 33 Hämophilus infl. 34 Kingella 35 Klebsiella 36 Legionella 37 Leptospira 38 Listeria spp 39 Moraxella 40 Morganella 41 Mycobacterium avium 42 Mycobacterium tbc 43 Mycoplasma 44 Neisseria gon 45 Neisseria men 46 Nocardia 47 Orienta 48 Peptococcus niger 49 Peptostreptokokkus 50 Plesiomonas 51 Porphyromonas 52 Proteus 53 Prevotella 54 Providencia 55 Pseudomonas aeruginosa 56 Rickettsia 57 S. aureus 58 S. aureus (MRSA) 59 S. epidermidis 60 S. saprophyticus 61 Salmonella 62 Serratia 63 Shigella 64 Stenotrophomonas 65 Str. bovis 66 Str. pneumoniae 67 Streptokokken Serog. C 68 Streptokokken Serogr. G 69 Streptokokkus agalactiae 70 Streptokokkus pyogenes 71 Viridans- Strptokokken 72 Treponema 73 Vibrio 74 VRE 75 Yersinia	Bakterien Codierung: 76 Blastomyces 77 Candida albicans 78 Candida glabrata 79 Aspergillus fumigatus 80 Aspergillus niger 81 Cryptokokkus 82 Pneumocystis 83 Hefen 84 andere Pilze 85 HSV 1 86 HSV 2 87 CMV 88 VZV 89 HIV (Ausschluss!) 90 RS Virus 91 Influenza A 92 Influenza B 93 Parainfluenzavirus 94 Coronavirus 95 Rotavirus 96 EBV 97 HHV 6 98 HHV 8 99 Norovirus 100 andere Viren 101 Protozoen 102 Helminth 103 Nematode 104 Toxoplasmose 105 andere Parasiten	Sekretmenge Codierung: 0 kein Sekret 1 wenig 2 mäßig 3 viel 4 extrem viel	Nierenersatz Codierung: 0 kein 1 HD 2 HF/UF 3 SLEDD 4 CVVH
		Intervention Codierung: 1 ZVK neu 2 Arterie neu 3 PVK neu 4 BRSK 5 ÖGD 6 Pleurapunktion 7 Intubation 8 TD neu 9 Trach-Wechsel 10 Tracheoboug. 11 PAK neu 12 Mes-Kath 13 Kardioversion 14 15 16 17 18 19	Codierung Ort: 0 OP 1 PAS 2 19 A 3 19B 4 15B 5 18 A 6 18B 7 Int2 8 8 9 9 10 andere
		ICU Event Codierung: 0 kein Event 1 CPR 2 Schock (kard) 3 Schock (ana) 4 Schock (hyp) 5 Schock (var) 6 Perikardtamp. 7 Massivtransfus. 8 DIC 9 ak. Abdomen 10 Kompartment 11 ANV (neu) 12 HIT 13 ARDS 14 Stroke (isch) 15 Stroke (häm) 16 ALV (neu) 17 Lungenembolie. 18 Pneumothorax 19 Pneumonie 20 Aspiration 21 Zereb Krampf 22 Sturz 23 24 25	Codierung Wundinfektion, Vasospasmus, Pneumonie, Tracheobronchitis, Pleuraerguss, Pleuraempyem, Mediastinitis, ALV 0 nicht vorhanden 1 vorhanden nach CDC Krit. (Student) 2 vorhanden (Kliniker)
	Abnahme Codierung: 1 Prof. Hinder 2 Ass. Bushuven 3 Dr. Camboni 4 Ass. Holling 5 S. Schomburg 6 F. Blum 7 S. Bruns 8 J. Eising 9 M. Klingenfuß		Codierung Sepsis: 0 keine 1 SIRS 2 Sepsis 3 s. Sepsis 4 s. Schock
	Bestimmungscodierung: 0 spontan 1 IPPV 2 SIMV 3 BIPAP 4 ASB 5 CPAP 6 andere		Liquor Codierung: 0 kein Liquor 1 klar 2 alt blutig 3 serös 4 mucös 5 putride 6 frisch blutig
	Tubus Codierung: 0 ohne 1 oral 2 nasal 3 Tracheostoma 4 CPAP Maske 5 CPAP Helm 6 Brille/Mas. 7 andere		Codierung OP: 0 keine OP 1 Sternotomie 2 Thorakotomie 3 Laparotomie 4 Fasziotomie 5 Kraniotomie 5 andere
	Sekret Codierung: 0 kein Sekret 1 klar 2 alt blutig 3 serös 4 mucös 5 putride 6 frisch blutig		Codierung TD Ort: 0 keine TD 1 Pleura links 2 Pleura rechts 3 Perikard 4 andere

Antibiosen	(in mg)												
	-1	OP	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	+9	+10	+11
Aciclovir	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Aminoglyc.	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Amphoter	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Azole	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Carbapenem	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Caspofun	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Cephalosp.	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Chloramph	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Fosfomyc.	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Fusidin	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Ganglicovir	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Glykopeptid	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Griseof.	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Gyrase-H	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Lincosamid	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Makrolid	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Metronida	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Monobakt.	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Penicillin	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Polymyxin	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Rifampicin	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Streptogram.	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Sulfonamid	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Tetracyclin	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Antibiosen	(in mg)												
	+12	+13	+14	+15	+16	+17	+18	+19	+20	+21	+22	+23	+24
Aciclovir	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Aminoglyc.	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Amphoter	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Azole	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Carbapenem	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Caspofun	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Cephalosp.	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Chloramph	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Fosfomyc.	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Fusidin	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Ganglicovir	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Glykopeptid	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Griseof.	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Gyrase-H	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Lincosamid	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Makrolid	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Metronida	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Monobakt.	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Penicillin	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Polymyxin	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Rifampicin	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Streptogram.	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Sulfonamid	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Tetracyclin	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Abkürzungen: APACHE (acute Physiology and chronic Health Evaluation) SAPS (Simplified Acute Physiology Score) MPM (Mortality predictive Model) SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), ODIN (Organ Dysfunction and Infection score), AMI (acute myocardial infarction), NOMI (non obstructive mesenteric infarction), SIADH (Syndrome of Inadequate ADH Secretion), HM (Heart Lung machine), SIRS (systemic inflammatory syndrome), ACVB (aorto coronary venous bypass), ACB (aorto coronary bypass), ARDS (acute respiratory distress syndrome), ALI (acute lung injury), ANV (akutes Nierenversagen), BMI (Body Mass Index), ICU (intensive care unit), ALCOS (acute low cardiac output syndrome), ICB (intracerebral bleeding), CVVH (chronic veno-venous hämodialysis), BLEDD (slowly extended daily dialysis), SAB (subarachnoidal bleeding), ICB (intracerebral bleeding), EDH (Epidural haematoma), SDH (subdural haematoma), SIADH (Syndrome of Inadequate ADH Secretion), VE (Ventrikelrhythmus), LBP (Liposaccharid-binding Proteine), TEMP DIFF (Temperaturvergleich zum Maximalwert des Vorlages)

Nachuntersuchung		Daten		Name
Datum:	_____	Datensatz vollständig	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	_____
Untersucher:	_____	Einverständnis	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	_____
Aufklärung	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	Daten eingegeben	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	_____
Einverständnis	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	Patient abgeschlossen	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	_____

Wichtige Daten				
Patientengruppe				
1	Sternale Wundinfektion	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
	Osteomyelitis	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
	Sternuminstabilität	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
2	Ventrikulitis	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
	Empyem	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
	Vasospasmus	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
3	Ventrikulitis	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
	Empyem	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
	Vasospasmus	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
4	Tracheobronchitis	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
	Pneumonie	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
5	Pleuraerguss	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
	Pleuraempyem	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
	Pneumonie	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
6	Pleuraerguss	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
	Pleuraempyem	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
	Pneumonie	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
	Anastomoseninsuff.	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
	Peritonitis	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
7	Anastomoseninsuff.	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
	Peritonitis	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
8	Anastomoseninsuff.	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
	Peritonitis	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
9	Anastomoseninsuff.	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
	Peritonitis	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
	Leberversagen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
10	Pleuraerguss	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
	Pleuraempyem	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____
	Pneumonie	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	Keim: _____

13.2 Genehmigung der Ethikkommission

Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
unser Az.: 2006-246-f-S
Abschließendes Votum vom 21. Juli 2006

Allgemeine Hinweise:

Mit der vorliegenden Stellungnahme berät Sie die Ethik-Kommission zu den mit Ihrem Forschungsvorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen gemäß § 15 Abs. 1 Satz 1 Berufsordnung Ärztekammer Westfalen-Lippe.

Die Einschätzung der Kommission ist als ergebnisoffene Beratung für den Antragsteller nicht bindend. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass unabhängig von der vorliegenden Stellungnahme die medizinische, ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung des Forschungsvorhabens bei dessen Leiter und bei allen an dem Vorhaben teilnehmenden Ärzten bzw. Forschern verbleibt.

An der Beratung und Beschlussfassung haben die in Anhang 2 aufgeführten Mitglieder der Ethik-Kommission teilgenommen. Es haben keine Kommissionsmitglieder teilgenommen, die selbst an dem Forschungsvorhaben mitwirken oder deren Interessen davon berührt werden.

Die Ethik-Kommission empfiehlt nachdrücklich die Registrierung klinischer Studien in einem öffentlich zugänglichen Register, das die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) geforderten Voraussetzungen erfüllt, insbesondere deren Mindestangaben enthält. In Betracht kommende Register sowie ausführliche weiterführende Informationen stehen im Internetangebot der WHO zur Verfügung:

<http://www.who.int/ictrp/en/>


Zu den von zahlreichen Fachzeitschriften aufgestellten Anforderungen wird hingewiesen auf:

http://www.icmje.org/clin_trialup.htm

Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster ist organisiert und arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den GCP-Richtlinien der ICH.

Die Kommission wünscht Ihrem Forschungsvorhaben gutes Gelingen und geht davon aus, dass Sie nach Abschluß des Vorhabens über die Ergebnisse berichten werden.

Mit freundlichen Grüßen



Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Werner Bothe
Stellv. Vorsitzender der Ethik-Kommission

Die lokalen Entzündungsmediatoren Interleukin-6 und Procalcitonin im Liquor bei Patienten mit Ventrikulitis und Vasospasmus

Silke Schwake

Sowohl Ventrikulitis als auch Vasospasmus sind Krankheitsentitäten mit hoher Morbidität und Mortalität. Dennoch ist bei diesen neurochirurgischen Intensivpatienten die Diagnose nicht immer leicht zu stellen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die im Liquor befindlichen Entzündungsmediatoren Interleukin-6 und Procalcitonin als neue Diagnoseparameter für Ventrikulitis und Vasospasmus bei Patienten mit einer externen Ventrikeldrainage zu untersuchen. Die nicht randomisierte prospektive Überwachungsstudie mit Cross Over Design konnte signifikant höhere Interleukin-6- und PCT-Werte bei Patienten mit gesicherter Ventrikulitis bestimmen. Auch Patienten mit suspekter Ventrikulitis wiesen signifikant höhere PCT-Werte auf. Bei Patienten mit Vasospasmus konnten hingegen keine erhöhten Entzündungsparameter aufgezeigt werden.

ISBN 978-3-8405-0064-0 EUR 12,80

0 1 2 8 0



9 783840 500640