

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik für Neurochirurgie

Klinikdirektor: Univ.-Prof. Dr. med. Walter Stummer

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Ventrikulitis im  
Rahmen der Behandlung einer aneurysmatischen  
Subarachnoidalblutung

INAUGURAL - DISSERTATION  
zur  
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Stummer, Anna-Katharina  
aus München  
2021

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen  
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Frank Ulrich Müller

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Markus Holling

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Ertmer

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2021

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik für Neurochirurgie  
Klinikdirektor: Univ.-Prof. Dr. med. Walter Stummer  
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Markus Holling  
Korreferent: Prof. Dr. med. Christian Ertmer

## **ZUSAMMENFASSUNG**

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Ventrikulitis im Rahmen der Behandlung einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung

Stummer, Anna-Katharina

**Hintergrund:** Eine häufige Komplikation nach Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) ist die katheterassoziierte Ventrikulitis. Risikofaktoren, die eine solche Ventrikulitis begünstigen sind weiterhin Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion.

**Zielsetzung:** Ziel der vorliegenden Arbeit war es Faktoren zu ermitteln, die die Entstehung einer katheterassoziierten Ventrikulitis nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung (aSAB) beeinflussen. Die Kenntnis solcher Faktoren könnte dazu dienen den Umgang mit EVD nach aSAB im klinischen Alltag zu verbessern und damit das Risiko der Entstehung einer Ventrikulitis zu senken.

**Methoden:** In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden bei 201 Patienten mit einer aSAB, welche im Zeitraum von 2014–2019 eine EVD am Universitätsklinikum Münster (UKM) erhielten, durch detaillierte Aufarbeitung der entsprechenden Patientenakten, mögliche Risikofaktoren für die Entstehung einer katheterassoziierten Ventrikulitis untersucht. Die Studie erfolgte nach positiver Votierung durch die zuständige Ethikkommission am 12.11.2019 unter dem Aktenzeichen 2019-388-f-S.

**Ergebnisse:** 111 von 201 Patienten entwickelten eine Ventrikulitis. Als Risikofaktoren hierfür erwiesen sich die Interventionsart der mikrochirurgischen Clip-Ligation und die Anzahl der Liquorproben pro Tag aus der EVD. Zwischen der Liegedauer der EVD und der Entstehung einer Ventrikulitis ergab sich ein linearer Zusammenhang.

**Diskussion:** Da das Infektionsrisiko ab Tag eins besteht, sind prophylaktische EVD-Wechsel nicht zu empfehlen. Liquorproben sollten möglichst selten und bestenfalls nur dann gewonnen werden, wenn diese klinisch indiziert sind, zum Beispiel bei Infektzeichen. Die Diagnosestellung einer Ventrikulitis sollte in Zusammenschau mit veränderten Liquorparametern, dem Keimnachweis in Liquorkulturen und klinischen Symptomen erfolgen.

**Tag der mündlichen Prüfung:** 15.12.2021

## Eidesstattliche Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Ventrikulitis im Rahmen der Behandlung einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung

in der:

Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Münster

unter der Anleitung von:

Priv.-Doz. Dr. med. Markus Holling

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

10.05.2021

---

Ort, Datum



---

Name/Unterschrift  
A. Stummer

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Hintergrund</b> .....	<b>2</b>
2.1	<i>Aneurysmatische Subarachnoidalblutung</i> .....	2
2.1.1	Definition und Epidemiologie .....	2
2.1.2	Ätiologie und Symptomatik .....	2
2.1.3	Diagnostik .....	3
2.1.4	Therapie und Komplikationen .....	4
2.2	<i>Externe Ventrikeldrainage</i> .....	4
2.3	<i>Ventrikulitis</i> .....	6
2.3.1	Definition .....	6
2.3.2	Ätiologie und Keimspektrum .....	7
2.3.3	Diagnostik und Therapie.....	8
<b>3</b>	<b>Zielsetzung</b> .....	<b>9</b>
<b>4</b>	<b>Methodik</b> .....	<b>10</b>
4.1	<i>Studiendesign und -umgebung</i> .....	10
4.2	<i>Patientenkollektiv</i> .....	10
4.3	<i>Untersuchte Variablen</i> .....	11
4.4	<i>EVD-Anlage und postoperativer Umgang</i> .....	13
4.5	<i>Statistische Analysen und Darstellung der Studie</i> .....	14
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>16</b>
5.1	<i>Alters- und Geschlechterverteilung</i> .....	17
5.2	<i>WFNS und modified Fisher Grade</i> .....	18
5.3	<i>Blutungsquelle</i> .....	20
5.4	<i>Länge des Krankenhausaufenthaltes</i> .....	22
5.5	<i>Vasospasmus</i> .....	22
5.6	<i>Interventionsart</i> .....	23
5.7	<i>Anzahl der Liquorproben und Liquorproben pro Zeit</i> .....	24
5.8	<i>Liegedauer bis zur Entstehung einer Ventrikulitis oder Entfernung der EVD</i> .....	27

5.9	<i>Keimspektrum</i> .....	30
5.10	<i>Cox-Regression</i> .....	33
<b>6.0</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>34</b>
6.1	<i>Studiendesign zur Beantwortung der Fragestellung</i> .....	34
6.2	<i>Ventrikulitisdefinition und Diagnosekriterien</i> .....	36
6.3	<i>Diskussion der Risikofaktoren</i> .....	39
6.3.1	Demographische Daten .....	39
6.3.2	Blutungsquelle und Blutungsgrad der aneurysmatischen Blutung.....	40
6.3.3	Länge des Krankenhausaufenthaltes.....	40
6.3.4	Vasospasmus .....	41
6.3.5	Interventionsart.....	42
6.3.6	Liegedauer und prophylaktischer Wechsel der EVD .....	43
6.3.7	Anzahl Liquorproben und Liquorproben pro Zeit .....	47
6.4	<i>Keimspektrum</i> .....	49
<b>7</b>	<b>Klinische Relevanz und Forschungsausblick</b> .....	<b>51</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>53</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>59</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>60</b>
<b>11</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>I</b>
11.1	<i>Abbildungsverzeichnis</i> .....	<i>I</i>
11.2	<i>Tabellenverzeichnis</i> .....	<i>III</i>

## Abkürzungsverzeichnis:

A.	Arteria
aSAB	aneurysmatische Subarachnoidalblutung
AVM	arteriovenöse Malformation
CT	Computertomografie
EVD	externe Ventrikeldrainage
GCS	Glasgow Coma Scale
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICP	Intrazerebraler Druck
IQ	Interquartilsabstand
KI	Konfidenzintervall
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PAS	perioperative Anästhesiestation
SAB	Subarachnoidalblutung
SD	Standardabweichung
UKM	Uniklinikum Münster
WFNS	World Federation of Neurological Surgeons Scale
ZNS	zentrales Nervensystem



# 1 Einleitung

Nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung (aSAB) entwickeln zahlreiche Patienten eine akute Liquorzirkulationsstörung, welche in 20 bis 25% der Fälle in einem akuten Hydrozephalus resultiert [7, 20] und zur weiteren klinischen Verschlechterung führt [20]. Akut wird die Liquorzirkulationsstörung mit der Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) therapiert. Dieses Verfahren gilt in der Neurochirurgie als erste Wahl zur Behandlung eines akuten Hydrozephalus [43]. Die Anlage einer EVD birgt jedoch das Risiko einer katheterassoziierten Ventrikulitis. Die katheterassoziierte Ventrikulitis stellt eine schwere Komplikation im Verlauf einer aSAB dar und sollte möglichst verhindert werden. Derzeit existieren allerdings keine einheitliche Ventrikulitisdefinition und keine einheitlichen Leitlinien in Deutschland für den Umgang mit einer EVD [27]. Diese Ausgangssituation erschwert die Diagnosestellung und einen einheitlichen Umgang mit einer EVD im klinischen Alltag. Um eine katheterassoziierte Ventrikulitis bestmöglich zu verhindern, müssen die Risikofaktoren bekannt sein. Auch in der einschlägigen wissenschaftlichen Literatur wird die Frage der Risikofaktoren kontrovers diskutiert [21].

Diese Studie untersucht daher, welche Faktoren im Zusammenhang mit einer aSAB eine EVD-assoziierte Ventrikulitis beeinflussen. Eine bessere Kenntnis der Risikofaktoren könnte dazu beitragen die Inzidenz dieser schweren Komplikation in Zukunft zu minimieren und einen einheitlichen Umgang mit diesem Krankheitsbild zu generieren.

## **2 Hintergrund**

### **2.1 Aneurysmatische Subarachnoidalblutung**

#### **2.1.1 Definition und Epidemiologie**

Eine aneurysmatische Subarachnoidalblutung ist eine durch ein rupturiertes Aneurysma verursachte Einblutung in den liquorgefüllten Subarachnoidalraum. Die Subarachnoidalblutung (SAB) stellt ein schweres Krankheitsbild dar. Die Inzidenz beträgt 9 pro 100.000 Einwohner pro Jahr [47]. Die SAB geht mit einer Mortalitätsrate von 60% innerhalb der ersten sechs Monate bei konservativer Therapie einher [47] und verursacht 5% aller Schlaganfälle [11]. Die SAB wird zu 85% durch ein rupturiertes Aneurysma verursacht [7].

Das Krankheitsbild betrifft vor allem jüngere Patienten, hauptsächlich zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr [7, 26]. Die häufigste Lokalisation des blutungsschuldigen Aneurysmas ist die A. cerebri anterior beziehungsweise die von dieser stammenden A. communicans anterior [13, 40].

#### **2.1.2 Ätiologie und Symptomatik**

Risikofaktoren für eine aSAB sind Rauchen, arterielle Hypertonie, Alkoholabusus und der Gebrauch sympathomimetischer Substanzen wie Kokain [4, 47]. Nicht modifizierbare Risikofaktoren stellen das weibliche Geschlecht, das Alter, eine familiäre Prädisposition oder vorangegangene aSAB dar [4, 47].

Das Leitsymptom einer aSAB ist der plötzliche Vernichtungskopfschmerz [1]. Zudem können vegetative Symptome wie Erbrechen, Übelkeit, Bewusstseinsverlust oder Krampfanfälle vorkommen. Weitere Symptome sind neurologische Ausfälle wie motorische Defizite, Sehstörungen oder Okulomotoriusparesen [1, 29]. In einigen Fällen kommt es vor der aSAB zu einer Warnblutung („minor leak“). Dabei handelt es

sich um die partielle Ruptur des Aneurysmas, welche ebenfalls mit starken Kopfschmerzen einhergehen kann [1].

### **2.1.3 Diagnostik**

Die Methode der Wahl zur Diagnose einer aSAB ist die native Computertomographie (CT) des Schädels. Damit kann mit einer Sensitivität von 95% innerhalb der ersten 24 Stunden eine akute aSAB diagnostiziert werden [3, 41, 51]. Bei einem unauffälligen CT-Befund erfolgt bei klinischem Verdacht auf eine aSAB eine Lumbalpunktion bei der das Blut nachgewiesen werden kann [3, 4, 51]. Um eine akzidentelle Blutbeimengung durch die Punktion von einer echten aSAB zu unterscheiden, kann im Liquor mittels Zentrifugation oder Spektrophotometrie eine Xanthochromie nachgewiesen werden [47, 51]. Bei negativem Liquorbefund und unauffälligem CT kann eine aSAB mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden [51]. Um das blutungsschuldige Aneurysma erkennen und die Therapie planen zu können, wird nach Detektion der aSAB eine CT-Angiographie durchgeführt. Bleibt diese uneindeutig muss im weiteren Verlauf, bei typischer klinischer Symptomatik, eine digitale Subtraktionsangiographie durchgeführt werden [4]. Diese dient auch der Therapieplanung.

Zur klinischen Beurteilung des Schweregrades der Blutung und vor allem zur Einschätzung der Prognose, etablierten sich verschiedene Beurteilungsskalen (Scores) [4]. In dieser Studie wird der WFNS Grad [49] und der modifizierte Fisher Grad [15] verwendet. Der WFNS (World Federation of Neurological Surgeons) Score teilt sich in fünf Grade und richtet sich nach dem Glasgow Coma Scale (GCS) [50]. Je niedriger der GCS ist, desto höher ist der WFNS Grad. Zudem wird bewertet ob gleichzeitig ein fokales Defizit vorliegt [49]. Eine weitere Einteilung der aSAB erfolgt anhand der Blutmenge in der CT. Die Einteilung von Fisher et al. [12] wurde von Frontera et al. [15] als „modified Fisher Grade“ erweitert, um die Genauigkeit der Vorhersage von Vasospasmen nach einer aSAB zu verbessern [15]. Der modified Fisher Grade erstreckt sich über die Grade 0-4. Es wird beurteilt wie viel Blut im CT zu erkennen ist und ob eine intraventrikuläre Hämorrhagie besteht. Je höher der modified Fisher Grade, desto ausgeprägter ist die aSAB und desto größer ist das Risiko für die Entwicklung von Vasospasmen [15].

### **2.1.4 Therapie und Komplikationen**

Die Therapie einer aSAB sollte zeitnah eingeleitet werden, da das Risiko einer Rezidivblutung sehr hoch und mit einer schlechten Prognose assoziiert ist [4]. Die Therapie der aSAB besteht zum einen aus dem Verschluss des Aneurysmas durch eine endovaskuläre Coil-Embolisation oder zum anderen aus einer mikrochirurgischen Clip-Ligation. Welches der Verfahren gewählt wird ist eine interdisziplinäre Entscheidung, abhängig von dem Patienten und den Eigenschaften des blutungsschuldigen Aneurysmas [4]. Falls sich beide Verfahren zur Therapie eignen, sollte aufgrund besserer Langzeitergebnisse eine endovaskuläre Coil-Embolisation durchgeführt werden [4, 28]. Aufgrund einer höheren Rezidivblutungsrate nach einer Coil-Embolisation [33] kann die Clip-Ligation bei Patienten mit sehr großen intraparenchymalen Hämatomen (>50 ml) und Aneurysmen der mittleren zerebralen Gefäße in Betracht gezogen werden. Die neurointerventionelle Coil-Embolisation ist bei älteren, multimorbiden Patienten und Aneurysmen der hinteren Zirkulation zu bevorzugen [4].

Der klinische Verlauf einer aSAB wird vor allem durch Komplikationen wie Rezidivblutungen, Hydrozephalus oder Vasospasmen und damit verbundenen sekundären Ischämien, beeinflusst. Daher ist die aSAB eine lebensbedrohliche Erkrankung, die mit einer hohen Mortalität und Morbidität einhergeht [3]. Risikofaktoren für die Entstehung von Vasospasmen nach einer aSAB sind vor allem ein jüngeres Alter, weibliches Geschlecht, Rauchen und die Blutungsstärke [25, 42]. Die Prävention und Therapie der Vasospasmen besteht aus Gabe des Calciumantagonisten Nimodipin, Eu- oder Hypervolämie, regelmäßige transkranielle Doppleruntersuchungen, Perfusions-CT oder MRT. Bei symptomatischen Vasospasmen besteht die Therapie aus einer induzierten Hypertension, zerebralen Angioplastie oder intraarteriellen vasodilatatorischen Therapie [4].

## **2.2 Externe Ventrikeldrainage**

Nach einer aSAB entwickeln 20 bis 25% der Patienten einen akuten Hydrozephalus [7, 20]. Dieser entsteht durch eine blutungsbedingte Liquorzirkulationsstörung welche

zu erhöhtem intrazerebralem Druck führt [17, 20]. Der akute Hydrozephalus wird durch erweiterte Ventrikel in der CT diagnostiziert und mit der Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) therapiert. Bei chronisch bestehendem Hydrozephalus wird im Verlauf ein Shunt implantiert [4]. Bei einer EVD handelt es sich um eine Drainage zur Ableitung des Liquor cerebrospinalis aus den Ventrikeln nach extrakorporal. Die Anlage einer EVD nach einer aSAB ist eine der am häufigsten durchgeführten Prozeduren in der Neurochirurgie [46]. Durch Insertion einer EVD kann der intrazerebrale Druck (ICP) kontrolliert und ein akuter Hydrozephalus therapiert werden [23]. Aus der Drainage kann Liquor entnommen und abgelassen werden, um eine weitere Erhöhung des ICP zu verhindern und zu therapieren [27].

Die EVD wird über eine Bohrlochtrepantation meist in das Vorderhorn des Seitenventrikels gelegt [16, 54]. Ein häufig verwendeter Zugangsweg hierfür ist der Kocher'sche Punkt. Dieser wird in der Regel definiert als ein Punkt 10 cm dorsal des Nasions auf der nach posterior gerichteten ipsilateralen medialen Pupillarlinie [46]. Die Trajektorie für die Ventrikulostomie orientiert sich bei Insertion an dem medialen Kantus des ipsilateralen Auges und dem Meatus acusticus externus. Diese Ausrichtung führt zur Lage der Katheterspitze vor dem Foramen Monroi [14]. Die Liegedauer der EVD ist abhängig von dem Krankheitsverlauf des Patienten, der Drainagemenge des Liquors und des ICP. Der Katheterwechsel erfolgt nicht nach einem standardisierten Protokoll, sondern nach individueller ärztlicher Entscheidung [22], spätestens nach dem Auftreten einer Ventrikulitis.

1744 führte Le Cat die erste dokumentierte Ventrikelpunktion durch [46]. Nachdem 1980 die Pathophysiologie des akuten Hydrozephalus nach einer SAB verstanden war, etablierte sich die Anlage der EVD für diese Indikation als Routine [38, 46]. Im Laufe der Jahre veränderte sich sowohl die Operationstechnik, die verwendeten Materialien als auch das Indikationsspektrum. Bis heute gibt es stetige Veränderungen, insbesondere der Maßnahmen zur Kontrolle der Infektionsrate [46].

Die größten Risiken dieses Eingriffes sind die inkorrekte Katheterlage, intraparenchymale oder intraventrikuläre Blutungen und die katheterassoziierte Ventrikulitis [2]. Intraparenchymale oder intraventrikuläre Blutungen stellen eine relativ seltene Komplikation dar. Wiesmann et al. fanden in einer retrospektiven Studie in der jeder Patient nach einer Ventrikulostomie, unabhängig von klinischen Symptomen ein

CT erhielt, ein Blutungsrisiko von 9,4% [53]. In weiteren Studien fällt das Blutungsrisiko geringer aus, da nicht bei allen Patienten unabhängig von klinischen Symptomen ein CT durchgeführt wurde. In der Studie von Sundbärg et al. beispielsweise, fiel daher nur bei einem von 648 Patienten eine hämorrhagische Komplikation auf [48]. Bei Narayan et al. traten bei 1,4% der Patienten ein intraventrikuläres oder intraparenchymales Hämatom nach Ventrikulostomie auf [35].

Vor allem die katheterassoziierte Ventrikulitis stellt mit einer Inzidenz von 0% bis 20% [2] beziehungsweise von 0% bis 45% [43] eine sehr häufige Komplikation dar [21, 22]. Durch den Vorschlag einer subkutanen Tunnelung bei Anlage der EVD konnte jedoch durch Fridman und de Vries seit 1980 die Infektionsrate deutlich reduziert werden [14]. Bei dieser Technik wird der Katheter nach einem subkutanen Verlauf einige Zentimeter von dem Bohrloch entfernt an die Oberfläche geführt. Somit wird der Eintritt von Keimen erschwert [14]. Dadurch gelang es Friedman und de Vries bei 100 vollzogenen Ventrikulostomien, in ihrer Studie von 1980, die Infektionsrate auf unter 1% zu senken [14]. Trotz der dennoch anhaltenden Infektionsgefahr, ist die Anlage einer externen Ventrikeldrainage eine sehr gute, schnelle, kostengünstige und technisch einfache Möglichkeit den ICP zu kontrollieren und einen akuten Hydrozephalus zu therapieren [43].

## **2.3 Ventrikulitis**

### **2.3.1 Definition**

Eine Ventrikulitis ist eine vor allem nosokomial verursachte Entzündung des Ventrikelsystems. Sie tritt meist nach der Anlage einer externen Ventrikeldrainage oder in direktem Zusammenhang mit einer primären Meningitis oder Meningoenzephalitis auf. Die katheterassoziierte Ventrikulitis ist eine Erkrankung, welche mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht [2, 54]. Daher ist eine schnelle Diagnose und Therapie der Erkrankung essenziell [2]. In der Literatur findet sich sowohl eine durchschnittliche Inzidenz von 0% bis 45% [43], als auch eine Inzidenz von 0% bis 20% [2]. In einer Metaanalyse von Lozier et al., kamen die Autoren auf eine kumulative Rate positiver Liquorkulturen von 8,8% pro Patient [30]. Allerdings ist es schwierig die

Infektionsraten zwischen den verschiedenen Studien zu vergleichen, da die meisten Studienpopulationen inhomogen waren, die Definition der Ventrikulitis sich innerhalb der Studien unterschieden und zudem in manchen Studien prophylaktische Antibiotika verabreicht wurden [30].

Obwohl die katheterassoziierte Ventrikulitis eine verbreitete Komplikation ist, lässt die aktuelle Fachliteratur weder einheitliche Diagnosekriterien, noch eine einheitliche Definition einer katheterassoziierten Ventrikulitis erkennen [30, 39]. Tunkel et al. definierten eine Infektion als Keimnachweis in einer Liquorkultur mit auffälligem Liquorbefund (erhöhte Zellzahl oder veränderte Liquorchemie) und klinischen Symptomen wie Fieber, Meningismus oder Bewusstseinsstörung [52]. An dieser Definition der Ventrikulitis orientiert sich die hier vorliegende Studie.

### **2.3.2 Ätiologie und Keimspektrum**

Die externe Ventrikeldrainage ist eine gute Möglichkeit einen akuten Hydrozephalus zu therapieren und gleichzeitig den ICP zu kontrollieren. Die externe Ventrikeldrainage kann jedoch von Bakterien kolonisiert werden. Daraus kann sich eine retrograde Infektion entwickeln, welche sogar bis zu einer Sepsis führen kann [2].

Mit Blick auf die Risikofaktoren für eine katheterassoziierte Ventrikulitis fallen einige Diskrepanzen zwischen den publizierten Studien auf. Hauptsächlich werden die vermehrte EVD-Manipulation (Anzahl der Liquorprobenentnahmen, prophylaktischer EVD-Wechsel), die intraventrikuläre oder subarachnoidale Hämorrhagie, Kraniotomie, die Liegedauer der EVD und die Schädelfraktur mit Liquorleck als Risikofaktoren diskutiert [2, 21, 30, 52]. Es gilt jedoch die allgemeine Auffassung, dass durch generelle aseptische Handhabung mit der EVD, das Risiko der Infektion minimiert werden kann und sollte [54].

Ursächlich für eine Ventrikulitis sind vor allem Koagulase-negative Staphylokokken [2, 21]. Die häufigsten Erreger sind *Staphylococcus epidermidis*, gefolgt von *Staphylococcus aureus* und Enterobakterien [21, 24, 30, 39, 45]. Hautkeime, wie *Staphylococcus epidermidis*, sind zu einer Vielzahl vertreten, da eine EVD, wie auch

andere Katheter, bei Insertion durch die Haut von diesen Keimen besiedelt werden können und die Keime von dort in das ZNS gelangen [39].

### **2.3.3 Diagnostik und Therapie**

Klinische Symptome einer katheterassoziierten Ventrikulitis können eine verminderte Vigilanz, Meningismus, Fieber, Photophobie oder Krampfanfälle sein [30, 52]. Laborchemisch zeigt sich eine Ventrikulitis in einem Anstieg der Zellzahl (Leukozytenanzahl), einem erhöhten Proteingehalt oder vermindertem Glucosegehalt im Liquor [2, 52]. Außerdem ist der Erregernachweis mittels Liquorkultur möglich, aus der ebenfalls eine Resistenzbestimmung erfolgen kann.

Wie bereits erwähnt wird die Ventrikulitis je nach Autor unterschiedlich definiert und diagnostiziert. Manche Autoren diagnostizierten eine Infektion schon bei Nachweis einer positiven Liquorkultur [27, 32], anderen Autoren reichte für eine Diagnose Veränderungen in der Liquorchemie [22]. Weitere Autoren diagnostizierten eine Infektion erst ab einer positiven Liquorkultur inklusive veränderter Liquorchemie und klinischen Symptomen [30, 52]. Diese Uneinigkeiten führen im klinischen Alltag zu erschwerter Diagnostik und zeigen, dass die Diagnosestellung oftmals eine ärztlich individuelle Entscheidung darstellt.

Eine weitere Problematik für die Diagnosestellung sind die Veränderungen und Symptome durch die Grunderkrankung. Diese können den klinischen Symptomen als auch zum Teil den liquorchemischen Veränderungen einer Ventrikulitis ähneln oder können aufgrund der Sedierung des Patienten nicht evaluiert werden. Außerdem kann jede Liquorprobenentnahme zur Untersuchung der liquorchemischen Veränderungen mit einem weiteren Infektionsrisiko einhergehen [54]. Die Frequenz der Probenentnahme unterschieden sich ebenfalls von Studie zu Studie [37, 52, 54]. Es gibt keinen Konsens für die optimale Frequenz der Probenabnahme [54]. In manchen Studien wurde selbst der diagnostische Wert von Routine-Liquorproben in Frage gestellt [44]. Andere Autoren waren der Meinung, dass die Anlage von Liquorkulturen die beste Möglichkeit sei, um eine Ventrikulitis diagnostizieren zu können [52]. Bei täglichen oder Routine-Liquorproben kann



vermutlich eine Infektion früh diagnostiziert werden, jedoch könnte gleichzeitig durch vermehrte Manipulation an der EVD das Infektionsrisiko steigen. Bei einer zu geringen Anzahl an Liquorproben kann eine Ventrikulitis wiederum schnell übersehen oder zu spät diagnostiziert werden und sich dadurch die Prognose verschlechtern. Aufgrund dieser noch ungeklärten Problematik bedarf es dringend weitere Untersuchungen.

Die Therapie einer katheterassoziierten Ventrikulitis besteht aus dem Wechsel der EVD und einer antibiotischen Therapie. Da die Therapie frühzeitig eingeleitet werden sollte, wird anfangs empirisch mit einem Breitspektrum-Antibiotikum, wie zum Beispiel einem Cephalosporin der dritten Generation in Kombination mit Vancomycin therapiert [52]. Nach Auswertung der Liquorkultur kann je nach Resistogramm und Keimbefund spezifisch therapiert werden. Bei der endgültigen Therapie-Auswahl ist die Liquorgängigkeit des Antibiotikums zu beachten. Zur Prävention einer Infektion ist jederzeit ein aseptischer Umgang mit der EVD Voraussetzung [54].

### **3 Zielsetzung**

Wie eingangs erwähnt, werden Risikofaktoren für eine katheterassoziierte Ventrikulitis in der Literatur uneinheitlich diskutiert und es existieren nur eine geringe Anzahl an Studien, die diese Problematik behandeln. Ziel dieser Arbeit ist es daher, anhand einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie Risikofaktoren für die Entstehung einer EVD-assoziierten Ventrikulitis zu ermitteln. Anhand der ermittelten Risikofaktoren könnte die Infektionsrate von EVD-assoziierten Ventrikulitiden minimiert und ein einheitlicher Umgang mit EVD im klinischen Alltag generiert werden. Durch Aufzeigen der Risikofaktoren könnte das Prozedere mit EVD nach aSAB im klinischen Alltag umgestellt und das Risiko zur Entstehung einer Ventrikulitis damit gesenkt werden.

## **4 Methodik**

### **4.1 Studiendesign und -umgebung**

In dieser retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurde untersucht, welche Risikofaktoren Einfluss auf die Entstehung einer Ventrikulitis nach Anlage einer EVD nach einer aSAB haben. Die Studie erfolgte nach Prüfung und positivem Votum durch die zuständige Ethikkommission der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster am 12.11.2019 unter dem Aktenzeichen 2019-388-f-S.

Es wurde eine umfangreiche Datenbankabfrage aller in dem Universitätsklinikum Münster (UKM) erfolgten Anlagen von externen Ventrikeldrainagen (EVD) durchgeführt. Die Suche wurde innerhalb des klinischen Informationssystems (Orbis, Dedalus, Bonn, Deutschland) entsprechend folgender Strategie ausgeführt:

- Zeitraum der Behandlung: 07/2014–07/2019  
und
- ICD-Code: I 60.0-9 (Subarachnoidalblutung)  
und
- OPS: 5-022.00 (Inzision am Liquorsystem)  
und
- Stationszuweisung (entsprechend der neurochirurgischen Stationen am UKM): 15B Ost; 19A Ost; 19B Ost oder PAS

### **4.2 Patientenkollektiv**

Eingeschlossen wurden Patienten mit EVD-Anlage nach einer aneurysmatischen SAB welche innerhalb des Zeitraums von Juli 2014 bis Juli 2019 auf der neurochirurgischen Intensivobservationsstation, der Intensivtherapiestation oder der perioperativen Anästhesiestation (PAS) in Behandlung waren. Um mit dieser Studie einen mehrjährigen Zeitraum abzudecken, wurde der Fünfjahreszeitraum von Juli 2014 bis Juli 2019 gewählt. Innerhalb dieses Zeitraums gab es keine Veränderung im Umgang mit den externen Ventrikeldrainagen oder bei der Behandlung von Ventrikulitiden.

Um Homogenität im Patientenkollektiv zu gewährleisten wurden alle Patienten aus der Studie ausgeschlossen, welche keine aSAB hatten, sondern beispielsweise eine durch arteriovenöse Malformation (AVM) oder ein Trauma verursachte SAB. Das so zusammengestellte Patientenkollektiv wurde mit dem klinischen Informationssystem des UKM durch eine detaillierte Aufarbeitung der entsprechenden Patientenfälle weiter untersucht. Die Patientenakte aus dem klinischen Informationssystem des UKM, eines jeden Patienten, wurde im Detail betrachtet und untersucht, welche der Patienten die Diagnose einer Ventrikulitis aufwiesen und welche nicht. Als Diagnosekriterien einer Ventrikulitis galten (angelehnt an Tunkel et al. [52]):

- Auffälliger Liquorbefund (Zellzahlen, Liquorchemie)
- Keimnachweis im Liquor
- Klinische Zeichen wie Fieber, Meningismus oder Bewusstseinstörung

Die Diagnosestellung einer Ventrikulitis ist eine vielschichtige, individuelle, ärztliche Entscheidung. So gibt es auch Patienten mit diagnostizierter Ventrikulitis, welche im Liquor eine erhöhte Zellzahl aufwiesen, bei welchen in der mikrobiologischen Kultur der Liquorprobe jedoch kein Keim nachgewiesen werden konnte. Bei diesen Patienten wurde anhand klinischer Symptome und der erhöhten Zellzahl im Liquor eine Ventrikulitis diagnostiziert und diese wurden somit auch ohne Keimnachweis in die Studie eingeschlossen. Außerdem gehörten auch die Patienten zur Gruppe mit Ventrikulitis, bei denen die klinischen Symptome nicht vollends eindeutig waren aber dennoch ein Keimnachweis in der Liquorkultur erbracht werden konnte.

### **4.3 Untersuchte Variablen**

Patienten mit Ventrikulitis wurden mit einer Kontrollgruppe von Patienten ohne Ventrikulitis verglichen. Des Weiteren wurden die Patientenakten auf bestimmte Parameter untersucht, von denen unter anderem schon bekannt ist, dass sie Risikofaktoren für die Entstehung einer Ventrikulitis darstellen (Kraniotomie, Katheter-Manipulation [2, 30, 52]) oder als solche diskutiert werden (EVD-Liegedauer, Anzahl der Liquorproben, prophylaktischer EVD-Wechsel [21, 54]).

Die untersuchten Parameter waren:

- Alter
- Geschlecht
- Länge des Krankenhausaufenthaltes in Tagen
- Lokalisation des blutungsschuldigen Aneurysmas: zwecks Übersichtlichkeit wurden die Blutungsquellen nach der Datenerhebung aus den Arztbriefen einzelnen Ursprungsgefäßen zugeordnet (siehe **Abbildung 6**). Diese waren: A. cerebri anterior, A. cerebri media, A. communicans anterior, A. carotis interna (inklusive: A. communicans posterior und A. choroidea anterior), A. basilaris (inklusive: A. cerebelli anterior inferior, A. cerebri posterior und A. cerebelli superior) und die A. vertebralis (inklusive: A. posterior inferior cerebelli). Für die weitere statistische Analyse wurde die Blutungsquelle zusätzlich in vorderer Kreislauf inklusive A. cerebri anterior, A. cerebri media, A. communicans anterior und A. carotis interna und hinterer Kreislauf einschließlich A. basilaris und A. vertebralis eingeteilt
- WFNS Grad [49]
- Modified Fisher Grade [15]
- Art des Aneurysmaverschluss: operativ (Clip-Ligation) oder neurointerventionell (Coil-Embolisation)
- Angiographisch diagnostizierter Vasospasmus: Ja oder Nein
- Anzahl der Liquorproben bis zum ersten Keimnachweis in einer Liquorkultur und bei Patienten ohne Ventrikulitis die Anzahl der Liquorproben im gesamten Krankenhausaufenthalt
- Liquorproben pro Zeit bis zum ersten Keimnachweis in einer Liquorkultur und bei Patienten ohne Ventrikulitis, Liquorproben pro Zeit pro gesamten Krankenhausaufenthalt. Es wurde die Anzahl der Proben durch die Tage bis zur Ventrikulitis (also dem ersten Keimnachweis in einer Liquorkultur) oder, wenn keine Ventrikulitis vorlag, durch die Tage des gesamten Aufenthaltes geteilt
- Liegedauer der EVD in Tagen, bis zur Entstehung einer Ventrikulitis (bis zum ersten positiven Keimnachweis in einer Liquorkultur) oder bei Patienten ohne Ventrikulitis bis zur Entfernung der ersten EVD aufgrund anderer

Revisionsgründe. Bei Patienten ohne Ventrikulitis, welche während des Krankenhausaufenthaltes verstorben sind, wurde für die Variabel „Liededauer der EVD“, die Dauer des Krankenhausaufenthaltes (in Tagen) berücksichtigt

Analysiert wurden prinzipiell die Daten bis zur Entfernung beziehungsweise des Wechsels der ersten EVD eines jeden Patienten.

Für diese Studie wurde zusätzlich das Erregerspektrum untersucht. Da das Erregerspektrum regionale Unterschiede aufweist, war es von Interesse herauszuarbeiten, welche Verteilung des Erregerspektrums speziell am UKM bei Patienten mit katheterassoziiierter Ventrikulitis zu finden war. Dafür wurden die mikrobiologischen Befunde in den Arztbriefen der Studienpatienten untersucht und ausgewertet, welcher Erreger im Liquor oder an der entfernten EVD gefunden wurde. Die Erregerbestimmung erfolgte durch das Institut für Medizinische Mikrobiologie des UKM.

#### **4.4 EVD-Anlage und postoperativer Umgang**

In dem untersuchten Patientenkollektiv wurde eine EVD ab einer mittelgradigen Bewusstseinsstörung, mit einem GCS von  $\leq 13$  Punkten, oder bei einem Hydrozephalus, beziehungsweise erweiterten Ventrikeln in der Computertomografie (CT) angelegt.

Die Anlage erfolgte stets unter sterilen Bedingungen im Operationssaal nach einem standardisierten Protokoll. Benutzt wurden EVD mit Silber-Imprägnierung ohne Beschichtung mit Antibiotika (Tunnelbare Silverline® Ventrikelsonde, Spiegelberg, Deutschland). Perioperativ wurden 1,5g Cefuroxim intravenös verabreicht. Auf der Intensivtherapiestation wurden jeden zweiten Tag routinemäßig Liquorproben aus dem Drainagesystem nahe der EVD entnommen. Die EVDs verweilten so lange bis entweder eine Ventrikulitis diagnostiziert wurde, die EVD aufgrund von Luxation oder Verstopfung des Abflusses keinen Liquor mehr förderte oder bis sich der Patient erholt hatte und vermeintlich kein Liquor mehr extern drainiert werden musste. Dann folgte ein sogenannter Auslassversuch. Dabei wird die EVD abgeklemmt und 24 Stunden später ein CT gemacht. Wenn die Ventrikel in der konsekutiven Bildgebung nicht

erweitert waren, konnte die EVD entfernt werden. Anderenfalls wurde ein Liquorshunt implantiert.

#### **4.5 Statistische Analysen und Darstellung der Studie**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics für Mac, Version 26.0 (IBM Corp., Armonk, New York, Vereinigte Staaten) und Microsoft Excel für Mac, Version 16.42. (Microsoft Corp., Redmond, Washington, Vereinigte Staaten)

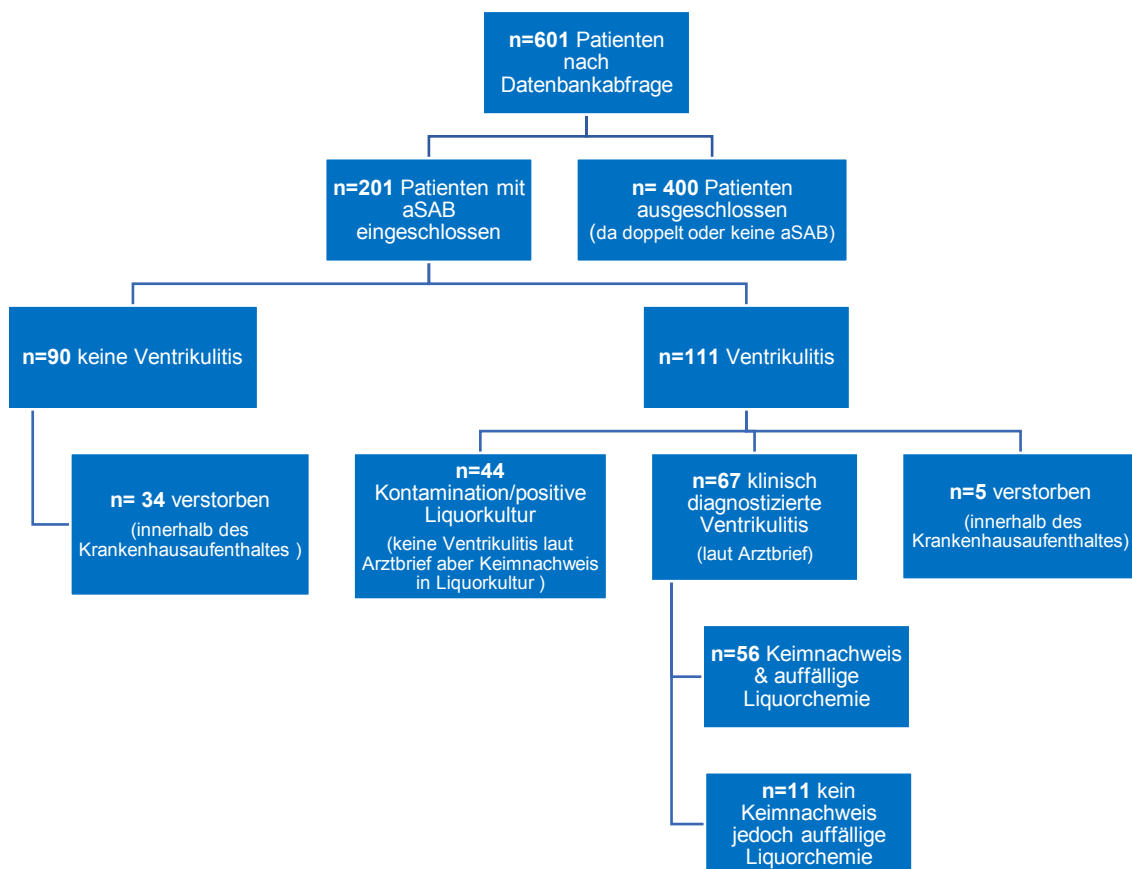
Das Signifikanzniveau wurde auf einen p-Wert unter 0,05 festgelegt, das Konfidenzintervall auf 95%. Da es sich bei den vorliegenden Werten um eine nicht normalverteilte Stichprobe handelt, wurden nichtparametrische Tests durchgeführt. Kategoriale Variablen wie Geschlecht, Vasospasmus (Ja/Nein), WFNS Grad, modified Fisher Grade, Blutungsquelle und Interventionsart, wurden mit dem Chi-Quadrat-Test analysiert. Der Vergleich kontinuierlicher Variablen wie Alter, Länge des Krankenhausaufenthaltes, Anzahl Liquorproben, Liquorproben pro Zeit, Liegedauer der EVD bis zur Entstehung einer Ventrikulitis oder Entfernung der EVD erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test. Nach der deskriptiven Analyse wurde eine Cox-Regression vorgenommen um als zeitanalytische Methode die Einflüsse der untersuchten Faktoren bis zum Eintreten des Ereignisses einer Ventrikulitis zu analysieren. Diese wurde mit den Parametern durchgeführt, die sich in den vorangestellten Tests als statistisch bedeutsam erwiesen, um zusätzlich Störfaktoren herauszurechnen.

Ergebnisse mit kontinuierlichen Variablen werden im weiteren Verlauf als Kastengrafik dargestellt, welche die Mediane, Maxima, Minima und Quartile zeigen. Die Ergebnisse der kategorialen Variablen werden durch Balkendiagramme veranschaulicht. Um Verteilungen innerhalb des Patientenkollektivs darzustellen, wurden Histogramme verwendet. Zur Darstellung der zeitlichen Abhängigkeit des Auftretens einer Ventrikulitis wurde zudem eine Kaplan-Meier Kurve generiert.

Zur strukturierten Darstellung dieser Studie und ihrer Ergebnisse wurde die STROBE-Guideline für Fall-Kontroll-Studien beachtet [10].

## 5 Ergebnisse

Nach der Datenabfrage entstand eine Patientenliste mit 601 Patienten. In die Studie eingeschlossen wurden 201 Patienten mit aSAB. Davon entwickelten 111 (55,2%) Patienten eine Ventrikulitis und 90 (44,8%) Patienten keine Ventrikulitis. Weitere Patienteneigenschaften sind in **Abbildung 1** dargestellt.



**Abbildung 1** Flussdiagramm zu den Patienteneigenschaften innerhalb der Studienpopulation

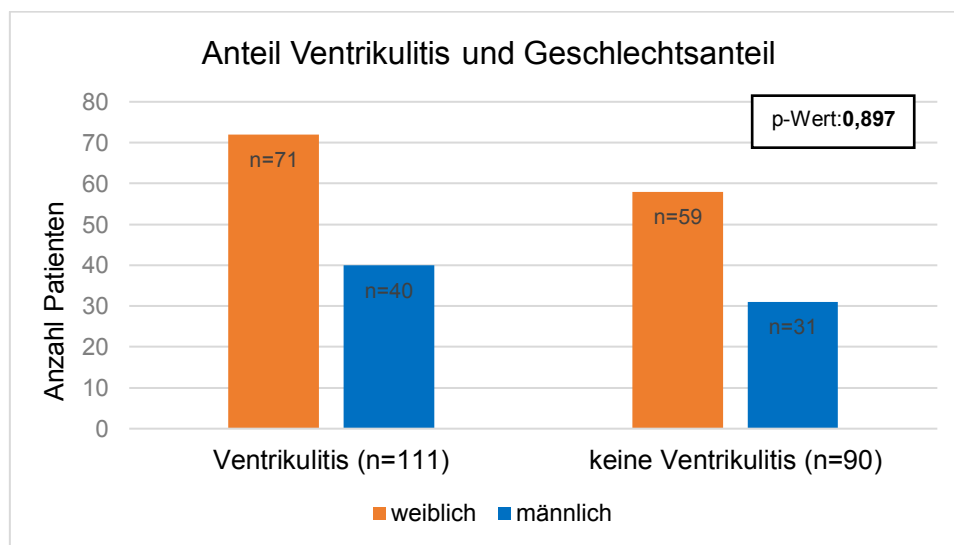
In **Abbildung 1** wird ersichtlich, dass 11 Patienten trotz klinisch diagnostizierter Ventrikulitis keinen Keimnachweis aufwiesen und bei 44 Patienten, welche keine auffälligen klinischen Parameter hatten, dennoch ein Keimnachweis in der Liquorkultur erbracht werden konnte. Von den 90 Patienten ohne Ventrikulitis sind 34 Patienten



während des Krankenhausaufenthaltes verstorben und von den 111 Patienten der Fall-Gruppe mit Ventrikulitis sind innerhalb des Aufenthaltes fünf Patienten verstorben.

## 5.1 Alters- und Geschlechterverteilung

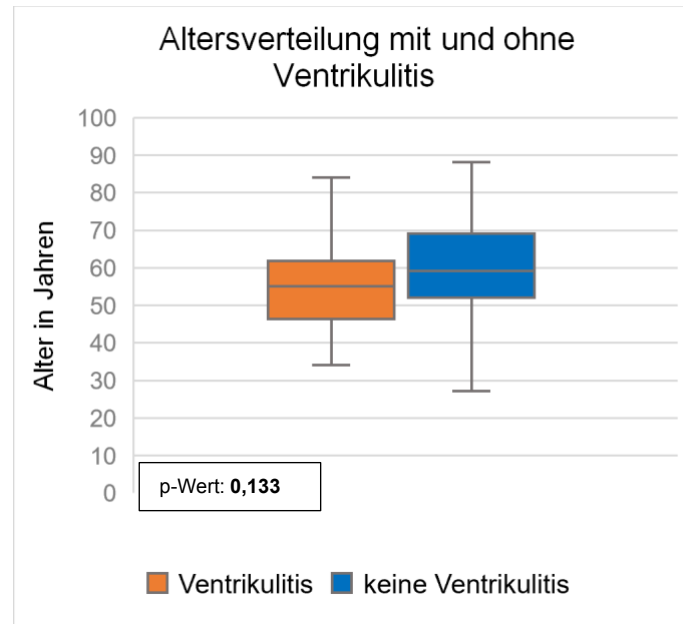
In **Abbildung 2** ist die Geschlechterverteilung in dem Patientenkollektiv mit und ohne Ventrikulitis dargestellt.



**Abbildung 2** Anzahl der Patienten mit Ventrikulitis im Patientenkollektiv und deren Geschlecht, inklusive p-Wert für Geschlechterverteilung zwischen Ventrikulitis und keiner Ventrikulitis

Von den 201 Studienteilnehmern waren 130 (64,7%) weiblich und 71 (35,3%) männlich. Von den 111 Patienten mit Ventrikulitis waren 71 weiblich (64,3%) und 40 männlich (35,7%). Insgesamt waren die Studienteilnehmer im Median 57 (Interquartilsabstand 49–65) Jahre alt. Patienten mit Ventrikulitis waren im Median 55 Jahre (Interquartilsabstand 46–62) alt und ohne Ventrikulitis 59 Jahre (Interquartilsabstand 52–68) alt. **Abbildung 3** zeigt die Altersverteilung zwischen Patienten mit und ohne Ventrikulitis. Weder für das Alter noch für das Geschlecht konnte in der univariaten statistischen Analyse relevante Unterschiede bezüglich der Entwicklung einer Ventrikulitis gefunden werden. Jedoch wurde nach Adjustierung mithilfe der Cox-Regression bezüglich des Alters ein p-Wert von 0,027 errechnet.

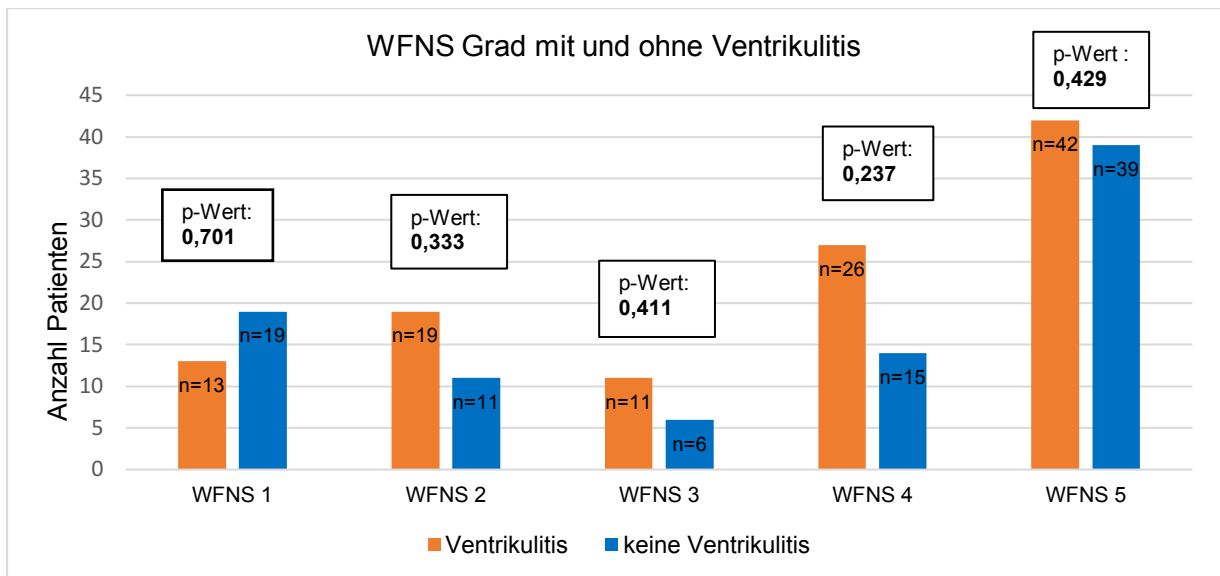
Unter Berücksichtigung der anderen Faktoren ergab sich damit ein statistisch relevantes Ergebnis bezüglich des Alters.



**Abbildung 3** Altersverteilung des Patientenkollektivs mit und ohne Ventrikulitis, inklusive p-Wert für Altersverteilung zwischen Ventrikulitis und keiner Ventrikulitis

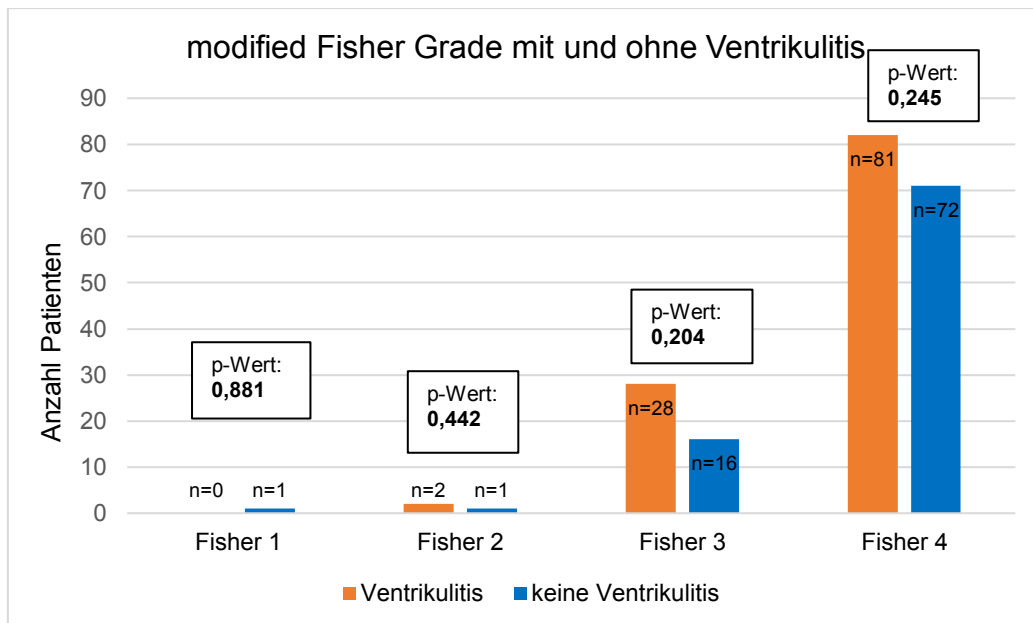
## 5.2 WFNS und modified Fisher Grade

Die Verteilung der jeweiligen WFNS Grade innerhalb des Patientenkollektivs inklusive des jeweiligen p-Wertes, ist in **Abbildung 4** dargestellt. Die meisten Patienten hatten eine Blutung mit WFNS Grad 5. Wie viele der Patienten mit den jeweiligen Graden eine Ventrikulitis entwickelten ist in **Abbildung 4** ebenfalls dargestellt.



**Abbildung 4** Verteilung des WFNS Grades innerhalb der Patienten mit und ohne Ventrikulitis, inklusive p-Werte für den Einfluss des jeweiligen WFNS Grades in Bezug auf das Risiko zur Entstehung einer Ventrikulitis

**Abbildung 5** verdeutlicht, wie viele Patienten welchen modified Fisher Grade aufwiesen und welcher Anteil jeweils eine Ventrikulitis entwickelte. Außerdem ist der p-Wert des jeweiligen Blutungsgrades, bezüglich des Einflusses auf die Entstehung einer Ventrikulitis dargestellt. Die meisten Patienten hatten eine aSAB mit modified Fisher Grade 4.

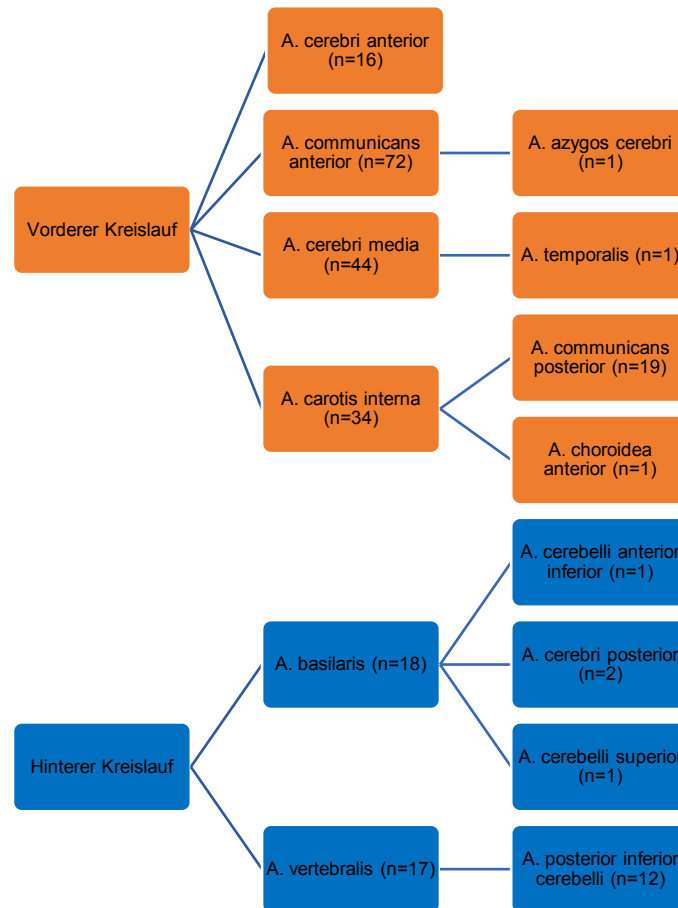


**Abbildung 5** Verteilung des modified Fisher Grade innerhalb der Patienten mit und ohne Ventrikulitis, inklusive p-Werte für den Einfluss des jeweiligen modified Fisher Grades in Bezug auf das Risiko zur Entstehung einer Ventrikulitis

In der darauffolgenden schließenden Statistik zeigte sich jedoch kein statistisch relevanter Zusammenhang bezüglich der Entstehung einer Ventrikulitis und dem Schweregrad der Blutung (siehe **Tabelle 2**).

### 5.3 Blutungsquelle

In **Tabelle 1** und **Abbildung 6** ist die Verteilung der Blutungsquellen unter den 201 Studienteilnehmern abgebildet. Es zeigte sich, dass die meisten Patienten eine aSAB aus einem Aneurysma der A. communicans anterior (35,8%) hatten. Univariat ergab sich ein statistisch relevantes Ergebnis für eine Blutung aus der A. cerebri anterior ( $p=0,002$ ), aus der A. cerebri media ( $p=0,031$ ) und der A. carotis interna ( $p=0,019$ ), im Zusammenhang mit der Entstehung einer Ventrikulitis. Nach der Einteilung der Blutungsquelle in vorderen und hinteren Kreislauf, zeigte sich jedoch in der univariaten statistischen Analyse ein p-Wert von 0,192 – also kein statistisch relevanter Einfluss der Blutungsquelle auf die Entstehung einer Ventrikulitis.



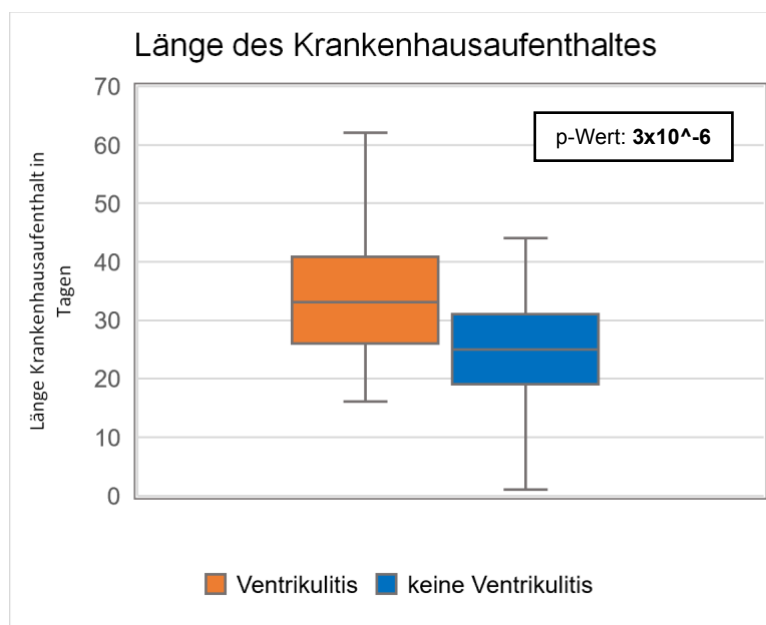
**Abbildung 6** Flussdiagramm zur Lokalisation der Aneurysmen im Patientenkollektiv

Blutungsquelle	Insgesamt	mit Ventrikulitis	ohne Ventrikulitis	p-Wert
<b>A. cerebri anterior</b>	16 (8%)	12 (75%)	4 (25,0%)	<b>0,002*</b>
<b>A. cerebri media</b>	44 (21,9%)	18 (40,9%)	26 (59,1%)	<b>0,031*</b>
<b>A. communicans anterior</b>	72 (35,8%)	40 (55,6%)	32 (44,4%)	<b>0,944</b>
<b>A. carotis interna</b>	34 (16,9%)	25 (73,5%)	9 (26,5%)	<b>0,019*</b>
<b>A. basilaris</b>	18 (9%)	7 (38,9%)	11 (61,1%)	<b>0,144</b>
<b>A. vertebralis</b>	17 (8,5%)	9 (52,9%)	8 (47,1%)	<b>0,843</b>

**Tabelle 1** Anteile der Blutungsquellen mit und ohne Ventrikulitis, inklusive p-Werte in Bezug auf das Risiko zur Entstehung einer Ventrikulitis (\*  $p < 0,05$ )

## 5.4 Länge des Krankenhausaufenthaltes

Im Median verblieben die Patienten 30 Tage (Interquartilsabstand 24–39) im Krankenhaus. Das Maximum betrug 103 Tage und das Minimum 1 Tag. **Abbildung 7** zeigt die Länge des Krankenhausaufenthaltes innerhalb der Patientengruppen mit und ohne Ventrikulitis. Die Patienten, die während des Krankenhausaufenthaltes verstarben, sind in dieser Darstellung nicht berücksichtigt.



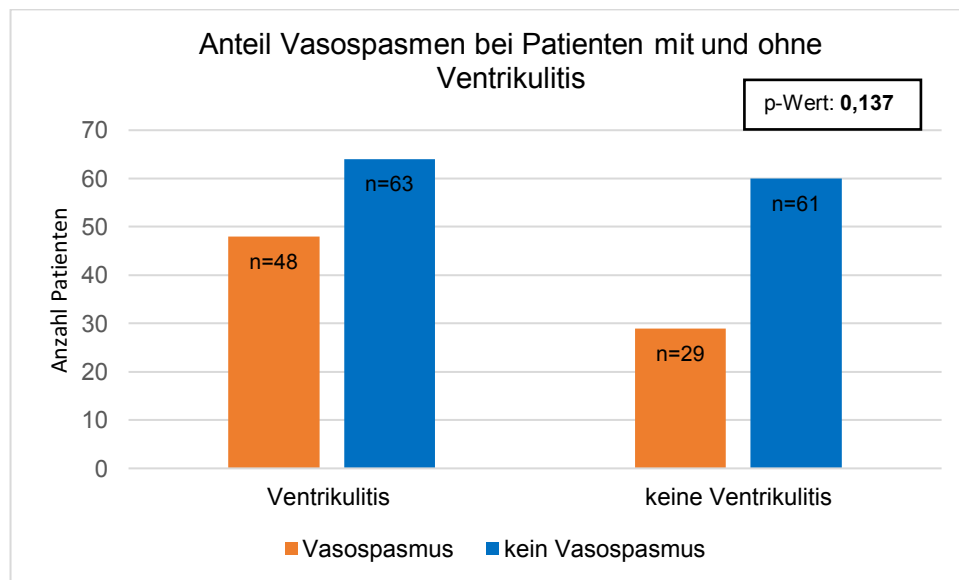
**Abbildung 7** Länge des Krankenhausaufenthaltes in Tagen innerhalb der Patientengruppen mit und ohne Ventrikulitis, inklusive p-Wert zu Länge des Krankenhausaufenthaltes mit und ohne Ventrikulitis

In der statistischen Analyse zeigte sich ein p-Wert von  $<0,0001$  im Zusammenhang mit einer Ventrikulitis und der Länge des Krankenhausaufenthaltes. Da sich diese Variablen jedoch kollinear verhalten, wurde die Länge des Krankenhausaufenthaltes als Risikofaktor für eine Ventrikulitis nicht mit in die Cox-Regression eingeschlossen.

## 5.5 Vasospasmus

Von 201 Patienten entwickelten 77 (38,1%) Patienten nach der aSAB einen angiographisch diagnostizierten Vasospasmus. Die Anzahl der Patienten mit und ohne

Vasospasmen innerhalb der Patientengruppen mit und ohne Ventrikulitis ist in **Abbildung 8** dargestellt. Im darauffolgenden Chi-Quadrat-Test ergab sich ein p-Wert von 0,137 im Hinblick auf Vasospasmen als Risikofaktor für eine EVD-assoziierte Ventrikulitis.



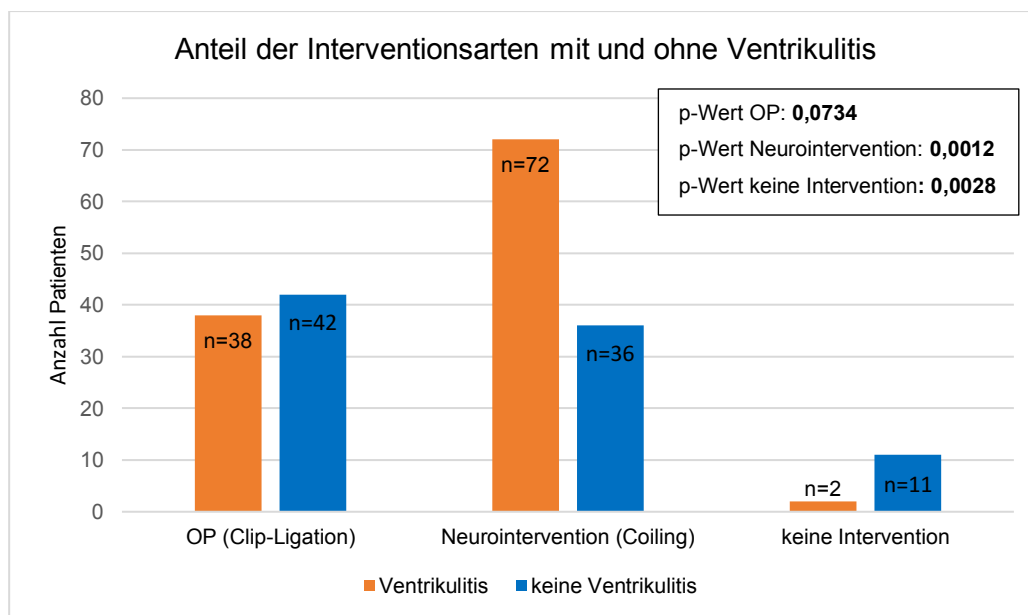
**Abbildung 8** Verteilung von Patienten mit und ohne Vasospasmen in den Patientengruppen mit und ohne Ventrikulitis, inklusive p-Wert zu Vasospasmen bei Ventrikulitis

In der multinominalen statistischen Regressionsanalyse, welche Parameter Einfluss auf einen Vasospasmus hatten, zeigte sich bei dem Parameter Alter der Patienten ein p-Wert von 0,002 und bei der Interventionsform, der Neurointervention (Coiling), ein p-Wert von 0,041. Somit erwiesen sich diese Parameter als statistisch relevant im Einfluss auf die Entstehung von Vasospasmen nach einer aSAB.

## 5.6 Interventionsart

108 (53,5%) der Patienten, erhielten nach der aSAB eine neurointerventionelle Coil-Embolisation. 80 Patienten (39,6%) erhielten eine mikrochirurgische Clip-Ligation (OP) und 13 (6,4%) Patienten bekamen keine Intervention. 72 (66,7%) Patienten, die eine Neurointervention erhielten, haben eine Ventrikulitis entwickelt. Von den Patienten die

eine mikrochirurgische Clip-Ligation (OP) als Intervention bekamen, haben 38 Patienten (47,5%) eine Ventrikulitis entwickelt. Nur 2 (15,4%) der Patienten, die keine Intervention erhielten, entwickelten eine Ventrikulitis. Univariat betrachtet zeigte sich, dass die Neurointervention (Coil-Embolisation) ( $p=0,0012$ ) sowie keine Intervention ( $p=0,0028$ ) einen statistisch relevanten Einfluss auf die Entwicklung einer Ventrikulitis hatten. Die operative Interventionsart hatte univariat betrachtet keinen statistisch relevanten Einfluss ( $p=0,0734$ ). In **Abbildung 9** sind diese Ergebnisse noch einmal veranschaulicht. In der danach durchgeführten Cox-Regression zeigten sich ebenfalls statistisch relevante p-Werte für die Interventionsarten. Multivariat betrachtet trat nach einer Clip-Ligation ( $p=0,001$ ), im Vergleich zur Neurointervention ( $p=0,001$ ) und im Vergleich zu keiner Intervention ( $p=0,017$ ) eine Ventrikulitis statistisch relevant früher auf.



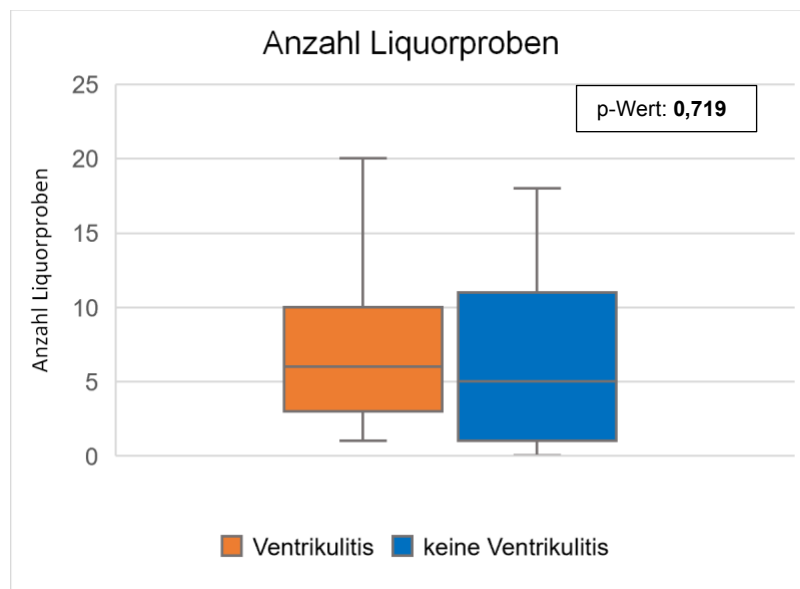
**Abbildung 9** Anteile der verschiedenen Interventionsarten im Patientenkollektiv mit und ohne Ventrikulitis, inklusive p-Werte für die einzelnen Interventionsarten bezüglich des Risikos zur Entstehung einer Ventrikulitis

## 5.7 Anzahl der Liquorproben und Liquorproben pro Zeit

Insgesamt wurden im Median 6 (Interquartilsabstand 2–10) Liquorproben von den Patienten aus der EVD, bis zum ersten Keimnachweis beziehungsweise, wenn keine



Ventrikulitis vorlag, während des gesamten Krankenhausaufenthaltes entnommen. Maximal wurden 44 Liquorproben entnommen und im Minimum null. Die Anzahl der Liquorproben, der Gruppen mit und ohne Ventrikulitis sind in **Abbildung 10** dargestellt.

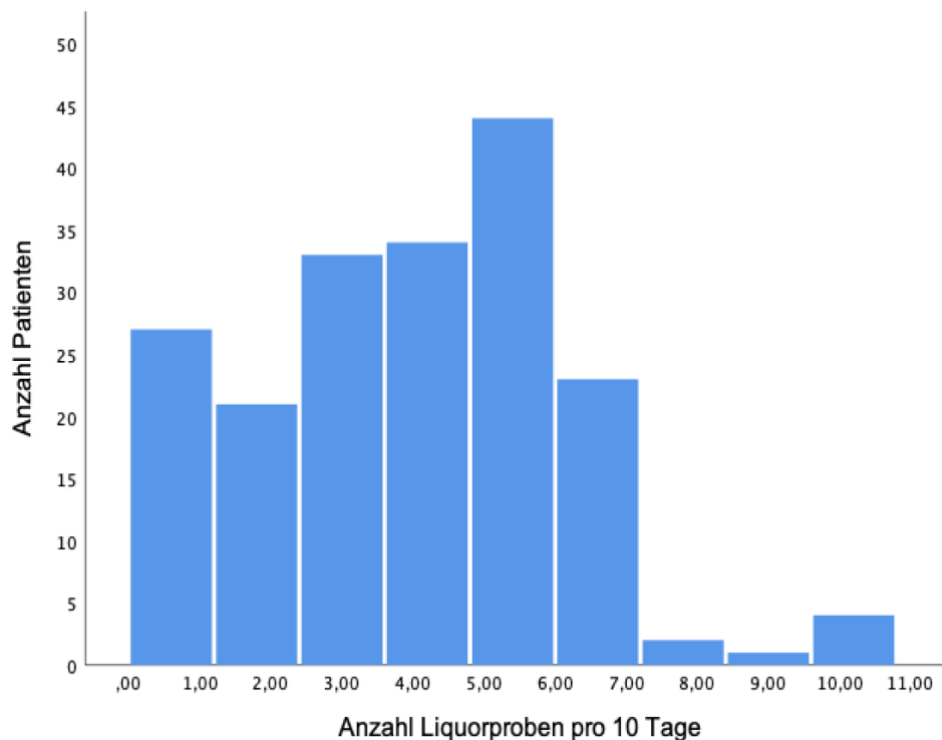


**Abbildung 10** Anzahl der Liquorproben bis zur Ventrikulitis beziehungsweise im gesamten Aufenthalt, bei Patienten mit und ohne Ventrikulitis, inklusive p-Wert bezüglich des Einflusses der Anzahl der Liquorproben auf die Entstehung einer Ventrikulitis

Bei der statistischen Analyse ergab sich ein p-Wert von 0,719 und somit, ohne Bezug zu der Zeit, kein relevanter Einfluss der Anzahl der Liquorproben auf die Entstehung einer Ventrikulitis.

Pro Tag wurden im Median 0,388 Liquorproben (Interquartilsabstand 0,214–0,563) von den Patienten bis zum ersten Keimnachweis in der Liquorkultur, und wenn keine Ventrikulitis diagnostiziert wurde, während des gesamten Krankenhausaufenthaltes entnommen. Das Maximum lag bei einer Liquorprobe pro Tag, das Minimum bei null. Die Verteilung der Liquorproben pro 10 Tage Krankenhausaufenthalt im gesamten Patientenkollektiv ist in dem Histogramm in **Abbildung 11** dargestellt. In **Abbildung 11** beträgt die Anzahl der Patienten n=190, da bei 11 Patienten mit Ventrikulitis kein Keim in der Liquorkultur gefunden werden konnte. Diese Patienten waren daher nicht

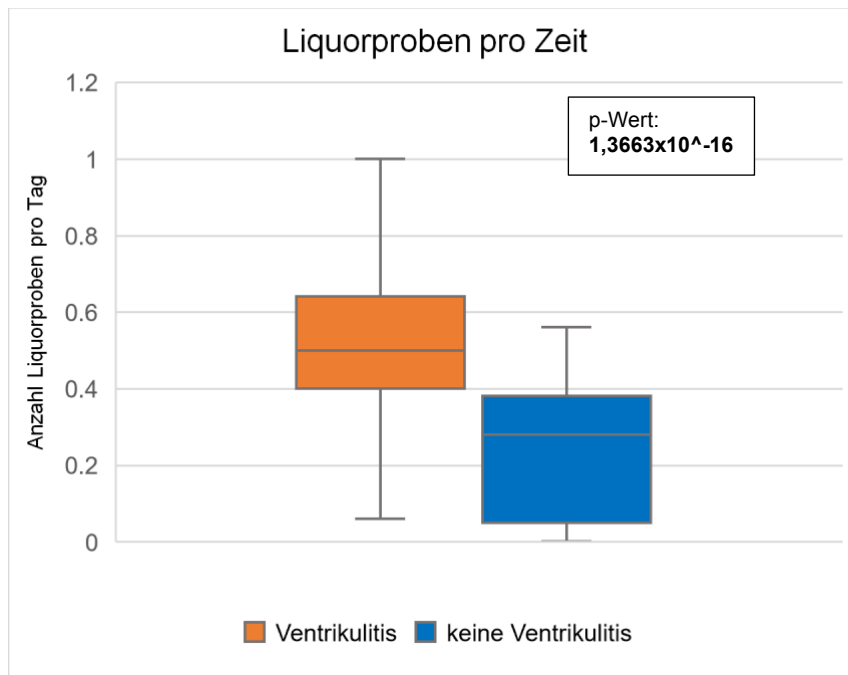
verwertbar, um die Liquorproben pro Tag bis zum Datum des Keimfundes zu berechnen.



**Abbildung 11** Histogramm zur Verteilung der Anzahl der Liquorproben pro 10 Tage Krankenhausaufenthalt im gesamten Patientenkollektiv

Es zeigte sich, dass bei den meisten Patienten 5–6 Liquorproben pro 10 Tage Krankenhausaufenthalt aus der EVD entnommen wurde. Daraus ergibt sich ein Durchschnitt von etwa einer Liquorprobe alle zwei Tage (siehe **Abbildung 11**).

Bei der Patientengruppe mit Ventrikulitis wurden im Median 0,5 (Interquartilsabstand 0,38–0,64) Liquorproben pro Tag abgenommen. Bei der Patientengruppe ohne Ventrikulitis wurden im Median 0,28 (Interquartilsabstand 0,04–0,38) Liquorproben pro Tag abgenommen. Die Anzahl der Liquorproben pro Tag, der jeweiligen Gruppen mit und ohne Ventrikulitis, sind in **Abbildung 12** dargestellt.



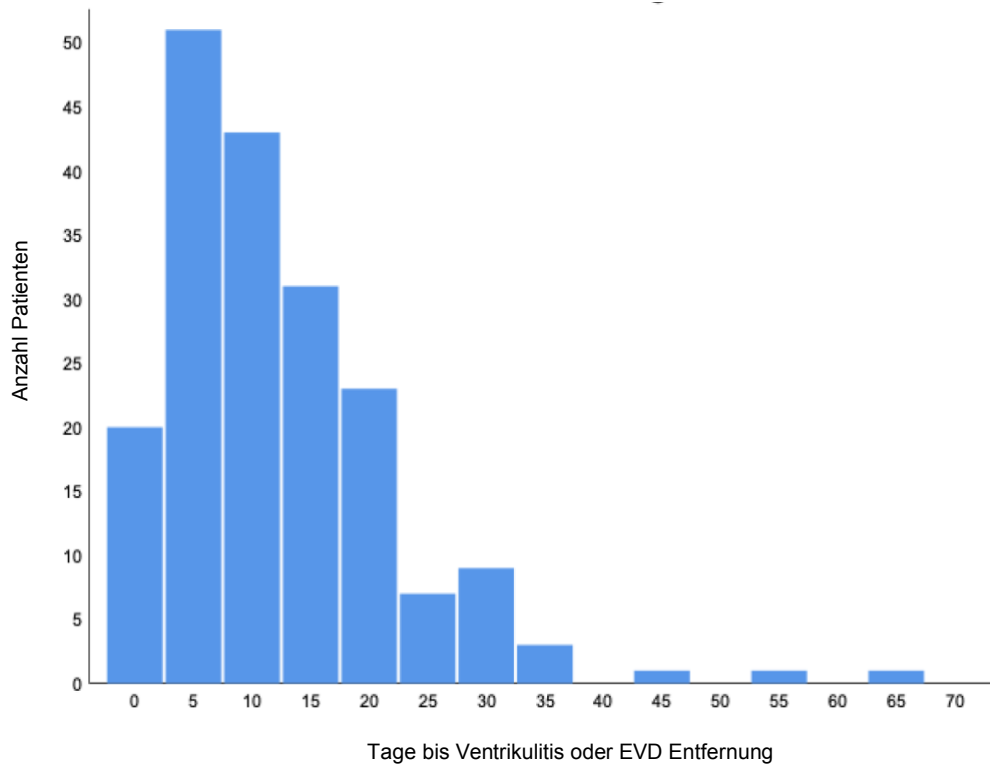
**Abbildung 12** Anzahl Liquorproben pro Tag bis zum ersten Keimnachweis in der Liquorkultur oder während des gesamten Krankenhausaufenthaltes bei Patienten mit und ohne Ventrikulitis, inklusive p-Wert für den Einfluss der Anzahl der Liquorproben pro Zeit auf das Risiko zur Entstehung einer Ventrikulitis

In der univariaten Analyse, zeigte sich ein p-Wert von  $<0,0001$  bezüglich des Zusammenhanges zwischen einer hohen Anzahl an Liquorproben pro Tag und der Entstehung einer EVD-assoziierten Ventrikulitis. In der darauffolgenden Cox-Regression erwies sich die Anzahl der Liquorproben pro Zeit bis zum Eintritt einer Ventrikulitis ebenfalls als statistisch relevant.

## 5.8 Liegedauer bis zur Entstehung einer Ventrikulitis oder Entfernung der EVD

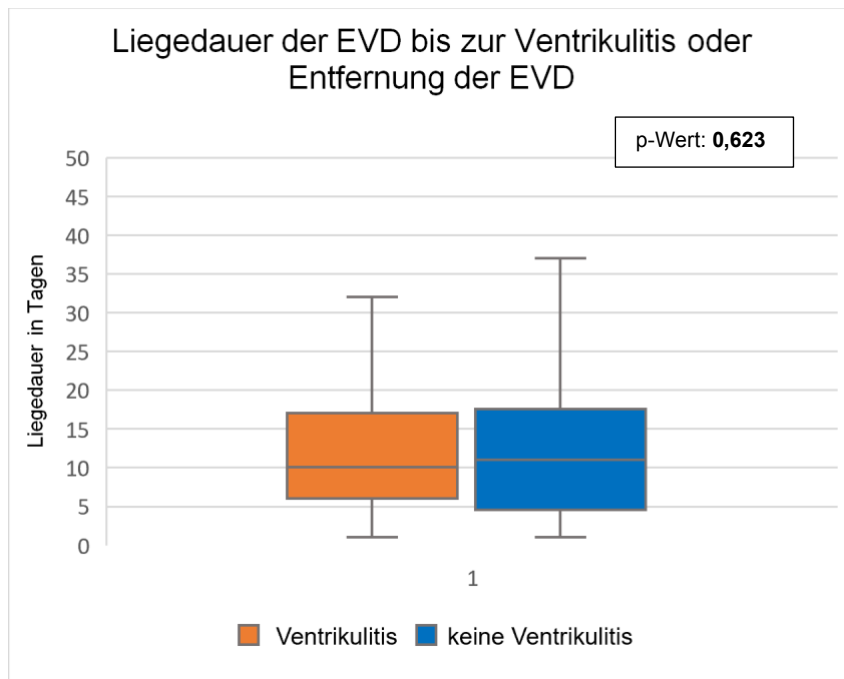
Im Median betrug die Liegedauer der ersten EVD bis zur Entstehung einer Ventrikulitis oder der Entfernung, 10 Tage (Interquartilsabstand 4,5–15,5). Im Maximum betrug die Liegedauer der EVD 67 Tage und im Minimum ein Tag. In dem Histogramm (**Abbildung 13**) ist die Verteilung der Liegedauer bis zu einer Ventrikulitis oder Entfernung der EVD im gesamten Patientenkollektiv dargestellt. Hier sind  $n=190$  Patienten berücksichtigt, da bei 11 Patienten mit Ventrikulitis kein Keimnachweis in einer Liquorkultur erbracht werden konnte und es somit nicht möglich war die

Liegedauer der EVD bis zum ersten Keimnachweis zu berechnen. Daher wurden diese Patienten im folgenden Diagramm nicht berücksichtigt.



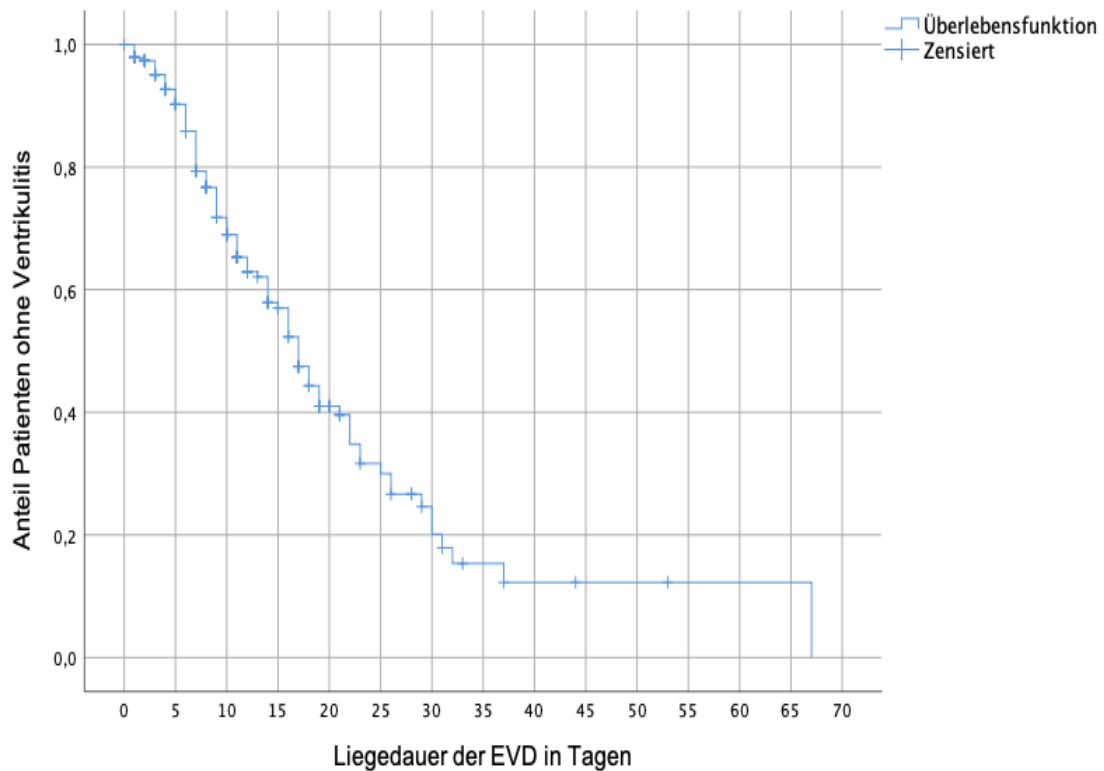
**Abbildung 13** Histogramm zur Verteilung der Liegedauer der EVD bis zu einer Ventrikulitis oder der Entfernung der EVD

Es ergab sich, dass die meisten Patienten ungefähr 5 Tage lang eine EVD hatten, bis entweder eine Ventrikulitis auftrat oder die EVD aufgrund einer anderen Ursache entfernt oder gewechselt werden musste. Die Liegedauer der EVD, innerhalb der Patientengruppen mit und ohne Ventrikulitis, sind in **Abbildung 14** dargestellt.



**Abbildung 14** Verteilung der Liegedauer in Tagen, der ersten EVD bis Ventrikulitis oder Entfernung der EVD, bei Patienten mit und ohne Ventrikulitis, inklusive p-Wert für den Einfluss der Liegedauer der EVD auf das Risiko zur Entstehung einer Ventrikulitis

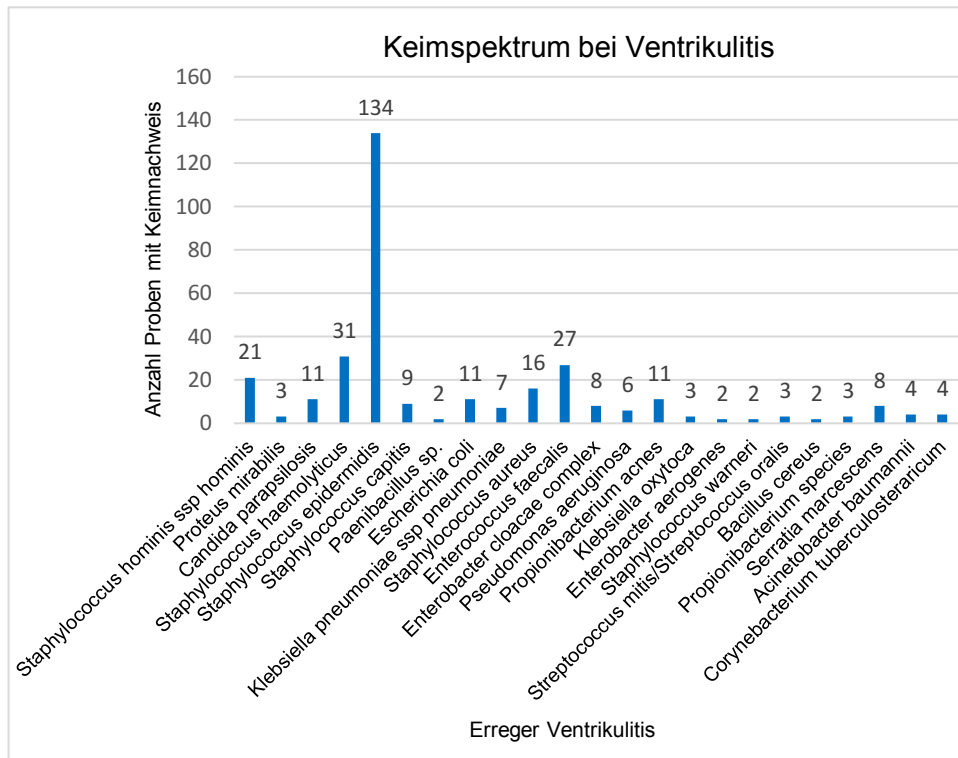
Univariat betrachtet zeigte sich ein p-Wert von 0,623 und somit kein relevanter Zusammenhang zwischen der Liegedauer der EVD und der Entstehung einer EVD-assoziierten Ventrikulitis. In **Abbildung 15** ist eine Kaplan-Meier Kurve zu der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Ventrikulitis in Abhängigkeit von der Liegedauer der EVD dargestellt. Im Median (Konfidenzintervall (KI) 95% 14,944–19,056) trat eine Ventrikulitis nach 17 Tagen Liegedauer einer EVD (Interquartilsabstand 7–27) auf. Anfangs gab es einen annähernd linearen Zusammenhang zwischen der Liegedauer der EVD und der Entstehung einer Ventrikulitis. Nach ungefähr 37 Tagen konnte ein Plateau beobachtet werden. Die mediane Beobachtungszeit betrug 18 Tage (KI 95% 15,882–20,118).



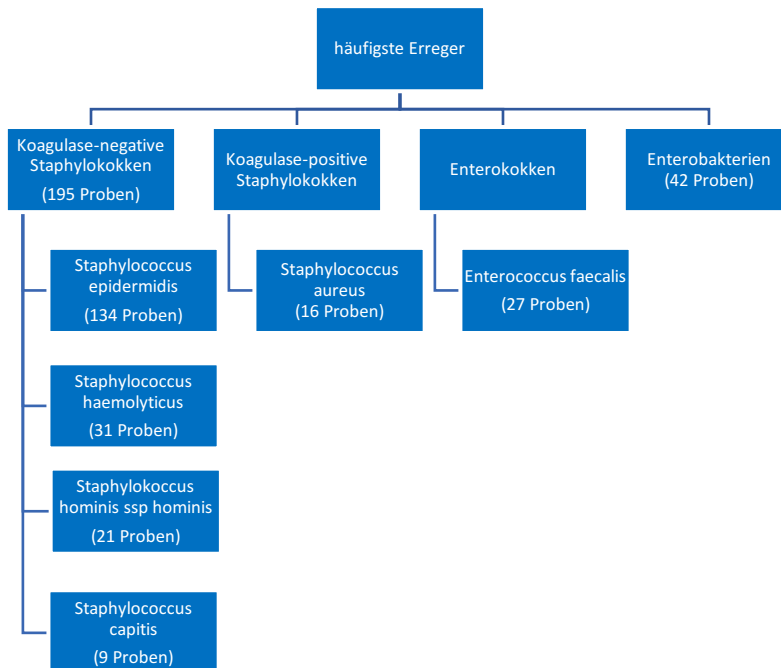
**Abbildung 15** Kaplan-Meier Kurve zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Ventrikulitis in Abhängigkeit von der Liegedauer der EVD. Patienten ohne Ventrikulitis vor Entfernung der EVD wurden zum Zeitpunkt der Entfernung zensiert.

## 5.9 Keimspektrum

Das Keimspektrum der Patienten mit Ventrikulitis war vielfältig. Bei den meisten Patienten wurden mehrere Keime im Laufe der Erkrankung, in den Kulturen der Liquorproben oder an der EVD selbst gefunden. Der häufigste Keim, der eine Ventrikulitis verursachte, war *Staphylococcus epidermidis*. In **Abbildung 16** und **17** sind alle weiteren Keime, die eine Ventrikulitis verursacht haben, verdeutlicht. Die Keime die weniger als zweimal gefunden wurden, sind zwecks Überschaubarkeit in **Abbildung 16** und **Abbildung 17** nicht dargestellt.



**Abbildung 16** Keimspektrum der EVD-assoziierten Ventrikuilitis und Anzahl der gefundenen Proben des jeweiligen Keimes



**Abbildung 17** Flussdiagramm zur Darstellung der häufigsten Erreger einer Ventrikuilitis in dem untersuchten Patientenkollektiv

Die häufigsten Erreger einer EVD-assoziierten Ventrikulitis nach *Staphylococcus epidermidis* (134 Proben (40%)) waren *Staphylococcus haemolyticus* mit 31 Proben (9%), *Enterococcus faecalis* mit 27 Proben (8%), *Staphylococcus hominis* ssp *hominis* mit 21 Proben (6%) und *Staphylococcus aureus* mit 16 positiven mikrobiologischen Proben (5%).



## 5.10 Cox-Regression

In der Cox-Regression erwiesen sich die Parameter Liquorproben pro Zeit ( $p < 0,0001$ ), Alter der Patienten ( $p = 0,027$ ), als auch die Interventionsart der Mikrochirurgie (Clip-Ligation) ( $p = 0,001$ ) im Vergleich zur Neurointervention (Coil-Embolisation) ( $p = 0,001$ ) und keiner Interventionsart ( $p = 0,017$ ) als statistisch relevant. Alle weiteren p-Werte der Untersuchten Faktoren sind in **Tabelle 2** aufgeführt.

	p-Wert	Hazard Ratio	95,0% Konfidenzintervall	
			unterer Wert	oberer Wert
Alter in Jahren	0,027*	,978	,959	,997
Geschlecht	,558	,867	,538	1,397
Liquorproben pro Zeit	$7,3617 \times 10^{-8}$ *	27,612	8,247	92,449
WFNS Grad 1**	,126			
WFNS Grad 2	,276	,658	,310	1,397
WFNS Grad 3	,860	,934	,439	1,989
WFNS Grad 4	,109	1,904	,865	4,191
WFNS Grad 5	,160	1,482	,856	2,567
modified Fisher Grad 1**	,319			
modified Fisher Grad 2	,980	,001	,000	5,881E+242
modified Fisher Grad 3	,384	1,971	,427	9,085
modified Fisher Grad 4	,076	1,737	,943	3,198
Neurointervention versus Mikrochirurgie	0,001*	,076	,016	,372
keine Intervention versus Mikrochirurgie	0,017*	,153	,033	,715
Vasospasmus (Ja/Nein)	,958	,988	,635	1,537
Blutungsquelle: vorderer/hinterer Kreislauf	,377	1,328	,707	2,493

**Tabelle 2** Cox-Regressionsanalyse zu den untersuchten Parametern im Hinblick auf ein erhöhtes Risiko zur Entstehung einer Ventrikulitis mit Einbezug der EVD Liegedauer, inklusive p-Werten, der Hazard Ratio und dem oberen und unteren Wert des 95%-Konfidenzintervalls (KI)  
\*p-Wert < 0,05, \*\* Referenzgruppe bei kategorialen Variablen

## **6.0 Diskussion**

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es zu ermitteln, welche Faktoren relevanten Einfluss auf die Entstehung einer katheterassoziierten Ventrikulitis nach einer aSAB hatten. Dies wurde in Form einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie untersucht. Neue diesbezügliche Erkenntnisse sollen in Zukunft dazu dienen ein einheitlicheres Prozedere im Umgang mit einer katheterassoziierten Ventrikulitis zu ermöglichen oder gar derzeitige klinische Verfahrensweisen umzustellen, damit das Risiko für die Entstehung einer katheterassoziierten Ventrikulitis reduziert werden kann. Zu Beginn des Diskussionsteils wird zunächst die Methodik der Studie diskutiert, anschließend die in Kapitel 5 ermittelten Daten unter Berücksichtigung des derzeitigen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse interpretiert.

### **6.1 Studiendesign zur Beantwortung der Fragestellung**

Als Studienart wurde die retrospektive Fall-Kontroll-Studie ausgewählt. Die Datenerhebung erfolgte aus dem klinischen Informationssystem des UKM. Vorteil dieses Studientyps war es, trotz des seltenen Krankheitsbildes, viele Patienten untersuchen zu können. Außerdem war der Aufwand und die damit verbundenen Kosten dieser Studie gering und es konnten über einen kurzen Zeitraum hinweg Ergebnisse generiert werden. Da die meisten neurochirurgischen Krankheitsbilder seltene Krankheiten sind oder eine lange Latenzzeit aufweisen, ist das Studiendesign einer retrospektive Fall-Kontroll-Studie eine geeignete Wahl, um klinische Forschung in der Neurochirurgie zu betreiben und Fragestellungen auf diesem Fachgebiet zu beantworten [9].

Ein Nachteil dieses Studientyps ist, dass Fall-Kontroll-Studien sehr anfällig für Verzerrungen (Bias) sind. Besondere Aufmerksamkeit muss bei der vorliegenden Studie auf die Selektionsbias und die Informationsbias gelegt werden. Die Selektionsbias entstand, da nur Patienten der letzten fünf Jahre eingeschlossen wurden und es kein Matching zwischen den Fall-Kontroll-Gruppen gab. Man kann die untersuchten Fälle folglich nur bedingt mit der Kontrollgruppe vergleichen, da nicht pro

Fall ein ähnlicher Kontrollpatient, zum Beispiel mit demselben Geschlecht und Alter untersucht wurde.

Eine weitere Verzerrung ergibt sich durch die Informationsbias. Da wie anfangs erläutert, die Datenerhebung dieser Studie darin bestand Informationen aus Arztbriefen zu untersuchen und zu interpretieren, könnte dies eine Fehlerquelle darstellen. Zudem wurden die Arztbriefe von unterschiedlichen Ärzten aufgesetzt und die Diagnose einer Ventrikulitis von verschiedenen Ärzten gestellt. Hierbei können Verzerrungen entstehen, da die Diagnose einer Ventrikulitis eine vielschichtige, individuelle, ärztliche Entscheidung darstellt. Die verschiedenen klinischen Dokumentationssysteme der Intensiv- und Normalstation des Universitätsklinikums Münster bargen ebenfalls eine Gefahr des Verlustes von Informationen, speziell bei der Übernahme des Patienten auf eine neue Organisationsebene (Normalstation). Denn in dem klinischen Informationssystem der Intensivstation konnten manche Informationen nicht detailliert nachvollzogen werden. Beispielsweise das genaue Datum der Entfernung der EVD ist bei manchen Fällen in den Arztbriefen der Intensivstation nicht so ausführlich dokumentiert worden wie in den Arztbriefen der Normalstation. Auch dies stellte somit eine Fehlerquelle für die Datenakquise dar.

Um die Verzerrung durch die Informationsbias so gering wie möglich zu halten, wurde dieselbe Methode für die Datenerhebung in der Fall- und Kontrollgruppe verwendet und außerdem die Fälle und die Kontrollen aus demselben Patientenkollektiv ausgewählt.

Eine weitere Verzerrung der Ergebnisse kann durch verschiedene Störgrößen (Confounder) entstehen. Diese müssen bekannt sein und berücksichtigt werden. Um diese Verzerrung zu vermeiden, wurden die Daten multivariat, mit einer Cox-Regressionsanalyse als zeitanalytische Methode untersucht und die Störgrößen herausgerechnet.

## 6.2 Ventrikulitisdefinition und Diagnosekriterien

Obwohl die katheterassoziierte Ventrikulitis in der Neurochirurgie ein schweres Krankheitsbild darstellt, gibt es in der derzeitigen Literatur, keine einheitlichen Diagnosekriterien oder eine einheitliche Definition einer katheterassoziierten Ventrikulitis [30, 39]. Daraus ergibt sich generell eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der bisher veröffentlichten Arbeiten zu diesem Thema. Hinzu kommt, dass die Diagnosestellung einer Ventrikulitis oftmals eine individuelle, ärztliche Entscheidung darstellt, wodurch die Vergleichbarkeit mit der Literatur ebenfalls eingeschränkt wird.

Eine weitere Problematik ergibt sich aus dem prophylaktischen Antibiotikagebrauch. In manchen Studien, so auch in dieser, wurde bei EVD-Insertion prophylaktisch Antibiotika verabreicht. Bei anderen Studien wiederum nicht. Diese Ausgangssituation konnte die Liquorkulturen beeinflussen und zu fälschlicherweise kulturnegativen Ventrikulitiden führen.

Insgesamt wurden in vielen der untersuchten Studien verschiedene Indikationen für die Anlage einer EVD eingeschlossen, wie zum Beispiel auch die eines Schädel-Hirn-Traumas oder einer intrazerebralen Blutung. Da in der vorliegenden Studie nur die aSAB als Indikation für eine EVD eingeschlossen war, muss auch dies bei dem Vergleich mit anderen Studien beachtet werden. Die intraventrikuläre und die subarachnoidale Hämorrhagie galten in einigen verwandten Studien als unabhängige Risikofaktoren für eine katheterassoziierte Ventrikulitis [30, 52]. Der alleinige Einschluss von einer aSAB als EVD-Indikation, könnte daher die relativ hohe Anzahl an Patienten mit klinisch diagnostizierter Ventrikulitis (33,3%, siehe **Abbildung 1**) in dem untersuchten Studienkollektiv erklären. In der Literatur findet sich eine durchschnittliche Inzidenz von 0% bis 45% [43]. Insgesamt ist es jedoch schwierig die Infektionsraten zu vergleichen, da sich innerhalb der untersuchten Studien die Diagnosekriterien, Einschluss- und Ausschlusskriterien und der prophylaktische Gebrauch von Antibiotika wesentlich unterschieden [22].

Ein weiterer Erklärungsansatz der vergleichsweise hohen Infektionsrate in dieser Studie könnte sein, dass die Diagnosekriterien für eine Ventrikulitis zum einen aus dem

Keimnachweis in einer Liquorkultur bestand, welcher jedoch auch eine Kontamination hätte darstellen können und zum anderen aus klinischen und liquorchemischen Auffälligkeiten. Durch die erläuterten weiten Einschlusskriterien und die fehlende Unterscheidung zwischen Kontamination und Ventrikulitis, wie zum Beispiel bei Tunkel et al. [52], entstanden womöglich einige falsch positive Fälle. Es sollte an dieser Stelle beachtet werden, dass es bei dem schweren Krankheitsbild einer Ventrikulitis, fataler gewesen wäre, falsch negative Fälle zu generieren als falsch positive. Dennoch hätte es der Vollständigkeit halber einer genauen Einteilung der Patienten in Gruppen wie zum Beispiel „klinisch diagnostizierte Ventrikulitis“, „keimpositive Ventrikulitis“ oder „Kontamination“ bedurft. Diese Einteilung wurde in der hier vorliegenden Studie nicht vorgenommen.

In dieser Studie wurde die Definition und die Diagnosekriterien der Ventrikulitis angelehnt an die Diagnosekriterien von Tunkel et al. gewählt [52]:

- Auffälliger Liquorbefund (Zellzahlen, Liquorchemie)
- Keimnachweis im Liquor
- Klinische Zeichen wie Fieber, Meningismus oder Bewusstseinstörung

Tunkel et al. [52] unterschieden außerdem zwischen einer Infektion, Kolonisation und Kontamination. Sie definierten eine Kontamination als eine positive Liquorkultur oder Gram-Färbung ohne auffälligen Liquorbefund und unauffällige klinische Zeichen [52]. Die Kolonisation wurde definiert als, multiple positive Liquorkulturen oder Gram-Färbungen, unauffälligen Liquorbefund und unauffällige klinische Zeichen [52]. Lozier et al. [30] nahmen ebenfalls verschiedene Einteilungen vor und definierten die Ventrikulitis als auffällige Liquorchemie (vermindertem Glucosespiegel, erhöhtem Proteinspiegel), einer Pleozytose, Fieber und klinischen Zeichen einer Meningitis, wie Meningismus, Photophobie, verminderter mentaler Status oder Krampfanfällen [30]. Schade et al. (2005) definierten eine Ventrikulitis als eine positive Liquorkultur an einem oder mehreren aufeinanderfolgenden Tagen, inklusive klinischer Zeichen einer bakteriellen Meningitis [45]. In einer prospektiven Studie mit 172 Patienten, bei der zwei Jahre lang die Inzidenz und Risikofaktoren einer Ventrikulostomie-assoziierten Infektion untersucht wurden [32], haben Mayhall et al. eine Ventrikulitis bereits nach einer positiven Liquorkultur, auch ohne das Vorhandensein von klinischen Symptome

oder auffälliger Liquorchemie diagnostiziert. Eine Ventrikulitis wurde jedoch nur diagnostiziert, wenn keine andere Infektionsursache und keine Bakteriämie vorhanden war und eine negative Liquorkultur vor Ventrikulostomie vorlag [32]. Holloway et al. definierten die Ventrikulitis wiederum anders: Wurde keine positive Liquorkultur gefunden, reichten schon Veränderungen in der Liquorchemie [22]. Eine Ventrikulitis wurde dann diagnostiziert, wenn die Zellzahl im Liquor auf mindestens 50 Zellen erhöht und davon mehr als 50% polymorphonukleäre Leukozyten waren oder wenn weniger als 15 mg/100ml Glucose im Liquor vorhanden war [22].

Allein die große Anzahl an verschiedenen Definitionen einer Ventrikulitis in der derzeitigen Literatur, reflektiert die schwierige Diagnosestellung [39]. Holloway et al. waren in diesem Zusammenhang der Meinung, dass keine Definition bei einer realen Patientenpopulation eine hundertprozentige Sensitivität und Spezifität aufweisen kann [22].

Eine weitere Schwierigkeit der Diagnosestellung liegt darin, dass eine aSAB, wie auch andere Blutungsformen oder andere neurochirurgische Krankheitsbilder ähnliche Symptome und Liquorveränderungen verursachen können, wie eine katheterassoziierte Ventrikulitis [39]. Die Liquorchemie kann durch das intraventrikular oder subarachnoidal vorhandene Blut, neurochirurgische Interventionen oder systemische antibiotische Therapie beeinflusst und verändert werden [39]. Eine aSAB kann sich zudem mit ähnlichen neurologischen Symptomen wie eine Ventrikulitis zeigen. Noch dazu kann ein Meningismus, Kopfschmerzen oder eine Bewusstseinsstrübung bei sedierten und ventilierten Patienten auf der Intensivstation kaum eingeschätzt beziehungsweise nicht von den Patienten selbst geäußert werden [44, 52]. Das erschwert die Unterscheidung zwischen den Symptomen, bedingt durch das neurochirurgische Krankheitsbild oder verursacht durch die katheterassoziierte Ventrikulitis.

Die Liquorkultur, beziehungsweise der Keimnachweis im Liquor, stellt aus den genannten Gründen ein relativ gutes Diagnosekriterium dar [37, 52]. Jedoch bedarf die Keimanzucht Zeit und das endgültige Ergebnis ist meist nicht vor 48 Stunden vorhanden [37]. Es sollte nach weiteren Parametern gesucht werden, um eine schnelle Diagnose einer Ventrikulitis zu ermöglichen [37]. Dadurch könnte der Antibiotikaverbrauch reduziert, das Risiko zur Entstehung von Resistenzen minimiert

und insgesamt die Therapiekosten vermindert werden [39]. Da auch eine Kontamination (vor allem durch Insertion der EVD durch die Haut) eine positive Liquorkultur verursachen kann [39], ist es wichtig bis zu der Etablierung neuer Diagnoseparameter die Gesamtheit aller klinischen Symptome und Laborparameter zu betrachten und damit eine Ventrikulitis möglichst zuverlässig zu diagnostizieren.

### 6.3 Diskussion der Risikofaktoren

Unter den untersuchten Variablen, ergaben sich in der multivariaten Cox-Regression, die Anzahl der Liquorproben pro Zeit (bis zu einem Keimnachweis in einer Liquorkultur oder bis zu der Entfernung der EVD) ( $p < 0,0001$ ), das Alter der Patienten ( $p = 0,027$ ) und die Interventionsart OP (Mikrochirurgie) ( $p = 0,001$ ) (**Tabelle 2**) als statistisch relevante Risikofaktoren zur Entstehung einer Ventrikulitis. Die untersuchten Variablen werden im weiteren Verlauf dieser Arbeit diskutiert und mit der derzeitigen Literatur verglichen.

#### 6.3.1 Demographische Daten

In der Cox-Regression (**Tabelle 2**) adjustiert, wurde bezüglich des Alters ein p-Wert von 0,027 errechnet. Jedoch ist aus der **Tabelle 2** zu entnehmen, dass das Alter nur einen schwach statistisch relevanten Einfluss auf die Entstehung einer Ventrikulitis hatte, denn das Hazard Ratio für das Alter betrug nahezu eins (0,978 HR), ist also als geringer protektiver Effekt zu interpretieren. Dies stimmt mit den Ergebnissen in **Abbildung 2** überein, aus der ersichtlich ist, dass die Patienten ohne Ventrikulitis im Median älter waren als die Patienten mit Ventrikulitis. Das Konfidenzintervall des p-Wertes für das Alter, betrug 0,959-0,997. Somit ist der statistisch relevante p-Wert nur als geringer statistischer Effekt zu interpretieren. In vergleichbaren Studien wurde das Alter nicht als Risikofaktor einer Ventrikulitis detektiert [21, 22, 27, 31].

In der hier vorliegenden Arbeit traten keine relevanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung in der Gruppe mit und ohne Ventrikulitis auf. Daraus lässt sich schließen, dass das Geschlecht kein Risikofaktor für eine Ventrikulitis darstellt. Dies fügt sich in den derzeitigen Stand der Wissenschaft ein [6, 21, 22, 31, 43, 45].

### **6.3.2 Blutungsquelle und Blutungsgrad der aneurysmatischen Blutung**

Als weitere Einflussfaktoren einer katheterassoziierten Ventrikulitis wurde der Grad der Blutung in Form des WFNS [49] und des modified Fisher Grades [15] untersucht. Dabei ergab sich, dass die meisten Patienten, sowohl mit als auch ohne Ventrikulitis, in beiden Graduierungen die schwerste Form der Blutung hatten. Entgegen dem derzeitigen Stand der Wissenschaft [5, 6, 24], gab es in der Fall- und Kontrollgruppe keine relevanten Unterschiede der Schweregrade der Blutung. 2016 untersuchten Dasenbrock et al. [6] in einer retrospektiven Studie von 7516 Patienten nosokomiale Infektionen, darunter auch die Entstehung einer Ventrikulitis nach einer aSAB. Dabei wurde der Schweregrad der aSAB als beeinflussender Faktor für die Entstehung einer Ventrikulitis oder Meningitis beurteilt [6]. Grund für diese Einschätzung ist wohl auch, dass Patienten mit einer stärkeren Blutung generell gesundheitlich geschwächer sind und daher eher anfälliger für eine nosokomiale Infektion. Da in der hier vorliegenden Studie nur 201 Patienten eingeschlossen waren und nicht 7516 wie bei Dasenbrock et al. [6], könnte die geringere Anzahl der Patienten ein nicht signifikantes Ergebnis bezüglich der Blutungsstärke als Risikofaktor verursacht haben.

Des Weiteren wurde die Blutungsquelle des blutungsschuldigen Aneurysmas in der hier vorliegenden Studie untersucht. Die häufigste Lokalisation war in 35,8% der Fälle (wie auch in der Literatur beschrieben [13, 40]) die A. communicans anterior. Nach Einteilung der Blutungsquelle in vorderen und hinteren Kreislauf, zeigte sich in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse kein statistisch relevanter Einfluss der Blutungsquelle auf die Entstehung einer Ventrikulitis. In der Literatur finden sich derzeit kaum Studien, die diesen Zusammenhang ebenfalls untersucht haben und mit denen die hier vorliegenden Ergebnisse verglichen werden könnten. Daher sind die Ergebnisse mit Vorsicht einzuordnen und bedürfen näherer Untersuchung in weiteren Studien, bevor eine gezielte Aussage bezüglich der Blutungsquelle als Risikofaktor einer Ventrikulitis getroffen werden kann.

### **6.3.3 Länge des Krankenhausaufenthaltes**

Die Länge des Krankenhausaufenthaltes unterschied sich innerhalb der Fall- und



Kontrollgruppe. Patienten mit Ventrikulitis (Median 34 Tage IQ: 28–41,75) verblieben im Median 9 Tage länger im Krankenhaus als Patienten ohne Ventrikulitis (Median 25 Tage IQ: 19,5–30,5) (**Abbildung 7**). Dieses Ergebnis erwies sich als statistisch relevant ( $p < 0,0001$ ). Die Länge des Krankenhausaufenthaltes wurde nicht in die Cox-Regression eingeschlossen, da retrospektiv die Kausalität nicht erschlossen werden konnte. Entweder verblieben die Patienten länger im Krankenhaus, weil sie eine Ventrikulitis hatten, oder Patienten, die aufgrund einer anderen Ursache länger im Krankenhaus lagen, haben eher eine Ventrikulitis entwickelt, beziehungsweise litten an einem höheren Erkrankungsrisiko. Es ist also davon auszugehen, dass sich die Länge des Krankenhausaufenthaltes und das Risiko der Entstehung einer Ventrikulitis kollinear verhielten. Die Literatur weist ähnliche Ergebnisse bezüglich dieser Variable auf: In einer ebenfalls retrospektiven pädiatrischen Studie von 2019 aus Peking [31] wurden 147 Patienten unter 18 Jahre mit einer EVD untersucht. Die mediane Dauer des Krankenhausaufenthaltes der infizierten Gruppe betrug 23,67 (+/-9,58) Tage und bei Patienten ohne Ventrikulitis nur 15,51 (+/-5,09) Tage. Somit ergab sich eine Differenz welche sich als statistisch signifikant erwies ( $p = 0,001$ ) [31]. Diese Ergebnisse sind ähnlich zu den aufgeführten Ergebnissen der vorliegenden Studie. Jedoch ist anzumerken, dass die Patienten in der Studie aus Peking alle unter 18 Jahre alt waren und die Insertion einer EVD ausschließlich aufgrund einer Tumorentfernung erfolgte und nicht nach einer aSAB. Daher ist die Vergleichbarkeit mit der hier vorliegenden Studie eingeschränkt.

#### **6.3.4 Vasospasmus**

Zerebrale Vasospasmen sind eine weit verbreitete Komplikation nach aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen [8] und zudem einer der führende Gründe der Mortalität und Morbidität nach einer aSAB [42]. Im Hinblick auf Vasospasmen als Risikofaktor für eine EVD-assoziierte Ventrikulitis konnte jedoch kein statistisch relevanter Zusammenhang in dieser Studie festgestellt werden. Vasospasmen werden zudem in keiner verwandten Studie als Risikofaktor für eine Ventrikulitis erwähnt.

In der multinominalen statistischen Regressionsanalyse unter Einbeziehung von Parametern mit speziellem Einfluss auf einen Vasospasmus, zeigte sich bei dem Alter

der Patienten und bei der Interventionsform der Neurointervention (Coil-Embolisation) ein statistisch relevantes Ergebnis. Somit erwiesen sich diese Parameter in der vorliegenden Studie als Risikofaktoren für die Entstehung von Vasospasmen nach einer aSAB. In der untersuchten Literatur werden jedoch hauptsächlich andere Risikofaktoren erwähnt. In einer großen nationalen Datenbankanalyse von 8324 Patienten untersuchten 2016, Rumalla et al. die Risikofaktoren für zerebrale Vasospasmen nach einer aSAB [42]. Dabei fanden sie heraus, dass ein jüngeres Alter, weibliches Geschlecht, Rauchen, hämodynamische Instabilität und der Schweregrad der aSAB Risikofaktoren darstellten. Zudem erwiesen sich Laborveränderungen wie Hypokaliämie, Hyponatriämie oder eine Leukozytose als Risikofaktoren für Vasospasmen nach einer aSAB [42]. In einer weiteren Studie aus Japan [25] galten als Risikofaktoren zur Entstehung von Vasospasmen nach einer aSAB ebenfalls Rauchen, der Schweregrad der Blutung, Bluthochdruck und eine linksventrikuläre Hypertrophie [25]. Beide Forschungsgruppen waren allerdings der Annahme, dass die Interventionsart (Clipping oder Coiling) keinen Einfluss auf das Risiko zur Entstehung von zerebralen Vasospasmen hatte [25, 42]. Nur zwei retrospektive Studien konnten zeigen, dass die Inzidenz von Vasospasmen nach einer Coil-Embolisation höher war als nach einer Clip-Ligation [18, 19]. Das Ergebnis in der hier vorliegenden Studie, bezüglich der Interventionsart, war allerdings nur gering signifikant ( $p=0,041$ ) und somit ist es, auch im Hinblick auf die Aussagen der meisten Studien wahrscheinlich, dass die Interventionsart keinen großen Einfluss auf die Entstehung von Vasospasmen nach einer aSAB hat.

### **6.3.5 Interventionsart**

In der vorliegenden Studie hatte die Interventionsart einen Einfluss auf die Entstehung einer katheterassoziierten Ventrikulitis. Univariat zeigte sich, dass die Neurointervention (Coil-Embolisation) ( $p=0,0012$ ) sowie keine Intervention ( $p=0,0028$ ) einen statistisch relevanten Einfluss auf die Entwicklung einer Ventrikulitis hatte. Jedoch ergab sich unter Einbezug der Einflussfaktoren, adjustiert in der Cox-Regression, dass die OP (Clip-Ligation) als Interventionsform mit dem höchsten Risiko für eine Ventrikulitis verbunden war ( $p=0,001$ ) (siehe **Tabelle 2**). In der Literatur sind verschiedene Meinungen bezüglich der Interventionsart als Risikofaktor zu finden. Die

Mehrheit der Autoren bezeichneten die Kraniotomie (Clip-Ligation) als Risikofaktor [5, 22, 32]. Lozier et al. untersuchten 2002 in einer Metaanalyse ebenfalls Risikofaktoren für eine katheterassoziierte Ventrikulitis [30]. Die Kraniotomie beziehungsweise die neurochirurgische Operation wurde darin ebenfalls als Risikofaktor anerkannt [30]. Jedoch bemerkten Lozier et al., dass eine Kraniotomie an sich ein unabhängiger Risikofaktor einer Wundinfektion oder Meningitis sei, die sich im Verlauf auch als Ventrikulitis darstellen könne [30]. Folglich könnte die Ventrikulitis dann nicht primär auf eine EVD als Ursache zurückgeführt werden [30]. In anderen Studien wurde die Kraniotomie, beziehungsweise die OP als Interventionsart, nicht als Risikofaktor eingestuft [6, 27, 31]. Dasenbrock et al. fanden außerdem in einer retrospektiven Datenbankanalyse heraus, dass die Interventionsart nicht mit der Entstehung einer Ventrikulitis oder Meningitis assoziiert war [6].

Das statistisch relevante Ergebnis der univariaten Analyse in dieser Studie bezüglich der Interventionsform, Coil-Embolisation, ist damit zu erklären, dass bei älteren und multimorbiden Patienten meist die Neurointervention gegenüber der OP als Interventionsform bevorzugt wird [4]. Ältere multimorbide Patienten sind außerdem generell anfälliger für nosokomiale Infektionen [6]. Diese Patienten können daher auch eher eine Ventrikulitis entwickeln. Nach Adjustierung dieses Einflusses in der Cox-Regression ergab sich jedoch die OP (Clip-Ligation) als Interventionsform mit dem höchsten Ventrikulitisrisiko im Vergleich zu der Neurointervention (Coil-Embolisation) und keiner Intervention. Dieses Ergebnis ist dadurch erklärbar, dass bei der Eröffnung des Schädels Keime wie zum Beispiel Hautkeime (*Staphylococcus epidermidis*), welche die häufigsten Keime einer Ventrikulitis darstellten (**Abbildung 16,17**), in das ZNS gelangen können. Aus diesem Grund ist dieses Ergebnis wahrscheinlich am weitesten in der untersuchten Literatur verbreitet.

### **6.3.6 Liegedauer und prophylaktischer Wechsel der EVD**

Seit langem wird die Liegedauer einer EVD kontrovers diskutiert [52]. Aus dieser Diskussion ergibt sich zwingend auch die Überlegung des prophylaktischen EVD-Wechsels nach einer bestimmten Zeitperiode, um das Risiko einer Ventrikulitis zu reduzieren. Hoogmoed et al. haben retrospektiv untersucht, welche Laborwerte und

klinischen Symptome geeignet sind nach einer aSAB eine Ventrikulitis zu diagnostizieren. Sie stellten fest, dass bei Patienten mit suspekter Ventrikulitis die Mediane Liegedauer der EVD nur 14 (8–17) Tage betrug und bei Patienten mit positiver Bakterienkultur 19 (12–41) Tage [24]. Diese Liegedauer ähnelt den hier vorliegenden Ergebnissen (**Abbildung 15**). In einer retrospektiven Studie von Mounier et al. betrug die mediane Liegedauer bis zu einer Ventrikulitis nur 12 (7–16) Tage [34]. Bei Schade et al. (2006) betrug die mediane Liegedauer bis zu einer Infektion sogar nur 6 (2–17) Tage [44]. Es ist zu erkennen, dass es einen annähernd ähnlichen Zeitraum gibt, in dem sich die Ventrikulitis im Median entwickelte, der genaue Zeitpunkt der Infektion ist jedoch von Studie zu Studie unterschiedlich. Aufgrund dieser Differenzen ist es insgesamt schwer zu spezifizieren, bis zu welchem Zeitpunkt eine EVD verweilen kann, bis sich eine Infektion entwickelt.

Schade et al. untersuchten 2005 in einer Kohorten-Studie die Risikofaktoren und Inzidenzen einer katheterassoziierten Ventrikulitis [45]: 230 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, davon hatten 42,2% einen ventrikulären Katheter. Die Indikation für eine ventrikuläre Drainage war bei 76,3% der Patienten eine nicht näher definierte zerebrale Hämorrhagie. Die Autoren kamen zu der Erkenntnis, dass die Liegedauer der EVD ein relevanter Risikofaktor war. Sie vertraten die Ansicht, dass eine Liegedauer für mehr als 15 Tage ein siebenfach höheres Risiko für eine Ventrikulitis darstellte, als eine Liegedauer unter 15 Tagen [45]. Zudem vermuteten sie, dass das Risiko in den ersten Tagen niedrig war, mit jedem weiteren Tag jedoch anstieg [45]. Dies widerspricht den hier vorgelegten Ergebnissen, aus denen ersichtlich war, dass ab Tag eins ein Risiko zur Infektion bestand, welches über die Liegedauer hinweg linear blieb (**Abbildung 15**). Lozier et al. [30] kamen in ihrer Metaanalyse 2002, zu der Erkenntnis, dass vor allem während der ersten zehn Tage das Infektionsrisiko höher war, je länger die EVD lag. Bei ihnen betrug die mediane Liegedauer bis zur Ventrikulitis 6,8 Tage [30]. Die Autoren betonten jedoch, dass die existierende Datenmenge bislang zu gering sei, um ein Fazit bezüglich des Infektionsrisikos, bei einer Liegedauer über zehn Tage, zu ziehen [30]. Holloway et al. [22] waren der Ansicht, dass das Infektionsrisiko bis Tag zehn anstieg, jedoch danach rasant abfiel. Sie vertraten die Meinung, dass es sehr wohl eine Assoziation zwischen der Liegedauer der EVD und der Entstehung einer Ventrikulitis gab, diese jedoch nicht einfach oder linear ist [22].

Die am häufigsten vertretene Meinung in der Literatur ist, je länger die EVD liegt, desto höher ist das Risiko der Entstehung einer Ventrikulitis. Nur Korinek et al. [27] behaupteten, dass eine Liegedauer über 5 Tage keinen Risikofaktor mehr darstellte. Sie kamen zu dem Fazit, dass die Liegedauer kein Risikofaktor sei, solange strikt hygienisch an der EVD gearbeitet werde [27]. Die Forschungsgruppe rund um Ramanan et al., kam zu dem Ergebnis, dass die Ventrikulitisrate mit Anstieg der medianen Liegedauer der EVD sogar abnahm [39]. Sie erklärten dieses Ergebnis damit, dass die EVD welche sich entzündet hatten, eher entfernt wurden als nicht infizierte EVD und daher eine höhere Infektionsrate bei kürzerer Liegedauer verursachten [39].

Um diese Verzerrung zu umgehen, wurde in der hier vorliegenden Studie die Liegedauer in der Cox-Regression und in einer Kaplan-Meier Kurve mit den anderen Einflussfaktoren in Korrelation gesetzt. Durch diese Vorgehensweise war zu sehen, wie sich in dieser Studie die Infektionsrate im Verlauf entwickelte. Denn auch in der vorliegenden Studie war die mediane Liegedauer der Fall- und Kontrollgruppen nahezu identisch. Anhand der hier vorliegenden Ergebnisse (**Abbildung 15**) lässt sich jedoch die Hypothese aufstellen, dass das Risiko einer Ventrikulitis von dem ersten Tag mit EVD an vorhanden war und bis Tag 30 annähernd linear, in Korrelation zur Liegedauer stand. Erst danach machte es kaum einen Unterschied, wie lange die EVD noch lag. Wie auch die Mehrheit der Studien und Autoren [21, 31, 39] verdeutlichen zeigen diese Ergebnisse, dass eine EVD so schnell es klinisch möglich ist wieder entfernt werden sollte, um das Risiko einer Ventrikulitis zu minimieren.

Ein prophylaktischer EVD-Wechsel sollte laut den hier vorliegenden Ergebnissen **nicht** vollzogen werden. Wie man anhand **Abbildung 15** erkennen kann, gab es in den ersten Tagen kein Plateau, wo das Infektionsrisiko gleichblieb und es Sinn ergeben hätte innerhalb dieses Zeitraums die EVD zu wechseln. Da jedoch ab dem ersten Tag das Risiko einer Infektion bestand, sollte daher ein EVD-Wechsel nicht empfohlen werden. Noch dazu ist ein prophylaktischer EVD-Wechsel nicht empfehlenswert, da ersichtlich am Keimspektrum (**Abbildung 16,17**), vor allem Hautkeime die Ursache einer EVD-assoziierten Ventrikulitis waren. Diese Hautkeime könnten womöglich bei

erneuter Insertion, beziehungsweise beim Wechsel, in das ZNS gelangen und eine Ventrikulitis verursachen.

In der Literatur sind kontroverse Meinungen zum prophylaktischen EVD-Wechsel vertreten und trotz unzureichender wissenschaftlicher Aufarbeitung, verbreitete Routine in der Praxis [30]. In der amerikanischen Leitlinie zur nosokomialen Ventrikulitis und Meningitis von Tunkel et al. [52] wurde ein prophylaktischer EVD-Wechsel nicht empfohlen. Die Autoren vertraten die Meinung, dass dieselbe EVD so lange genutzt werden könne, solange diese klinisch indiziert oder eine Revision aufgrund einer Infektion oder Malfunktion nötig sei [52]. Lozier et al. vertraten die Hypothese, dass ein prophylaktischer EVD-Wechsel, das Risiko einer Ventrikulitis nicht senke [30]. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass in Zentren in denen EVD prophylaktisch gewechselt wurden, die Infektionsrate sogar höher war (16,8%; n=96), als in Zentren ohne prophylaktischen Wechsel (7,8%; n=116) [30]. Santos et al. kamen sogar zu der Erkenntnis, dass EVD-Wechsel einen signifikanten Risikofaktor für eine Ventrikulitis darstellten ( $p < 0,001$ ) [43].

Eine gegensätzliche Beobachtung konnte nur in einer der untersuchten Studien gefunden werden. Mayhall et al. untersuchten in einer prospektiven Studie 172 Patienten über zwei Jahre [32]. Sie stellten die Gegenthese auf, dass eine EVD nach fünf Tagen gewechselt und an einer anderen Stelle eingesetzt werden sollte [32]. Diese These begründeten sie damit, dass eine EVD-Liegedauer länger als fünf Tage, einen signifikanten Risikofaktor darstellte ( $p = 0,017$ ) und eine vorangegangene Ventrikulostomie kein Risikofaktor sei ( $p = 0,53$ ) [32]. Dagegen ist kritisch einzuwenden, dass die Fallzahl in der Studie nur 19 Patienten mit Ventrikulitis betrug. Dies kann eine zu geringe Menge an Fällen sein, um die Repräsentativität der Ergebnisse zu gewährleisten.

Aus den hier gewonnenen Ergebnissen und der überwiegenden in der Literatur vertretenen Meinung [22, 30, 43, 52] kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass prophylaktische EVD-Wechsel ohne klinische Indikation nicht durchgeführt werden sollten. Wie auch Lozier et al. betonten, suggerieren die derzeit vorhandenen Daten, dass dieses Prozedere nicht gerechtfertigt ist [30]. Um die Effektivität des prophylaktischen EVD-Wechsels für die Risikoreduktion einer Ventrikulitis

ausreichend evaluieren zu können wären weitere randomisierte prospektive Studien von Vorteil [30].

### **6.3.7 Anzahl Liquorproben und Liquorproben pro Zeit**

In dieser Studie erwies sich die Anzahl der Liquorproben pro Zeit als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer Ventrikulitis. Die Anzahl der Liquorproben ohne Bezug zur Zeit erwies sich jedoch nicht als statistisch relevant. In der Mehrheit der untersuchten Literatur wurde die Höhe der Liquorprobenfrequenz ebenfalls als Risikofaktor gewertet [21, 27, 30, 31, 45, 52]. Im Verlauf dieser Studie stellte sich heraus, dass bei der Patientengruppe mit Ventrikulitis im Median 0,5 (Interquartilsabstand 0,38–0,64) mal pro Tag, also alle zwei Tage und bei der Patientengruppe ohne Ventrikulitis im Median 0,28 (Interquartilsabstand 0,04–0,38) mal pro Tag, also ungefähr alle vier Tage, Liquorproben abgenommen wurden. Daher war die Abnahmefrequenz in der Fall-Gruppe nahezu doppelt so hoch wie in der Kontroll-Gruppe. Aufgrund des Ergebnisses in der Cox-Regression (**Tabelle 2**), wird in dieser Arbeit die Hypothese aufgestellt, dass mit jeder Liquorprobe pro Tag das Risiko eine Ventrikulitis zu entwickeln, steigt.

In den amerikanischen Leitlinien zur nosokomialen Ventrikulitis und Meningitis, schrieben Tunkel et al., dass tägliche Liquorproben nicht empfohlen werden, solange diese nicht klinisch indiziert seien [52]. Diese Meinung vertreten viele weitere Autoren. Schade et al. (2006) untersuchten in einer prospektiven Studie innerhalb eines vierjährigen Zeitraumes den prädiktiven und diagnostischen Wert von Routine-Liquorproben in einer Kohorte von 230 Patienten, bei denen täglich Liquorproben abgenommen wurden. Als Ergebnis wurde kein signifikanter prädiktiver und diagnostischer Wert für jegliche Liquorparameter entdeckt [44]. Es muss beachtet werden, dass bei dieser Studie nur 9,6% (22 Patienten) eine Ventrikulitis beziehungsweise Meningitis entwickelten und damit eventuell eine zu geringe Fallzahl vorlag, um ein signifikantes Ergebnis zu generieren. Zudem ist die Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Studie eingeschränkt, da bei Schade et al. (2006) nur 36,1% der Patienten als EVD-Indikation eine intrazerebrale Hämorrhagie aufwiesen und außerdem auch lumbale ZNS-Katheter in die Studie miteingeschlossen waren. Dennoch waren Schade et al. (2006) der Meinung, dass man mit weniger Liquorproben

pro Zeit und damit weniger unnötigen Manipulationen an der EVD das Risiko für eine Infektion sinken könne [44]. Lozier et al. untersuchten in einer Metaanalyse ebenfalls Risikofaktoren und rieten, zwar nicht täglich, aber bei Patienten mit bestimmten Diagnosen wie einer SAB oder intraventrikulären Hämorrhagie, periodische Liquorproben durchzuführen [30], denn klinische Symptome ähnlich zu den Symptomen einer Ventrikulitis, treten bei Patienten mit diesen Diagnosen auch unabhängig von einer Infektion auf. Daher ist es schwer zu unterscheiden, ob beispielsweise Fieber durch eine Infektion verursacht ist [30]. Williams et al. untersuchten in einer Studie, ob eine geringere Probenfrequenz die Inzidenz von Ventrikulitiden sinken würde [54]. Dabei wurde eine retrospektiv untersuchte Gruppe von 206 Patienten mit täglichen Liquorproben mit einer prospektiv untersuchten Gruppe von 176 Patienten, welche nur alle drei Tage eine Liquorprobe erhielten, verglichen [54]. Nach Reduktion der Probenfrequenz sank die Inzidenz der Ventrikulitis bei den Patienten mit positiver Liquorkultur (26 Patienten) signifikant von 9,7% auf 3,3% [54]. Da jedoch alle Patienten mit EVD, unabhängig der Indikation dieser eingeschlossen wurden, ist die Vergleichbarkeit zu der hier vorliegenden Studie etwas eingeschränkt. Lu et al. [31] haben ebenfalls signifikant höhere Infektionsraten mit Zunahme der Probenrate verdeutlicht und verwiesen wie auch Hofnagel et al. [21] darauf, dass die Probenfrequenz ein unabhängiger Risikofaktor zur Entstehung einer Ventrikulitis ist.

In einer Metaanalyse, stellten Ramanan et al. die Gegenthese auf, dass es keinen Unterschied machte wie oft eine Liquorprobe entnommen wurde. Sie untersuchten, welche Faktoren die Ventrikulitisrate beeinflussten und fanden ähnliche Infektionsraten in den Studien, in denen täglich oder in denen nur klinisch indiziert Liquorproben entnommen wurden (10,8 und 11,2/1000 Katheter-Tage) [39]. Die Forschungsgruppe vermutete, dass dieses Ergebnis daher zustande kam, da nicht nur zur Abnahme von Liquor auf EVD zugegriffen wurde, sondern auch, um das System bei Blockaden durchzuspülen oder Medikamente zu verabreichen [39]. Pfisterer et al. [37] unterstützten diese These. Ihrer Meinung nach könnten jeden Tag Liquorproben entnommen werden, solange diese unter aseptischen Bedingungen, nach einem standardisierten Protokoll und von erfahrenen Mitarbeitern durchgeführt werden [37]. Diese Vorgehensweise ist in der klinischen Praxis jedoch schwer umsetzbar.



Die am häufigsten vertretene Meinung in der Literatur ist jedoch, möglichst selten und nur wenn klinisch indiziert, Liquorproben zu entnehmen, um das Risiko einer Ventrikulitis zu senken [21, 31, 44, 54]. Unterstützend für diese These, welche sich auch aus der hier vorliegenden Studie ergibt, ist zudem, dass hauptsächlich Hautkeime (*Staphylococcus epidermidis*) in den Liquorkulturen gefunden wurden. Da bei jeglicher Manipulation und Irritation des EVD-Systems Keime in das ZNS gelangen können, sollte wie auch in der genannten Literatur erwähnt, wenn möglich nur Liquorproben entnommen werden, wenn diese klinisch indiziert sind [52]. Wenn die Patienten zum Beispiel Fieber, Kopfschmerzen, Veränderung der Vigilanz oder einen Meningismus entwickeln [21]. Dadurch kann, wie auch Schade et al. (2006) erläuterten, mit weniger Liquorproben pro Zeit und damit weniger unnötigen Manipulationen an der EVD das Risiko für eine Infektion gesenkt werden [44].

Kritisch gegenüber dem hier vorliegenden Ergebnis ist jedoch einzuwenden, dass nur die Frequenz und Anzahl der Liquorproben untersucht wurde, jedoch nicht alle weiteren Manipulationen und Irritationen an der EVD. Nicht nur bei der Probenentnahme, sondern auch bei Verbandswechsel, Lagerung des Patienten, Haar- oder Gesichtswäsche können Keime in oder an das EVD-System gelangen und eine Ventrikulitis zur Folge haben. Daher kann die relativ hohe Infektionsrate in der hier vorliegenden Studie auch durch diese Faktoren und nicht allein durch vermehrte Liquorprobenentnahmen beeinflusst worden sein. Es ist jedoch fraglich, ob es möglich ist diese Faktoren im klinischen Alltag überhaupt jederzeit genau messen und dokumentieren zu können.

#### **6.4 Keimspektrum**

Die häufigsten Erreger einer Ventrikulitis in dieser Studienpopulation waren Koagulase-negative Staphylokokken, *Enterococcus faecalis* und *Staphylococcus aureus* (**Abbildung 16, 17**). Dieses Erregerspektrum stimmt mit den gefundenen Erregern in anderen Studien überein [21, 24, 30, 39, 45]. Am häufigsten wurde *Staphylococcus epidermidis* (40% der Proben) in den Liquorkulturen nachgewiesen. Bei der Metaanalyse rund um Ramanan et al. stammten von 523 positiven Kulturen, 64% der Proben von grampositiven Bakterien. Diese waren ebenfalls hauptsächlich

Koagulase-negative Bakterien und in 39% der Fälle *Staphylococcus epidermidis* und zu 15% *Staphylococcus aureus* [39]. Bei Hofnagel et al. fiel das Erregerspektrum ähnlich aus: Die häufigsten Erreger waren ebenfalls Koagulase-negative Staphylokokken (25,9%), gefolgt von *Staphylococcus epidermidis* (16,7%), *Staphylococcus aureus* (13,0%) und *Escherichia coli* (3,7%) [21]. Hautkeime, wie *Staphylococcus epidermidis*, sind zu einer Vielzahl vertreten, da EVD, wie auch andere Katheter, bei Insertion durch die Haut von diesen Keimen besiedelt werden können und die Keime von dort in das ZNS gelangen [39].

Die regionalen Unterschiede bezüglich des Keimspektrums einer Ventrikulitis liegen weniger in der Verteilung des Erregerspektrums, sondern vielmehr in den unterschiedlichen Resistenzen der Erreger einer Ventrikulitis. Am UKM finden sich selten multiresistente *Staphylococcus aureus* Stämme, wohingegen in Italien, Griechenland und den USA sehr viel häufiger solche Resistenzen vorkommen. Zudem sind in Deutschland seltener multiresistente gramnegative Erreger zu finden als in Südeuropa [36]. Diese Informationen und die Verteilung des Erregerspektrums sind die Grundlage für die empirische Antibiotikatherapie der Ventrikulitis. Perioperativ wurde jedem Patienten in dieser Studie, bei EVD Anlage 1,5 mg Cefuroxim intravenös verabreicht. Die empirische Ventrikulitistherapie am UKM besteht aus Ceftazidim (ein Cephalosporin der dritten Generation), welches vor allem gegen die gramnegativen Erreger wirksam ist, inklusive Vancomycin gegen die grampositiven Erreger. Bei bestehender Kontraindikation für Beta-Lactam Antibiotika werden Clindamycin und/oder Fluorchinolone verwendet. Das in der hier vorliegenden Studie gefundene Erregerspektrum wird somit durch die kalkulierte Therapie gut abgedeckt. Tunkel et al. empfehlen in der amerikanischen Leitlinie die Behandlung mit einem ähnlichen Antibiotikaregime [52]. Da die Bakterienkultur inklusive Resistogramm meist erst nach 48 bis 72 Stunden vorliegt, ist die empirische Therapie mit einem Cephalosporin der dritten Generation in Kombination mit Vancomycin zur Verhinderung der weitreichenden Komplikationen einer Ventrikulitis, gerechtfertigt. Die Therapie sollte jedoch nach Erhalt des mikrobiologischen Ergebnisses inklusive Resistogramm, zur Vermeidung von neuen Resistenzen auf eine gezielte Therapie umgestellt werden.

## 7 Klinische Relevanz und Forschungsausblick

Das Ziel dieser Arbeit, relevante Einflussfaktoren auf die Entstehung einer EVD-assoziierten Ventrikulitis herauszuarbeiten, konnte erreicht werden. Zusammenfassend lassen sich die folgenden Ergebnisse anführen:

Patienten therapiert mit mikrochirurgischer Clip-Ligation, haben ein höheres Risiko für eine Ventrikulitis, im Vergleich zu Patienten mit Neurointervention (Coil-Embolisation), beziehungsweise ohne Intervention. Die Anzahl der Liquorproben aus der EVD pro Tag ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer katheterassoziierten Ventrikulitis nach einer aSAB. Es gibt einen linearen Zusammenhang zwischen der Liegedauer der EVD und der Entstehung einer Ventrikulitis. Das Risiko der Infektion besteht ab Tag eins, daher sind keine prophylaktischen EVD-Wechsel zu empfehlen und die EVD sollte so schnell es klinisch möglich ist entfernt werden. Liquorproben sollten möglichst selten und bestenfalls nur, wenn diese klinisch indiziert sind aus der EVD entnommen werden. Der Keimnachweis in der Liquorkultur stellt eine gute Möglichkeit und vermutlich den wichtigsten diagnostischen Test [52] zur Diagnosestellung einer Ventrikulitis dar. Bis es jedoch eine Möglichkeit für einen akuten Infektionsnachweis gibt, sollte die Diagnosestellung zusätzlich in Zusammenschau mit veränderten Liquorparametern und auffälligen klinischen Symptomen durchgeführt werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit dienen bereits als Grundlage für die klinische Umstellung der Abnahmefrequenz von Liquorproben am Uniklinikum Münster. In der Klinik für Neurochirurgie wurde nach Beendigung der Datenakquise die routinemäßige Liquorabnahme im klinischen Alltag auf zweimal pro Woche, anstatt alle zwei Tage reduziert. Jedoch hängt die Entstehung einer Ventrikulitis wie ausführlich in dieser Arbeit dargestellt, von vielen verschiedenen Faktoren ab. Es wird nun in einer neuen Kohorte untersucht, ob die verminderte Frequenz der Entnahme von Liquorproben aus der EVD das Risiko zur Entstehung einer Ventrikulitis nachhaltig vermindert.

Um die derzeit bestehenden Diskrepanzen bezüglich der Diagnosekriterien und Risikofaktoren einer katheterassoziierten Ventrikulitis abschließend aufklären zu

können, werden diesbezüglich weitere und vor allem prospektive randomisierte Studien benötigt [30, 39].

## 8 Literaturverzeichnis

1. Bassi P, Bandera R, Loiero M, Tognoni G, Mangoni A (1991) Warning signs in subarachnoid hemorrhage: a cooperative study. *Acta Neurol Scand* 84:277–281. doi: 10.1111/j.1600-0404.1991.tb04954.x
2. Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E (2008) Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *J Neurol* 255:1617–1624. doi: 10.1007/s00415-008-0059-8
3. 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. doi: 10.1016/j.jemermed.2005.02.002
4. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P (2012) Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 43:1711–1737. doi: 10.1161/STR.0b013e3182587839
5. Daliana Peres Bota, M.D., Florence Lefranc, M.D., Hector Rodriguez Vilallobos, M.D., Serge Brimiouille, M.D., and Jean-Louis Vincent, M.D. PD (2005) Ventriculostomy-related infections in critically ill patients: a 6-year experience. *J Neurosurg* 103:468–472. doi: 10.3171/jns.2005.103.3.0468
6. Dasenbrock HH, Rudy RF, Smith TR, Guttieres D, Frerichs KU, Gormley WB, Aziz-Sultan MA, Du R (2016) Hospital-acquired infections after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a nationwide analysis. *World Neurosurg* 88:459–474. doi: 10.1016/j.wneu.2015.10.054
7. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012) S1 Leitlinie: Subarachnoidalblutung. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-073.html> Stand: 2012. Abgerufen am: 2.3.2021.
8. Dumont AS, Dumont RJ, Chow MM, Lin C lung, Calisaneller T, Ley KF, Kassell NF, Lee KS, Barrow DL, Macdonald RL, Hoh BL, Ogilvy CS, Lawton MT (2003) Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: putative role of inflammation. *Neurosurgery* 53:123–135. doi: 10.1227/01.NEU.0000068863.37133.9E

9. Dupépe EB, Kicielinski KP, Gordon AS, Walters BC (2019) What is a case-control study? *Clin Neurosurg* 84:819–826. doi: 10.1093/neuros/nyy590
10. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP (2007) The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med* 4:1623–1627. doi: 10.1371/journal.pmed.0040296
11. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS (2003) Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2:43–53. doi: 10.1016/S1474-4422(03)00266-7
12. Fisher CM, Roberson GH, Ojemann RG (1977) Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm- the clinical manifestations. *Neurosurgery* 1:245–248. doi: 10.1227/00006123-197711000-00004
13. Forget TR, Benitez R, Veznedaroglu E, Sharan A, Mitchell W, Silva M, Rosenwasser RH, Solomon RA, Heros RC, Dumont AS, Dumont RJ, Kassell NF, Batjer HH (2001) A review of size and location of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 49:1322–1326. doi: 10.1097/00006123-200112000-00006
14. Friedman WA, Vries JK (1980) Percutaneous tunnel ventriculostomy. Summary of 100 procedures. *J Neurosurg* 53:662–665. doi: 10.3171/jns.1980.53.5.0662
15. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES, MacDonald RL, Mayer SA (2006) Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery* 59:21–26. doi: 10.1227/01.NEU.0000218821.34014.1B
16. Ghajar JBG (1985) A guide for ventricular catheter placement. Technical note. *J Neurosurg* 63:985–986. doi: 10.3171/jns.1985.63.6.0985
17. van Gijn J, Hijdra A, Wijdicks EFM, Vermeulen M, van Crevel H (1985) Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 63:355–362. doi: 10.3171/jns.1985.63.3.0355
18. Gruber A, Ungersböck K, Reinprecht A, Czech T, Gross C, Bednar M, Richling B (1998) Evaluation of cerebral vasospasm after early surgical and endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 42:258–268. doi: 10.1097/00006123-199802000-00032
19. Harrigan MR, Rajneesh KF, Ardelt AA, Fisher WS (2010) Short-term

- antifibrinolytic therapy before early aneurysm treatment in subarachnoid hemorrhage: effects on rehemorrhage, cerebral ischemia, and hydrocephalus. *Neurosurgery* 67:935–939. doi: 10.1227/NEU.0b013e3181ebaa36
20. Heros RC (1989) Acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 20:715–717. doi: 10.1161/01.STR.20.6.715
  21. Hoefnagel D, Dammers R, Ter Laak-Poort MP, Avezaat CJJ (2008) Risk factors for infections related to external ventricular drainage. *Acta Neurochir (Wien)* 150:209–214. doi: 10.1007/s00701-007-1458-9
  22. 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. doi: 10.3171/jns.1996.85.3.0419
  23. Hong B, Apedjinou A, Heissler HE, Chaib H, Lang JM, Al-Afif S, Krauss JK (2021) Effect of a bundle approach on external ventricular drain-related infection. *Acta Neurochir (Wien)* 163(4):1135-1142. doi: 10.1007/s00701-020-04698-8
  24. Hoogmoed J, van de Beek D, Coert BA, Horn J, Vandertop WP, Verbaan D (2017) Clinical and laboratory characteristics for the diagnosis of bacterial ventriculitis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 26:362–370. doi: 10.1007/s12028-016-0345-8
  25. Inagawa T (2016) Risk factors for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review of the literature. *World Neurosurg* 85:56–76. doi: 10.1016/j.wneu.2015.08.052
  26. Johnston SC, Selvin S, Gress DR (1998) The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 50:1413–1418. doi: 10.1212/WNL.50.5.1413
  27. 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. doi: 10.1007/s00701-004-0416-z
  28. Lindgren A, Vergouwen MDI, Van Der Schaaf IC, Algra A, Wermer MJH, Clarke MJ, Rinkel GJE (2019) Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for people with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 50:E102. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023385
  29. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, Van Gijn J (1999) Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. *J Neurol*

- Neurosurg Psychiatry 65(5):791-793. doi:10.1136/jnnp.65.5.791
30. Lozier Alan P. MD, Sciacca Robert R. ESD, Romagnoli Mario F. MD, Connolly E. Sander , Jr. MD (2002) Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery*; 51(1):170–81. doi: 10.1097/00006123-200207000-00024
  31. Lu P, Raynald, Liu W, Gong J, Sun T, Li C, Ma'ruf L, Fan Y, Zhu R, Tian Y (2019) Risk factors of external ventricular drainage-related infections: a retrospective study of 147 pediatric post-tumor resection patients in a single center. *Front Neurol* 10. doi: 10.3389/fneur.2019.01243
  32. Mayhall CG, Archer NH, Lamb VA, Spadora AC, Baggett JW, Ward JD, Narayan RK (1984) Ventriculostomy-related infections- a prospective epidemiologic study. *N Engl J Med* 310 (9):553-9. doi: 10.1056/NEJM198403013100903
  33. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, Rischmiller J (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 Neurol* 8:427–433. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70080-8
  34. Mounier R, Birnbaum R, Cook F, Jost P, Martin M, Ait-mamar B, Nebbad B, Couffin S, Tomberli F, Djedid R, Dhonneur G, Lobo D (2019) Natural history of ventriculostomy-related infection under appropriate treatment and risk factors of poor outcome: a retrospective study. 131:1052–1061. doi: 10.3171/2018.6.JNS18853.1052
  35. Narayan RK, Kishore PRS, Becker DP, Ward JD, Enas GG, Greenberg RP, Domingues Da Silva A, Lipper MH, Choi SC, Mayhall CG, Lutz HA, Young HF (1982) Intracranial pressure: to monitor or not to monitor? A review of our experience with severe head injury. *J Neurosurg* 56:650–659. doi: 10.3171/jns.1982.56.5.0650
  36. Noll I, Abu Sin M, Eckmanns T (2017) Antibiotikaresistenz: Vergleich mit europäischen Daten. *Dtsch Ärzteblatt* 114:2209–2210
  37. Pfisterer W, Mühlbauer M, Czech T, Reinprecht A (2003) Early diagnosis of external ventricular drainage infection: results of a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:929–932. doi: 10.1136/jnnp.74.7.929
  38. Rajshekhar V, Harbaugh RE (1992) Results of routine ventriculostomy with



- external ventricular drainage for acute hydrocephalus following subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 115:8–14. doi: 10.1007/BF01400584
39. Ramanan M, Lipman J, Shorr A, Shankar A (2015) A meta-analysis of ventriculostomy-associated cerebrospinal fluid infections. *BMC Infect Dis* 14:1–12. doi: 10.1186/s12879-014-0712-z
  40. Roessler K, Cejna M, Zachenhofer I (2011) Aneurysmatic subarachnoidal haemorrhage: incidence and location of small ruptured cerebral aneurysms - a retrospective population-based study. *Wien Klin Wochenschr* 123:444–449. doi: 10.1007/s00508-011-1598-z
  41. De Rooij NK, Linn FHH, Van Der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE (2007) Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:1365–1372. doi: 10.1136/jnnp.2007.117655
  42. Rumalla K, Lin M, Ding L, Gaddis M, Giannotta SL, Attenello FJ, Mack WJ (2021) Risk factors for cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a population-based study of 8346 patients. *World Neurosurg* 145:e233–e241. doi: 10.1016/j.wneu.2020.10.008
  43. Santos Araujo AB, Gusmão S, Magaldi M, Vanderlei AS, Ribeiro Cambraia MB (2013) Risk factors for infection in external ventricular drains. *Arq Bras Neurocir Brazilian Neurosurg* 32:1–6. doi: 10.1055/s-0038-1625917
  44. Schade RP, Schinkel J, Roelandse FWC, Geskus RB, Visser LG, Van Dijk MC, Voormolen JHC, 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. doi: 10.3171/jns.2006.104.1.101
  45. Schade RP, Schinkel J, Visser LG, Van Dijk MC, Voormolen JHC, Kuijper EJ (2005) Bacterial meningitis caused by the use of ventricular or lumbar cerebrospinal fluid catheters. *J Neurosurg* 102:229–234. doi: 10.3171/jns.2005.102.2.0229
  46. Srinivasan VM, O'Neill BR, Jho D, Whiting DM, Oh MY (2014) The history of external ventricular drainage: historical vignette. *J Neurosurg* 120:228–236. doi: 10.3171/2013.6.JNS121577
  47. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G (2013) European stroke organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 35:93–112. doi:

10.1159/000346087

48. Sundbärg G, Nordström CH, Söderström S (1988) Complications due to prolonged ventricular fluid pressure recording. *Br J Neurosurg* 2:485–495. doi: 10.3109/02688698809029603
49. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Perat B, De Villeers JC (1988) A universal subarachnoid haemorrhage scale: report of a committee of the world federation of neurosurgical societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:1457. doi: 10.1136/jnnp.51.11.1457
50. Teasdale GM, Jennett B (1974) Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet* 2 37:81–84. doi: 10.1080/14635240.1999.10806094
51. Tumani H, Petzold A, Wick M, Kühn HJ, Uhr M, Otto M, Regeniter A, Brettschneider J (2010) Liquordiagnostik bei CT-negativer Subarachnoidalblutung. *Nervenarzt* 81:973–979. doi: 10.1007/s00115-010-2997-5
52. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, van de Beek D, Bleck TP, Garton HJL, Zunt JR (2017) 2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Clin Infect Dis* 64:e34–e65. doi: 10.1093/cid/ciw861
53. Wiesmann M, Mayer TE (2001) Intracranial bleeding rates associated with two methods of external ventricular drainage. *J Clin Neurosci* 8:126–128. doi: 10.1054/jocn.2000.0749
54. Williams TA, Leslie GD, Dobb GJ, Roberts B, Van Heerden PV (2011) Decrease in proven ventriculitis by reducing the frequency of cerebrospinal fluid sampling from extraventricular drains: clinical article. *J Neurosurg* 115:1040–1046. doi: 10.3171/2011.6.JNS11167





# 11 Anhang

## 11.1 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b>	Flussdiagramm zu den Patienteneigenschaften innerhalb der Studienpopulation	S.16
<b>Abbildung 2</b>	Anzahl der Patienten mit Ventrikulitis im Patientenkollektiv und deren Geschlecht, inklusive p-Wert für die Geschlechterverteilung zwischen Fall- und Kontrollgruppe	S.17
<b>Abbildung 3</b>	Altersverteilung des Patientenkollektivs mit und ohne Ventrikulitis, inklusive p-Wert für die Altersverteilung zwischen Fall- und Kontrollgruppe	S.18
<b>Abbildung 4</b>	Verteilung des WFNS Grades innerhalb der Patienten mit und ohne Ventrikulitis, inklusive p-Werte für den Einfluss des jeweiligen WFNS Grades in Bezug auf das Risiko zur Entstehung einer Ventrikulitis	S.19
<b>Abbildung 5</b>	Verteilung des modified Fisher Grade innerhalb der Patienten mit und ohne Ventrikulitis, inklusive p-Werte für den Einfluss des jeweiligen modified Fisher Grades in Bezug auf das Risiko zur Entstehung einer Ventrikulitis	S.20
<b>Abbildung 6</b>	Flussdiagramm zur Lokalisation der Aneurysmen im Patientenkollektiv	S.21
<b>Abbildung 7</b>	Länge des Krankenhausaufenthaltes in Tagen innerhalb der Patientengruppen mit und ohne Ventrikulitis	S.22

<b>Abbildung 8</b>	Verteilung von Patienten mit und ohne Vasospasmen in der Fall- und Kontrollgruppe, inklusive p-Wert zu Vasospasmen bei Ventrikulitis	S.23
<b>Abbildung 9</b>	Anteile der verschiedenen Interventionsarten im Patientenkollektiv mit und ohne Ventrikulitis, inklusive p-Werte für die einzelnen Interventionsarten bezüglich des Risikos zur Entstehung einer Ventrikulitis	S.24
<b>Abbildung 10</b>	Anzahl der Liquorproben bis zur Ventrikulitis beziehungsweise im gesamten Aufenthalt, bei Patienten mit und ohne Ventrikulitis, inklusive p-Wert bezüglich des Einflusses der Anzahl der Liquorproben auf die Entstehung einer Ventrikulitis	S.25
<b>Abbildung 11</b>	Histogramm zur Verteilung der Anzahl der Liquorproben pro 10 Tage Krankenhausaufenthalt im gesamten Patientenkollektiv	S.26
<b>Abbildung 12</b>	Anzahl der Liquorproben pro Tag bis zum ersten Keimnachweis in der Liquorkultur oder während des gesamten Krankenhausaufenthaltes bei Patienten mit und ohne Ventrikulitis	S.27
<b>Abbildung 13</b>	Histogramm zur Verteilung der Liegedauer der EVD bis zu einer Ventrikulitis oder der Entfernung der EVD	S.28
<b>Abbildung 14</b>	Verteilung der Liegedauer in Tagen der ersten EVD, bis zur Ventrikulitis oder Entfernung der EVD	S.29
<b>Abbildung 15</b>	Kaplan-Meier Kurve zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Ventrikulitis in Abhängigkeit von der	

Liegedauer der EVD S.30

**Abbildung 16** Keimspektrum der EVD-assoziierten Ventrikulitis und Anzahl der gefundenen Proben des jeweiligen Keimes S.31

**Abbildung 17** Flussdiagramm zur Darstellung der häufigsten Erreger einer Ventrikulitis in dem untersuchten Patientenkollektiv S.31

## 11.2 Tabellenverzeichnis

**Tabelle1** Anteile der Blutungsquellen mit und ohne Ventrikulitis, inklusive p-Werte in Bezug auf das Risiko zur Entstehung einer Ventrikulitis S.21

**Tabelle 2** Cox-Regressionsanalyse zu den untersuchten Parametern im Hinblick auf ein erhöhtes Risiko zur Entstehung einer Ventrikulitis mit Einbezug der EVD Liegedauer S.33



Ethik-Kommission Münster · Gartenstraße 210-214 · 48147 Münster

Herrn  
PD Dr. med. Markus Holling  
Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie  
Albert-Schweitzer-Campus 1, Geb. A1  
48149 Münster

Gartenstraße 210-214  
48147 Münster, Germany  
Tel.: +49 (0)251 929 2460  
Fax: +49 (0)251 929 2478  
E-Mail: [ethik-kommission@aeowl.de](mailto:ethik-kommission@aeowl.de)  
[www.ethik-kommission.uni-muenster.de](http://www.ethik-kommission.uni-muenster.de)

12. November 2019

**Unser Aktenzeichen:**

**2019-388-f-S (bitte immer angeben!)**

**Titel des Forschungsvorhabens:**

„Retrospektive Analyse von Patienten mit Ventrikeldrainage  
oder Hirndrucksonden 2009 - 2019“

**Beratung und Bewertung**

Sehr geehrter Herr Dr. Holling,

für das oben genannte Forschungsvorhaben haben Sie mit Schreiben vom 06.05.2019 die Beratung durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster („Ethik-Kommission“) beantragt.

Die Ethik-Kommission hat in ihrer Sitzung am 14.06.2019 über Ihren Antrag beraten, ergänzend vorgelegte Unterlagen durch einen Ausschuss nach § 5 Abs. 1 Satz 3 ihrer Satzung geprüft und beschlossen:

**Die Ethik-Kommission hat keine grundsätzlichen Bedenken ethischer oder rechtlicher Art gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens.**

Die vorliegende Einschätzung gilt für das Forschungsvorhaben, wie es sich auf Grundlage der in Anhang 1 genannten Unterlagen darstellt.

Für die Entscheidung der Ethik-Kommission erhebt die Ärztekammer Westfalen-Lippe Gebühren nach Maßgabe ihrer Verwaltungsgebührenordnung. Über die Gebühren erhalten Sie von der Ärztekammer einen gesonderten Bescheid.

Allgemeine Hinweise:

Mit der vorliegenden Stellungnahme berät die Ethik-Kommission die der Ärztekammer Westfalen-Lippe angehörenden Ärztinnen und Ärzte zu den mit dem Forschungsvorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen gemäß § 15 Abs. 1 Berufsordnung ÄKWL.

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.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. W. E. Berdel

Stellvertretende Vorsitzende: Prof. Dr. phil. C. Frantz, Univ.-Prof. Dr. med. F. U. Müller, Dr. jur. D. Keyzers



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

Die Ethik-Kommission empfiehlt im Einklang mit der Deklaration von Helsinki nachdrücklich die Registrierung klinischer Studien vor Studienbeginn in einem öffentlich zugänglichen Register, das die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) geforderten Voraussetzungen erfüllt, insbesondere deren Mindestangaben enthält. Ausführliche Informationen zur International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) stehen im Internetangebot der WHO zur Verfügung:

<http://www.who.int/ictcp/about/en/>

Zu den Kriterien des International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) sei beispielsweise verwiesen auf die Informationen unter:

<http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html>

Das WHO Primär-Register für Deutschland ist das Deutsche Register für Klinische Studien (DRKS) in Freiburg. Es erfüllt die Forderungen der Fachzeitschriften:

<http://www.drks.de/index.html>

Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und 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. Wolfgang E. Berdel  
Vorsitzender der Ethik-Kommission