

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Jörg-Christian Tonn

Moderne Marker im Serum und Liquor cerebrospinalis sowie bildgebende Verfahren zum
Management von Infektionskomplikationen neurochirurgischer Krankheitsbilder

Habilitationsschrift

Zur Erlangung der *venia legendi* an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
für das Fach Neurochirurgie

vorgelegt von

Dr. med. Markus Lenski

geboren in Karlsruhe

München, 2023

Für meine Familie

Inhalt

1	Vorwort	1
2	Einleitung.....	2
2.1	Inzidenz, Entstehung und Risikofaktoren neurochirurgischer Wundinfektionen	2
2.2	Einteilung neurochirurgischer Wundinfektionen.....	3
2.3	Laborchemische Diagnostik bei klinischem Verdacht auf eine postoperative Wundinfektion in der Neurochirurgie	4
2.4	Bildgebende Diagnostik bei Verdacht auf eine postoperative Infektion in der Neurochirurgie 5	
2.5	Aktuelle Entwicklungen bei der Diagnostik von postoperativen Infektionen.....	6
3	Wissenschaftliche Arbeiten.....	8
3.1	Interleukin-6 im Liquor cerebrospinalis als Biomarker zur Diagnose von Vasospasmus oder Ventrikulitis nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung	9
3.2	Bedeutung der Liquormarker zur Diagnose von EVD-assoziierten Ventrikulitiden bei Schädel-Hirn-Trauma-Patienten.....	13
3.3	Marker im Liquor cerebrospinalis zur Vorhersage eines shunt-abhängigen Hydrocephalus bei Patienten mit EVD-versorgter aneurysmatischer Subarachnoidalblutung	16
3.4	Interleukin-6 und C-reaktives Protein im Serum als Infektionsmarker bei spinalen postoperativen Wundinfektionen	20
3.5	Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (MRT-DWI) zur Feststellung von intrakraniellen Abszessen nach neurochirurgischen Eingriffen	23
4	Zusammenfassung.....	26
5	Literatur- und Schriftenverzeichnis	27
5.1	Eigene Wissenschaftliche Veröffentlichungen (Reihenfolge wie im Text aufgeführt).....	27
5.2	Fremdliteratur	27
5.3	Schriftenverzeichnis (Gesamtliste der eigenen Publikationen)	33
5.3.1	Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor/in	33
5.3.2	Originalarbeiten als Koautor/in.....	34
5.3.3	Case reports.....	35
6	Abkürzungsverzeichnis	36
7	Danksagung	37

1 Vorwort

Im Rahmen dieser kumulativen Habilitationsschrift werden diagnostische Methoden auf ihre Wertigkeit zur Feststellung von postoperativen Wundinfektionen nach neurochirurgischen Eingriffen untersucht.

Einführend wird der aktuelle wissenschaftliche Kenntnisstand zur Inzidenz, Diagnostik und Therapie von Infektionen nach neurochirurgischen Eingriffen erarbeitet und zusammengefasst. Nachfolgend werden eigene wissenschaftliche Veröffentlichungen präsentiert, die die diagnostischen Wertigkeiten von Biomarkern im Serum und Liquor cerebrospinalis bzw. der Magnetresonanztomographie (MRT) bei der Erkennung einer postoperativen neurochirurgischen Infektion untersucht haben.

Die Ergebnisse werden im Lichte der Literatur diskutiert und mögliche weitere Entwicklung in der Zukunft mit ihren Perspektiven aufgezeigt.

2 Einleitung

2.1 Inzidenz, Entstehung und Risikofaktoren neurochirurgischer Wundinfektionen

Die Erforschung der Pathogenese von postoperativen Wirbelsäuleninfektionen mittels MRT Bildgebung hat gezeigt, dass eine postoperative Infektion meist an der Manipulationsstelle beginnt und sich dann auf angrenzende lokale Strukturen ausbreitet (Kim et al., 2017). Im Allgemeinen wird die Infektion durch eine Inokulation von Bakterien zum Zeitpunkt der Operation ausgelöst (Kim et al., 2017). In selteneren Fällen, kann auch durch eine postoperative Manipulation an der Wunde oder Punktion eines postoperativen Seroms, Hämatoms oder Liquorkissens eine sekundäre Kontamination im Wundgebiet erfolgen. Die Manipulationsstelle der Operation ist ein geeigneter Nährboden für die Vermehrung von Bakterien. Grund hierfür ist die Verletzung von Muskelgewebe sowie von kleinen vaskulären Strukturen mit dem daraus resultierende Hämatom und Gewebenekrosen, welche die Entwicklung einer Infektion begünstigen (Hamdan, 2012). Darüber hinaus werden die Rückenmuskulatur und die subkutane Fettschicht während der Operation mit Sperrer distrahiert. Durch den Sperrerezug kann es an den Wundrändern zu einer Gewebischämie kommen, welche bis hin zur Austrocknung im Zugangsweg und sogar Wundrandnekrose führen kann. Dies wiederum erhöht das Risiko einer Wundkontamination und -infektion (Pull ter Gunne and Cohen, 2009).

Ein postoperativer intrakranieller Abszess oder Empyem ist eine lebensbedrohliche Komplikation mit einer Sterblichkeit von etwa 15% (Brouwer et al., 2014). Eine sofortige Diagnose ist für die Einleitung einer frühen Antibiotikatherapie und, falls erforderlich, chirurgische Intervention unerlässlich (Alvis Miranda et al., 2013). Aus der Literatur ist bereits bekannt, dass bakterielle Infektionen nach neurochirurgischen Eingriffen mit etwa 13% relativ häufig auftreten (Al-Jabi and El-Shawarby, 2010). Je nach Art des neurochirurgischen Eingriffes gibt es jedoch deutliche Unterschiede in der Infektionsrate. Zum Beispiel tritt bei Wirbelsäuleneingriffen nach einer Dekompression mittels einer Laminektomie ein Wundinfekt bei ca. 3% der Patienten auf, bei Kombination der Dekompression mit einer Fusion und Stabilisierung bei bis zu 12% (Emamhadi M, 2018). In elektiven Kraniotomien beträgt das Risiko für eine Infektion bis zu 4%, unabhängige Risikofaktoren für eine Infektion sind dabei eine persistierende postoperative Liquorfistel, eine Re-Operation, Notfalloperationen, eine Kontamination des Operationsgebietes und eine Operationsdauer über 4 Stunden (Valentini et al., 2008). Besonders hohe Infektionszahlen von bis zu 30% konnten nach Anlage von externen Ventrikeldrainagen (EVD) nachgewiesen werden (Kirmani et al., 2015).

2.2 Einteilung neurochirurgischer Wundinfektionen

Das Spektrum an postoperativen Infektionen ist weit. Eine Möglichkeit der Einteilung besteht in der Unterscheidung zwischen oberflächlichen und tiefen Wundinfektionen: Oberflächliche Wundinfektionen betreffen in der Neurochirurgie die Haut und das Subkutangewebe ohne Beteiligung der Muskelfaszie (Emamhadi M, 2018). Bei tiefen Wundinfektionen ist in Abhängigkeit der Lokalisation mindestens eine der folgenden tiefen Strukturen von der Infektion betroffen: die Muskelfaszie, das Muskelgewebe, die Bandscheibe, der Wirbelkörper, der Schädelknochen, die Meningen oder das zentrale Nervensystem. Dabei können epi- und subdurale Empyeme sowie intraparenchymatöse Abszessformation auftreten (Emamhadi M, 2018).

Anhand des Zeitpunktes des Auftretens der Infektion kann zudem zwischen einer frühen und einer späten postoperativen Infektion unterschieden werden. Von einer frühen Wundinfektion wird in der Neurochirurgie gesprochen, wenn der Infekt innerhalb der ersten 4 Wochen nach dem neurochirurgischen Eingriff auftritt. Kommt es erst nach der 4. Woche zu einer Wundinfektion, wird diese als späte Wundinfektion klassifiziert (Emamhadi M, 2018).

In der kranialen Neurochirurgie sind bisher mehrere Arten an postoperativen Infektionen bekannt: bei einem Infektionsgeschehen nach einer elektiven Kraniotomie leiden 48% der Patienten an einer Meningitis, 26% an einer oberflächlichen Wundinfektion, 14% an einem intrakraniellen Abszess oder Empyem und 12% an einer Ostitis des Knochendeckels (Korinek, 1997).

2.3 Laborchemische Diagnostik bei klinischem Verdacht auf eine postoperative Wundinfektion in der Neurochirurgie

Heutzutage werden nach Operationen im klinischen Alltag eine Vielzahl an Infektionsmarkern im Blut bestimmt (Iwata et al., 2018). Zu den Standardparametern zur Diagnose von postoperativen Infektionen gehören heutzutage in abnehmender diagnostischer Wertigkeit das C-reaktive Protein (CRP), die Leukozytenzahl (WBCC) und die Blutsenkung (Iwata et al., 2018). Unklar ist, ob diese Parameter auch bei neurochirurgischen kranialen und spinalen Eingriffen eine diagnostische Aussagekraft haben.

Biomarker dienen der laborchemischen Überwachung von neurologisch nicht beurteilbaren Patienten auf der Intensivstation und damit der frühzeitigen Diagnose von Infektionen nach neurochirurgischen Operationen. Der Liquor kann dabei aus einer zuvor implantierten EVD, Touhy-Drainage oder bei fehlender dauerhaften Liquorableitung durch eine Lumbalpunktion gewonnen werden. Der Vorteil der Liquordiagnostik liegt darin, dass es im Liquor bei einem Infektionsgeschehen bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt zu einem Anstieg der Infektionsmarker kommen kann, häufig deutlich vor oder ganz ohne Anstieg der systemischen Infektionsparameter im Blut (Mathiesen et al., 1993). Im Liquor zeigen sich dabei vielfach höhere Werte der Infektionsmarker als die physiologischen Werte im peripheren Blut (Takizawa et al., 2001).

Studien aus dem Fachgebiet Neurologie, welche das diagnostische Potential von Infektionsmarkern im Liquor zur Diagnose einer bakterieller Meningitis untersuchten, konnten deren diagnostische Wertigkeit sowie korrespondierende Schwellenwerte nachweisen (Huy et al., 2010). Als nützliche Marker stellten sich dabei eine Erhöhung der Zellzahl ($TLC_{CSF} > 100/\mu L$), eine Erniedrigung der Glucose ($Glc_{CSF} < 40 \text{ mg/dl}$) und eine Erhöhung des Gesamtproteins ($TP_{CSF} > 50 \text{ mg/dl}$) heraus (Huy et al., 2010). Die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Kriterien für nosokomialen Infektionen beinhalten bei der Diagnostik von bakteriellen Meningitiden diese Biomarker.

Problematisch ist, dass obwohl sich die Pathogenese, Verlauf, Keimspektrum, Prognose und auch Infektionsmarkerkonzentration einer postoperativen Infektion im zentralen Nervensystem (ZNS) oder EVD-assoziierten Ventrikulitis von einer nativen bakteriellen Meningitis deutlich unterscheiden, die dieselben modifizierten CDC-Kriterien für nosokomiale Infektionen zur Diagnose angewandt werden (Horan et al., 2008).

Nach planmäßiger intraoperativer Duraeröffnung, sowohl am Kopf als auch an der Wirbelsäule, ist der physiologische Verlauf der Infektionsmarker im Liquor cerebrospinalis bisher nicht systematisch untersucht worden. Hier werden dringend klinische Studien benötigt, die die diagnostische Wertigkeit der CDC-Kriterien, hier insbesondere der Infektionsmarker im Liquor nach Durotomie mit korrespondierenden Schwellenwerten untersuchen.

2.4 Bildgebende Diagnostik bei Verdacht auf eine postoperative Infektion in der Neurochirurgie

Neben der klinischen Symptomatik und der laborchemischen Bestimmung von Infektionsparametern, spielt die Bildgebung eine zentrale Rolle bei der Diagnose von Infektionen nach neurochirurgischen Eingriffen. Den höchsten Stellenwert hat für diese Fragestellung die Kernspintomographie (MRT) mit Kontrastmittel (KM), gefolgt von der Computertomographie (CT) mit KM, der Fluor-18-Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie und der Leukozytenszintigraphie mit ^{99m}Tc-Technetium (Tc)-markierten Anti-Granulozytenantikörpern oder ^{99m}Tc-Leukozyten (Berndt et al., 2018, Inanami et al., 2015, Kim et al., 2017, Kimura et al., 2017, Wang et al., 2016).

Bei Verdacht auf eine postoperative Wirbelsäuleninfektion ist das MRT mit KM die bildgebende Modalität der Wahl (Lener et al., 2018). Mittels MRT kann zwischen postoperativer Osteomyelitis, Diszitis, und epiduralen Abszess unterschieden werden (Lener et al., 2018). Mittels kontrastmittelverstärkter MRT Bildgebung kann eine Diszitis in der frühen postoperativen Phase durch Änderungen der Signalintensität im Bandscheibenfach und im Knochenmark der benachbarten Wirbelkörper in den Sequenzen T1 nativ und T1 mit KM festgestellt werden (Meredith et al., 2012).

Mit dem Einsatz des MRT, insbesondere der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI), kann die Diagnose zerebraler Abszess heutzutage schnell und präzise gestellt werden (Leuthardt et al., 2002). Die DWI, quantitativ berechnet als der apparent diffusion coefficient (ADC), hat eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Unterscheidung zwischen einer Flüssigkeitsansammlung aus einem zerebralen Abszess und einem zystischen oder nekrotischen Hirntumor. Diese Pathologien sind in den Standardsequenzen T1 mit/ohne Kontrastmittel und T2 häufig nicht eindeutig voneinander zu unterscheiden. Dabei ließen sich niedrige ADC-Werte bei Abszessen und hohe Werte bei zystischen/nekrotischen Läsionen nachweisen (Bukte et al., 2005, Nadal Desbarats et al., 2003). Im Gegensatz dazu ist die diagnostische Aussagekraft der DWI zur Identifikation intrakranieller Abszesse nach neurochirurgischen Operationen bisher unklar (Kim et al., 2014). Postoperativ kann es in der DWI durch hämorrhagische oder andere proteinhaltige Flüssigkeitsansammlungen, ischämische Ereignisse, oder hyperzelluläre Tumorreste zu falsch-positiven Ergebnissen kommen; diese bildmorphologischen postoperativen Veränderungen im MRT unterliegen zudem weiteren relevanten Änderungen im zeitlichen Verlauf (Lotan et al., 2016). Andererseits wurden auch falsch-negative Befunde für die DWI bei nachgewiesenen postoperativen Infektionen beschrieben (Farrell et al., 2008). Die einzige Studie, die bisher quantitativ die ADC-Werte von spontanen und postoperativen intrakraniellen Infektionen verglich, zeigte in der postoperativen Gruppe signifikant höhere Werte (Lotan et al., 2016). Das Potential der Diffusionswichtung DWI mit ADC Werten ist somit bei der Diagnostik postoperativer intrakranieller Infektionen nicht bekannt.

2.5 Aktuelle Entwicklungen bei der Diagnostik von postoperativen Infektionen

Die derzeit im klinischen Alltagsgebrauch verwendeten Entzündungsparameter steigen im Blut erst nach einer zeitlichen Verzögerung an, so dass derzeit nach Entzündungsmarkern geforscht wird, die im Blut bereits in einem sehr frühen Stadium der Wundinfektion ansteigen und eine frühe und sichere Diagnose ermöglichen. Infolgedessen könnten Patienten mit postoperativen Infektionen früher behandelt werden, was sich positiv auf die Morbidität, Mortalität und das klinische Outcome dieser Patienten auswirken könnte (Fraunberger et al., 2006). Während das Akute-Phase-Protein CRP nach einem inflammatorischen Stimulus nach 6 bis 8 Stunden ansteigt und nach 48 Stunden seinen Konzentrationspeak im Serum mit dem 10 bis 100fachen des Referenzwertes erreichen kann, reagieren andere Akute-Phase-Proteine deutlich später und mit einem geringeren relativen Serumkonzentrationsanstieg (Haptoglobin erreicht seinen Konzentrationspeak nach 7 Tagen und verdoppelt bis verdreifacht dabei seine Serumkonzentration, die Komplementkomponente C3 erreichte seine höchste Konzentration am 6. Tag und erhöht sich dabei nur um etwa 50%). Als Induktor der Akute-Phase-Proteine kommt dem Interleukin-6 (IL-6) im Serum in aktuellen Forschungsarbeiten über die frühzeitige Erkennung von postoperativen Infektionen eine zentrale Rolle zu. Erhöhte IL-6 Konzentrationen können bereits 2 bis 4 Stunden nach einem inflammatorischen Stimulus nachgewiesen werden (mit einem Konzentrationspeak nach etwa 12 Stunden). IL-6 Konzentrationen über 1000 pg/ml sind zudem mit einer hohen Letalität verbunden. Sowohl in der Viszeralchirurgie (Zhang et al., 2018), als auch in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (Candau-Alvarez et al., 2015) und in der Unfallchirurgie (Douraiswami et al., 2012) konnte der diagnostische Wert der Serum-IL-6-Spiegel zur Vorhersage einer frühen postoperativen Wundinfektion nachgewiesen werden. Seine Rolle in der Diagnostik von neurochirurgischen Wundinfektionen ist jedoch bisher nicht untersucht worden.

Der physiologische Verlauf von Infektionsmarkern nach neurochirurgischen Eingriffen, insbesondere bei Eingriffen mit planmäßiger Durotomie, ist kaum untersucht. Nur sehr wenige Studien haben bisher Infektionsmarker im Liquor im zeitlichen Verlauf untersucht (Liu et al., 2015); Ob sie möglicherweise das Potenzial haben, die Schwere und die weitere Entwicklung der postoperativen Infektion vorherzusagen, ist bisher nicht genauer untersucht worden. Es ist unklar, ob lokale Infektionen im Cerebrum überhaupt zu einem systemischen Anstieg der Entzündungsparameter im Blut führen. Diese Ungewissheit macht die Interpretation von Infektionsmarkern nach einer neurochirurgischen Operation besonders schwierig. Darüber hinaus sind die standardmäßig bestimmten Liquor-Parameter (das heißt Leukozytenzahl und Gesamtprotein im Liquor) und vorgeschlagenen CDC-Kriterien von begrenztem klinischem Nutzen, wenn es darum geht, zwischen postoperativen aseptischen und bakteriellen Meningitiden zu unterscheiden (Brouwer et al., 2012, Kulik et al., 2013). Dies kann aufgrund der diagnostischen Unsicherheit zu Verzögerungen bei der Diagnosestellung führen. Neuere Studien deuten darauf hin, dass spezifische Liquor-Biomarker wie IL-6 bei Patienten mit einer postoperativen Infektion (Prasad et al., 2014, Takahashi et al., 2014, Vazquez et al., 2012) von frühem diagnostischem Wert sein könnten. Dies könnte eine frühere Erkennung von postoperativen Infektionen und damit auch eine frühzeitigere Behandlung ermöglichen.

Bei der Immunantwort auf eine Meningitis spielt die Produktion von Zytokinen im ZNS durch Makrophagen, Mikroglia, Astrozyten und Oligodendrozyten eine Schlüsselrolle (Ramesh et al., 2013). In der Folge wurde die Analyse spezifischer proinflammatorischer Zytokine in Plasma und im Liquor als mögliche diagnostische Ergänzung in der intensivmedizinischen Versorgung neurochirurgischer Patienten vorgeschlagen (Takahashi et al., 2014). Experimentelle und klinische Studien zur bakteriellen Meningitis haben signifikant erhöhte proinflammatorischen Zytokine im Liquor gezeigt (Mukai et al., 2006). Dabei erwies sich das IL-6 im Liquor als besonders geeignetes Zytokin zur Diagnose einer Meningitis (Garcia-Hernandez et al., 2016, Pinto Junior et al., 2011). Aktuelle Forschungsergebnisse

aus diesem Forschungsgebiet haben in diesem Zusammenhang gezeigt, dass insbesondere IL-6 im Liquor ein geeigneter Infektionsmarker für bakterielle Meningitiden nach neurochirurgischen Eingriffen sein könnte (Liu et al., 2015).

3 Wissenschaftliche Arbeiten

Vor diesem Hintergrund ergaben sich im Rahmen dieser kumulativen Habilitation während meiner Tätigkeit in der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der LMU München durch verschiedene hausinterne Forschungsk Kooperationen (Klinik für Anästhesiologie, Institut für Neuroradiologie) folgende wissenschaftliche Fragestellungen:

1. Ist es mit Infektionsmarkern im Blut und Liquor cerebrospinalis möglich bei neurochirurgischen Intensivpatienten eine postoperative Infektion nachzuweisen? Und ist mit ihnen auch eine Aussage bezüglich der Entwicklung eines chronische Hydrocephalus malresorptivus möglich? (Projekt 1 – 3)
2. Welches diagnostisches Potential haben diese Infektionsmarker bei spinalen neurochirurgischen Patienten zur Diagnostik von postoperativen Infektionen nach Wirbelsäuleneingriffen? (Projekt 4)
3. Und ist die kraniale MRT Bildgebung den Infektionsmarkern gegenüber zur Diagnosefindung einer postoperativen intrakraniellen Infektion überlegen? (Projekt 5)

Im Rahmen dieses vorliegenden kumulativen Habilitationsprojektes wurden diese Fragestellungen der Reihe nach untersucht.

Bei den Projekten 1 bis 3 werden drei eigene wissenschaftliche Publikationen illustriert (alle drei als Erstautor). In der ersten Arbeit untersuchten wir in einem genau definierten Patientenkollektiv (Subarachnoidalblutung (SAB) Patienten mit externer Ventrikeldrainage (EVD)), welche Infektionsmarker im Blut und Liquor cerebrospinalis das höchste diagnostische Potential zur Diagnosestellung einer EVD-assoziierten Ventrikulitis haben. Anschließend wurde in dem zweiten Projekt erforscht, ob sich diese Ergebnisse auch auf Schädel-Hirn-Trauma (SHT) Patienten mit EVD übertragen lassen. Die weiterführende dritte Arbeit behandelt den klinischen Aspekt des chronischen Hydrocephalus, eine Komplikation die insbesondere bei Patienten mit subarachnoidalen Blutungen auftreten kann (Hayek et al., 2017). Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob Infektionsmarker auch eine Vorhersage über die Entwicklung eines chronischen Hydrocephalus ermöglichen.

Bei der vierten wissenschaftlichen Arbeit (Erstautorenschaft) versuchte unsere Arbeitsgruppe in einem weiteren Schritt herauszufinden, ob diese Infektionsmarker ebenfalls zur Diagnostik von spinalen Wundinfektionen herangezogen werden können. Hierzu wurden über 600 Patienten eingeschlossen, die an der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der LMU München zwischen 2011 und 2016 eine Dekompression des Spinalkanals von dorsal erhalten hatten.

In der fünften Arbeit (geteilte Erstautorenschaft) wurde zusammen mit dem Institut für Neuroradiologie das diagnostische Potential (ausgedrückt als Area-under-the-curve (AUC)) der Diffusionswichtung in der MRT Bildgebung (diffusion weighted magnetic resonance imaging (MRI-DWI)) mit den Infektionsmarkern zur Diagnose eines postoperativen intrakraniellen Abszesses verglichen. Dabei wurde auch untersucht, ob der MRT-morphologische Nachweis einer postoperativen Einblutung oder das intraoperative Einbringen von hämostatischen Agentien wie TachoSil®, TABOTAMP® und Spongostan™ die diagnostische Genauigkeit der Diffusionswichtung im MRT heruntersetzt.

3.1 Interleukin-6 im Liquor cerebrospinalis als Biomarker zur Diagnose von Vasospasmus oder Ventrikulitis nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

Lenski M, Huge V, Briegel J, Tonn JC, Schichor C, Thon N. Interleukin 6 in the Cerebrospinal Fluid as a Biomarker for Onset of Vasospasm and Ventriculitis After Severe Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2017 Mar;99:132-139.

Journal Impact Factor: 2.592

Hintergrund und Zielsetzung

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung (aSAH) ist ein neurochirurgischer Notfall, der nur 5% der Schlaganfälle verursacht, aber zu 25% der schlaganfallbedingten Todesfälle weltweit führt (Wu et al., 2016). Zerebrale Vasospasmen (cVS_{SAH}) und EVD-assoziierte Ventrikulitiden (VC_{SAH}) tragen wesentlich zur hohen Morbidität und Mortalität dieser Krankheit bei. Der genaue Pathomechanismus für das Auftreten von cVS_{SAH} ist nicht vollständig geklärt. Die Paravasation roter Blutkörperchen in den Subarachnoidalraum und ihre anschließende Lyse führen zu einer Aktivierung der Immunantwort, was zu erhöhten proinflammatorischen Zytokinspiegeln im Liquor führt (Hanafy et al., 2010). Ein kausaler Zusammenhang zwischen erhöhten Zytokinspiegeln und cVS_{SAH} konnte bisher nie festgestellt werden, aber sie korrelieren mit schlechteren klinischen Outcome bei aSAH-Patienten (Kwon and Jeon, 2001). Daher konzentriert sich die aktuelle Forschung auf Biomarker in Serum und CSF, die die Diagnose cVS_{SAH} in einem frühen Stadium ermöglichen, sodass die Patienten von Anfang an einer effektiven Therapie des cVS_{SAH} zugeführt werden. Erhöhte IL-6 Spiegel im Liquor wurden auch bei Patienten mit bakterieller Meningitis berichtet (Hsieh et al., 2009, Prasad et al., 2014), insbesondere in Verbindung mit einer EVD (Liu et al., 2015). Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung des diagnostischen Potenzials von IL-6 und anderen Entzündungsmarkern im Serum und Liquor zur Frühdiagnose von cVS_{SAH} und VC_{SAH} um diese klinischen Verläufe von Patienten mit schwerer aSAH, aber ohne weitere Komplikationen (SAH^{w/o/c}) zu unterscheiden.

Methodik

Dies war eine retrospektive monozentrische Studie von 63 konsekutiven erwachsenen Patienten mit aSAH und EVD-Anlage, die zwischen dem 1. Januar 2013 und dem 15. Oktober 2015 auf unserer neurochirurgischen Intensivstation der LMU München behandelt wurden. Eine VC_{SAH} wurde nach den CDC Kriterien diagnostiziert (Horan et al., 2008). cVS_{SAH} wurde diagnostiziert, wenn mindestens einer der drei folgenden Kriterien erfüllt waren: 1.) neues neurologisches Defizit ohne konkurrierende Ursache in einem klinisch beurteilbaren Patienten; 2) A. cerebri media Blutfluss über 120 cm/s und ein positiver Lindegaard Index höher als 3 in der transkranialen Dopplersonographie; 3) Vasospasmus in der CT Angiographie, MR-Angiographie oder digitalen Subtraktionsangiographie. Die Infektionsmarker wurden täglich im Serum (IL-6, CRP, WBCC) und im CSF (IL-6, IL-6 CSF/serum-Ratio, percentage of polymorphonuclear cells (PMN%)) bestimmt. Es erfolgte eine Berechnung der Mittelwerte der Infektionsmarkerkonzentrationen in den 3 Gruppen und anschließend die Bestimmung des diagnostischen Potentials des Markers über ROC-Kurven-Analyse mit korrespondierender AUC, optimalen Schwellenwert, Sensitivität und Spezifität.

Ergebnisse

Eine VC_{SAH} entwickelte sich in 17 Patienten (27%), im Mittel nach 7.8±2.3 Tage nach der aSAH. Ein cVS_{SAH} trat bei 27 der Patienten auf (42.8%), im Mittel nach 5.6±4.2 Tagen nach aSAH. Damit lag der

mittlere Tag für eine Komplikation (VC_{SAH} oder cVS_{SAH}) bei 7.2 ± 2.7 Tagen. In 19 Patienten trat weder eine VC_{SAH} noch ein cVS_{SAH} auf ($SAH^{w/o/c}$). Die Spiegel der Infektionsmarker sind in Abbildung 1 im Scatter plot aufgelistet. Als Hauptergebnis zeigt sich, dass das IL-6 im CSF bei Auftreten einer VC_{SAH} mit 7588 ± 4580 pg/ml höher ist als bei Beginn eines cVS_{SAH} mit 4102 ± 4970 pg/ml und als bei $SAH^{w/o/c}$ mit 234 ± 239 pg/ml ($p < 0.001$). Dabei hatte das IL-6 im CSF ein exzellentes Potential zur Unterscheidung zwischen VC_{SAH} und $SAH^{w/o/c}$ (AUC= 1.00, Schwellenwert= 707 pg/ml, Sensitivität= 100%, Spezifität= 100%), und ein moderates Potential zur Unterscheidung vom cVS_{SAH} (AUC= 0.757, Schwellenwert= 3100 pg/ml, Sensitivität= 86.7%, Spezifität= 70.6%). Die Unterscheidung der VC_{SAH} von den Patienten mit cVS_{SAH} und $SAH^{w/o/c}$ gelang mit einer AUC von 0.852, Schwellenwert = 3100 pg/ml und einer Sensitivität und Spezifität von 86.7% und 82.1% (Abbildung 2, Tabelle 1). Die anderen untersuchten Infektionsmarker hatten in dieser Konstellation nur ein moderates (PMN% im CSF, IL-6 CSF/Serum-Ratio) oder ausreichendes Potential (Serum CRP, Serum IL-6)(Tabelle 1).

	n	Mean \pm Standard Deviation	Area Under the Curve (95% CI)	Cutoff	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Positive Likelihood Ratio (95% CI)	Negative Likelihood Ratio (95% CI)
CSF IL-6 (pg/mL)	15	7588 \pm 4580	0.852 (0.738–0.967)	3100	86.7 (62.1–96.3)	82.1 (64.4–92.1)	4.8 (2.14–11.0)	0.16 (0.04–0.60)
CSF PMN (%)	16	72.2 \pm 16.1	0.786 (0.638–0.933)	62.0	81.3 (57.0–93.4)	71.4 (45.4–82.8)	2.8 (1.27–4.67)	0.26 (0.10–0.82)
CSF/S IL-6 Ratio	15	247 \pm 176	0.798 (0.665–0.930)	50.0	86.7 (62.1–96.3)	67.9 (49.3–82.1)	2.7 (1.52–4.79)	0.20 (0.05–0.73)
sIL6 in (pg/mL)	16	80.5 \pm 151	0.579 (0.417–0.741)	10.1	100 (80.6–100)	22.5 (12.3–37.5)	1.29 (1.09–1.53)	0
sCRP (mg/dL)	17	8.8 \pm 9.5	0.685 (0.543–0.828)	5.5	58.8 (36.0–78.4)	75.0 (59.8–85.8)	2.35 (1.21–4.59)	0.55 (0.30–1.00)

CI, confidence interval; CSF IL-6, cerebrospinal fluid interleukin 6; CSF PMN%, percentage of polymorphonuclear cells in the cerebrospinal fluid; sIL-6, serum interleukin 6; sCRP, serum C-reactive protein.

Tabelle 1 aus (Lenski et al., 2017): Infektionsmarker im Serum und Liquor cerebrospinalis zur Diagnose von EVD-assoziierten Ventrikulitiden bei Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung.

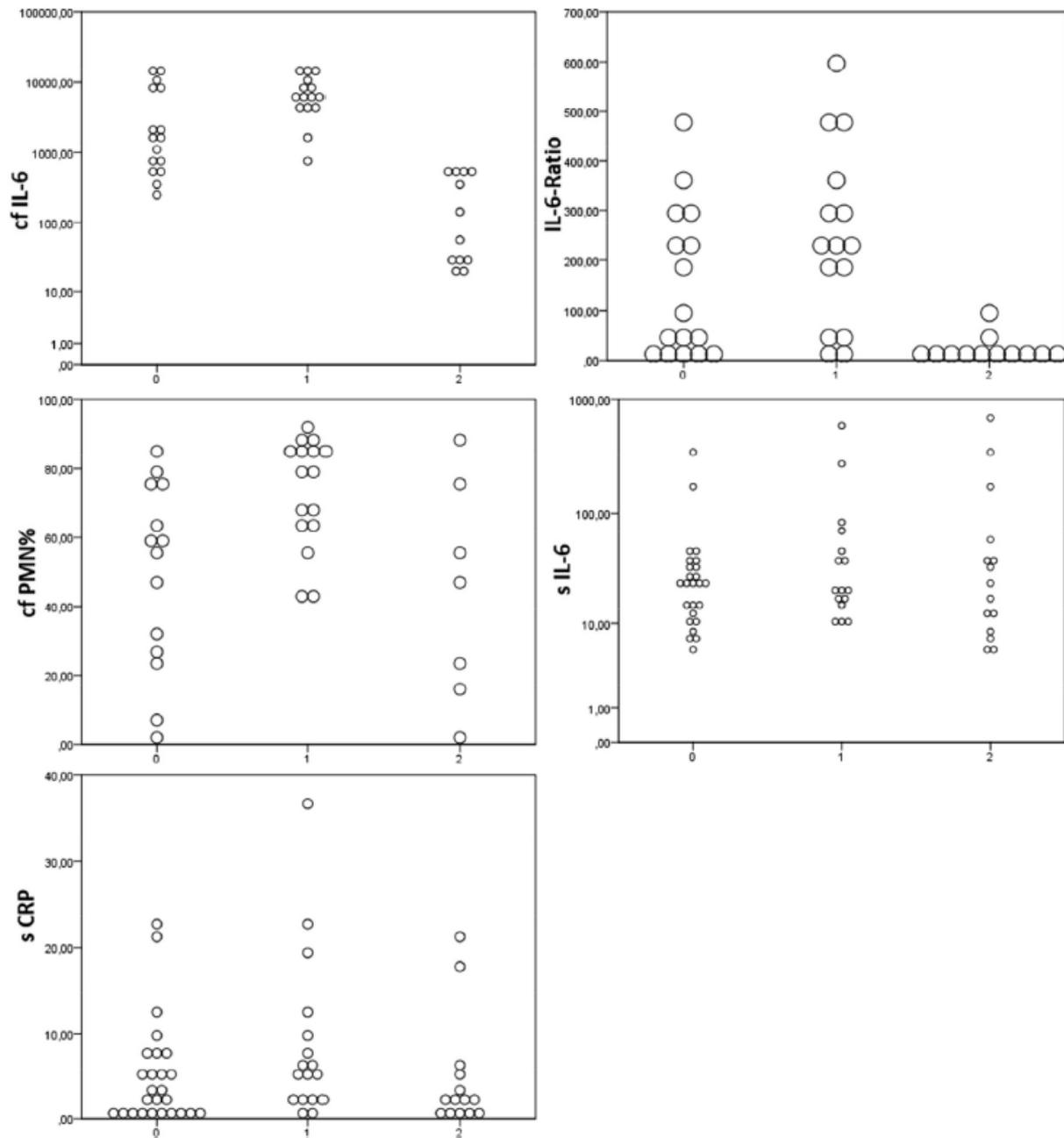


Abbildung 1 aus (Lenski et al., 2017): Scatter plots der Serum- und Liquormarker in Patienten mit aneurysmatischer SAB, EVD und Vasospasmus (Gruppe 0), Ventrikulitis (Gruppe 1) oder keine Komplikation (Gruppe 2). Cf IL-6= cerebrospinal fluid interleukin-6, cf PMN%= percentage of polymorphonuclear cells in the cerebrospinal fluid; sIL-6= serum interleukin-6, sCRP= serum C-reactive Protein.

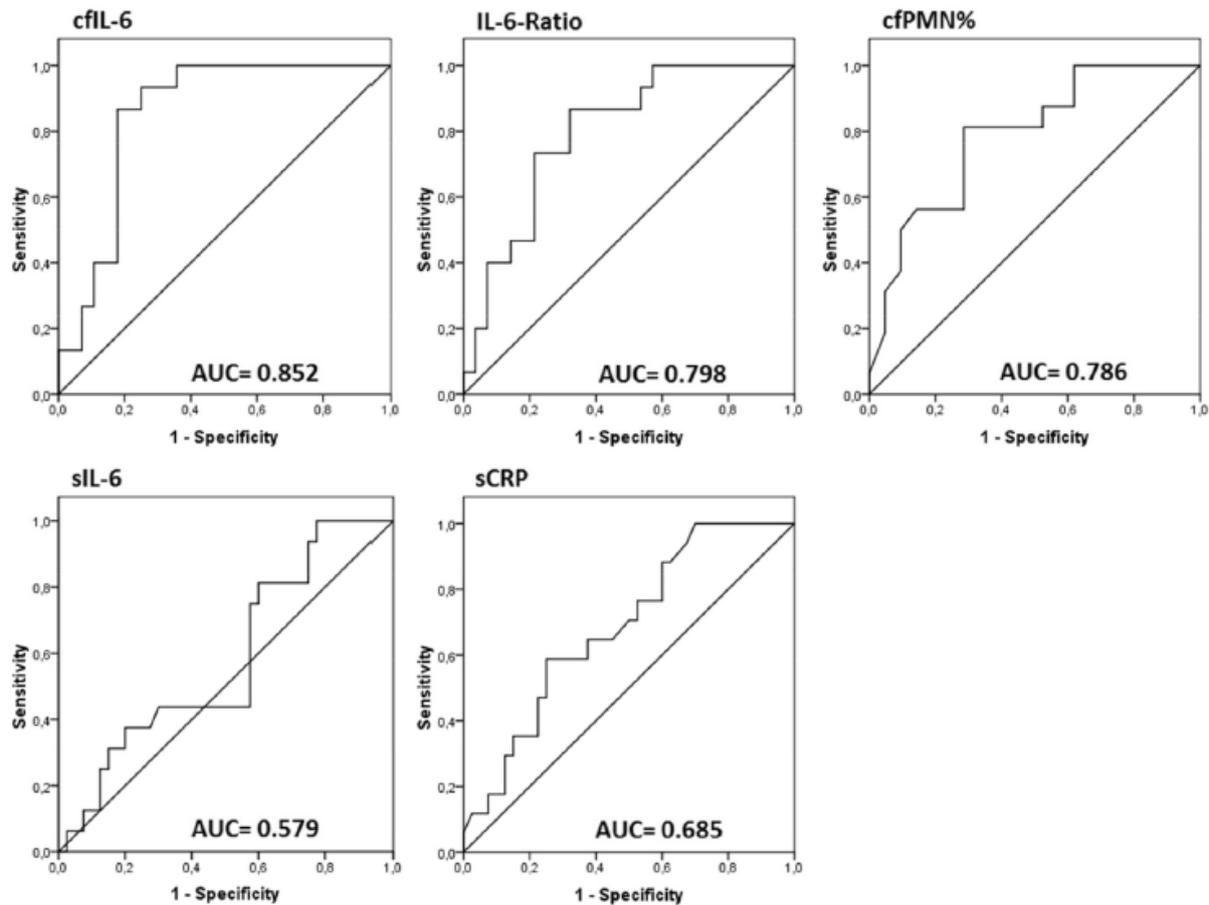


Abbildung 2 aus (Lenski et al., 2017): ROC-Kurven mit korrespondierender AUC der untersuchten Marker bei Patienten mit EVD-assoziiierter Ventrikulitis verglichen zu Patienten mit cerebralen Vasospasmus oder komplikationslosen Verlauf. AUC= Area-under-the-curve, Cf IL-6= cerebrospinal fluid interleukin-6, cf PMN%= percentage of polymorphonuclear cells in the cerebrospinal fluid; sIL-6= serum interleukin-6, sCRP= serum C-reactive Protein.

Schlussfolgerung

Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass die tägliche klinische und zudem laborchemische Bestimmung des IL-6 im Liquor bei der intensivmedizinischen Überwachung von Patienten mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung von zentraler Bedeutung ist. IL-6 steigt im Liquor sowohl nach einem cerebralen Vasospasmus und sogar stärker bei einer Ventrikulitis an. SAB-Patienten mit einem IL-6 Spiegel im Liquor über 3100 pg/ml haben eine deutlich erhöhte Posttestwahrscheinlichkeit für eine EVD-assoziierte Ventrikulitis.

3.2 Bedeutung der Liquormarker zur Diagnose von EVD-assoziierten Ventrikulitiden bei Schädel-Hirn-Trauma-Patienten

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

Journal Impact Factor: 2.647

Hintergrund und Zielsetzung

Da der primäre Gewebeschaden zum Zeitpunkt des SHT irreversibel ist, konzentriert sich das weitere Management dieser Patienten auf die Früherkennung und Behandlung von Sekundärschäden und Komplikationen. Zu diesen sekundären Hirnverletzungen gehören das raumfordernde intrakranielle Hämatom, die traumatische Subarachnoidalblutung (SAH), das Hirnödem und der Hydrozephalus mit kritischem Einfluss auf den intrakraniellen Druck (ICP). Ungefähr 57% der Patienten mit schwerer SHT benötigen eine externe Ventrikeldrainage (EVD) (Griesdale et al., 2010) zur ICP-Kontrolle oder Behandlung des posttraumatischen Hydrozephalus (Seule et al., 2015). Eine Ventrikulitis ist eine häufige und gefürchtete Komplikation einer externen Ventrikeldrainage (EVD). Sie erhöht signifikant die Morbidität und Mortalität neurologischer Intensivpatienten. Deswegen ist zusätzlich zur Sekundärprophylaxe zur Vermeidung von Ventrikulitiden eine frühe Diagnose dieser gefährlichen Infektion äußerst wichtig. Das Ziel dieser Arbeit war es, den Infektionsmarker im Blut oder Liquor zu finden, der das höchste Potential hat eine EVD-assoziierte Ventrikulitis nach schweren SHT zu erkennen.

Methodik

Im Rahmen dieser retrospektiven, monozentrischen Studie werteten wir die Daten von 40 konsekutiven Patienten mit schweren SHT und EVD-Anlage aus, die zwischen Januar 2013 und Januar 2017 auf unserer neurochirurgischen Intensivstation der LMU München behandelt wurden. Bei Patienten mit Ventrikulitis oder aseptischen Verlauf berechneten wir für alle Serummarker (IL-6, CRP, WBCC) und Liquormarker (IL-6, TLC, Gesamtprotein) die Mittelwerte mit Standardabweichung, und mittels ROC-Kurven die AUC, Schwellenwerte, Sensitivität, Spezifität, positive (+LR) und negative Likelihood-Ratio (-LR).

Ergebnisse

In dieser Patientenpopulation erlitten 5 Patienten eine Ventrikulitis (12.5%), 35 zeigten einen bezüglich der EVD aseptischen Verlauf. Die Ventrikulitis trat im Mittel 11.6 ± 2.7 Tagen nach Trauma auf. Als Hauptresultat waren die IL-6 Konzentrationen im CSF in der Ventrikulitisgruppe mit 6519 ± 4268 pg/ml signifikant höher als in der aseptischen Gruppe mit 1065 ± 1705 pg/ml (Tabelle 2, Abbildung 3) und hatten damit das höchste diagnostische Potential (AUC= 0.938, Schwellenwert 4064 pg/ml, Sensitivität= 100%, Spezifität = 92.3%, +LR= 13, -LR= 0)(Abbildung 4). Der zweitbeste Infektionsmarker war der TLC im CSF, der ebenfalls ein sehr gutes diagnostisches Potential hatte (AUC= 0.900, Tabelle 2, Abbildung 3, Abbildung 4), gefolgt vom Gesamtprotein mit einem guten diagnostischen Potential (AUC= 0.876, Tabelle 2, Abbildung 3, Abbildung 4).

	No. of Patients	Ventriculitis	Aseptic Course	AUC	Cutoff	Sensitivity, %	Specificity, %	Positive LR	Negative LR
Serum marker									
WBCC, G/L	25	13.0 ± 1.3	12.3 ± 3.1	0.488 (0.215–0.761)	10.4	100 (51.0–100)	28.6 (13.1–48.2)	1.4 (1.1–1.8)	0 (ND)
IL-6, pg/mL	24	48.3 ± 30.0	38.0 ± 21.1	0.635 (0.248–1.0)	46.5	66.7 (20.8–93.9)	76.2 (54.9–89.4)	2.8 (0.93–8.5)	0.44 (0.09–2.2)
CRP, mg/dL	25	10.0 ± 8.2	8.0 ± 5.8	0.619 (0.248–0.990)	13.1	50 (15.0–85.0)	85.7 (65.4–95.0)	3.5 0.83–14.7)	0.66 (0.22–1.58)
CSF marker									
IL-6, pg/mL	30	6519 ± 4268	1065 ± 1705	0.938 (0.384–1.0)	4064	100 (56.6–100)	92.3 (66.7–98.6)	13.0 (1.98–85.5)	0 (ND)
TLC, /μL	12	883 ± 845	13.5 ± 16.0	0.900 (0.730–1.0)	64.5	100 (0.51.0–100)	80.0 (49.0–94.3)	5.0 (1.4–17.3)	0 (ND)
Protein, mg/dL	11	354 ± 515	19.9 ± 22.0	0.875 (0.665–1.0)	31.5	100 (51.0–100)	62.5 (30.6–86.3)	2.7 (1.1–6.5)	0 (ND)
IL-6, pg/mL									
24 hrs before positive culture	30	3115 ± 1744	1065 ± 1 705	0.846 (0.644–1.0)	2728	80 (37.6–96.4)	92.3 (66.7–98.6)	10.4 (1.5–71.9)	0.22 (0.04–1.3)
48 hrs before positive culture	30	1533 ± 1422	1065 ± 1705	0.646 (0.348–0.945)	1253	60 (23.1–88.2)	76.9 (49.7–91.8)	2.6 (0.77–8.8)	0.53 (0.17–1.6)

ND = not determined.
Mean values are presented with SD. Values in parentheses correspond to 95% CIs.

Tabelle 2 aus (Lenski et al., 2019): Infektionsmarker im Serum und Liquor cerebrospinalis zur Diagnose von EVD-assoziierten Ventrikulitiden nach SHT.

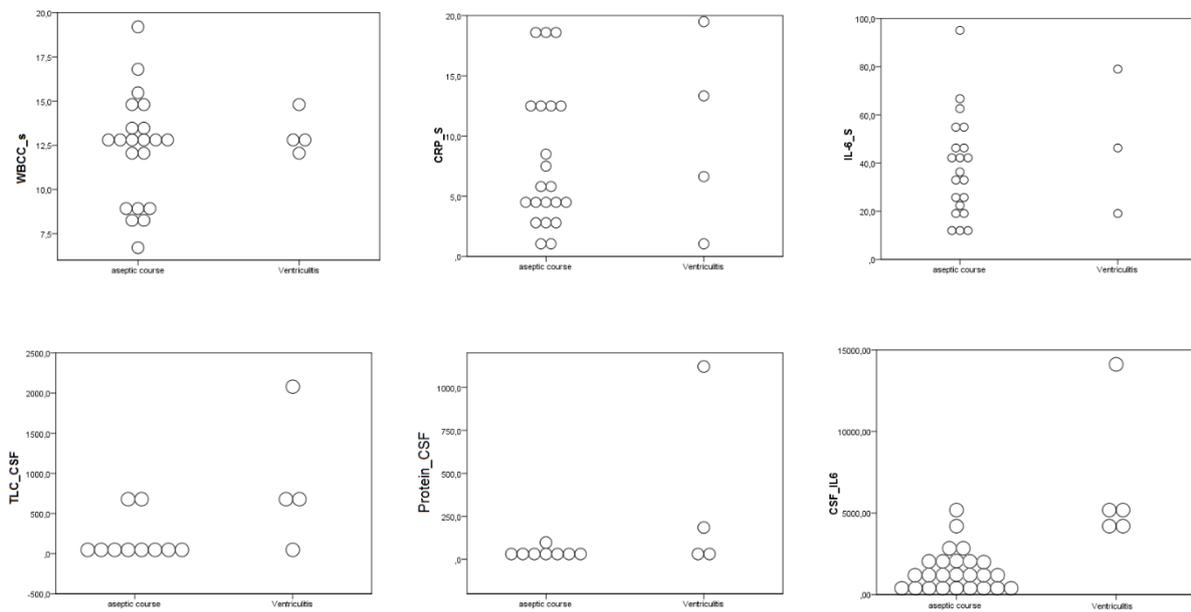


Abbildung 3 aus (Lenski et al., 2019): Scatter plots von Serum und CSF Marker in infektiösen und aseptischen Patienten.

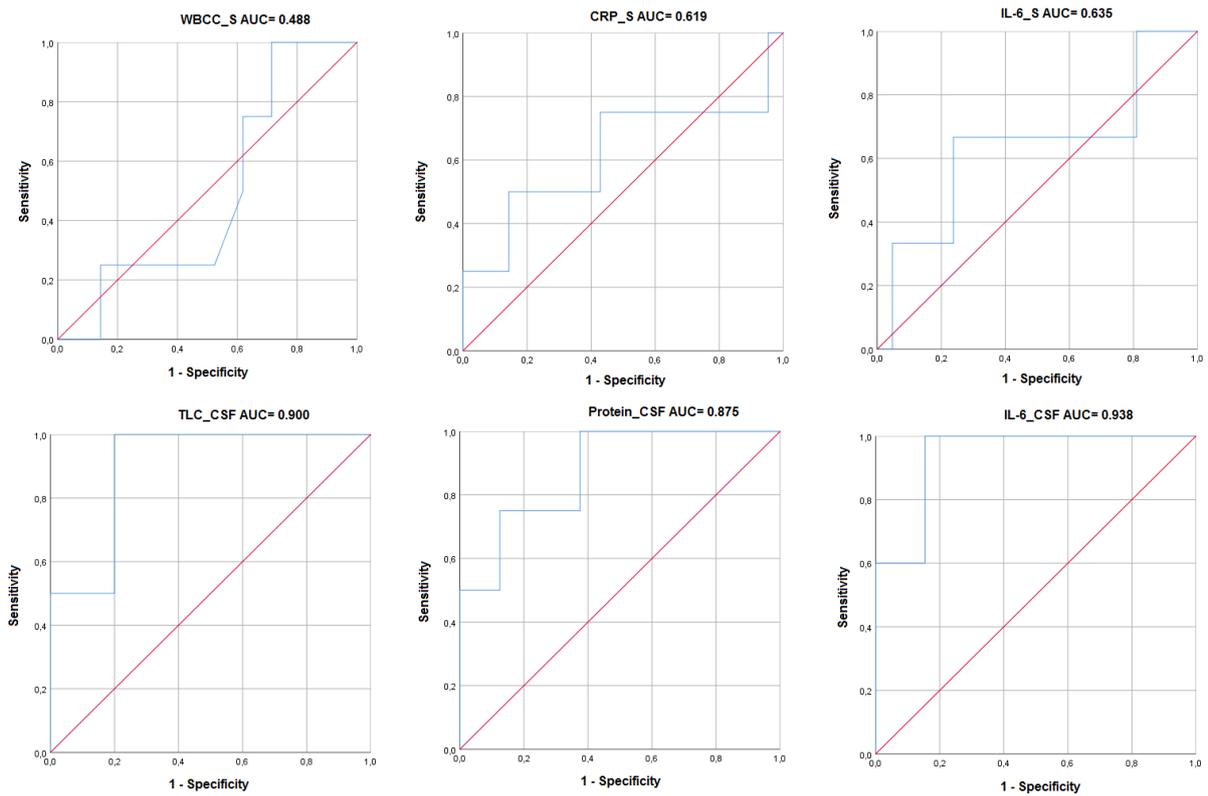


Abbildung 4 aus (Lenski et al., 2019): ROC-Kurven der Serum- und Liquorinfektionsmarker zur Unterscheidung zwischen Ventrikulitis und aseptischen Verlauf.

Schlussfolgerung

Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass die tägliche klinische Untersuchung bei sedierten Patienten und die Bestimmung der Biomarker-Konzentration im Liquor von entscheidender Bedeutung bei der Überwachung von SHT-Patienten mit EVD spielen können. IL-6 im Liquor ist bei Patienten mit EVD-assoziiierter Ventrikulitis nach SHT signifikant erhöht. Patienten mit einem IL-6-Spiegel im Liquor von mehr als 4064 pg/ml haben eine drastisch erhöhte Posttestwahrscheinlichkeit für eine Ventrikulitis.

3.3 Marker im Liquor cerebrospinalis zur Vorhersage eines shunt-abhängigen Hydrocephalus bei Patienten mit EVD-versorgter aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

Lenski M, Biczok A, Hüge V, Forbrig R, Briegel J, Tonn JC, Thon N. Role of Cerebrospinal Fluid Markers for Predicting Shunt-Dependent Hydrocephalus in Patients with Subarachnoid Hemorrhage and External Ventricular Drain Placement. *World Neurosurg.* 2019 Jan;121:e535-e542.

Journal Impact Factor: 1.723

Hintergrund und Zielsetzung

Eine aneurysmatische Subarachnoidalblutung (aSAH) geht häufig mit einer akuten Liquorzirkulationsstörung einher. Ein daraus resultierender akuter Hydrocephalus erfordert eine unmittelbare EVD-Anlage oder Touhy-Anlage zur vorübergehenden Liquorableitung (Suarez-Rivera, 1998). Etwa ein Drittel der Patientin mit einer aSAH und einer EVD entwickeln einen chronischen Hydrocephalus mit konsekutiver Shuntabhängigkeit (Hayek et al., 2017). Der genaue Pathomechanismus ist immer noch nicht vollständig verstanden. Wahrscheinlich spielen beim Hydrocephalus malresorptivus arachnoidale Adhäsionen als Folge einer meningealen Entzündung durch die roten Blutkörperchen (RBCs), Blutabbauprodukte und andere Faktoren eine wichtige Rolle. Zudem kann ein intraventrikuläres Blutgerinnsel zu einem akuten Hydrocephalus occlusus führen.

In der Literatur ist beschrieben, dass eine Shunt-Abhängigkeit nach aSAH mit einer höheren Morbidität und Sterblichkeit verbunden ist (Adams et al., 2016). Mit dieser Studie untersuchten wir die zeitabhängige Aussagekraft der Konzentration von Liquorparametern zur Vorhersage eines chronischen, shuntabhängigen Hydrozephalus nach aSAH und EVD-Implantation.

Methodik

In dieser retrospektiven, monozentrischen Studie wurden alle konsekutiven erwachsenen Patienten mit aSAH und der Notwendigkeit einer EVD-Anlage eingeschlossen, die zwischen Januar 2013 und Oktober 2015 auf unserer neurochirurgischen Intensivstation behandelt wurden. Die folgenden Liquorparameter wurden täglich routinemäßig bestimmt: Erythrozytenzahl (CSFRBC), Glukose (CSFGlc), Gesamtprotein (CSFTP), Interleukin-6 (CSFIL-6) und Liquor-Drainagevolumen über die EVD über 24 Stunden (CSFEVD). Eine EVD-Abdrainage wurde eingeleitet, wenn folgende drei Kriterien unseres Klinikum-internen Protokolls erfüllt waren: a) klinisch beurteilbarer Patient b) CSFRBC < 10000 / μ l und c) abnehmende EVD Fördermenge ohne Anzeichen eines Hydrozephalus in den konsekutiven Schädel-CT-Scans. Ein chronischer Hydrozephalus wurde diagnostiziert, wenn die radiologischen CT-Kriterien für einen chronischen Hydrozephalus erfüllt waren und sich nach Ablassen, Verschluss oder Entfernung der EVD neue neurologische Symptome entwickelten. In diesen Fällen wurde die Indikation zur ventrikuloperitonealen Shuntanlage (VPS) (proGAV Miethke, Potsdam, Deutschland) gestellt.

Die univariate Analyse (t-Test nach Student, Mann-Whitney-U-Test, Chi-Quadrat(X^2)-Test) wurde verwendet, um die Beziehung zwischen den Risikofaktoren und den Liquormarker-Spiegeln zur Vorhersage des shuntabhängigen Hydrozephalus nach SAH zu untersuchen. Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven und entsprechende Area-under-the-curve (= AUC) wurden verwendet, um das Potenzial der Liquor-Parameter zur Vorhersage der Shunt-Abhängigkeit zu quantifizieren.

Ergebnisse

In dieser Studienpopulation benötigten 21 Patienten einen VPS, 42 entwickelten keine Shunt-Abhängigkeit. Die VPS-Anlage erfolgte im Durchschnitt nach 35 ± 22 Tagen nach aSAH. Die Patientencharakteristika und die univariate Analyse der Risikofaktoren für einen Shunt-abhängigen chronischen Hydrozephalus sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Als Hauptergebnis dieser Studie waren die mittleren Konzentrationen von IL-6d14, TPd5, TPd11, TPd14 und RBCCd15 bei Patienten mit Shunt-Abhängigkeit im Vergleich zu Patienten ohne Shunt-Abhängigkeit signifikant erhöht ($p < 0.05$). Die entsprechenden AUCs waren 0,81, 0,72, 0,97, 0,98 und 0,83. Optimale Schwellenwerte, entsprechende Sensitivitäten und Spezifitäten sind in Tabelle 4 angegeben. Die Profile der Konzentrationen von CSFRBC, CSFGlc, CSFTP und CSFEVD über 17 Tage sind in Abbildung 5 dargestellt. Bereits früher berichtete Risikofaktoren für einen shuntabhängigen chronischen Hydrozephalus, die sich in unserer Studie bestätigten, waren der WFNS-Score ($p = 0.002$), der Durchmesser des 3. Ventrikels ($p < 0.001$) und ein Hirninfarkt ($p = 0.04$). Die mittleren täglichen EVD-Volumina unterschieden sich nicht signifikant bei Patienten mit und ohne Shunt-Abhängigkeit ($p > 0.05$).

Schlussfolgerung

Als Schlussfolgerung kann aus dieser Arbeit gezogen werden, dass TP-Konzentrationen im Liquor über mehrere Tage nach einer SAH erhöht sind. Das TP birgt das Potential einen chronischen shuntabhängigen Hydrozephalus vorherzusagen. Im Gegensatz zum CHES- und SDASH-Score berücksichtigen die Liquor-Parameter den klinischen Verlauf jedes einzelnen Patienten und sind weniger anfällig für Untersucher-Bias als andere klinische Risikofaktoren (z.B. TCD-Werte, klinischer Zustand eines Patienten). Da die bestehenden Scores die Shunt-Abhängigkeit nicht ausreichend gut vorhersagen können, sind größere, prospektive Studien erforderlich, um die Rolle von Biomarkern im Liquor zur Vorhersage der Shunt-Abhängigkeit nach SAB weiter zu untersuchen.

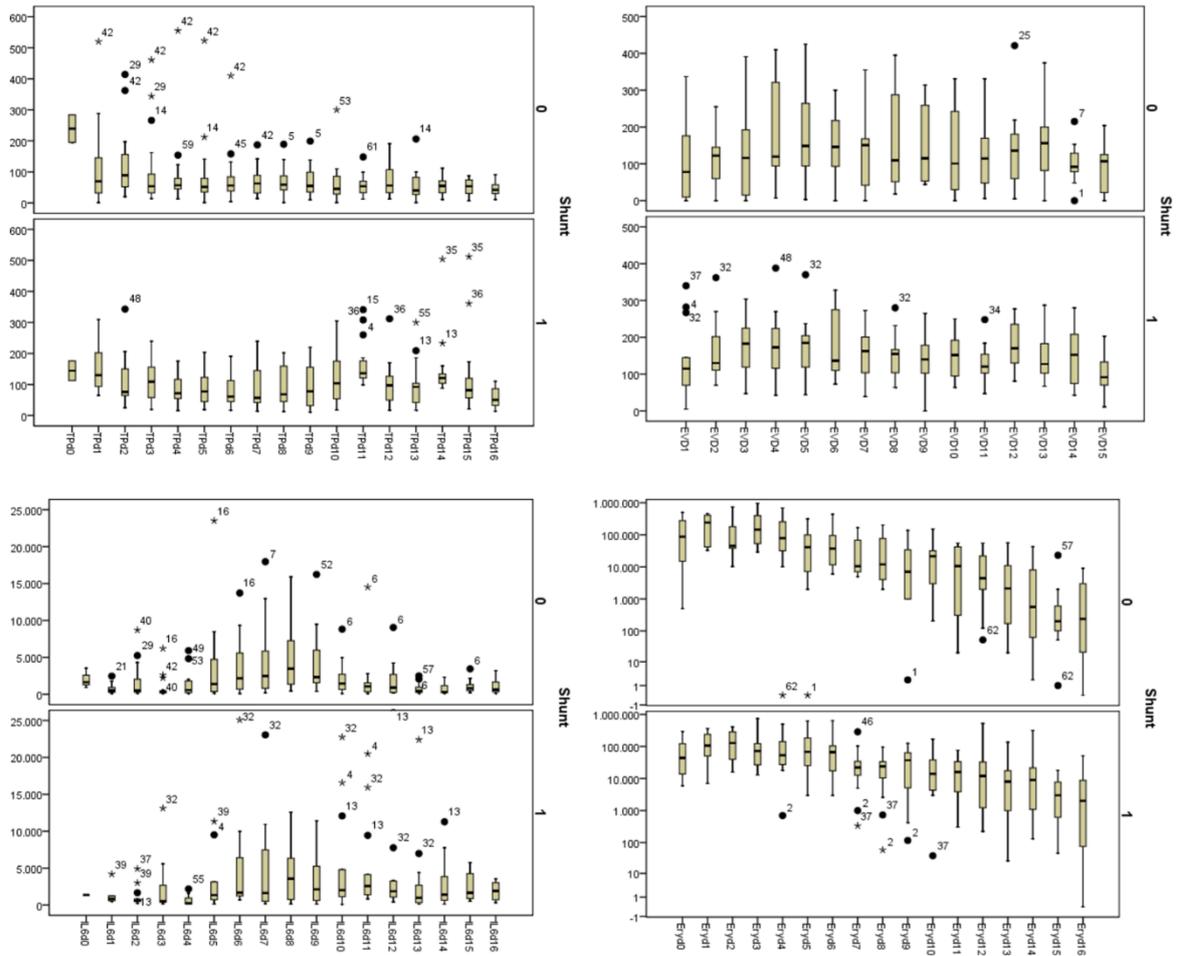


Abbildung 5 aus Lenski et al. 2019: Konzentrationsprofile der Marker im Liquor cerebrospinalis von Patienten mit und ohne Shuntabhängigkeit nach SAH. 0= kein Shunt, 1= Shuntabhängigkeit, dx= Tag nach initialer SAB, TP= Gesamtprotein im Liquor, EVD= über 24 Stunden gefördertes Drainagevolumen über die externe Ventrikeldrainage, IL-6= Liquor-Interleukin-6, Ery= Erythrozytenzahl im Liquor.

Table 1. Univariate Analysis of Risk Factors for Chronic Shunt-Dependent Hydrocephalus			
	<i>P</i>	Shunt Dependency	No Shunt
Number		21	42
Age (mean ± SD)	0.09 (T-test)	59 ± 15	53 ± 11
Sex (male/female)	0.17 (X ² -test)	5/16	18/23
WFNS median	0.002 (Mann-Whitney U test)	4	3
Diameter third ventricle in cm	<0.001 (T-test)	1.4 ± 0.3	0.8 ± 0.3
Ruptured aneurysm (anterior/posterior circulation)	0.39 (X ² -test)	17/4	28/11
Cerebral infarction	0.04 (X²-test)	7	6
Treatment (coiling/NRAD)	0.52 (X ² -test)	15/6	26/15
Vasospasm	0.60 (X ² -test)	13	22
CHESS score median	0.08 (Mann-Whitney U test)	6	5
IVH	0.20 (X ² -test)	15	22
Ventriculitis	0.22 (X ² -test)	8	9

Statistically significant criteria are highlighted in bold.
SD, standard deviation; WFNS, World Federation of Neurological Society; NRAD, neuroradiologic intervention including coiling and flow diverter; CHESS, chronic hydrocephalus ensuing from subarachnoid hemorrhage score; IVH, intraventricular hemorrhage.

Tabelle 3 aus Lenski et al. 2019: Univariate Analyse der Risikofaktoren für einen chronischen, shuntabhängigen Hydrocephalus.

Table 2. ROC analysis of CSF parameters for predicting shunt dependent hydrocephalus after SAH and EVD placement									
Risk Factors	AUC	Sensitivity	Specificity	Cutoff	Mean _{shunt}	Mean _{no shunt}	P (t-test)	+ LR	- LR
IL-6d14 (pg/mL)	0.81 (0.64–0.98)	0.545 (0.35–0.75)	1.0 (0.82–1.0)	2554	3629	944	0.03*	∞	0.63 (0.43–0.91)
TPd5 (mg/dL)	0.72 (0.54–0.89)	0.467 (0.25–0.66)	0.84 (0.66–0.94)	97.5	92.7	51.0	0.02*	2.9 (1.1–8.2)	0.66 (0.42–1.0)
TPd11 (mg/dL)	0.97 (0.52–1.0)	1.0 (0.82–1.0)	0.90 (0.71–0.97)	97.5	128.9	54.3	0.008*	10.5 (2.8–39.2)	0
TPd14 (mg/dL)	0.98 (0.53–1.0)	1.0 (0.82–1.0)	0.95 (0.77–0.99)	83.5	116.1	53.2	0.034*	21 (3.1–141.9)	0
RBCCd15 (×10 ³ /μL)	0.83 (0.68–0.97)	0.85 (0.64–0.95)	0.67 (0.49–0.88)	275	5995	1799	0.048*	3.1 (1.4–6.6)	0.21 (0.070–0.62)

*P < 0.05.

Tabelle 4 aus Lenski et al. 2019: ROC-Analyse der Liquorparameter zur Vorhersage eines shuntabhängigen Hydrocephalus nach SAH und EVD-Anlage.

3.4 Interleukin-6 und C-reaktives Protein im Serum als Infektionsmarker bei spinalen postoperativen Wundinfektionen

Lenski M, Tonn JC, Siller S. Interleukin-6 as inflammatory marker of surgical site infection following spinal surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021 Jun;163(6):1583-1592. doi: 10.1007/s00701-020-04628-8.

Journal Impact Factor: 1.817

Hintergrund und Zielsetzung

Diese prospektiv durchgeführte monozentrische Studie hatte zum Ziel herauszufinden, welches diagnostische Potential das IL-6 als Infektionsmarker im Serum zur Vorhersage von spinalen Wundinfektionen hat.

Methodik

Eingeschlossenen wurden alle Patienten, die aufgrund einer degenerativen Wirbelsäulenerkrankung an der Hals-, Brust- und Lendenwirbelsäule eine dorsale Dekompressionsoperation erhalten hatten und dann bei einem Beschwerderezidiv oder neuen Beschwerden ein zweites Mal an der Wirbelsäule operiert werden mussten. Bei diesen Patienten wurden im Aufnahmelaor die Infektionsmarker IL-6, CRP und WBCC im Serum routinemäßig bestimmt.

Ergebnisse

Von 633 konsekutiven Patienten die initial zwischen November 2011 und April 2016 eine elektive dorsale Dekompression des Spinalkanals in der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der LMU München erhielten, wurden insgesamt 98 Patienten re-operiert und in die Studie eingeschlossen. Von diesem Patientenkollektiv hatten 9 eine Wundinfektion und 89 eine Rezidiv oder Anschlussstenose ohne Hinweise auf ein infektiöses Geschehen. Die Kernaussage dieser Studie ist, dass IL-6 das höchste diagnostische Potential zur Diagnose einer spinalen Wundinfektion hatte (Tabelle 5), gefolgt vom CRP und dem WBCC (Abbildung 6).

	n	AUC	cutoff	Mean ± SD infection	Mean ± SD aseptic	P	SE	SP	+LR	-LR
IL-6 (pg/ml)	82	0.954	15.3	56.2±39.1	7.8±3.6	0.02	85.7% (0.487 – 0.974)	97.3% (0.861 – 0.995)	31.7 (4.48 – 224.43)	0.15 (0.02 – 0.90)
CRP (mg/dL)	86	0.916	0.8	10.0±9.4	0.5±0.7	0.02	88.9% (0.565 – 0.980)	84.5%, (0.731 – 0.916)	5.7 (3.0 – 10.9)	0.13 (0.02 – 0.84)
WBCC (×10 ³ /μL)	89	0.745	9.7	11.7±6.6	7.4±2.1	0.09	66.7% (0.354 – 0.879)	86.2% (0.751 – 0.928)	4.8 (2.2 – 10.7)	0.39 (0.15 – 0.98)

Tabelle 5 aus Lenski et al 2020: Infektionsmarker im Serum bei spinalen Wundinfektionen. IL-6 = interleukin-6, CRP = C-reactive Protein, WBCC= serum white blood cell count, n = number, AUC = Area under the curve, SD = standard deviation, SE = sensitivity, SP = specificity, +LR = positive likelihood ratio, -LR = negative likelihood ratio, values in brackets = 95% confidence interval

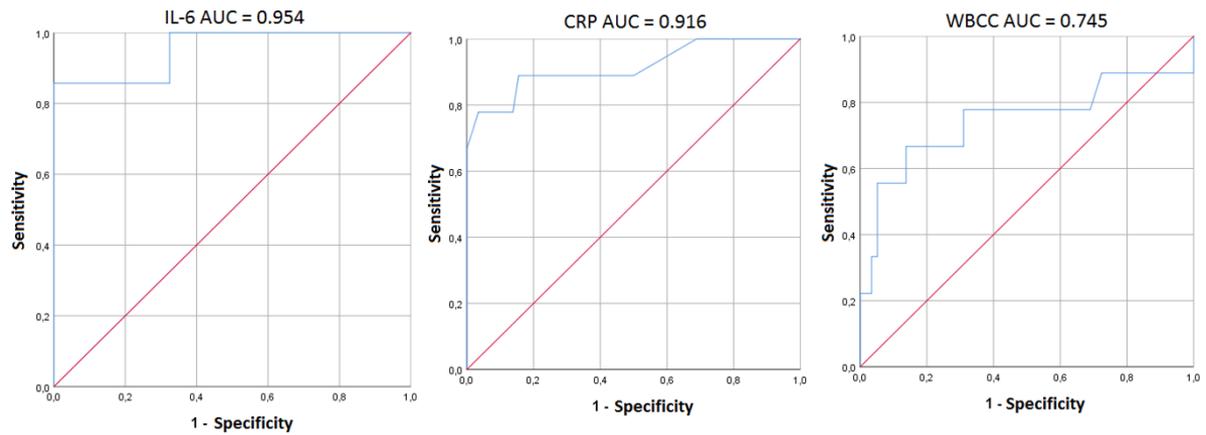


Abbildung 6 aus Lenski et al 2020: ROC-Kurven der Infektionsmarker IL-6, CRP und WBCC im Serum zur Diagnose von spinalen Wundinfektionen. IL-6 = interleukin-6, CRP = C-reactive Protein, WBCC = white blood cell count, ROC curves = Receiver-Operating-Characteristic curves, AUC = Area under the curve

Schlussfolgerung

Die Schlussfolgerung aus dieser Arbeit ist, dass IL-6 ein nützlicher Serummarker ist, um eine Wundinfektion zu erkennen. Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass es insbesondere bei Wirbelsäulenoperationen von herausragender Bedeutung in der Diagnostik ist. Das Serum IL-6 kann bei jedem klinischen Verdachtsfall auf eine Wundinfektion nach einem spinalen Eingriff das weitere klinische Management zu einem frühen Zeitpunkt beeinflussen.

3.5 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (MRT-DWI) zur Feststellung von intrakraniellen Abszessen nach neurochirurgischen Eingriffen

Schwartz C, **Lenski M**, Romagna A, Schichor C, Tonn JC, Brueckmann H, Janssen H, Liebig T, Forbrig R, Thon N. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detection of postoperative intracranial pyogenic abscesses in neurosurgery. Acta Neurochir (Wien). 2019 May;161(5):985-993.

Journal Impact Factor: 2.097

Hintergrund und Zielsetzung

Die Diffusionswichtung im MRT (DWI-MRT) mit Bestimmung des apparent diffusion coefficient (ADC)-Wertes ist die bildgebende Wahl zur Diagnose von intrakraniellen Infektionen. Allerdings ist es unklar, ob eine vorausgehende Kopfoperation den diagnostischen Wert der Diffusionswichtung zur Diagnose postoperativer Abszesse und Empyeme beeinflusst. Aus diesem Grund untersuchten wir die Robustheit der DWI-MRT-Bildgebung mit ADC und suchten nach einem Schwellenwert für den ADC-Wert zur Bestimmung von postoperativen, intrakraniellen Abszessen.

Dies war eine retrospektive, monozentrische Studie, bei der 19 Patienten mit einem postoperativen, intrakraniellen, supratentoriellen Abszess eingeschlossen wurden. 40 zufällig ausgewählte Patienten mit routinemäßig durchgeführter postoperativer DWI-MRT wurden als Vergleichsgruppe in die Studie eingeschlossen (Abbildung 7). Zwischen diesen beiden Gruppen erfolgte der Vergleich der ADC-Werte sowie der Serummarker IL-6, CRP und WBCC, welche am Tag der MRT Bildgebung bestimmt worden waren.

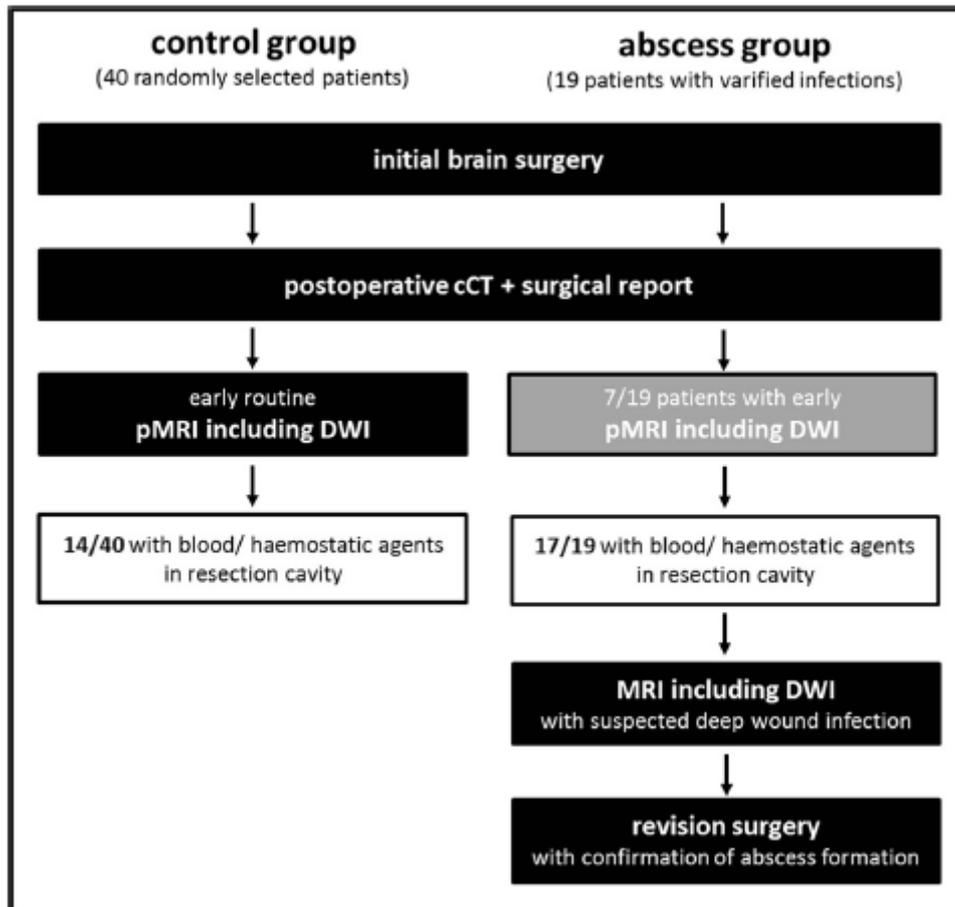


Abbildung 7 aus (Schwartz et al., 2019): Diagramm mit der Patientenpopulation. cCT= cranial computed tomography, DWI = diffusion weighted imaging, pMRI= postoperative magnetic resonance imaging.

Ergebnisse

Das Hauptergebnis dieser Studie war, dass ein niedriger ADC-Wert auch bei der Diagnose von postoperativen Abszessen einen sehr hohen prädikativen Wert besitzt (AUC = 1.0, Schwellenwert $1.87 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, Sensitivität= 100%, Spezifität= 100%, Abbildung 8). Der mittlere ADC-Wert in der Resektionshöhle war signifikant niedriger in der Abszessgruppe ($1.5 \text{ T } 0.88 \pm 0.41$ vs. $2.88 \pm 0.20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $p < 0.01$; $3.0 \text{ T } 0.75 \pm 0.24$ vs. $3.02 \pm 0.26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $p < 0.01$). Weder hämostatisches, intraoperativ eingebrachtes Fremdmaterial noch Blut beeinflussten den ADC-Wert in der Kontroll- (mit Blut $2.96 \pm 0.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. kein Blut $2.95 \pm 0.26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $p = 0.076$) oder in der Abszessgruppe (mit Blut $0.87 \pm 0.07 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. kein Blut $0.76 \pm 0.06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $p = 0.128$). Im Gegensatz dazu gab es im Mittelwert der Seruminfektionsmarker keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne infektiösen Verlauf (WBCC $16.4 \pm 33.6 \text{ G/L}$ vs $11.3 \pm 3.6 \text{ G/L}$, $p = 0.34$; CRP $4.9 \pm 6.9 \text{ mg/dl}$ vs $3.8 \pm 3.8 \text{ mg/dl}$, $p = 0.41$; IL-6 $43.4 \pm 71.1 \text{ pg/ml}$ vs $21.7 \pm 21.5 \text{ pg/ml}$, $p = 0.14$).

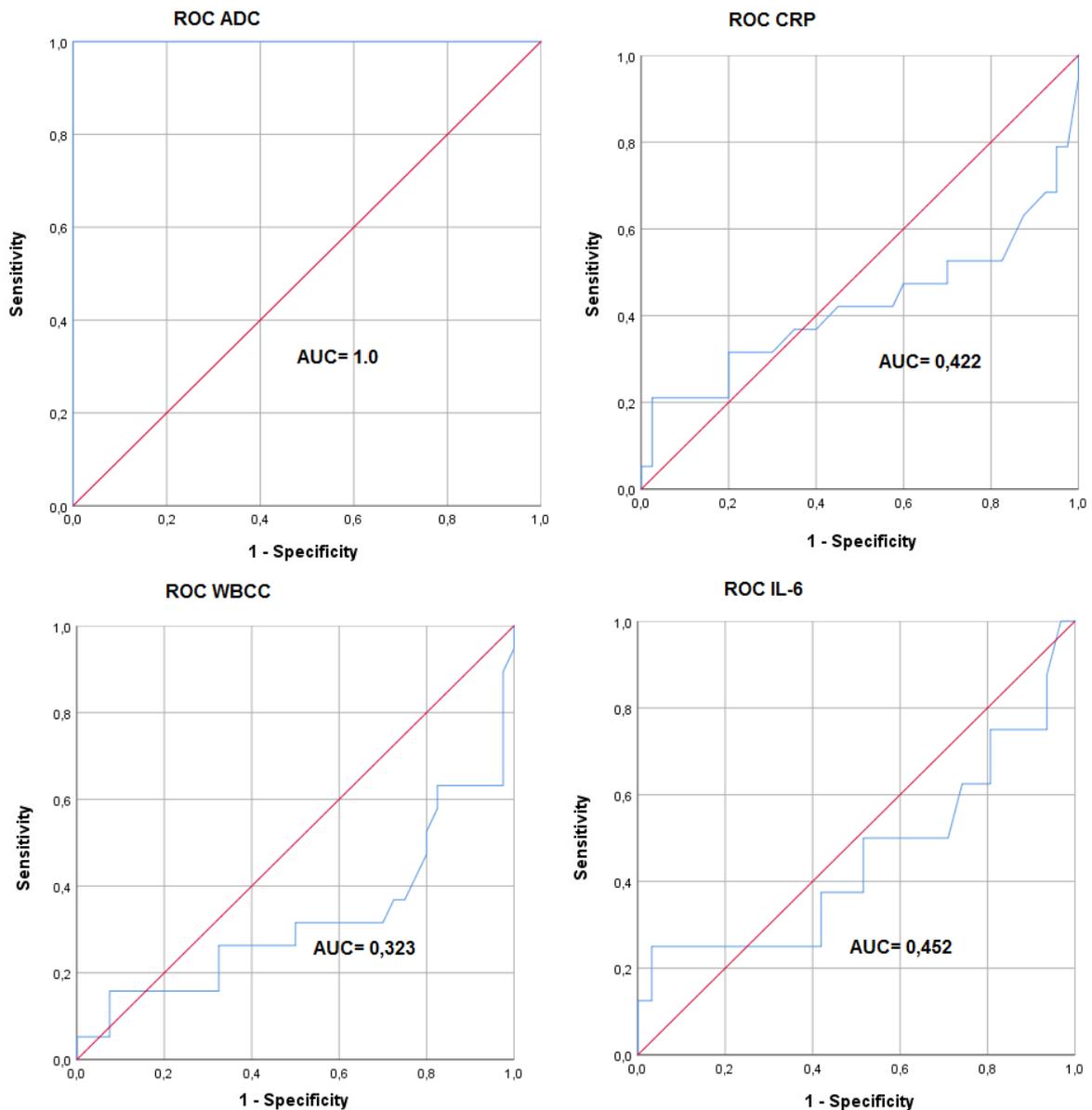


Abbildung 8 aus (Schwartz et al., 2019): ROC-Kurven mit Area-Under-The-Curve (AUC) des ADC-Wertes (Apparent diffusion coefficient), C-reaktives Protein (CRP), Leukozytenzahl (WBCC) und interleukin-6 (IL-6).

Schlussfolgerung

Mit dieser Studie konnten wir zeigen, dass ADC-Werte das nützlichste und ein robustes Werkzeug im aktuellen klinischen Gebrauch sind, um einen postoperativen Abszess am Neurokranium festzustellen. Somit konnte diese Studie dazu beitragen, die Variabilität der DWI-MRT Interpretation zwischen den Beobachtern zu verringern und künftige Behandlungsentscheidungen bei Patienten mit Verdacht auf intrakranielle Infektionen zu erleichtern.

4 Zusammenfassung

Marker im Serum und im Liquor können von frühem diagnostischen Wert sein, wenn es darum geht, eine Infektion nach einer neurochirurgischen Operation zu diagnostizieren. Gegenwärtig bleibt der intraoperative Abstrich mit positiven mikrobiologischen Keimnachweis der Goldstandard für die Diagnose einer bakteriellen Wundinfektion und ist in 70 - 85% der Fälle, falls er vor der Antibiotikagabe erfolgt, positiv. Da aber eine bakterielle Infektion nach einem neurochirurgischen Eingriff jedoch das Potential hat, erhebliche neurologische Defizite zu verursachen, wird die empirische Antibiotikagabe häufig vor der intraoperativen Keimgewinnung begonnen, wodurch der diagnostischer Wert des intraoperativen Abstriches deutlich vermindert wird. Zudem dauert es etwa 2-3 Tage, bis die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen vorliegen, weswegen im akuten Notfall zur Diagnosefindung der Abstrich nicht herangezogen werden kann.

Der Schwerpunkt der hier zusammengefassten Publikationen liegt auf der Wertigkeit der aktuell routinemäßig im Gebrauch befindlichen Infektionsparameter im Serum und im Liquor zur Diagnose von postoperativen Infektionen nach neurochirurgischen Eingriffen.

Obwohl täglich in der klinischen Routine auf Intensivstationen eingesetzt, ist das genaue zeitliche Profil von Entzündungsmarkern in Serum und Liquor nach SHT, SAB und ICB kaum untersucht und Referenzwerte für einen normalen Verlauf sind noch nicht implementiert worden. Tatsächlich basieren viele tägliche klinische Entscheidungen auf der persönlichen Erfahrung von Intensivmedizinern und Neurochirurgen im Umgang mit diesen Überwachungsparametern. Die von uns eingeführten Tagesreferenzwerte und damit die exakte Beschreibung des zeitlichen Verlaufs von Entzündungsmarkern im Liquor trägt zu einer besseren Interpretation und Klassifizierung von Liquorbefunden im klinischen Alltag bei.

In den letzten Jahren konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass das IL-6 im Liquor ein geeigneter Parameter zur täglichen Überwachung von neurologischen Intensivpatienten mit EVD ist und klinisch einen hohen Stellenwert für die frühzeitige Diagnose einer Ventrikulitis besitzt. Zudem konnten wir zeigen, dass nach Einleitung einer empirischen Antibiotikatherapie die IL-6 Spiegel im Liquor deutlich fallen. Somit kann dieser Marker auch zur Kontrolle des antiinfektiven Therapieerfolges dienen. Ähnlich verhält es sich mit der Leukozytenzahl im Liquor, auch hier konnte dem Infektionsmarker ein hohes diagnostisches Potential zur Diagnose von Ventrikulitiden zugeschrieben werden.

Bei Patienten, die nach einem neurochirurgischen Eingriff keine Liquorableitung in Form einer EVD oder Touhydrainage nach extern haben, ist die Diagnose von postoperativen Infektionen über Infektionsmarker im Liquor nur über eine Lumbalpunktion möglich. In solchen Fällen werden aber meist primär Serummarker und eine bildgebende Diagnostik zum Infektionsnachweis herangezogen. In der Patientenkohorte mit spinalen Wundinfektionen konnten wir nachweisen, dass bei diesen Patienten das IL-6 im Serum der verlässlichste Infektionsmarker ist. Auch das CRP war hier geeignet um zwischen postoperativen Infektionen und aseptischen Verläufen zu unterscheiden. Im Gegensatz dazu spielten die Infektionsmarker im Serum bei postoperativen intrakraniellen Abszessen nur eine untergeordnete Rolle. Hier kommt der MRT Bildgebung mittels Diffusionswichtung und ADC-Wert der höchste diagnostische Nutzen zu.

Zusammenfassend können wir sagen, dass die Bestimmung des IL-6 im Serum und falls möglich, des IL-6 im Liquor neben den heutzutage standardmäßig bestimmten Infektionsparameter zunehmend an Bedeutung gewinnen und in nicht allzu ferner Zukunft eine zentrale Rolle in der täglichen klinische Routine auf neurochirurgischen Normal- und Intensivstationen haben könnten.

5 Literatur- und Schriftenverzeichnis

5.1 Eigene Wissenschaftliche Veröffentlichungen (Reihenfolge wie im Text aufgeführt)

Lenski, M., V. Hüge, J. Briegel, J. C. Tonn, C. Schichor, and N. Thon. 2017. 'Interleukin 6 in the Cerebrospinal Fluid as a Biomarker for Onset of Vasospasm and Ventriculitis After Severe Subarachnoid Hemorrhage', *World Neurosurg*, 99: 132-39.

Lenski, M., A. Biczok, K. Neufischer, J. C. Tonn, J. Briegel, and N. Thon. 2019. 'Significance of cerebrospinal fluid inflammatory markers for diagnosing external ventricular drain-associated ventriculitis in patients with severe traumatic brain injury', *Neurosurg Focus*, 47: E15.

Lenski M, Biczok A, Hüge V, Forbrig R, Briegel J, Tonn JC, Thon N. 'Role of Cerebrospinal Fluid Markers for Predicting Shunt-Dependent Hydrocephalus in Patients with Subarachnoid Hemorrhage and External Ventricular Drain Placement.' *World Neurosurg*. 2019 Jan;121:e535-e542. doi: 10.1016/j.wneu.2018.09.159. Epub 2018 Sep 27.

Lenski M, Tonn JC, Siller S. 'Interleukin-6 as inflammatory marker of surgical site infection following spinal surgery.' *Acta Neurochir (Wien)*. 2020 Oct 29. doi: 10.1007/s00701-020-04628-8. Online ahead of print.

Schwartz, C., M. Lenski, A. Romagna, C. Schichor, J. C. Tonn, H. Brueckmann, H. Janssen, T. Liebig, R. Forbrig, and N. Thon. 2019. 'Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detection of postoperative intracranial pyogenic abscesses in neurosurgery', *Acta Neurochir (Wien)*, 161: 985-93.

5.2 Fremdliteratur

Adams H, Ban VS, Leinonen V, Aoun SG, Huttunen J, Saavalainen T, et al. Risk of Shunting After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Collaborative Study and Initiation of a Consortium. *Stroke* 2016;47(10):2488-96.

Al-Jabi Y, El-Shawarby A. Value of C-reactive protein after neurosurgery: a prospective study. *Br J Neurosurg* 2010;24(6):653-9.

Alvis Miranda H, Castellar-Leones SM, Elzain MA, Moscote-Salazar LR. Brain abscess: Current management. *J Neurosci Rural Pract* 2013;4(Suppl 1):S67-81.

Berndt M, Lange N, Ryang YM, Meyer B, Zimmer C, Hapfelmeier A, et al. Value of Diffusion-Weighted Imaging in the Diagnosis of Postoperative Intracranial Infections. *World Neurosurg* 2018;118:e245-e53.

Brouwer MC, Coutinho JM, van de Beek D. Clinical characteristics and outcome of brain abscess: systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2014;82(9):806-13.

Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, van de Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet* 2012;380(9854):1684-92.

Bukte Y, Paksoy Y, Genc E, Uca AU. Role of diffusion-weighted MR in differential diagnosis of intracranial cystic lesions. *Clin Radiol* 2005;60(3):375-83.

Candau-Alvarez A, Gil-Campos M, De la Torre-Aguilar MJ, Llorente-Cantarero F, Lopez-Miranda J, Perez-Navero JL. Early Modification in Drainage of Interleukin-1beta and Tumor Necrosis Factor-alpha Best Predicts Surgical-Site Infection After Cervical Neck Dissection for Oral Cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 2015;73(6):1189-98.

Douraiswami B, Dilip PK, Harish BN, Jagdish M. C-reactive protein and interleukin-6 levels in the early detection of infection after open fractures. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2012;20(3):381-5.

Emamhadi M GS, Nozari-Golsefid H. Post-Operative Infections in Spine Procedures: A Brief Review. *Iran J Neurosurg* 2018;4(1):5-12.

Farrell CJ, Hoh BL, Pisculli ML, Henson JW, Barker FG, 2nd, Curry WT, Jr. Limitations of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of postoperative infections. *Neurosurgery* 2008;62(3):577-83; discussion -83.

Fraunberger P, Wang Y, Holler E, Parhofer KG, Nagel D, Walli AK, et al. Prognostic value of interleukin 6, procalcitonin, and C-reactive protein levels in intensive care unit patients during first increase of fever. *Shock* 2006;26(1):10-2.

Garcia-Hernandez P, Prieto B, Martinez-Morillo E, Rodriguez V, Alvarez FV. Interleukin-6 in cerebrospinal fluid as a biomarker of acute meningitis. *Ann Clin Biochem* 2016;53(Pt 1):155-63.

Griesdale DE, McEwen J, Kurth T, Chittock DR. External ventricular drains and mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Can J Neurol Sci* 2010;37(1):43-8.

Hamdan TA. Postoperative disc space infection after discectomy: a report on thirty-five patients. *Int Orthop* 2012;36(2):445-50.

Hanafy KA, Grobelny B, Fernandez L, Kurtz P, Connolly ES, Mayer SA, et al. Brain interstitial fluid TNF-alpha after subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci* 2010;291(1-2):69-73.

Hayek MA, Roth C, Kaestner S, Deinsberger W. Impact of External Ventricular Drainage Volumes on Shunt Dependency after Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2017;78(3):227-30.

Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36(5):309-32.

Hsieh CC, Lu JH, Chen SJ, Lan CC, Chow WC, Tang RB. Cerebrospinal fluid levels of interleukin-6 and interleukin-12 in children with meningitis. *Childs Nerv Syst* 2009;25(4):461-5.

Huy NT, Thao NT, Diep DT, Kikuchi M, Zamora J, Hirayama K. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care* 2010;14(6):R240.

Inanami H, Oshima Y, Iwahori T, Takano Y, Koga H, Iwai H. Role of 18F-fluoro-D-deoxyglucose PET/CT in diagnosing surgical site infection after spine surgery with instrumentation. *Spine (Phila Pa 1976)* 2015;40(2):109-13.

Iwata E, Shigematsu H, Yamamoto Y, Tanaka M, Okuda A, Morimoto Y, et al. Lymphocyte Count at 4 Days Postoperatively: A Reliable Screening Marker for Surgical Site Infection After Posterior Lumbar Decompression Surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 2018;43(18):E1096-E101.

Kim SJ, Lee SH, Chung HW, Lee MH, Shin MJ, Park SW. Magnetic Resonance Imaging Patterns of Post-Operative Spinal Infection: Relationship between the Clinical Onset of Infection and the Infection Site. *J Korean Neurosurg Soc* 2017;60(4):448-55.

Kim YJ, Moon KS, Kim SK, Kang SJ, Lee KH, Jang WY, et al. The difference in diffusion-weighted imaging with apparent diffusion coefficient between spontaneous and postoperative intracranial infection. *Br J Neurosurg* 2014;28(6):765-70.

Kimura H, Shikata J, Odate S, Soeda T. Pedicle Screw Fluid Sign: An Indication on Magnetic Resonance Imaging of a Deep Infection After Posterior Spinal Instrumentation. *Clin Spine Surg* 2017;30(4):169-75.

Kirman AR, Sarmast AH, Bhat AR. Role of external ventricular drainage in the management of intraventricular hemorrhage; its complications and management. *Surg Neurol Int* 2015;6:188.
Korinek AM. Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a prospective multicenter study of 2944 patients. The French Study Group of Neurosurgical Infections, the SEHP, and the C-CLIN Paris-Nord. *Service Epidemiologie Hygiene et Prevention. Neurosurgery* 1997;41(5):1073-9; discussion 9-81.

Kulik DM, Uleryk EM, Maguire JL. Does this child have bacterial meningitis? A systematic review of clinical prediction rules for children with suspected bacterial meningitis. *J Emerg Med* 2013;45(4):508-19.

Kwon KY, Jeon BC. Cytokine levels in cerebrospinal fluid and delayed ischemic deficits in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Med Sci* 2001;16(6):774-80.

Lener S, Hartmann S, Barbagallo GMV, Certo F, Thome C, Tschugg A. Management of spinal infection: a review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2018;160(3):487-96.

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

Lenski M, Hüge V, Briegel J, Tonn JC, Schichor C, Thon N. Interleukin 6 in the Cerebrospinal Fluid as a Biomarker for Onset of Vasospasm and Ventriculitis After Severe Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg* 2017;99:132-9.

Leuthardt EC, Wippold FJ, 2nd, Oswood MC, Rich KM. Diffusion-weighted MR imaging in the preoperative assessment of brain abscesses. *Surg Neurol* 2002;58(6):395-402; discussion

Liu ZH, Tu PH, Chen NY, Yip PK, Bowes AL, Lee CC, et al. Raised Proinflammatory Cytokine Production Within Cerebrospinal Fluid Precedes Fever Onset in Patients With Neurosurgery-Associated Bacterial Meningitis. *Crit Care Med* 2015;43(11):2416-28.

Lotan E, Hoffmann C, Fardman A, Ziv-Baran T, Komisar O, Harnof S. Postoperative versus Spontaneous Intracranial Abscess: Diagnostic Value of the Apparent Diffusion Coefficient for Accurate Assessment. *Radiology* 2016;281(1):168-74.

Mathiesen T, Andersson B, Loftenius A, von Holst H. Increased interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1993;78(4):562-7.

Meredith DS, Kepler CK, Huang RC, Brause BD, Boachie-Adjei O. Postoperative infections of the lumbar spine: presentation and management. *Int Orthop* 2012;36(2):439-44.

Mukai AO, Krebs VL, Bertoli CJ, Okay TS. TNF-alpha and IL-6 in the diagnosis of bacterial and aseptic meningitis in children. *Pediatr Neurol* 2006;34(1):25-9.

Nadal Desbarats L, Herlidou S, de Marco G, Gondry-Jouet C, Le Gars D, Deramond H, et al. Differential MRI diagnosis between brain abscesses and necrotic or cystic brain tumors using the apparent diffusion coefficient and normalized diffusion-weighted images. *Magn Reson Imaging* 2003;21(6):645-50.

Pinto Junior VL, Rebelo MC, Gomes RN, Assis EF, Castro-Faria-Neto HC, Boia MN. IL-6 and IL-8 in cerebrospinal fluid from patients with aseptic meningitis and bacterial meningitis: their potential role as a marker for differential diagnosis. *Braz J Infect Dis* 2011;15(2):156-8.

Prasad R, Kapoor R, Srivastava R, Mishra OP, Singh TB. Cerebrospinal fluid TNF-alpha, IL-6, and IL-8 in children with bacterial meningitis. *Pediatr Neurol* 2014;50(1):60-5.

Pull ter Gunne AF, Cohen DB. Incidence, prevalence, and analysis of risk factors for surgical site infection following adult spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34(13):1422-8.

Ramesh G, MacLean AG, Philipp MT. Cytokines and chemokines at the crossroads of neuroinflammation, neurodegeneration, and neuropathic pain. *Mediators Inflamm* 2013;2013:480739.

Schwartz C, Lenski M, Romagna A, Schichor C, Tonn JC, Brueckmann H, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detection of postoperative intracranial pyogenic abscesses in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2019;161(5):985-93.

Seule M, Brunner T, Mack A, Hildebrandt G, Fournier JY. Neurosurgical and Intensive Care Management of Traumatic Brain Injury. *Facial Plast Surg* 2015;31(4):325-31.

Suarez-Rivera O. Acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 1998;49(5):563-5.

Takahashi W, Nakada TA, Abe R, Tanaka K, Matsumura Y, Oda S. Usefulness of interleukin 6 levels in the cerebrospinal fluid for the diagnosis of bacterial meningitis. *J Crit Care* 2014;29(4):693 e1-6.

Takizawa T, Tada T, Kitazawa K, Tanaka Y, Hongo K, Kameko M, et al. Inflammatory cytokine cascade released by leukocytes in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2001;23(7):724-30.

Valentini LG, Casali C, Chatenoud L, Chiaffarino F, Uberti-Foppa C, Broggi G. Surgical site infections after elective neurosurgery: a survey of 1747 patients. *Neurosurgery* 2008;62(1):88-95; discussion -6.

Vazquez JA, Adducci Mdel C, Coll C, Godoy Monzon D, Iserson KV. Acute meningitis prognosis using cerebrospinal fluid interleukin-6 levels. *J Emerg Med* 2012;43(2):322-7.

Wang Y, Cheung JP, Cheung KM. Use of PET/CT in the early diagnosis of implant related wound infection and avoidance of wound debridement. *Eur Spine J* 2016;25 Suppl 1:38-43.

Wu W, Guan Y, Zhao G, Fu XJ, Guo TZ, Liu YT, et al. Elevated IL-6 and TNF-alpha Levels in Cerebrospinal Fluid of Subarachnoid Hemorrhage Patients. *Mol Neurobiol* 2016;53(5):3277-85.

Zhang D, Ren J, Arafah MO, Sawyer RG, Hu Q, Wu X, et al. The Significance of Interleukin-6 in the Early Detection of Surgical Site Infections after Definitive Operation for Gastrointestinal Fistulae. *Surg Infect (Larchmt)* 2018;19(5):523-8.

5.3 Schriftenverzeichnis (Gesamtliste der eigenen Publikationen)

5.3.1 Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor/in

Interleukin-6 as inflammatory marker of surgical site infection following spinal surgery.

Lenski M, Tonn JC, Siller S.

Acta Neurochir (Wien). 2020 Oct 29. doi: 10.1007/s00701-020-04628-8. Online ahead of print.

Significance of cerebrospinal fluid inflammatory markers for diagnosing external ventricular drain-associated ventriculitis in patients with severe traumatic brain injury.

Lenski M, Biczok A, Neufischer K, Tonn JC, Briegel J, Thon N.

Neurosurg Focus. 2019 Nov 1;47(5):E15. doi: 10.3171/2019.8.FOCUS19407.

Stereotactic Internal Shunt Placement in Congenital Intracranial Cysts.

Lenski M, Biczok A, Tonn JC, Kreth FW.

World Neurosurg. 2019 Mar;123:e670-e677. doi: 10.1016/j.wneu.2018.11.250. Epub 2018 Dec 18.

Role of Cerebrospinal Fluid Markers for Predicting Shunt-Dependent Hydrocephalus in Patients with Subarachnoid Hemorrhage and External Ventricular Drain Placement.

Lenski M, Biczok A, Hüge V, Forbrig R, Briegel J, Tonn JC, Thon N.

World Neurosurg. 2019 Jan;121:e535-e542. doi: 10.1016/j.wneu.2018.09.159. Epub 2018 Sep 27.

Dual-room CT with a sliding gantry for intraoperative imaging: feasibility and workflow analysis of an interdisciplinary concept.

Lenski M, Hofereiter J, Terpolilli N, Sandner T, Zausinger S, Tonn JC, Kreth FW, Schichor C.

Int J Comput Assist Radiol Surg. 2019 Feb;14(2):397-407. doi: 10.1007/s11548-018-1812-9. Epub 2018 Jun 22.

Inflammatory Markers in Serum and Cerebrospinal Fluid for Early Detection of External Ventricular Drain-associated Ventriculitis in Patients With Subarachnoid Hemorrhage.

Lenski M, Hüge V, Schmutzer M, Ueberschaer M, Briegel J, Tonn JC, Schichor C, Thon N.

J Neurosurg Anesthesiol. 2019 Apr;31(2):227-233. doi: 10.1097/ANA.0000000000000496.

Concomitant and previous osteoporotic vertebral fractures.

Lenski M, Büser N, Scherer M.

Acta Orthop. 2017 Apr;88(2):192-197. doi: 10.1080/17453674.2016.1273644. Epub 2017 Jan 6.

Interleukin 6 in the Cerebrospinal Fluid as a Biomarker for Onset of Vasospasm and Ventriculitis After Severe Subarachnoid Hemorrhage.

Lenski M, Hüge V, Briegel J, Tonn JC, Schichor C, Thon N.

World Neurosurg. 2017 Mar;99:132-139. doi: 10.1016/j.wneu.2016.11.131. Epub 2016 Dec 5.

Contamination of workwear in medical doctors and nursing staff.

Lenski M, Scherer MA.

Orthopade. 2016 Mar;45(3):249-52, 254-5. doi: 10.1007/s00132-016-3226-0.

Diagnostic potential of inflammatory markers in septic arthritis and periprosthetic joint infections: a clinical study with 719 patients.

Lenski M, Scherer MA.

Infect Dis (Lond). 2015 Jun;47(6):399-409. doi: 10.3109/00365548.2015.1006674. Epub 2015 Mar 6.

5.3.2 Originalarbeiten als Koautor/in

Contrast enhancement is a prognostic factor in IDH1/2 mutant, but not in wild-type WHO grade II/III glioma as confirmed by machine learning.

Suchorska B, Schüller U, Biczok A, **Lenski M**, Albert NL, Giese A, Kreth FW, Ertl-Wagner B, Tonn JC, Ingrisch M.

Eur J Cancer. 2019 Jan;107:15-27. doi: 10.1016/j.ejca.2018.10.019. Epub 2018 Dec 7.

Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detection of postoperative intracranial pyogenic abscesses in neurosurgery.

Schwartz C, **Lenski M**, Romagna A, Schichor C, Tonn JC, Brueckmann H, Janssen H, Liebig T, Forbrig R, Thon N.

Acta Neurochir (Wien). 2019 May;161(5):985-993. doi: 10.1007/s00701-019-03875-8. Epub 2019 Mar 26.

Improving the Pharmacology Curriculum at a German Medical School: A Structured Plan Based on a Student-Guided Large-Scale Study.

Steffen J, **Lenski M**, Herrmann FE, Mückter H, Dimitriadis K, Fischer MR.

J Clin Pharmacol. 2019 Aug;59(8):1151-1157. doi: 10.1002/jcph.1410. Epub 2019 Mar 15.

Re-irradiation strategies in combination with bevacizumab for recurrent malignant glioma.

Schnell O, Thorsteinsdottir J, Fleischmann DF, **Lenski M**, Abenhardt W, Giese A, Tonn JC, Belka C, Kreth FW, Niyazi M.

J Neurooncol. 2016 Dec;130(3):591-599. Epub 2016 Sep 6.

A survey study on student preferences regarding pathology teaching in Germany: a call for curricular modernization.

Herrmann FE, **Lenski M**, Steffen J, Kailuweit M, Nikolaus M, Koteeswaran R, Sailer A, Hanszke A, Wintergerst M, Dittmer S, Mayr D, Genzel-Boroviczény O, Eley DS, Fischer MR.

BMC Med Educ. 2015 Jun 2;15:94. doi: 10.1186/s12909-015-0381-7.

Past medical history of tumors other than meningioma is a negative prognostic factor for tumor recurrence in meningiomas WHO grade I

Biczok A, Karschnia P, Vitalini R, **Lenski M**, Greve T, Thorsteinsdottir J, Egensperger R, Dorn F, Tonn JC, Schichor C.

Acta Neurochir (Wien). 2021 Oct;163(10):2853-2859. doi: 10.1007/s00701-021-04780-9. Epub 2021 Mar 5.

Efficacy of Mechanical Thrombectomy using Penumbra ACE™ Aspiration Catheter Compared to Stent Retriever Solitaire™ FR in Patients with Acute Ischemic Stroke.

Sila D, **Lenski M**, Vojtková M, Elgharbawy M, Charvát F, Rath S.

Brain Sci. 2021 Apr 16;11(4):504. doi: 10.3390/brainsci11040504.

5.3.3 Case reports

Sila D, **Lenski M**, Rath S. Giant internal carotid aneurysm: endovascular parent artery occlusion after failed treatment using a flow diverter-case report. J Surg Case Rep. 2021 Feb 16;2021(2):rjab015. doi: 10.1093/jscr/rjab015. PMID: 33628422; PMCID: PMC7890790.

Sila D, **Lenski M**, Vojtková M, Elgharbawy M, Charvát F, Rath S. Efficacy of Mechanical Thrombectomy using Penumbra ACE™ Aspiration Catheter Compared to Stent Retriever Solitaire™ FR in Patients with Acute Ischemic Stroke. Brain Sci. 2021 Apr 16;11(4):504. doi: 10.3390/brainsci11040504. PMID: 33923489; PMCID: PMC8073348.

6 Abkürzungsverzeichnis

CRP	C-reaktives Protein
EVD	externe Ventrikeldrainage
IL-6	Interleukin-6
WBCC	Leukozytenzahl
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
TLC	Leukozytenzahl im Liquor
CSF	Liquor cerebrospinalis
S	Serum
D	day
TP	Gesamtprotein
PMN	Prozentzahl an polymorphonukleare Zellen
Glc	Glukose
aSAH	aneurysmatische Subarachnoidalblutung
SAB	Subarachnoidalblutung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
VC	Ventrikulitis
cVS	cerebraler Vasospasmus
SAH ^{w/o/c}	Subarachnoidalblutung ohne Ventrikulitis oder Vasospasmus
MRT	Magnetresonanztomographie
KM	Kontrastmittel
DWI	Diffusion-weighted imaging
ADC	Apparent diffusion coefficient

7 Danksagung

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. med. Thon, für seine Unterstützung, Freundlichkeit, Geduld, Menschlichkeit, und für seine Zeit und Unterstützung während meiner Arbeit und Habilitation. Dankeschön für all die Motivation und die Hilfe zur Verwirklichung meiner Ziele. Ohne ihre Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Vielen Dank auch an Prof. Dr. med. Tonn, der mich während meiner gesamten Facharztausbildung zum Neurochirurgen, bei meinen universitären Lehrtätigkeiten und bei meinen Forschungsarbeiten stets unterstützte.

Ich bin sehr dankbar mit meinem langjährigen Freund Dr. jur. Christian Roth, der schon über so viele Jahre treu in Rat und Tat an meiner Seite ist.

Vielen Dank an meine geliebte Familie, meine Ehefrau und meinen Sohn, für die vielen Opfer die ihr für diese Habilitation bringen mussten und mich trotz alledem stets bei meinen Vorhaben unterstützt habt.

Besonders möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die zusammen ein unglaubliches Team sind, in guten wie in schlechten Zeiten. Ohne ihre fortdauernde Unterstützung, ihre Opfer über so viele Jahre und ihre bedingungslose Liebe wäre diese Habilitation nicht möglich gewesen. Ich danke ihnen für alles was sie für mich getan haben.