

Martin Scheihing

Dr. med.

## **Tierexperimentelle Testung einer Kolonisationsblockade durch antibiotikaimprägnierte Silikonoberflächen**

Geboren am 18.10.1962 in Heilbronn

Reifeprüfung am 14.06.1983 in Heilbronn

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1986/87 bis SS 1993

Physikum am 17.08.1988 an der Universität Kiel

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg und Schwetzingen

Staatsexamen am 25.10.1993

Promotionsfach: Neurochirurgie

Doktorvater: PD Dr. med. A. Aschoff

Im neurochirurgischen Bereich spielen implantierte Fremdkörper, insbesondere ventrikuloperitoneale Shunts zahlenmäßig eine immens große Rolle. In Deutschland werden pro Jahr ca. 10.000 Shunts implantiert. Bei der Implantation von Shuntsystemen haben die fremdkörperassoziierten Infektionen eine sehr große Bedeutung. Trotz technischer Fortschritte im Shuntdesign, einer Vereinfachung der Operationstechnik und der fast routinemäßigen Verwendung einer systemischen Antibiotikaprophylaxe liegen die Infektionsquoten immer noch bei ca. 5,8 %. Sie sind somit fast doppelt so hoch wie bei „sauberen“ neurochirurgischen Eingriffen. Die Erklärung für diese nicht akzeptablen Infektionsquoten lieferten die grundlegenden Erkenntnisse über die Entstehung von fremdkörperassoziierten Infektionen. Es kommt im Rahmen einer meist perioperativen Kontamination zur Adhäsion von Keimen und anschließend zur Kolonisation und dauerhaften Besiedlung der Katheteroberflächen.

Nachdem der Mechanismus der Shuntinfektion erkannt wurde, erschien es am vielversprechendsten eine primäre Besiedlung des Katheters zu verhindern.

Dies sollte in unserem Versuchsansatz nicht durch eine Änderung der Oberflächeneigenschaften, sondern durch eine Inkorporierung und Beschichtung mit Antibiotika erreicht werden.

Die Vorversuche zum in-vitro Nachweis der Wirksamkeit wurden im Hygieneinstitut Köln durchgeführt. Zur Testung wurde das Antibiotikum Rifampicin gewählt, das sich durch eine gute Wirksamkeit gegenüber Staphylokokken auszeichnet. Als Versuchskeime wählten wir einen Staphylokokkus aureus-Stamm und einen Staphylokokkus epidermidis-Stamm. Diese beiden Keime wurden ausgesucht, um der Realität entsprechende, schleimproduzierende Erreger zu verwenden.

Von Seiten unserer Klinik führten wir den Tierversuch als weiteren Schritt in Richtung der klinischen Testung durch. Hierzu etablierten wir als ersten Schritt ein Infektionsmodell. Um die Applikation dem Menschen vergleichbar zu machen wurde Kaninchen ein Silikonkatheterstück in das Gehirn bzw. den Ventrikel implantiert und dieses anschließend mit den Versuchskeimen inokuliert. Mit steigenden Keimzahlen gelang es uns bei den Versuchstieren eine reproduzierbare Infektion des ZNS hervorzurufen.

Der Beweis der Infektion sollte klinisch, laborchemisch, bakteriologisch und histologisch geführt werden. Speziell der Nachweis einer Fremdkörperinfektion konnte bakteriologisch eindeutig auch schon mit sehr niedrigen Keimzahlen geführt werden. Eine klinisch reproduzierbare Infektion gelang erst mit sehr hohen Keimdosen. Die Werte lagen bei Staphylokokkus epidermidis bei  $10^6$  -  $10^7$  Keimen und bei Staphylokokkus aureus bei  $10^4$  Keimen. Mit diesen Keimzahlen erreichten wir, was den laborchemischen Nachweis einer Infektion anbelangt, eine reproduzierbare Leukozytose. Im histologischen Bereich waren die Resultate etwas uneinheitlich und ließen nach den Vorversuchen nicht unbedingt einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe erkennen.

Als Infektschwellenwerte legten wir daraufhin eine Keimzahl von  $10^7$  bei Staph. epi. und eine Keimzahl von  $10^4$  bei Staph. aur. fest. In weiteren Versuchen wurde die LD 50 mit  $10^5$  -  $10^6$  und die LD 100 mit  $10^7$  applizierten Keimen bei Staph. aur. bestimmt. Bei Staph. epi. lag die LD 50 bei  $10^8$  und die LD 100 bei  $10^9$  applizierten Keimen.

Nach der Etablierung des Tiermodells testeten wir bei wenigen Tieren Rifampicin-beschichtete Katheter. In ersten Tests konnte ohne die Applikation von Keimen eine klinisch relevante Toxizität des Antibiotikums ausgeschlossen werden. Weiterführende Versuche mit der Applikation unserer Testkeime in den Schwellendosen zeigten eindeutig die Wirksamkeit der beschichteten Katheter.

Eine statistische Signifikanz, die die eindeutige Wirksamkeit des beschichteten Katheters belegt, fand sich in den Vorversuchen bezüglich der bakteriologischen Befunde. Es konnte damit die Grundlage für den anschließenden randomisierten und geblindeten Hauptversuch gelegt werden.

In diesem wurden fünf Untergruppen gebildet, von denen zwei Rifampicin-beladene Katheter implantiert bekamen und mit den verschiedenen Versuchskeimen inokuliert wurden. Zwei weitere Gruppen bekamen einen unbeschichteten Katheter implantiert und wurden ebenfalls mit den Versuchskeimen inokuliert. In der Kontrollgruppe wurde Kochsalz instilliert.

Die ausführlichen Ergebnisse werden an anderer Stelle dargestellt und belegen in statistisch hochsignifikanter Weise die infektionsprophylaktische Wirksamkeit des mit Rifampicin beschichteten Katheters.

In-vitro Versuche mit Mehrfachbeschichtungen wurden bereits durchgeführt und konnten ebenfalls erfolgreich abgeschlossen werden. Nach weiteren Tierversuchen könnte unmittelbar nach erfolgter Zulassung mit klinischen Tests begonnen werden.

Da die bisherigen Ergebnisse optimistisch stimmen, könnte dies der Durchbruch bei der, mit konventionellen Methoden nicht erreichbaren, Reduktion von Shuntinfektionen sein.