



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Neurochirurgische Klinik und Poliklinik

**Komplikationen nach Kranioplastie:
Häufigkeit und Risikofaktoren**

Antonia Hauser

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Jens Lehmborg
2. Priv.-Doz. Dr. Ehab Shiban

Die Dissertation wurde am 21.05.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 05.11.2019 angenommen.

Fakultät für Medizin der Technischen Universität München

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München am Klinikum Rechts der Isar

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Bernhard Meyer

Komplikationen nach Kranioplastie: Häufigkeit und Prädiktoren

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät
der Technischen Universität München

vorgelegt von

Antonia Hauser

aus Fürth

München, 2019

Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungsverzeichnis	5
2.	Hinweis auf Neutralität in Bezug auf Geschlechtsformulierung	6
3.	Abbildungsverzeichnis	7
4.	Tabellenverzeichnis	8
5.	Zusammenfassung	9
6.	Abstract	11
7.	Einleitung	13
7.1.	Hintergrund	13
7.2.	Definition und Krankheitswert des ICP	14
7.2.1.	Physiologie und Autoregulation des Gehirns	15
7.2.2.	Notfallmäßige Erstversorgung und Überwachung	16
7.2.3.	Messung des ICP	17
7.2.4.	Pathophysiologie des erhöhten ICP	18
7.3.	Krankheitsbilder als Ursache einer Erhöhung des ICP	21
7.4.	Symptomatik des erhöhten ICP	23
7.5.	Therapiemöglichkeiten bei erhöhtem ICP	23
7.5.1.	Konventionelle Therapie	23
7.5.2.	Operative Entlastung	25
7.6.	Reimplantation des Knochendeckels – die „Kranioplastie“	27
7.7.	Studienziele	32
8.	Material und Methoden	33
8.1.	Studienpopulation	33
8.2.	Einschlusskriterien	33
8.3.	Ausschlusskriterien	34
8.4.	Datenerhebung und Festlegung der Variablen	34
8.5.	Kranioplastie	37
8.6.	Statistische Datenauswertung	37
9.	Ergebnisse	38
9.1.	Geschlecht- und Altersverteilung	38
9.2.	Diagnosen	39
9.3.	Vorerkrankungen und Risikofaktoren	40
9.4.	Zeitraum, Zeitpunkt und Dauer der Operation	40
9.5.	Qualität der OP anhand des Teams	41
9.6.	Verwendetes Material	41

9.7.	Komplikationen der Kranioplastie.....	41
10.	Diskussion.....	44
10.1.	Demographische Verteilung.....	44
10.2.	Risikofaktoren.....	47
10.2.1.	Zeitliche Aspekte	47
10.2.2.	Material	49
10.2.3.	Qualität des Operationsteams	50
10.2.4.	Vorerkrankungen und Risikofaktoren	51
10.3.	Komplikationen	53
11.	Zusammenfassung und Ausblick	56
12.	Anhang	61
12.1.	Veröffentlichung in Neurosurgical Review, 2018.....	61
12.2.	Präsentation im Rahmen des EANS Kongress 2017 in Venedig	67
	(The European Association of Neurosurgical Societies).....	67
13.	Danksagung	68
14.	Literaturverzeichnis.....	69

1. Abkürzungsverzeichnis

AMM	Arteria meningea media
BHS	Blut-Hirn-Schranke
CAD	Computer Aided Devices
CBF	zerebraler Blut Fluss
CBM	zerebraler Metabolismus
CBV	zerebrales Blutvolumen
CVR	zerebraler Gefäßwiderstand
CP	Kranioplastie
CT	Computertomografie
EDH	Epiduralhämatom
GCS	Glasgow Coma Scale
GV	Gesamtvolumen
HC	Hemikraniektomie
ICB	Intrazerebrale Blutung
ICP	Intrakranialer Druck
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
MICP	mittlerer intrakranialer Druck
MMI	maligner Media-Infarkt
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
mRS	modified Rankin Score
RR	Blutdruck
SAB	Subarachnoidalblutung
SDH	Subduralhämatom
SHT	Schädel-Hirn-Trauma

2. Hinweis auf Neutralität in Bezug auf Geschlechtsformulierung

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Promotionsarbeit die gewohnte männliche Sprachform bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen verwendet. Dies impliziert jedoch keine Benachteiligung der anderen Geschlechter, sondern soll im Sinne der sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral zu verstehen sein.

3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 7-1 Möglichkeit der intrakraniellen Druckmessung (Wild & Sakka, 2015)	18
Abbildung 7-2 Unkale Herniation (*), subfalxine Herniation (**) und Herniation der cerebellären Tonsillen (***)(Lin & Avila, 2017).....	20
Abbildung 7-3 Überblick der intrazerebralen Hämorrhagien (Gilles, 2019)	23
Abbildung 7-4 CT eines 63-jährigen Patienten mit malignem Media Infarkt an Tag 1 nach Schlaganfall(Jeon et al., 2014).....	27
Abbildung 7-5 Patientensitus und customized Titan-Modell präoperativ (Einverständnis der Patientin zur Veröffentlichung liegt vor)	29
Abbildung 7-6 Einsetzen des Implantats	29
Abbildung 7-7 Exakte Anpassung des Titan-Grafts	30
Abbildung 7-8 Postoperativer Situs nach schichtweisen Wundverschluss mit liegender Drainage	30
Abbildung 9-1 Geschlecht- und Altersverteilung des Patientenkollektivs	38
Abbildung 9-2 Prozentuale Verteilung der Indikationen zur Kraniotomie.....	40
Abbildung 9-3 Prozentuale Verteilung der Komplikationen	42
Abbildung 9-4 Anteil der Komplikationen anhand der Operationsindikation	42
Abbildung 10-1 Gesamtkomplikationen in Abhängigkeit des verwendeten Materials	49

4. Tabellenverzeichnis

Tabelle 7-1 Glasgow Coma Scale	17
Tabelle 8-1 mRS zur Beurteilung der Alltagsfähigkeit bei neurologischer Erkrankung.....	36
Tabelle 9-1 Demographische Verteilung	39
Tabelle 9-2 p-Werte der erhobenen Variablen in Bezug auf Komplikationen allgemein (Chi Quadrat Test).....	43
Tabelle 9-3 Odds ratios möglicher Risikofaktoren	44

5. Zusammenfassung

Die Kranioplastie gilt im neurochirurgischen Fachbereich als „beginners‘ case“, eine Operation, die hinsichtlich der Anforderungen und Fähigkeiten gut von einem Assistenzarzt in den ersten Jahren seiner Ausbildung durchgeführt werden kann. Therapeutischer Nutzen sowie eine Verbesserung der Prognose der Re-Implantation der Schädeldecke sind durch zahlreiche Studien nachgewiesen. Unabhängig davon weist die Implantation des Knochendeckels weiterhin eine hohe Komplikationsrate von 30 % auf. Das Ziel dieser Studie war es, mögliche Komplikationen zu erfassen sowie deren eventuelle Risikofaktoren zu detektieren.

Es erfolgte die retrospektive Analyse der Daten von 152 Patienten, welche im Zeitraum 2006 – 2016 im Neuro-Kopf-Zentrum des Klinikums Rechts der Isar hemikraniektomiert wurden und anschließend eine Kranioplastie erhielten. Indikationen zur Dekompression waren ein maligner Mediainfarkt, traumatische Hirnblutungen, sub-/epidurale Blutungen sowie subarachnoidale Blutungen.

Die Datenerhebung umfasste Alter, Geschlecht sowie Vorerkrankungen, verwendetes Material, Zeitpunkt und Dauer der Operation. Ebenso wurden die Zeitspanne zwischen beiden Operationen und die Expertise des Operationsteams sowie entstandene Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage analysiert. Zum neurologischen Assessment erfolgte die Erhebung des Glasgow Coma Scales (GCS) und des modified Rankin Scores präoperativ.

53% der Patienten waren männlich, das mittlere Alter lag bei 48,3 Jahren. Durchschnittlich lag die Spanne zwischen beiden Operationen bei 102 Tagen. In 50% der Fälle wurde die Kranioplastie durch einen Assistenten mit 4-6 Jahren Erfahrung durchgeführt. Die häufigste Vorerkrankung stellte eine arterielle Hypertonie bei 41% der Patienten dar. In 90% der Fälle erfolgte die Implantation des autologen Knochendeckels; eine Versorgung mit Titan-Implantat erhielten 10% der Patienten. Bei einer Gesamtkomplikationsrate von 30%, war am häufigsten eine revisionsbedürftige Nachblutung in 11% der Fälle, gefolgt von Post Cranioplasty Seizures bei 10% der Patienten. Andere Komplikationen waren Infektionen (7%), Hydrocephalus (5%) sowie Tod (1%).

Als einziges statistisch signifikantes Merkmal zeigte sich ein GCS von über 12 mit einer niedrigeren Rate an Gesamtkomplikationen vergesellschaftet ($p = 0.01$). Nicht statistisch

signifikant, aber mit deutlicher Tendenz zeigten sich ein Alter von über 48 Jahren sowie ein maligner Mediainfarkt als ursprüngliche Operationsindikation mit einem höheren Risiko von Komplikationen vergesellschaftet (jeweils $p = 0.06$).

Alle anderen erhobenen Merkmale stellen aktuell keinen sicheren Prädiktor für das Outcome nach Kranioplastie dar, sodass keine klaren Empfehlungen gegeben werden können. Es bedarf weiterer klinischer Analysen, um mögliche Risikofaktoren zu evaluieren sowie einer individuellen Patientenbetrachtung mit jeweiliger Abschätzung des Operationsrisikos. Eine prospektive Untersuchung mit standardisierten Variablen sowie detailreicher Analyse der Vorerkrankungen wäre wünschenswert.

6. Abstract

Within the faculty of Neurosurgery, Cranioplasty is believed to be a simple surgical procedure, which can be easily performed by a resident within his first years of training.

Many studies have proven the benefits and improved outcome of this operation.

Independent besides that, stands the fact of a continuously high complication rate of 30% among patients who underwent cranioplasty. The aim of this study was to determine incidence and possible risk factors associated with complications.

We conducted a retrospective study from data of 152 patients who underwent decompressive craniectomy and also cranioplasty in Neuro-Kopf-Zentrum of Klinikum Rechts der Isar between 2006 – 2016. Main indications for decompression were malignant brain infarction, sub-/epidural hematoma, subarachnoidal haemorrhage and traumatic brain injury.

Data collection included age and sex as well as previous illnesses, material for implantation, time and duration of surgery. Furthermore, the range between the two operation in days, the expertise of the operating team and the emerged complications within the first 30 days of cranioplasty were analysed. To assess the neurological status, we collected data of Glasgow Coma Scale (GCS) and modified Rankin Score before operation.

53% of the patients were male, average age was 48.3 years. The mean range between the two operations was 102 days. Half of the surgeries were performed by a resident with 4-6 years of experience. Most common previous illness was arterial hypertension in 41% of the cases. 90% of the patients received an implantation of autologous bone graft; a titanium skull implantate was used in 10% of the cases. With an overall complication rate of 30% postoperative bleeding had the highest incident with 11% of the patients. Post cranioplasty seizures occurred in 10% of the cases. Other complications were infections (7%), Hydrocephalus (5%) and death (1%).

The only statistically significant association was found in high GCS (>12) with a lower incidence of overall complications ($p = 0.01$). Not statistically significant, but with a clear tendency we found age > 48 years and malignant brain infarction as primary indication associated with higher complication rates ($p = 0.06$ respectively).

All other factors did not show statistical significance and therefore cannot be taken as a clear predictor for outcome of future operations. No clear recommendations can be conducted

from this study. There is a need for advanced clinical analysis; every patient must be looked at individually and the operating risk must be estimated for each case on its own. A prospective study would be preferable to analyse more standardised details, especially on timing, material and previous illnesses.

7. Einleitung

7.1. Hintergrund

„Turning the closed box into an open box“ – nach diesem Prinzip verfahren Neurochirurgen seit Jahrzehnten, um das Gehirn bei einer Zunahme des intrakraniellen Drucks (ICP) zu entlasten und damit den Patienten vor längerfristigen, irreversiblen Schäden zu schützen. Von Tumorerkrankungen über entzündliche Prozesse, von traumatischen bis chronischen Blutungen – das Spektrum der Ursachen für einen erhöhten ICP ist breit, die Folgen können aber in jedem Fall fatal und lebensbedrohlich sein, z.B. durch Verlagerung und Kompression lebenswichtiger Strukturen wie des Atemzentrums im Mittelhirn. Konservative Therapiestrategien, die anhand pathophysiologischer und systemorientierter Überlegungen eine Senkung des ICP anstreben, existieren seit langem und wurden in zahlreichen Studien untersucht (Chesnut et al., 2014; Grande, 2006; Huttner et al., 2018). Trotzdem wurde noch kein „Goldstandard“ benannt, da es oft zu iatrogenen Nebenwirkungen kommt und jeder Patient mit dem Bild eines erhöhten ICP individuell anhand seiner spezifischen Faktoren und Symptome behandelt werden muss.

Die Eröffnung der Schädelkalotte zur Dekompression des Gehirns galt lange Zeit als „Ultima ratio“ bei einer intrakraniellen Druckerhöhung; zunehmend werden aber präventive Aspekte einer „dekompressiven (Hemi-)Kraniektomie“ genauer betrachtet (Adams et al., 2007; Farahvar et al., 2011; Gregson et al., 2015; Hase et al., 1978; Kakar et al., 2009; Vahedi et al., 2007; Ziai et al., 2003).

Mit steigender Effektivität und Überlebensrate der operativen Entlastung muss auch die nachfolgende Operation genauer untersucht werden. Die Deckung eines kranialen Defekts – die „Kranioplastie“ – und ihre Erfolgsrate hängt von verschiedenen Faktoren ab, die Outcome und Prognose der Patienten beeinflussen können. Zahlreiche Studien untersuchten bereits Vorteile der Kranioplastie; zu diesen zählen unter anderem ein besserer neurologischer Outcome, Prävention des „Sinking Skin Flap Syndrome“ und Vorbeugen einer „paradoxen Herniation“. Des Weiteren spielen kosmetische Aspekte und eine bessere Rehabilitation und Resozialisierung eine entscheidende Rolle (Akins & Guppy, 2008; Ji et al., 2017; Liao & Kao, 2002; Sakamoto et al., 2006; Sarov et al., 2010; Schiffer et al., 1997). Die Rate der Gesamtkomplikationen variiert in der Literatur zwischen 10,9% und 41% und bedarf weiterhin strenger Untersuchung zur Kontrolle signifikanter Einflussfaktoren des Outcomes

und der Prognose (Acciarri et al., 2016; Borger et al., 2016; Chang et al., 2010; Chaturvedi et al., 2016; Gooch et al., 2009; Klinger et al., 2014; Tsang et al., 2015).

Nicht nur Vorerkrankungen und Risikofaktoren können das Ergebnis beeinflussen, sondern auch das implantierte Material und die Dauer zwischen Entdeckung und Reimplantation. Zudem existieren Faktoren in Bezug auf Operationsindikation, -qualität und -zeitpunkt, welche das Endergebnis mitbestimmen können.

Um ein optimales Resultat zu erhalten und Prädiktoren im Hinblick auf Outcome und Prognose zu detektieren, untersuchte die vorliegende Studie Risikofaktoren und Häufigkeit nach Kranioplastie bei 152 Patienten, die im Zeitraum 2006-2016 im Neuro-Kopf-Zentrum der Technischen Universität München behandelt wurden.

7.2. Definition und Krankheitswert des ICP

Der intrakraniale Druck (ICP, englisch = intracranial pressure) ist definiert als Gesamtheit des Drucks innerhalb der knöchernen Schädelkalotte. Daraus folgt, dass verschiedene Faktoren beeinflussend sind: die Gehirnmasse (ca. 80% des Gesamtvolumens GV), der Liquor (ca. 10% des GV) und das Blut samt seinen Gefäßen und Stromgebieten (ca. 10% des GV). Sowohl eine Veränderung des Hirnvolumens, als auch der Liquorproduktion und -resorption und des zerebralen Blutvolumens (CBV) variieren den ICP, welcher beim Erwachsenen physiologischerweise zwischen 10-15 mmHg liegt. Durch Pressen oder Husten kann der Wert kurzfristige Spitzen von >50 mmHg erreichen, welche aber bei rascher Normalisierung keinen Krankheitswert haben (Huttner et al., 2018).

Die Monroe-Kellie-Doktrin beschreibt das Phänomen des Schädels als „closed box“. In den ersten Jahren nach Geburt verschließen sich die Suturen des Schädels knöchern, sodass es keine Ausdehnungsmöglichkeit für den Schädel oder die darin befindliche Masse gibt – außer Foramina als Austrittstellen für Medulla oblongata und Hirnnerven. Dies bedeutet, dass eine Vergrößerung eines der drei Kompartimente des Gehirns nur möglich ist, wenn die beiden anderen an Volumen abnehmen. Im Falle eines langsam wachsenden Tumors ist dies anfangs gut möglich, da erstens der extraspinaler Rückfluss und zweitens die Resorption des Liquors im ZNS gesteigert werden kann. Dadurch ist eine gewisse Kompensationsmöglichkeit der Gehirnmasse gegeben, um auf eventuelle Volumenänderungen (ΔV) zu reagieren. Diese wird beschrieben durch die „Compliance“.

Es gilt: **Compliance = $\Delta V / ICP$** .

Sind die Reserveräume des Gehirns ausgeschöpft, steigt der ICP exponentiell an. Daraus ergibt sich, dass eine messbare ICP-Erhöhung eine bereits fortgeschrittene Pathologie nachweist und schnellstmöglich einer Behandlung bedarf (Nerke, 1976; Stubbe & Wölfer, 2012).

7.2.1. Physiologie und Autoregulation des Gehirns

Da das Gehirn mitsamt seiner Steuerung des gesamten Organismus eine lebenswichtige Funktion innehat, ist es durch verschiedene Mechanismen vor äußerem Einfluss geschützt. Als physikalische Barriere vor Gewalt- und Druckeinwirkungen ist die Gehirnmasse rundum von knöchernem Schädel umgeben. Kommt es zur Öffnung durch ein Trauma oder eine OP, ist die Funktionsfähigkeit des Gehirns nicht mehr gewährleistet und kann zum Beispiel dem atmosphärischen Druck nicht mehr standhalten. In Folge davon kann es zu einer paradoxen Herniation kommen (Akins & Guppy, 2008; Sarov et al., 2010; Schiffer et al., 1997; Winkler et al., 2000).

Zur Aufrechterhaltung der Funktion sind zerebraler Blutfluss (CBF) und zerebraler Perfusionsdruck (CPP) lebenswichtig. Der Richtwert des CBF liegt bei ca. 60-80ml/kg KG/min (bzw. 20-40ml/100g/min), das sind 15% des Herzminutenvolumens; er kann aber bis auf 1/3 der Werte absinken ohne relevante neurologische Funktionsstörungen. Der zerebrale Perfusionsdruck sollte ca. 50 mmHg betragen. Es gilt:

a) $CPP = MAP - ICP$

und

b) $CBF = (MAP - MICP) / CVR$.

Daraus ergeben sich zwei wichtige Eigenschaften der Autoregulation des Gehirns. Um eine gute Perfusion des Gehirns zu gewährleisten, steigt im Falle eines erhöhten ICP der mittlere arterielle Blutdruck (MAP). Gleichzeitig muss das Gehirn aber vor einer Volumenbelastung geschützt werden, sodass es bei einem Anstieg des Blutdrucks durch noradrenerg konstringierende Fasern zu einer Erhöhung des arteriellen Gefäßwiderstands (zerebraler Gefäßwiderstand CVR) im Gehirn kommt. Umgekehrt wird eine Vasodilatation bei niedrigen Blutdruckwerten induziert. Dieser sogenannte Bayliss-Effekt schützt das Gehirn in einem Schwankungsbereich zwischen 50-150 mmHg vor extremen Veränderungen des Blutdrucks,

zum Beispiel unter Anstrengung oder Volumenbelastung bei erhöhtem Herzminutenvolumen (Huttner et al., 2018).

Ein weiterer Schutzmechanismus wird in Abhängigkeit der Blutgase aktiviert. Im Falle einer Hyperkapnie ($p\text{CO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) erfolgt eine Vasodilatation der zerebralen Gefäße, ein erniedrigter $p\text{CO}_2$ erhöht den Gefäßwiderstand durch Konstriktion. Der Referenzbereich des CO_2 -Partialdruck reicht von 25-60 mmHg, Werte darüber hinaus können nicht mehr über die Gefäßmuskulatur reguliert werden.

Zusammenfassend reagieren zerebraler Blutfluss und zerebraler Metabolismus eng verknüpft in Abhängigkeit der Anforderungen des Gehirns und können in einem gewissen Referenzbereich autoregulatorisch die Funktionsfähigkeit des Gehirns gewährleisten. Wird dieser Bereich allerdings über- oder unterschritten, kann es innerhalb kürzester Zeit zu vital bedrohlichen Situationen kommen.

7.2.2. Notfallmäßige Erstversorgung und Überwachung

Zur notfallmäßigen Erstversorgung eines Patienten gehört neben der Messung der Vitalparameter (Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, Blutdruck, Atemfrequenz und Körpertemperatur) auch das kontinuierliche Monitoring weiterer Vitalfunktion, z.B. EEG-Messung, EKG-Ableitung oder intrakranielle Druckmessung (Martin et al., 2010). Des Weiteren muss bei Verdacht auf eine intrakranielle Läsion umgehend eine CT-gesteuerte Bildgebung und gegebenenfalls ein MRT erfolgen. Derzeit gibt es noch keine Möglichkeit der dauerhaften bildgebenden Kontrolle aller Prozesse innerhalb des Schädels im Verlauf, weswegen sich mithilfe der Berechnung und Überwachung verschiedener Parameter beholfen wird, z.B. ICP, CPP, $p\text{O}_2$ und EEG (Stubbe & Wölfer, 2012). Nach aktuellem Forschungsstand herrscht keine Einigkeit über Nutzen und Wirksamkeit einer ständigen ICP-Messung (Chesnut et al., 2014; Martin et al., 2010; Perez-Barcena et al., 2014; Shafi et al., 2008). Dennoch wird dieser in den Leitlinien empfohlen bei

- a) Patienten mit pathologischem CT-Befund (z.B. Hämatom oder Tumor)
- b) Patienten mit normalem CT-Befund, aber Alter > 40 Jahre und/oder systolischem Blutdruck $< 90 \text{ mmHg}$ und/oder abnormaler Schmerzreaktion
- c) Patienten mit Glasgow-Coma-Scale ≤ 8 bzw. schwerer Bewusstseinsstörung (siehe Tabelle 7-1)

- d) Patienten, bei denen eine relevante Erhöhung des ICP vorliegt oder zu erwarten ist bzw. die eine Behandlung der Senkung des ICP erhalten sollen
- e) Patienten, die aufgrund anderer Komplikationen hirndrucksteigernde Maßnahmen erhalten sollen (Huttner et al., 2018; Stubbe & Wölfer, 2012).

Tabelle 7-1 Glasgow Coma Scale

Punkte	Motorische Reaktion	Verbale Reaktion	Reaktion der Augen
1	Keine Reaktion auf Schmerzreiz	Keine Reaktion	Keine Reaktion auf Schmerzreiz
2	Strecksynergismen auf Schmerzreiz	Unklare Laute	Öffnen auf Schmerzreiz
3	Beugesynergismen auf Schmerzreiz	Unzusammenhängende Worte	Öffnen auf Ansprache
4	Ungezielte Abwehr	Konversationsfähig, nicht orientiert	Spontanes Öffnen der Augen
5	Gezielte Abwehr	Konversationsfähig, orientiert	
6	Spontan bzw. auf Aufforderung		

Leichtes SHT
GCS = 13 – 15
Punkte

Mittelschweres SHT
GCS = 9 – 12 Punkte

Schweres SHT
GCS ≤ 8 Punkte

7.2.3. Messung des ICP

Der ICP kann durch verschiedene klinische und invasive Methoden untersucht werden. Eine Funduskopie des Augenhintergrunds kann schnell Auskunft über einen erhöhten Hirndruck geben durch Zeichen einer Stauungspapille, welche allerdings oft erst im Verlauf auftritt. Der Durchblutungsstatus kann gegebenenfalls durch Dopplersonografie transkranial über dem Stromgebiet der Arteria cerebri media erhoben werden (Stubbe & Wölfer, 2012).

Als invasive Messmethode existiert als Goldstandard die direkte Manometrie im Seitenventrikel; über Anlage eines Bohrlochs wird eine externe Ventrikeldrainage mit internem Druckaufnehmer in den ersten oder zweiten Hirnventrikel eingebracht. Der ICP kann dadurch kontinuierlich gemessen und bei Bedarf gleichzeitig Liquor abgelassen werden zur Volumenentlastung oder laborchemischen Untersuchung. Durch den dauerhaft liegenden Katheter steigt das Risiko einer Infektion und bei bereits stark geschwollenem Gehirn kann die Platzierung mit Komplikationen assoziiert sein. Alternativ dazu kann intraparenchymatös der Druck gemessen werden; dieses Verfahren misst mithilfe einer 4

Zentimeter tief eingebrachten optischen Sonde den ICP sehr exakt und gilt als weniger traumatisch (Huttner et al., 2018).

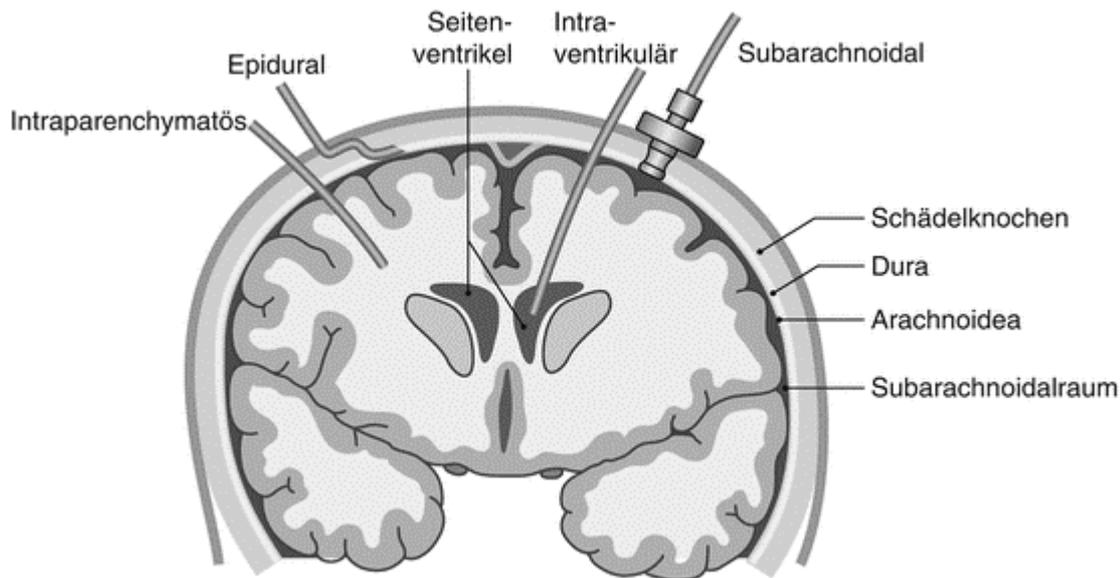


Abbildung 7-1 Möglichkeit der intrakraniellen Druckmessung (Wild & Sakka, 2015)

7.2.4. Pathophysiologie des erhöhten ICP

Die verschiedenen Schutzmechanismen leisten einen erheblichen Beitrag zur Aufrechterhaltung der Funktionen des Gehirns. Werden diese Kompensationsmöglichkeiten aber überschritten, entsteht schnell ein Circulus Vitiosus mit schwerwiegenden Folgen. Durch eine akute oder chronische Raumforderung kommt es zu einer kompressiven Schädigung von Hirnmasse und Gefäßen und sekundär zu einer gestörten Oxygenierung; es entsteht eine zerebrale Ischämie mit anaerobem Hirnstoffwechsel, Anreicherung von Laktat, Hirnödemen bis zum Erlöschen der elektrischen Hirnaktivität, und letztendlich zum Ausfall wichtiger Gehirnfunktionen.

Bei einer schweren, strukturellen Gehirnschädigung, z.B. im Rahmen eines SHT, eines Tumors oder einer ICB, kann es zum vollständigen Verlust der Autoregulation des Gehirns kommen. Dies bedeutet unter anderem: der CBF wird nicht mehr durch Aktivierung der Gefäßmuskulatur an einen veränderten Blutdruck angepasst. Durch diese sogenannte Vasoparalyse steigt das intrazerebrale Blutvolumen und damit der ICP umso mehr. Verstärkt wird die Vasoparalyse durch die Gewebsazidose, die durch zunehmende Lähmung des Atemzentrums resultierende Hyperkapnie und Hypoxämie und durch Metaboliten (z.B. Bradykinin und Serotonin), welche aus traumatisch oder ischämisch geschädigtem Hirngewebe freigesetzt werden.

Ein erhöhter ICP bewirkt reaktiv durch den Cushing-Reflex eine Steigerung des MAP um den CPP aufrechtzuerhalten ($CPP=MAP-ICP$); da die Autoregulation ausfällt, kommt es wiederum zu einer Zunahme des CBV und damit des ICP.

Aufgrund der Druckerhöhung werden venöse Gefäße komprimiert, es entsteht ein Rückstau in die Kapillargefäße und verstärkte ICP-Erhöhung. Zunehmende kapilläre Blutvolumina erhöhen die Permeabilität der Gefäßwand und es kommt zum vasogenen Ödem – eine weitere ICP erhöhende Gefahr.

Im Rahmen eines Absinkens des CBF unterhalb der Ischämiegrenze ($<20\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$) kommt es konsekutiv zur Senkung der metabolischen Aktivität des Gehirns. Durch Reduktion des Energiestoffwechsels und Ausfall der Ionenpumpen, reichern sich intrazellulär Ionen an und es kommt zur osmotischen Aufnahme von Wasser in die Zelle – einem zytotoxischen Hirnödem.

Beim Hirnödem werden nach Pathogenese drei Formen unterschieden: Das zytotoxische, das vasogene und das interstitielle Hirnödem. Meist liegt jedoch eine Kombination aus diesen vor. Ersteres entsteht durch die Zunahme des Wassergehalts im Zellkompartiment als Folge der Ionenanreicherung innerhalb der Zelle, welche wahrscheinlich aus einem Ischämiebedingte Ausfall der Na^+/K^+ ATPase hervorgeht. Primär kommt es nur zu einer Umverteilung der Flüssigkeitsverhältnisse in der grauen und weißen Substanz. Das vasogene Hirnödem entsteht durch eine Störung der Blut-Hirn-Schranke (z.B. bei SHT, Abszess oder Tumoren), sodass zunehmend Flüssigkeit aus den Gefäßen in den Extrazellulärraum übertritt und ist hauptsächlich im Marklager lokalisiert. Die dritte Form entsteht in Folge eines Hydrozephalus periventriculär als Folge der Aufnahme von Liquor in angrenzende Zellen des Hirngewebes (Stubbe & Wölfer, 2012).

Anteile des Gehirns können sich bei steigendem Druck in andere Areale verschieben, die Folge ist die sogenannte Herniation. Diese folgen meist einem bestimmten Muster, abhängig von Druckgradient und Geschwindigkeit der Herniation. Bei temporalen Läsionen tritt vor allem die unkalne oder transtentorielle Herniation ein mit einer konsekutiven Schädigung des Mittelhirns und des Nervus oculomotorius, in dessen Rahmen es oft zur ipsi- und später kontralateralen Oculomotoriusparese kommt. Im Fall einer parietalen Schädigung erfolgt die Herniation meist subfalzial, der Schaden betrifft hier am ehesten die Arteria cerebri media. Die zentrale oder tonsilläre Herniation tritt meist bei globalen oder beidseitigen

supratentoriellen Läsionen auf, sodass Zwischen- und Mittelhirn geschädigt werden.

Abbildung 7-2 stellt die Möglichkeiten der Herniation dar. Gemeinsame Endstrecke aller drei Erscheinungsbilder ist die Einklemmung in das Foramen magnum mit einer konsekutiven Lähmung des retikulären Aktivierungssystems, sodass es zu einem raschen Versagen von Atmung und Kreislauf und damit zum Tode kommt (Stubbe & Wölfer, 2012).

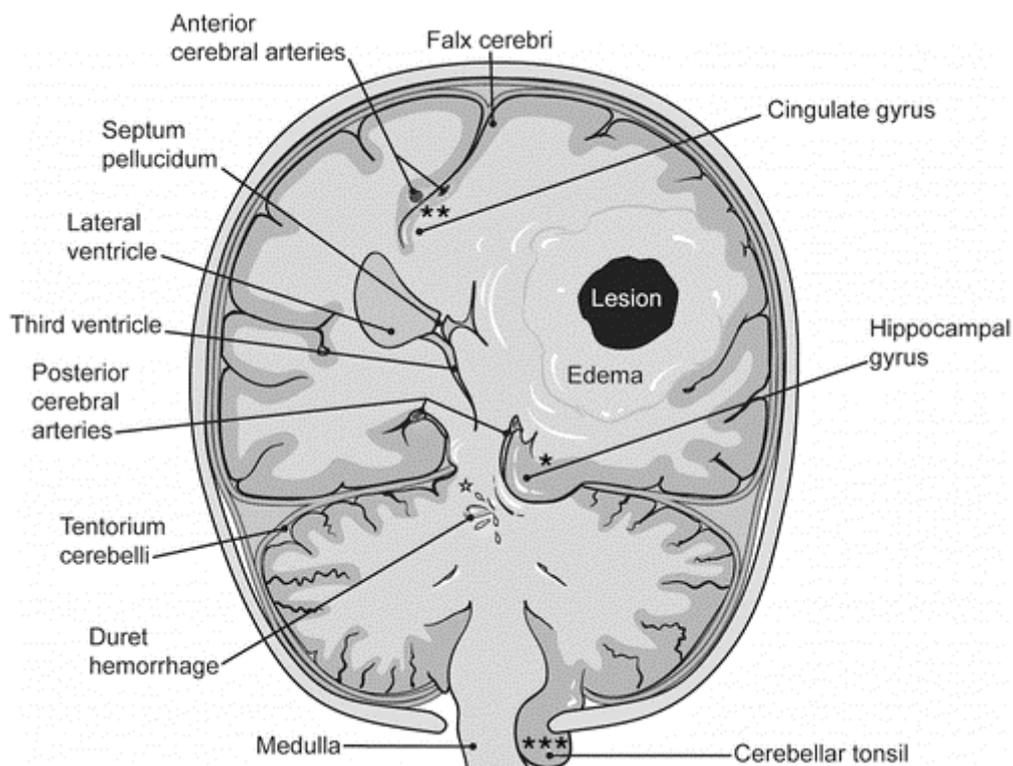


Abbildung 7-2 Uncal Herniation (*), subfalxine Herniation (**) und Herniation der cerebellären Tonsillen (***) (Lin & Avila, 2017)

Ein erhöhter ICP (> 15 mmHg) führt zu einer verminderten Perfusion des Hirngewebes und damit zur einer Sauerstoffunterversorgung des Gehirns. Langfristige und bleibende Schäden treten ab einem dauerhaften ICP von >30 mmHg auf. Zu diesen Schäden zählen unter anderem Verlust kognitiver Fähigkeiten des Langzeit- und Kurzzeitgedächtnisses, Verlust der Motorik isoliert oder generalisiert, sensorische Einschränkungen bis hin zum Totalverlust der Sensorik, schwerste Schädigungen des Hirnstammareals, z.B. Verlust der Blasen- oder Mastdarmkontinenz, eingeschränktes Atemzentrum, Verlust des Brech/Hustenreizentrums etc. Des Weiteren kann es zu Schädigungen im Frontalbereich des Gehirns kommen, welches die persönliche Entwicklung und individuelle Emotions- und Wesensbereiche des Menschen beinhalten.

7.3. Krankheitsbilder als Ursache einer Erhöhung des ICP

Die Erhöhung des ICP kann entweder durch eine Raumforderung oder durch Zunahme eines der Kompartimente entstehen. Erstere kann in Form eines Tumors, einer Metastase, eines Abszesses oder eines Hämatoms auftreten. Bei einem gesteigerten Liquorvolumen spricht man von einem Hydrocephalus, je nach Lokalisation kann dieser weiter klassifiziert werden. Eine Zunahme des Hirnvolumens entsteht durch einen Pseudotumor cerebri, Hirninfarkte, eine globale Hypoxie/Ischämie, bei hepatischer Enzephalopathie und akuter Hyponatriämie. Ein kombinierter Anstieg von Hirn- und Blutvolumen geht aus einem Schädel-Hirn-Trauma, einer Meningitis oder Enzephalitis, einer Eklampsie, anderen hypertensiven Enzephalopathien oder einer Sinusvenenthrombose hervor.

In der vorliegenden Studie wurden als Ätiologie für erhöhten ICP miteinbezogen: Maligner Media Infarkt, SHT, atraumatische Subdural- oder Epiduralblutung und subarachnoidale Blutungen.

Schädel-Hirn-Traumata sind meist eine Kombination aus Kontusion, sub- und epiduraler Blutung und Hirnödem. Diese, sowie Schwankungen des zerebralen Blutvolumens bewirken den Anstieg des ICP. Beurteilt wird das SHT mithilfe des Glasgow Coma Scale (siehe Tabelle 7-1), ein Wert unter 8 ist mit einem signifikant schlechteren Outcome assoziiert. Offene Frakturen erschweren oft die Therapie und bergen ein hohes Infektionsrisiko (Stubbe & Wölfer, 2012).

Der maligne Mediainfarkt entsteht durch einen (sub-)totalen Verschluss der Arteria cerebri media und gilt als der schwerwiegendste Infarkt der Gehirngefäße. Die Malignität entsteht hierbei durch eine bereits eingetretene Herniation zerebraler Strukturen. Ein Hirninfarkt entsteht in den meisten Fällen aufgrund kardialer Rhythmusstörungen wie Vorhofflimmern mit Thrombusbildung oder aufgrund arteriosklerotischer Veränderung zerebraler Gefäße im Rahmen einer arteriellen Hypertonie, Hyperlipidämie oder anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren. Zudem können auch psychiatrische Faktoren einen Hirninfarkt begünstigen. Hierzu zählen unter anderem hohe psychische Belastung und Depression sowie Alkohol- und Drogenmissbrauch. Auch postinterventionelle Gefäßverschlüsse im zerebralen Stromgebiet können entstehen, insbesondere nach orthopädischen Eingriffen im Rahmen einer Fett- oder Luftembolie nach Endoprothesen. In 80% aller Fälle kommt es zu einem ischämischen

Infarkt, der hämorrhagische Infarkt macht 20% aus. Weltweit gilt der Schlaganfall als zweithäufigste Todesursache (O'Donnell et al., 2016).

Das Subduralhämatom kann entweder akut, z.B. bei jungen Patienten nach äußerer Gewalteinwirkung oder deutliche häufiger chronisch bei älteren Patienten nach Sturz o.ä. auftreten. Meist handelt es sich um eine Ruptur von Brückenvenen im Raum zwischen Dura mater und Oberfläche des Gehirns. Das SDH gilt als häufigste intrakraniale Blutung, verläuft eher langsam, da venös und zeigt sich im CT durch Bluteinlagerungen zwischen Dura und Gehirnoberfläche.

Ein Epiduralhämatom entsteht häufig als arterielle Blutung der hirnhautversorgenden Gefäße zwischen dem Schädelknochen und der Dura mater. Die Prognose ist umso besser, je schneller operiert und entlastet wird. Ursächlich ist meist eine Fraktur der Schädelkalotte. Bildgebend zeigt sich eine bikonvexe Raumforderung mit scharfer Begrenzung durch die Dura.

Subarachnoidale Blutungen entstehen in der Mehrzahl der Fälle durch Ruptur eines Aneurysmas im Circulus Willisii. Zunächst verteilt sich das Blut im Liquorraum und führt zu typischen meningealen Reizsymptomen. Bei zunehmendem Volumen kann es zum Einbrechen in den Subduralraum und das Hirnparenchym kommen und es entsteht eine intrazerebrale Blutung. Vorrangig erkranken Frauen zwischen 40-60 Jahren.

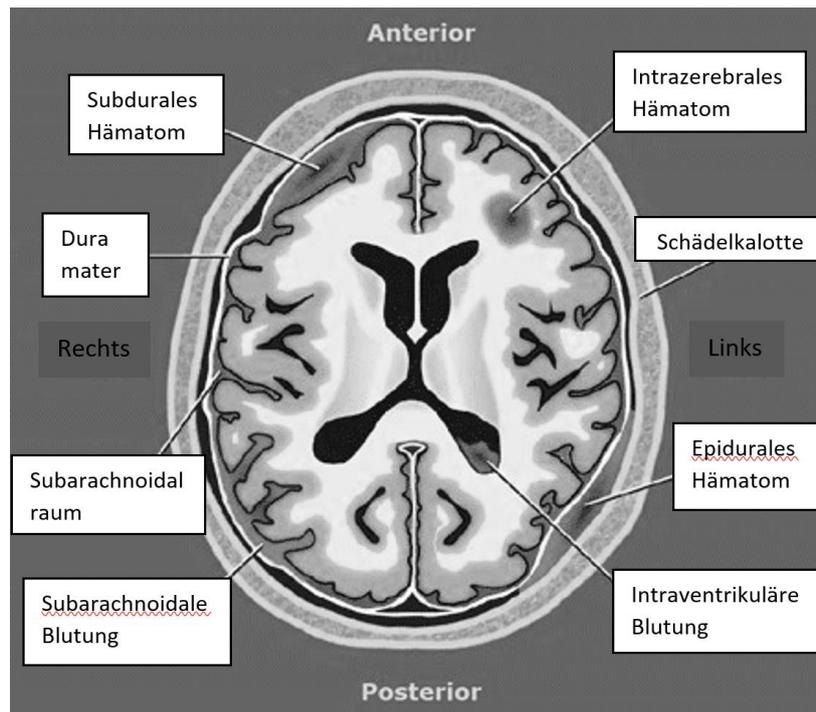


Abbildung 7-3 Überblick der intrazerebralen Hämorrhagien (Gilles, 2019)

7.4. Symptomatik des erhöhten ICP

Abhängig von der Ätiologie des erhöhten Hirndrucks ergibt sich zusätzliche Symptomatik beim Patienten:

- Greifreflexe der Hand und des Mundes
- Ausdrucksleeres Gesicht und nivellierte Affektivität
- Kopfschmerzen, meist bifrontal, variable Ausprägung
- Übelkeit und Erbrechen, häufig bei Bewegungen des Kopfes
- Ophthalmologische Symptome: Pupillenauffälligkeiten, Augenmuskelparesen, Stauungspapille (oft einseitig)
- Gangstörung
- Wesens- und Verhaltensänderung
- Cushing-Reaktion: arterielle Hypertonie, Bradykardie und unregelmäßige Atmung

7.5. Therapiemöglichkeiten bei erhöhtem ICP

7.5.1. Konventionelle Therapie

Die konservative therapeutische Behandlung zur Senkung eines erhöhten ICP ist schon lange Teil evidenzbasierter und klinikorientierter Leitfäden, obwohl prospektive, randomisierte Studien zum Nachweis eines verbesserten prognostischen Outcomes fehlen. Einzig die operative Entlastung einer Raumforderung zeigte bisher statistisch signifikante

Verbesserungen der Überlebensrate vor allem bei jungen Patienten (Alali et al., 2014). Aus diesem Grund sollten besonders individuelle Faktoren des jeweiligen Patienten in die Therapieentscheidung miteinbezogen werden (Stubbe & Wölfer, 2012). Falls der Patient auf die Therapie anspricht, senkt sich das Mortalitätsrisiko um bis zu 64% (Farahvar et al., 2011). In der Literatur finden sich verschiedene Referenzwerte, für den ICP gilt ein Wert zwischen 20-25 mmHg und für den CPP ein Wert von über 50 mmHg als erstrebenswert (Huttner et al., 2018; Stubbe & Wölfer, 2012).

Konservative Behandlungsmethoden ergeben sich aus den physiologischen und autoregulatorischen Eigenschaften des Gehirns und seiner Kompartimente. Angestrebt werden sollten laut aktueller Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie folgende Allgemeinmaßnahmen (Huttner et al., 2018; Stubbe & Wölfer, 2012):

- Eine hochnormale arterielle Oxygenierung sowie strikte Normokapnie (PaO₂ 75 - 100 mmHg, PaCO₂ 35-45 mmHg)
- Eine Normalisierung des Glucosespiegels im Blut mit Zielwerten zwischen 110 – 160 mg/dl
- Ein stabiler und ausgeglichener Elektrolyt- und Wasserhaushalt
- Eine Körpertemperatur von 36,5 – 37,5° Celsius
- Ein zu starke Inkliniation des Kopfes sollte verhindert werden, um den venösen Abstrom des Kopfes ausreichend zu gewährleisten
- Gegebenenfalls eine Oberkörperhochlagerung zur Pneumonie- bzw. Aspirationsprophylaxe unter Kontrolle des CPP (Orthostatische Senkung des MAP und damit Senkung des CPP)
- ab einem Glasgow Coma Scale von <8 und kardiorespiratorischer Insuffizienz ist eine Analgosedierung indiziert (Martin et al., 2010).

Bei weiterhin bestehendem ICP > 20 mmHg wird die Gabe von Mannitol als Bolus (0,25-1g/kg KG iv.) empfohlen; Elektrolytentgleisungen, Niereninsuffizienz und Hypovolämie sind bekannte Nebenwirkungen. Entsprechende Parameter müssen engmaschig kontrolliert werden. Bei wiederholter oder dauerhafter Gabe gilt die hypertone Kochsalzlösung (z.B. 30ml NaCl 20% iv.) als bevorzugtes Medikament, um einer Ansammlung von Mannitol im Gehirn und einer konsekutiven Verstärkung des Hirnödems entgegenzuwirken (Stubbe & Wölfer, 2012).

Zusätzlich kann über Hyperventilation eine kurzzeitige ICP Senkung (z.B. präoperativ) angestrebt werden, als Richtwert gilt hier ein arterieller pCO₂ von 30-35 mmHg. Allerdings kann die daraus resultierende Vasokonstriktion zerebraler Gefäße bei Anwendung über mehrere Stunden zu lokalen Ischämien führen und sollte daher kritisch betrachtet werden (Huttner et al., 2018; Stubbe & Wölfer, 2012).

Einen ähnlichen Wirkmechanismus haben sogenannte „TRIS-Puffer“ (Trishydroxymethylaminomethan), welche über eine Erhöhung des pH-Wertes eine zerebrale Vasokonstriktion erreichen (Gabe von 1mmol/kg KG/h oder als 50 ml Bolus von 36,34%). Allerdings besteht auch hier wieder die Gefahr der lokalen Ischämie. Eine systemische Alkalose muss durch engmaschige Laborkontrollen vermieden werden. Medikamentös kann über eine Barbiturat-Sedierung (max. 100mg/kg KG/d), falls nicht bereits vorhanden, ein Effekt auf den ICP erzielt werden; die bekannten Nebenwirkungen reichen von Hypotonie, Hypothermie und Hypokaliämie bis zu erhöhter Infektanfälligkeit. Eine engmaschige EEG-Überwachung und Kontrolle der Labor- und Vitalparameter ist notwendig (Huttner et al., 2018; Stubbe & Wölfer, 2012).

Über eine milde Hypothermie von 32°-34° Celsius kann gegebenenfalls als Ultima ratio der konservativen Therapie eine Senkung des ICP angestrebt werden, der generelle Nutzen ist aber unklar und unzureichend durch klinische Studien belegt. Diese Methode wird meist nach institutseigenen Protokollen und klinischer Erfahrung durchgeführt; eine generelle Empfehlung konnte aber noch nicht ausgesprochen werden (Huttner et al., 2018; Stubbe & Wölfer, 2012).

Des Weiteren kann über eine Drainage des Seitenventrikels oder einen Shunt, Liquor abgelassen werden und schnell eine suffiziente Massentlastung erreicht werden. Die Drainage kann auch am Krankenbett gelegt werden und das Gehirn sowohl von Liquor als auch von interstitiellen Ödemen entlasten (Huttner et al., 2018; Stubbe & Wölfer, 2012).

7.5.2. Operative Entlastung

Sind alle konservativen Therapiemöglichkeiten zur Senkung des ICP ausgeschöpft, sollte eine operative Entlastung angestrebt werden. Bei verhältnismäßig niedrigen ICP-Entgleisungen und fehlender massiver Raumforderung intrakranial kann vorerst eine dekompressive Trepanation durchgeführt werden. Hierbei werden über Bohrlöcher kleine Fragmente des

Knochens und eventuell Blut, Tumor oder nekrotisches Gewebe entfernt (Huttner et al., 2018).

Bei schwereren Fällen und bei malignem Mediainfarkt erfolgt die sogenannte dekompressive (Hemi-) Kraniektomie, welche die Monroe-Kellie-Doktrin aufhebt und durch Öffnung des Neurocraniums Raum zur Entfaltung des Gehirns schafft. Nach Kraniotomie wird ein großes Kalottenfragment von >12x12 cm entnommen und je nach Zustand kryokonserviert oder verworfen. Eine Duraplastik wird eingebracht und nach Säuberung der Wundränder die Hautschichten vernäht. Zum Schutz des Patienten wird ein Helm angefertigt, den Patienten ohne vollständige Schädel-Kalotte dauerhaft tragen sollten, um einerseits vor Verletzungen in dem vulnerablen Areal zu schützen, andererseits das Gehirn von Schäden durch die dauerhafte Exposition von atmosphärischem Druck auf das empfindliche Hirngewebe zu bewahren.

Die Geschichte der Kraniektomie ist das erste Mal dokumentiert durch Paul Broca Ende des 19. Jahrhunderts, wobei er archäologische Entdeckungen bei südamerikanischen Urvölkern auf 4000 vor Christus zurückdatiert (Clower & Finger, 2001). Den Beginn der modernen Ära wurde durch Harvey Cushing 1905 gesetzt, welcher die erste dekompressive Operation zur Entlastung bei Tumor und Hirnödemen beschrieb (Kakar et al., 2009).

Auch heute wird der Nutzen der Dekompression via OP vielfach diskutiert (Ferro et al., 2011; Gregson et al., 2015; Koh et al., 2000; Vahedi et al., 2007). Durch die manuelle Öffnung und Manipulation am Schädel wird der Weg für Infektionen, Wundheilungsstörungen und verlängerte Rehabilitationsdauer geebnet. Andererseits profitieren die Patienten von der schnellen Entlastung des Gehirns. Bei Patienten mit malignem Mediainfarkt zeigt sich ein signifikanter Benefit der HC gegenüber einer konservativen ICP-Senkung innerhalb der ersten 48h. Die Überlebensrate und die Prognose des Grades der Behinderung zeigten signifikante Verbesserung vor allen bei jüngeren Patienten und die Mortalität sinkt von 80% auf 20%, solange noch keine irreversiblen Herniationszeichen vorliegen. Zunehmend wird die HC nicht nur als Ultima ratio bei therapierefraktärem erhöhtem ICP, sondern auch als prophylaktische Maßnahme diskutiert (Huttner et al., 2018; Vahedi et al., 2007).

Bei Schädel-Hirn-Traumata ist die Forschungslage weiterhin kontrovers; bei einem therapierefraktären ICP wird eine HC im Verlauf empfohlen. Der ICP kann dadurch signifikant gesenkt und die Liegezeit auf Intensiveinheiten gesenkt werden. Trotzdem zeigt sich letztendlich keine Verbesserung des klinischen Outcomes und die Letalität bleibt weiterhin

unverändert (Huttner et al., 2018). Die Rescue ICP Studie von Hutchinson et al. aus dem Jahr 2016 verglich Patientengruppen mit Schädel-Hirn-Trauma und deren Therapie (Dekompressive Hemikraniektomie versus intensiviertere konservative Therapie). Es zeigte sich eine deutliche Verbesserung in der Operations-Gruppe mit niedrigeren Mortalitätsraten, besserem neurologischem Outcome anhand des erweiterten Glasgow Coma Scale und niedrigere Raten an schwerer bleibender Behinderung. (Hutchinson et al., 2016)

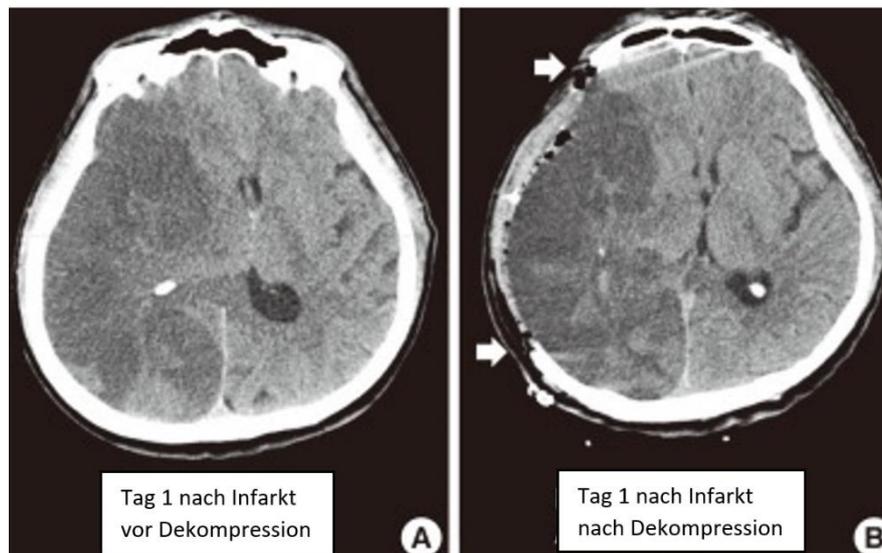


Abbildung 7-4 CT eines 63-jährigen Patienten mit malignem Media Infarkt an Tag 1 nach Schlaganfall(Jeon et al., 2014)

7.6. Reimplantation des Knochendeckels – die „Kranioplastie“

Nach Entfernung des Knochendeckels oder bei SHT mit begleitender Fraktur, erfolgt standardmäßig die Reimplantation des Knochendeckels, die sogenannte Kranioplastie. Die Wahl des zu implantierenden Materials hängt hierbei sowohl von dem Patienten als auch von der ursprünglichen OP-Indikation ab. Patienten ohne relevante Vorerkrankungen, deren Schädelkalotte nicht infiziert ist sowie vollständig erhalten, können ihr eigenes Knochenmaterial wiedereingesetzt bekommen. Diese wird entweder bei -80° Celsius ab Entnahme kryokonserviert oder in eine vorpräparierte subkutane Tasche der Abdominalwand eingesetzt. Eine gefürchtete Komplikation ist die Abstoßung des Implantats und eine daraus folgende aseptische Osteomyelitis (Kakar et al., 2009). Falls das Knochenmaterial nicht weiterverwendet werden kann, zum Beispiel bei vorangegangener Infektion oder zu erwartender Abstoßung oder Minderversorgung des Grafts, kommen verschiedene Alternativen zum Einsatz.

Die ersten Berichte über Kranioplastie gehen aus archäologischen Erkenntnissen hervor und sind datiert auf 7000 Jahre v. Chr. Fallopius dokumentierte im 16. Jahrhundert als erster den

Einsatz von Gold als Implantat, van Meekeren beschrieb 1668 die erste Verwendung von Knochenmaterial. Ab dem 19. Jahrhundert wurde zunehmend mit verschiedenen Materialien experimentiert, darunter Tierknochen, autologes Knochenmaterial und verschiedene Metalle (Sanan & Haines, 1997; Shah et al., 2014). Nach dem heutigen Forschungsstand, empfiehlt sich je nach Möglichkeit und Patientenkonstellation die autologe Knochenimplantation oder die Verwendung von Titan oder PEEK (Polyetheretherketone), da diese die besten Voraussetzungen für ein günstiges Outcome haben und patientenspezifisch mithilfe CAD-Technik (Computer Assisted Devices) entworfen und angepasst werden können. Durch exakte Ausmessung und Eingabe der Anforderungen an das neue Implantat, kann mittels Bildgebung und entsprechenden Computerprogrammen ein perfekter Ersatz für den entnommenen Knochen entworfen werden.

Das optimale Material scheint noch nicht gefunden zu sein und die Forschung diskutiert die Thematik kontrovers; andere Faktoren scheinen einen deutlich stärkeren Einfluss auf das Outcome zu haben, als das verwendete Material zur Implantation. Im Hinblick auf das Infektionsrisiko existiert derzeit eine Tendenz zu synthetischen Materialien (Gilardino et al., 2015; Reddy et al., 2014; Shah et al., 2014; Zanotti et al., 2016). Aktuell wird besonders an Wachstumsfaktoren für autologes Material geforscht; damit wäre das Risiko einer Abstoßung sehr gering und die Anpassung an den Defekt wäre ohne externe Materialien möglich.

Der Ablauf der Implantation erfolgt soweit möglich nach standardisierten Vorgaben und kann durchaus schon von Anfängern der Neurochirurgie ohne langjährige Erfahrung durchgeführt werden. Nach ausgiebiger Desinfektion des Operationsbereichs werden entlang der alten Wundränder vorsichtig Cutis und Subkutis mit einem Skalpell oder dem elektrischen Messer durchtrennt. Bei problemlosem Verlauf werden anschließend die Knochenränder präpariert. Mithilfe eines Schraubensystems kann nun der Deckel millimetergenau angepasst, eingesetzt und verschraubt werden. Je nach Material können Adjustierungen zum besseren Endergebnis gemacht werden. Es erfolgt eine Wundspülung sowie ein schrittweiser Wundverschluss mit sorgfältiger Blutstillung. In nahezu allen Fällen wird mindestens eine subkutane Drainage angelegt, um entstehenden Wundflüssigkeit zu drainieren und die Bildung von Granulationsgewebe zu fördern. Gegebenenfalls erfolgt auch die Öffnung der Dura zur Inspektion oder Drainage von Sekret, Blut oder Wundflüssigkeit.



Abbildung 7-5 Patientensitus und customized Titan-Modell präoperativ (Einverständnis der Patientin zur Veröffentlichung liegt vor)



Abbildung 7-6 Einsetzen des Implantats



Abbildung 7-7 Exakte Anpassung des Titan-Grafts

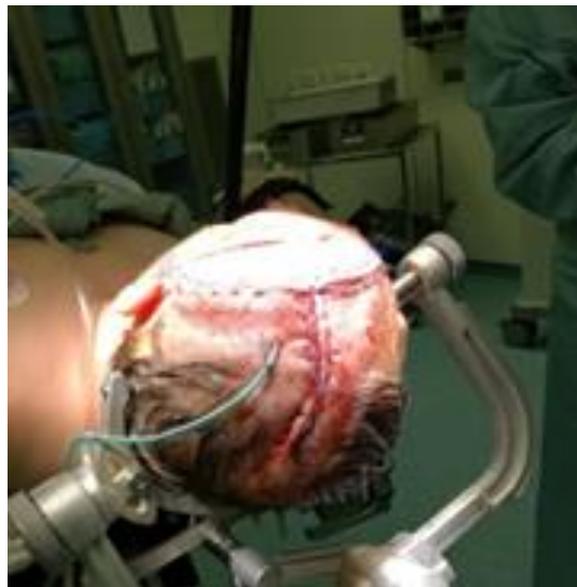


Abbildung 7-8 Postoperativer Situs nach schichtweisen Wundverschluss mit liegender Drainage

Der Zeitraum zwischen Hemikraniektomie und Kranioplastie wird noch immer kontrovers diskutiert. Es wird hauptsächlich zwischen der frühen CP (<3 Monate) und der späten CP (>3 Monate) unterschieden, wobei zunehmend auch zusätzliche Untersuchungen zur sehr frühen CP (innerhalb 14 Tagen nach Entfernung des Knochendeckels) durchgeführt werden (Archavlis & Carvi Y Nievas, 2012; Beauchamp et al., 2010; Borger et al., 2016; Coulter et al.,

2014; Malcolm et al., 2016; Piedra et al., 2014; Prasad, 2017; Quah et al., 2016; Servadei & Iaccarino, 2015).

Der Nutzen der Kranioplastie ist ebenso vielfach untersucht und durch zahlreiche Studien nachgewiesen worden (Vahedi et al., 2007). Als hauptsächlich Vorteile werden angeführt: Der Schutz des Gehirns und seiner versorgenden Leitungsbahnen durch physikalische Trennung von atmosphärischem Druck und mechanischer Manipulation von außen, das verbesserte neurologische Ergebnis und die gesteigerte Leistungsfähigkeit nach erfolgreicher Rehabilitation und das kosmetische Ergebnis zum Wohlbefinden des Patienten und der Wiedereingliederung in sein soziales Umfeld (Sharma et al., 2018). Ein Knochendefekt birgt tendenziell ein hohes Risiko für Infektionen, begünstigt durch lange Liegedauern der Patienten und Flüssigkeitsansammlungen subdural und subgaleal (Akins & Guppy, 2008). Yoshida et al. befürworteten bereits 1996 eine möglichst frühe Deckelung, da dies positive Auswirkungen auf zerebralen Blutfluss (CBF) und Metabolismus (CBM) hat (Yoshida et al., 1996).

Des Weiteren wird drei typischen Krankheitsbildern vorgebeugt, welche nach Hemikraniektomie begünstigt auftreten können. Die frühe Komplikation einer externen Tamponade des Gehirns kann entweder durch aufliegendes Material oder fehlerhafte Lagerung entstehen, häufiger aber durch Ansammlung subgalealer und subduraler Sekrete. Dies wird begünstigt durch veränderte Eigenschaften der Liquorzirkulation. Meist ist dann eine operative Revision nötig (Akins & Guppy, 2008).

Eine weitere Komplikation, die subakut (wenige Wochen) oder im chronischen Verlauf (Monate -Jahre) auftreten kann, ist das „Sinking skin flap syndrome“ (SSFS) oder „Syndrom of the trephined“, erstmals beschrieben von Grant et al. 1939. Dies geht mit einem eingesunkenen Hautlappen über dem Dekompressionsareal einher und zeigt sich mit Kopfschmerzen, Benommenheit, Wesensveränderungen oder Krampfgeschehen, verstärkt bei Oberkörperhochlagerung (Akins & Guppy, 2008; Grant & Norcross, 1939). Die Inzidenz liegt zwischen 7 – 11 % (Ji et al., 2017). Sarov et al. untersuchten 2010 Patienten mit SSFS mit der Erkenntnis, dass die Kranioplastie signifikante Verbesserungen des zerebralen Blutflusses (CBF) und der motorischen Defizite bewirkt und die neurologische Rehabilitation beschleunigt (Sarov et al., 2010).

Als dritte, gefürchtete und oft verkannte Folge einer HC gilt die „paradoxe Herniation“. Durch den atmosphärischen Druck von 1033 cm²/H₂O über dem dekompressierten Areal

und die aufgehobene Monroe-Kellie-Doktrin kann es zu Verschiebungen der Gehirnmasse auf die kontralaterale Seite des OP-Areals kommen. Besonders anfällig hierfür sind Patienten mit liegender Ventrikeldrainage, VP-Shunt oder bei Lumbalpunktion, da sich dadurch das Druckgefälle zwischen intrakranialem Druck und atmosphärischem Druck weiter erhöht (Fields et al., 2006; Oyelese et al., 2005). Symptome können unter anderem denen eines Hydrozephalus oder einer Meningitis gleichen und werden daher oft nicht erkannt, z.B. fokal-neurologische Defizite, Hirnstammzeichen, eingeschränkte Pupillenreaktion, Nackensteifigkeit oder Bewusstseinsstörungen. Durch weitere Senkung des ICP bei Fehlinterpretation der Befunde kann es zu vital bedrohlichen Situationen kommen. Erstes Mittel der Wahl sollte in diesem Fall die Entfernung einer Drainage etc. sein, die Gabe von ausreichend intravasaler Flüssigkeit und die Lagerung nach Trendelenburg. Als invasive Möglichkeit kann ein epiduraler Blut-Patch die Symptomatik verbessern, als langfristige Therapie gilt hingegen die Kranioplastie als Mittel der Wahl (Akins & Guppy, 2008; Grant & Norcross, 1939; Sakamoto et al., 2006; Vilela, 2008).

7.7. Studienziele

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist, mögliche Prädiktoren für einen schlechteren Outcome nach einer Kranioplastie zu untersuchen. Die aktuelle Datenlage diskutiert das Einsetzen des Knochendeckels vielfältig und kontrovers, da das Zusammenspiel der verschiedenen Faktoren eine genaue Aussage erschwert (Acciarri et al., 2016; Archavlis & Carvi Y Nievas, 2012; Aydin et al., 2011; Beauchamp et al., 2010; Chang et al., 2010; Chaturvedi et al., 2016; Coulter et al., 2014; Dujovny et al., 1997; El Ghouli et al., 2015; Gilardino et al., 2015; Gooch et al., 2009; Grant & Norcross, 1939; Herteleer et al., 2016; Joswig et al., 2016; Kimchi et al., 2016; Klinger et al., 2014; Krause-Titz et al., 2016; Liang et al., 2016). Letztendlich fließen in den Outcome nicht nur neurologische Parameter, sondern auch geschlechts- und altersspezifische Voraussetzungen, sowie internistische und klinikabhängige Faktoren. Die zentrale Fragestellung der vorliegenden Arbeit ist, entscheidende Risikofaktoren für Komplikationen nach Kranioplastie zu detektieren sowie Prädiktoren für den Outcome nach Implantation innerhalb der ersten dreißig Tage postoperativ festzulegen.

Durch diese retrospektive Untersuchung der Daten von 2006 – 2016 soll ein Beitrag geleistet werden, um die Prognose, die Überlebenszeit und die Lebensqualität der Patienten nach Kranioplastie zu verbessern.

8. Material und Methoden

8.1. Studienpopulation

Diese retrospektive Studie erhob die Daten eines Kollektivs von 272 Patienten, die sich einer Hemikraniektomie im Neuro-Kopf-Zentrum des Klinikums Rechts der Isar unterziehen mussten und umschließt einen Zeitraum von 10 Jahren (2006 -2016).

Gründe für die Hemikraniektomie waren Schädel-Hirn-Trauma, maligne Hirninfarkte, subdurale Blutungen, intrazerebrale Blutungen sowie subarachnoidale Blutungen. Alle Patienten, die sich im Zeitraum 2006 bis 2016 einer Schädelöffnung aufgrund der oben genannten Gründe unterziehen mussten, wurden hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien untersucht und deren Daten erhoben. Insgesamt erhoben wir die Daten von 272 Patienten, von welchen 152 die Einschlusskriterien erfüllten. Das durchschnittliche Alter lag bei 48 Jahren mit einer Spanne von 11-78 Jahren.

8.2. Einschlusskriterien

Folgende Patienten wurden eingeschlossen:

- Patienten, die ein/e schweres SHT, SDH, EDH, SAB, malignen Mediainfarkt oder eine Kombination der genannten erlitten
- Patienten die aufgrund der oben genannten Krankheitsbilder und einer konsekutiven Erhöhung des ICP dekompressiv hemikraniektomiert wurden
- Patienten mit Zustand nach dekompressiver Hemikraniektomie, die in einem variablen Zeitraum danach eine Kranioplastie erhielten
- Patienten, die entweder autologes Knochenmaterial oder einen CAD-gestalteter Titandeckel eingesetzt bekamen
- Patienten, die alle Operationen am Schädel in der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München erhielten
- Patienten, deren Komplikation nach Kranioplastie innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage auftrat

8.3. Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien bewirkten einen Studienausschluss:

- Nicht erfolgte Kranioplastie nach Hemikraniektomie aufgrund von Tod, noch geplanter OP oder loss of follow up
- Hemikraniektomie aufgrund von Tumorerkrankungen oder Infektionen
- Patienten, die zwischenzeitlich in anderen Krankenhäusern operiert worden waren oder eine der beiden Hauptoperationen anderweitig durchführen ließen
- Patienten, deren Datenerhebung inkonstant war
- Patienten, die nur kleine und auf den Operationszeitraum begrenzte Kraniotomien erhielten oder am selben Tag wieder reimplantiert wurden
- Komplikationen, die später als 30 Tage postoperativ auftraten

8.4. Datenerhebung und Festlegung der Variablen

Um eine möglichst genaue Aussage zu treffen, wurden in der vorliegenden retrospektiven Untersuchung verschiedene Faktoren, die das Outcome betreffen, untersucht. Nicht nur patientenabhängige Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Risikofaktoren und Vorerkrankungen wurden untersucht, sondern auch operationsabhängige Faktoren, z.B. Dauer der Operation, Zeitpunkt (Tag/Nacht) und Erfahrung des OP-Teams. Des Weiteren wurden verwendete Materialien und Dauer zwischen Entnahme und Reimplantation des Knochendeckels betrachtet. Als Outcome wurden mögliche Komplikationen sowie Tod innerhalb der ersten 30 Tage nach Reimplantation erhoben. Aufgrund der Vielzahl an Einflussfaktoren musste eine multivariate Analyse erfolgen, anhand derer Auswirkung und Risiken besser eingeschätzt werden können. Nichtsdestotrotz gilt allein die Indikation zur dekompressiven Hemikraniektomie (80% Mortalität bei malignem Mediainfarkt) als schwere Grunderkrankung, aufgrund derer das Outcome von vornherein massiv eingeschränkt sein kann und sich konsekutive Folgeschäden ergeben können (B. Aarabi et al., 2006; Bizhan Aarabi et al., 2009; Akins & Guppy, 2008; Chen et al., 2007; Farahvar et al., 2011; Geurts et al., 2013).

Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum Oktober 2015 bis Dezember 2016. Laufende Patientenfälle konnten somit bei Erfüllung der Einschlusskriterien noch miteinbezogen werden. Jeder Fall wurde isoliert retrospektiv betrachtet und anhand von elektronischen Patientenkarteisystemen, vorliegenden Untersuchungsbefunden und Arztbriefen und

gegebenenfalls persönlicher Rücksprache erhoben. Mithilfe der Programme Microsoft Office Excel 2010 und SPSS Statistics Version 25.0, IBM wurden anonymisierte Listen mit entsprechender Kategorisierung der Patienten erstellt, sowie Tabellen und Graphen zur anschaulichen Darstellung erzeugt.

Folgende Kategorien wurden untersucht und verwendet:

A) Patientenabhängige Faktoren

- Geschlecht
- Alter bei OP
- Vorerkrankungen: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus
- Risikofaktoren: Nikotinabusus und GCS beziehungsweise mRS

B) Krankheitsabhängige Faktoren und Gründe für Hemikraniektomie

- Maligner Mediainfarkt
- Schweres Schädel-Hirn-Trauma
- Subdurale Blutung
- Intrazerebrale Blutung
- Subarachnoidale Blutung bzw. rupturiertes Aneurysma

C) Operationsabhängige Faktoren

- Operationszeit (tagsüber versus nachts)
- Zeitraum zwischen beiden Operationen, d.h. Dauer bis zur Reimplantierung des Knochendeckels
- Dauer der jeweiligen Operation (Hemikraniektomie und Kranioplastie)
- Zusammensetzung der Operationsteams anhand von Ausbildungsstatus und Erfahrung und Bewertung des Niveaus des Teams mit Kategorie 1-3 (1 = Anfänger im 1.- 3. Ausbildungsjahr, 2 = Erfahrener Assistenzarzt im 4. – 6. Ausbildungsjahr, 3 = Oberarzt nach abgeschlossener Facharztprüfung)
- Verwendetes Material bei Kranioplastie (CAD geplanter Titandeckel versus autologes Knochenmaterial)

D) Komplikationen

- Infektionen, welche medikamentös oder operativ behandelt werden mussten
- Nachblutungen, welche operativ revidiert werden mussten
- Wundheilungsstörungen ohne Hinweis auf Infektion
- Krampfgeschehen/anfälle
- Tod

Um den neurologischen Funktionszustand näher zu betrachten wurden sowohl Glasgow Coma Scale als auch der modified Rankin Score bestimmt. Ersterer dient vor allem der Einschätzung der neurologischen Einschränkung bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma, wird aber zunehmend auch bei anderen Krankheitsbildern mit unklarem Bewusstseinsverlust bzw. neurologischen Symptomen zur Einschätzung der Vigilanz verwendet. Die Einteilung erfolgt anhand dreier Kategorien, in denen die motorische, verbale und okulomotorische Reaktion beurteilt wird (siehe Tabelle 7-1)(Reith et al., 2016).

Der modified Rankin Score wurde erstmals 1957 von Dr. John Rankin erstellt und publiziert und dient der Einschätzung der Alltagsfähigkeit von Patienten mit Schlaganfall. In den 1980er Jahren wurde der Score dann von Charles Warlow modifiziert (siehe Tabelle 8-1). Darüber hinaus findet dieses Tool mittlerweile auch Verwendung bei anderen Krankheitsbildern, die das tägliche Leben des Betroffenen verändern und einschränken können (Broderick et al., 2017).

Tabelle 8-1 mRS zur Beurteilung der Alltagsfähigkeit bei neurologischer Erkrankung

Number	Modified Rankin Score
1	Keine Symptome
2	Keine schwerwiegende Behinderung. Der Alltag kann gut bewältigt werden, trotz geringer Symptome
3	Leichte Behinderung. Der Alltag kann bewältigt werden ohne die vollständige Entwicklungsfähigkeit vor der Erkrankung
4	Moderate Behinderung. Hilfe wird benötigt, freies und selbstständiges Gehen ist weiterhin möglich.
5	Schwere Behinderung. Braucht dauerhaft Unterstützung zur Pflege, Mobilisation und Bewältigung des Alltags.

6	Tod
---	-----

8.5. Kranioplastie

Die Durchführung der Operation zur plastischen Deckung der Hemikraniektomie erfolgte nach den allgemein gültigen chirurgischen Standards, eine klare Empfehlung per Leitlinie existiert in Deutschland nach wie vor nicht. 79% der Patienten erhielten postoperative mindestens eine bis maximal zwei subkutane Drainagen, welche nach einem Tag entfernt wurde(n). Falls möglich, wurde die Reimplantation des autologen Knochendeckels durchgeführt. Diese wurden zuvor bei -80° Celsius direkt nach der Entnahme im Rahmen der Hemikraniektomie kryokonserviert. Dies erfolgte bei 136 Patienten (89%), unabhängig von der Indikation der HC. Das restliche Patientenkollektiv wurde mithilfe einer Titanplatte versorgt, welche präoperativ durch CAD individuell entworfen und angepasst wurde. Eine perioperative Antibiotika-Prophylaxe erfolgte standardmäßig mit Cefuroxim 1,5 g als intravenöse Einmalgabe.

8.6. Statistische Datenauswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mithilfe von Microsoft Excel 2010 und IBM SPSS (Statistical Packages for the social sciences) Version 25.0 (IBM Corporation, New York). Die Erstellung der Graphen wurde mit Graph Pad Prism und Microsoft Excel durchgeführt. Die multivariate Analyse der Daten sowie deren Assoziationen wurde anhand des Chi-Quadrat-Tests erstellt. Ebenso wurde die Odds Ratio zur Detektion möglicher Zusammenhänge zwischen Patienten- beziehungsweise Operationsfaktoren sowie gegebenenfalls folgenden Komplikationen unter Beachtung des standardmäßigen 95%-Konfidenzintervalls berechnet. Um eine möglichst genaue Attribution der Variablen zu erzielen, wurden die Daten dichotomisiert. Eine Fehlerwahrscheinlichkeit von unter 0.05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

Die vorliegende Studie wurde durch die örtliche Ethikkommission geprüft und angenommen und erfüllt die ethischen Standards der 1964 Deklaration von Helsinki sowie deren beigefügten Anhänge (Projektnummer/ Registrierungsnummer 386/15).

9. Ergebnisse

9.1. Geschlecht- und Altersverteilung

Diese retrospektive Datenerhebung umfasst ein Gesamtkollektiv von 272 Patienten, welche im Zeitraum November 2006 und November 2016 im Neuro-Kopf-Zentrum des Klinikums Rechts der Isar kraniektomiert wurden. Unter Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 152 Patienten evaluiert. Hiervon waren 53% männlich (n = 80) und 47% weiblich (n = 72). Ausschlussgründe waren unter anderem Tod des Patienten oder ein loss of follow up. Das mittlere Alter lag bei 48,3 Jahren mit einer Spanne von 11-78 Jahren und einem Median bei 50 Jahren.

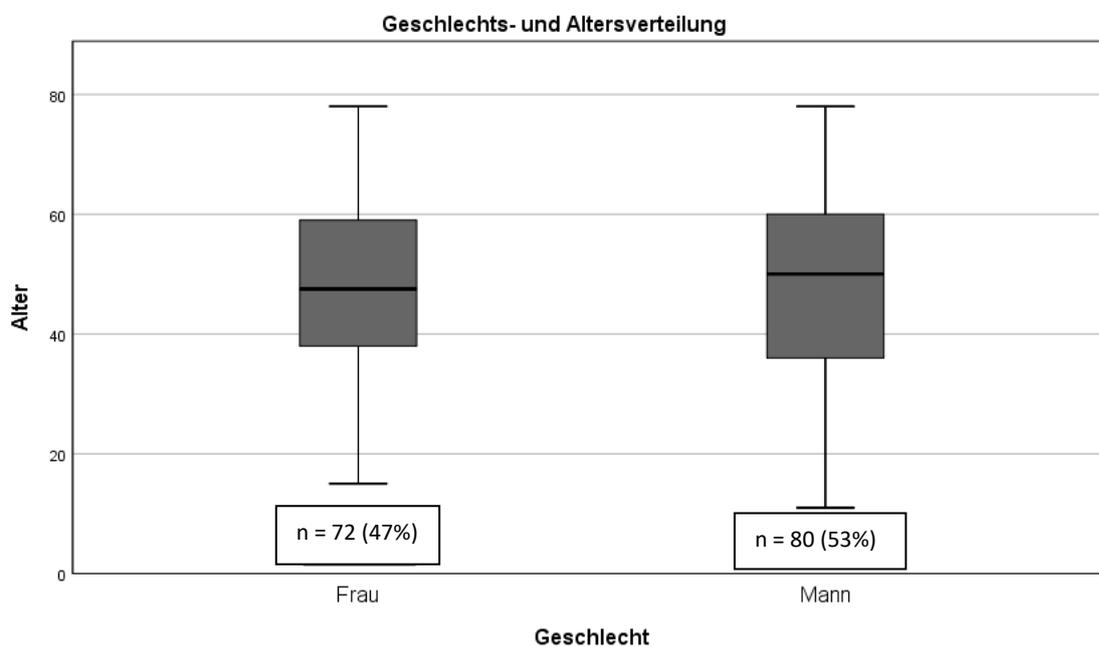


Abbildung 9-1 Geschlecht- und Altersverteilung des Patientenkollektivs

Tabelle 9-1 veranschaulicht die demographischen Details des erhobenen Patientenkollektivs.

Tabelle 9-1 Demographische Verteilung

Demographische Verteilung im Patientenkollektiv

	Gesamt		Maligner Media		SDH/EDH		SAB		SHT	
			Infarkt							
Anzahl Patienten (%)	152		57 (37.5)		13 (8.6)		24 (15.8)		58 (38.2)	
Alter (Jahre; Mittelwert, Spanne)	48	(11-78)	52 (21-77)		46 (11-70)		45 (28-57)		46 (16-78)	
Geschlecht (%)										
Weiblich	47		46		46		75		33	
Männlich	53		54		54		25		67	
Dauer bis zur Reimplantation (Tage; Mittelwert, Spanne)	102	(14-378)	138 (14-378)		85 (16-196)		99 (22-182)		73 (14-306)	
Dauer der Operation (Min; Mittelwert, Spanne)	129	(53-328)	120 (58-202)		122 (53-168)		132 (79-294)		138 (58-328)	
Operationen zwischen 20 und 8 Uhr (nachts) Anzahl (%)	5	(3.3)	3 (5.3)		1 (7.7)		0 (0.0)		1 (1.7)	
Erfahrung des Operateurs (%)										
2-3 Jahre, Assistent	34	(22.4)	21 (36.8)		0 (0.0)		3 (12.5)		10 (17.2)	
4-6 Jahre, Assistent	78	(51.3)	27 (47.4)		7 (53.8)		13 (54.2)		31 (53.4)	
Facharzt/Oberarzt	40	(26.3)	9 (15.8)		6 (46.2)		8 (33.3)		17 (29.3)	
Vorerkrankungen/Risikofaktoren (%)										
Diabetes	15	(9.9)	10 (17.5)		1 (7.7)		0 (0.0)		4 (6.9)	
Hypertension	63	(41.4)	31 (54.4)		6 (46.2)		11 (45.8)		15 (25.9)	
Nikotinabusus	17	(11.2)	11 (19.3)		0 (0.0)		3 (12.5)		3 (5.2)	
Gerinnungsstörung	11	(7.2)	4 (7.0)		1 (7.7)		0 (0.0)		6 (10.3)	
Antikoagulantien Therapie	45	(29.6)	31 (54.4)		3 (23.1)		0 (0.0)		11 (19.0)	
Material Anzahl(%)										
Knochen, autolog	136	(89.5)	53 (93.0)		10 (76.9)		23 (95.8)		50 (86.2)	
Titan (CAD)	16	(10.5)	4 (7.0)		3 (23.1)		1 (4.2)		8 (13.7)	

9.2. Diagnosen

Die Einteilung des Patientenkollektivs erfolgte unter anderem anhand der Operationsindikation der Hemikraniektomie. 38% der Patienten (n=58/152 Patienten) erlitten ein Schädel-Hirn-Trauma mit traumatischer Blutung und ICP-Erhöhung. Weitere 37% der Patienten wurden aufgrund eines malignen Media-Infarkts hemikraniektomiert (n=57/152 Patienten). An einer Subarachnoidal-Blutung litten 16 % der Patienten (n=24/152). 13 Patienten wurden aufgrund einer sub- oder epiduralen Blutung operiert, dies entspricht 9% des Patientenkollektivs.

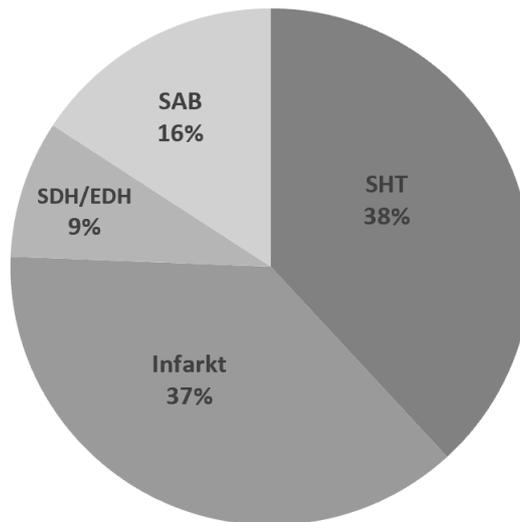


Abbildung 9-2 Prozentuale Verteilung der Indikationen zur Kraniotomie

9.3. Vorerkrankungen und Risikofaktoren

In Bezug auf patientenspezifische Faktoren erfolgte die Evaluation von Vorerkrankungen und Risikofaktoren. 10% aller Patienten wiesen in ihrer Anamnese eine Erkrankung an Diabetes mellitus auf, 11% litten an einer Erkrankung des Gerinnungssystems und 41% aller Patienten litten unter Bluthochdruck. Ein Nikotinabusus lag bei 11% des Patientenkollektivs vor. Nahezu 30% der Patienten erhielten eine medikamentöse antikoagulative Therapie, dies waren Acetylsalicylsäure oder neue oralen Antikoagulantien. Eine vorhergehende Schädelbestrahlung als weiterer Risikofaktor lag bei keinem der Patienten vor. Als zusätzliche Variable wurde der neurologische Zustand bei OP anhand des GCS und mRS beurteilt. Die Spanne des GCS lag zwischen 3 und 15 mit einem Mittelwert von 12,5. 68% aller Patienten hatten präoperativ einen GCS von 13-15, weiter 18% lagen zwischen 9 und 12. Eine schwere neurologische Beeinträchtigung zeigten 14% der Patienten mit einem Ausgangswert des GCS von unter 9 bei Beginn der Operation. Als weiteres Tool wurde der präoperative modified Rankin Score (mRS) ermittelt, welcher Werte zwischen 0 und 5 annehmen kann. Es zeigte sich ein Median von 4, bei einer Spanne von 0 bis 5.

9.4. Zeitraum, Zeitpunkt und Dauer der Operation

Die mittlere Dauer bis zur Reimplantation betrug 102 Tage (Range 14-378 Tage). 97% der Operationen zur Deckelung des Defekts fanden tagsüber, das heißt zwischen 8 und 20 Uhr

statt. Lediglich 3% wurden nachts, zwischen 20 und 8 Uhr durchgeführt. Die Operationen dauerten zwischen 53 Minuten und 328 Minuten, der Mittelwert lag bei 129 Minuten.

9.5. Qualität der OP anhand des Teams

Zur weiteren Einschätzung möglicher Risikofaktoren wurde die Qualität der Operation anhand der Expertise des ersten Operateurs unterteilt. Bewertet wurde hierbei der Ausbildungsstand des ersten Operateurs, der den Eingriff durchführte. Nichtsdestotrotz war bei jeder Operation ein Facharzt, der entsprechend eingreifen kann, anwesend. In 22% der Fälle erfolgte die Operation durch einen jungen Assistenten mit 2-3 Jahren Erfahrung. 51 % aller Operationen machte ein erfahrener Assistent, welcher 4-6 Jahre Erfahrung mitbringt. Die Leitung durch einen Oberarzt erfolgte in 26% aller durchgeführten Operationen.

9.6. Verwendetes Material

In 90% der untersuchten Fälle war eine Rekonstruktion mit autologem Material nach vorangehender Kryokonservierung möglich. Eine Versorgung mithilfe eines Titan-Implantats, welches zuvor über eine computer-assistierte Modellierung entworfen worden war, erfolgte in 10% der Fälle.

9.7. Komplikationen der Kranioplastie

Die Gesamtkomplikationsrate betrug 30,3 % in den ersten 30 Tagen postoperativ. Hierunter fielen postoperative Blutung, Krampfanfälle, postoperative Infektionen und Hydrocephalus. Die Mortalitätsrate lag bei 1,3%. Als häufigste Komplikation kam es bei 11% der Patienten zu Nachblutungen, die operativ revidiert werden mussten. In 7% der Fälle erfolgte eine operative Revision aufgrund einer postoperativen Infektion des Situs. Ein Hydrocephalus entstand in 5% der Fälle, unabhängig von der Anlage eines ventrikuloperitonealen Shunts. Zu Krampfanfällen kam es in 10% der Fälle. Abbildung 9-3 veranschaulicht den prozentualen Anteil der Komplikationen in Bezug auf die Gesamtkomplikationsrate von 30 %.

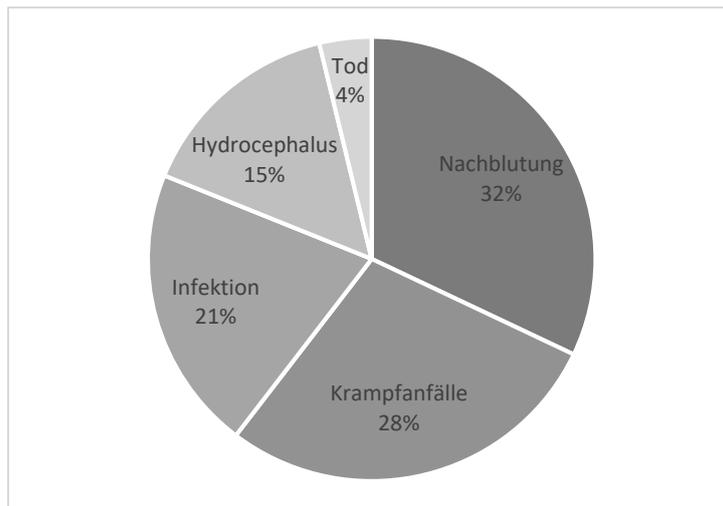


Abbildung 9-3 Prozentuale Verteilung der Komplikationen

Abbildung 9-4 stellt die Verteilung der Komplikationen in Abhängigkeit der Operationsindikation dar.

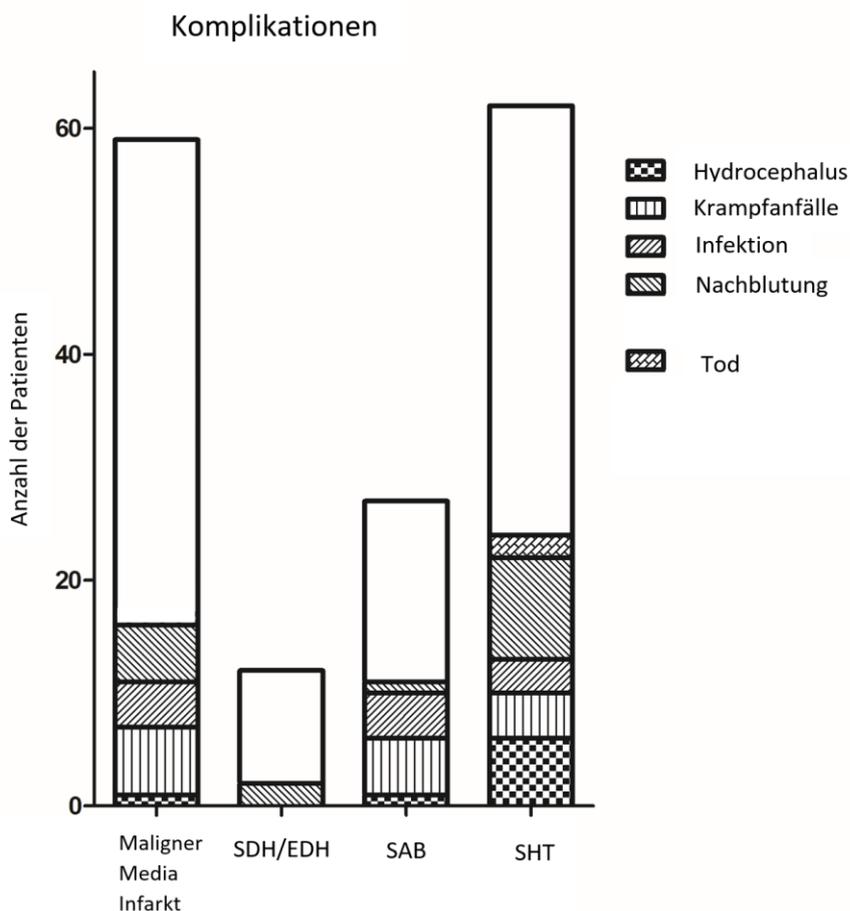


Abbildung 9-4 Anteil der Komplikationen anhand der Operationsindikation

Zuerst wurden die erhobenen Faktoren anhand ihres Gesamtrisikos für jegliche Komplikationen betrachtet und ein möglicher Zusammenhang anhand des Chi-Quadrat-Tests und der Odds-Ratio berechnet. Es konnte kein patientenspezifischer Faktor als Prädiktor der

Gesamtkomplikationen detektiert werden; weder Alter, Geschlecht, Operationsindikation noch Vorerkrankungen ergaben einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den erhobenen Variablen. Auch operationsbezogene Aspekte konnten keinen statistisch signifikanten Wert hervorheben, sodass die Erfahrung des Operationsteams, der Zeitpunkt der Operation, die Dauer bis zur Reimplantation, das verwendete Material und die Dauer der Operation selbst keinen Einfluss zu haben scheinen. Selbst eine Einteilung der Güte des Operationsteams in „junger Assistent“ versus „erfahrener Assistent“ plus „Oberarzt“ ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Hinblick auf mögliche Komplikationen ($p = 0.65$)

Tabelle 9-2 p-Werte der erhobenen Variablen in Bezug auf Komplikationen allgemein (Chi Quadrat Test)

Risiko Faktoren	p-Wert
Geschlecht	0.34
Alter	0.39
Operationsindikation	0.08
Dauer der Operation	0.59
Zeitpunkt der Operation	0.24
Qualität des OP-Teams	0.17
Dauer bis zur Reimplantation	0.27

Tabelle 9-3 Odds ratios möglicher Risikofaktoren

fasst die Odds Ratio möglicher Risikofaktoren zusammen. Im Rahmen der Abschätzung potenzieller Risiken konnte lediglich ein hoher GCS von über 12 als Hinweis auf niedrigere Gesamtkomplikationsraten festgelegt werden (OR 0.37, 95%KI 0.17 – 0.78, $p = 0.01$). Ein hoher mRS korrelierte allerdings nicht mit erhöhten Komplikationsraten ($p = 0.98$). Nicht statistisch signifikant, wenn auch mit der Tendenz zur Korrelation zeigte sich ein höheres Alter bei Operation > 48 Jahren als eher nachteilig für Folgen nach dem Eingriff (OR 4.07, 95%KI 0.85 – 19.53, $p = 0.06$). In Bezug auf die Indikation zur Kraniektomie konnte vor allem der maligne Media-Infarkt als möglicher begünstigender Faktor für Komplikationen hervorgehoben werden, allerdings erreicht auch hier das Ergebnis nicht die statistische Signifikanz (OR 3.19, 95%KI 0.89 – 11.4, $p = 0.06$).

Tabelle 9-3 Odds ratios möglicher Risikofaktoren

Risiko Faktor	OR	95% KI	P-Wert
Geschlecht (m/f)	1.49	0.42-5.34	0.34
Alter (>48/≤48)	4.07	0.85-19.53	0.06
Erfahrung des Operateurs (Assistent/Oberarzt)	1.66	0.34-8.0	0.53
Material (Autologes Knochen/Titan)	1.19	0.14-9.96	0.87
Indikation zur Kraniektomie			
SAB	1.09	1.04-1.15	0.14
SDH/EDH	1.09	1.03-1.14	0.29
SHT	0.92	0.26-3.29	0.89
Maligner Media Infarkt	3.19	0.89-11.4	0.06
GCS (13-15/andere)	0.37	0.17-0.78	0.01
GCS (3-8/andere)	2.08	0.78-5.54	0.15
MRS (3-5/0-2)	1.01	0.37-2.78	0.98

10. Diskussion

10.1. Demographische Verteilung

Die vorliegende Studie zur Untersuchung von Risikofaktoren und Prädiktoren der Kranioplastie schloss 152 Patienten mit Zustand nach Reimplantation und Erfüllung der Einschlusskriterien mit ein, die von 2006 bis 2016 im Neuro-Kopf-Zentrum des Klinikums Rechts des Isar operiert wurden. Die Größe des Patientenkollektivs erlaubt zwar Rückschlüsse auf mögliche Zusammenhänge, entspricht aber einer eher geringen Fallzahl im Vergleich zu bereits vorliegenden Studien, deren Fallzahl zwischen 20 und 754 liegt (Acciarri et al., 2016; Beauchamp et al., 2010; Borger et al., 2016; Coulter et al., 2014; Gooch et al., 2009; Morton et al., 2018; Rish et al., 1979; Roh et al., 2019; Shibahashi et al., 2017; Tsang et al., 2015).

Mit 53% liegt der Anteil der männlichen Patienten etwas höher als der der weiblichen Patientinnen. Dies entspricht vorherigen Studien, die zwischen 51% und 80% ebenso einen etwas höheren Anteil an männlichen Patienten nachweisen (Archavlis & Carvi Y Nievas, 2012; Beauchamp et al., 2010; Coulter et al., 2014; Morton et al., 2018; Zanaty et al., 2015).

Dies kann einerseits rückführbar sein auf die höhere, altersspezifische Inzidenz von Schlaganfällen beim männlichen Geschlecht – während allerdings die absolute Gesamtrate an Schlaganfällen aufgrund der höheren Lebenserwartung bei Frauen höher ist (Bushnell et al., 2018; Howard et al., 2018). Andererseits sind Männer auch häufiger von Schädel-Hirn-Traumata und traumatischen Hirnblutungen betroffen als Frauen (Voss et al., 2015).

Die Altersspanne des untersuchten Kollektivs lag zwischen 11 und 78 Jahren, wobei das durchschnittliche Alter bei 48.3 Jahren und der Median bei 50 Jahren lag. Vorherige Studien hatten ein eher etwas jüngeres Patientenkollektiv zwischen 31.5 und 49.3 Jahren (Archavlis & Carvi Y Nievas, 2012; Borger et al., 2016; Tsang et al., 2015). Generell fällt ein im Vergleich zur aktuellen Lebenserwartung eher jüngeres Patientenkollektiv auf, welches eine Kraniektomie mit anschließender Plastik erhält. Am ehesten beruht dies auf einer zunehmenden Inzidenz an Schlaganfällen bei jungen Patienten sowie an der höheren Anzahl des schweren und somit operationsbedürftigen Schädel-Hirn-Traumas im jüngeren Alter (Bejot et al., 2016; Voss et al., 2015).

Hinsichtlich des Outcomes und der aufgetretenen Komplikationen ergab sich kein statistisch signifikanter Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Alter beziehungsweise Geschlecht und Folge der Kranioplastie. Bisher konnte auch in vorherigen Studien kein derartiges Ergebnis eruieren lassen (Archavlis & Carvi Y Nievas, 2012; Borger et al., 2016; Morton et al., 2018). Trotz allem zeigt sich eine Tendenz zu einer erhöhten Komplikationsrate bei älteren Patienten, welche zum Zeitpunkt der Operation über 48 Jahre alt waren ($p = 0.06$). Dies entspricht dem allgemeinen erhöhten Risiken bei Patienten höheren Alters, wobei hier eine exaktere Analyse der Altersgruppe wünschenswert wäre. Insbesondere lag das maximale Alter im untersuchten Patientenkollektiv bei 78 Jahren, was bei der heutigen Lebenserwartung und gesundheitlichen Versorgung noch immer einer eher „jungen“ Studiengruppe entspricht (Joseph et al., 2016; St-Louis et al., 2016).

Die Evaluation hinsichtlich der Operationsindikationen zur dekompressiven Hemikraniektomie ergaben als Hauptursachen einen erhöhten, konservativ nicht beherrschbaren Hirndruck wegen eines Schlaganfalls im Media-Strom-Gebiet (37% der Patienten) beziehungsweise einer Blutung aufgrund eines stattgehabten Schädel-Hirn-Traumas (38% der Patienten). Naheliegend ist hierbei die akut lebensbedrohliche Situation

mit schnellem Anstieg des Hirndrucks ohne ausreichende Kompensationsmechanismen. Im Gegensatz hierzu wurden nur 13% aller Patienten mit einem Subdural-Hämatom kraniektomiert; dieses Krankheitsbild ist eher von einem chronischen Verlauf und einem langsamen Progress geprägt. Eine operative Entlastung findet zwar häufig in der Therapie ihre Anwendung. Allerdings erfolgt oft direkt im Anschluss die Reimplantation des Knochendeckels, sodass die Kranioplastie nicht als eigenständige Operation festgelegt werden kann. Oftmals reicht hier bereits die Ausräumung des Hämatoms und es ist nicht nötig, den Knochendeckel entfernt zu lassen um eine Regeneration des Hirngewebes zu erreichen. Die Raten der entsprechenden Indikationen sind in vorliegenden Studien nicht ausreichend vergleichbar, da unter anderem auch Tumorleiden oder Infektionen als Operationsgrund miteingeschlossen wurden (Coulter et al., 2014; Liang et al., 2016; Zanaty et al., 2015). Um die Analyse möglichst genau zu präzisieren und eine spezifischer Aussage treffen zu können, wurden in der vorliegenden Studie explizit letztgenannte Indikationen ausgeschlossen, da diese allgemein mit einem höheren Komplikationsrisiko vergesellschaftet sind; zum Beispiel aufgrund einer Bestrahlung des Schädels bei vorliegendem malignen Geschehen (Payne et al., 2008; Reddy et al., 2014). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem zugrunde liegenden Krankheitsbild und daraus entstehenden Komplikationen konnte in der vorliegenden Analyse nicht gefunden werden. Trotz fehlender statistischer Signifikanz fielen zwei interessante Ergebnisse auf. Erstens scheinen Patienten, die hemikraniektomiert wurden aufgrund eines malignen Media-Infarkts, ein höheres Gesamtrisiko für Komplikationen zu haben ($p = 0.06$). Zusätzlich wies auch ein höheres Alter eine mögliche Attribution zu erhöhten Komplikationsraten nach. Dies erscheint einzeln betrachtet plausibel, da ein Schlaganfall einen hochakuten, schwerwiegenden Krankheitsverlauf haben kann und höheres Alter generell mit erhöhten Operationsrisiken vergesellschaftet ist; zudem ist die Inzidenz des Schlaganfalls mit zunehmendem Alter erhöht, sodass auch diese Korrelation nicht verwunderlich scheint (Bejot et al., 2016; St-Louis et al., 2016).

Als zweiten auffälligen Aspekt ergibt sich eine verhältnismäßig hohe Nachblutungsrate insbesondere bei traumatischen Hirnblutungen. Die hohe Gesamtkomplikationsrate von 30% scheint eher mit der allgemeinen Problematik des erhöhten Hirndrucks zusammenzuhängen als mit der auslösenden Ursache des Krankheitsbildes. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen

bereits vorherige Studien, die keine Assoziation zwischen Operationsindikation und Follow-Up-Ergebnis fanden (Beauchamp et al., 2010; Gooch et al., 2009; Morton et al., 2018). Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2016 verglich vor allem frühe mit späten Kranioplastien (< vs. > 90 Tage nach Entdeckung) und entdeckte einen Zusammenhang zwischen traumatischer Operationsindikation und Hydrocephalus als Komplikation in der frühen Interventionsgruppe (Malcolm et al., 2016). Tsang et al. Schlossen in ihrer Studie als Indikation zu Dekompression auch infektiöse Ursachen ein und konnten eine Assoziation zu postoperativen Infektionen finden (Tsang et al., 2015). In einer retrospektiven Analyse von Borger et al. konnte ein möglicher Zusammenhang zwischen Wundheilungsstörungen nach Dekompression und Kranioplastie bei malignem Media-Infarkt nachgewiesen werden, allerdings vor allem bei Reimplantationen innerhalb der ersten 90 Tage nach Entdeckung (Borger et al., 2016).

10.2. Risikofaktoren

10.2.1. Zeitliche Aspekte

Die Dauer zwischen der initialen Hemikraniektomie und der anschließenden Kranioplastie ist bereits Teil vieler Studien und erscheint als eine der relevantesten ungeklärten Fragen hinsichtlich des Outcomes (Archavlis & Carvi Y Nievas, 2012; Beauchamp et al., 2010; Borger et al., 2016; Corallo et al., 2017; De Cola et al., 2018; Malcolm et al., 2016; Morton et al., 2018; Piedra et al., 2014; Prasad, 2017; Quah et al., 2016; Zanaty et al., 2015). In der vorliegenden Untersuchung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf Komplikationen festgestellt werden. Die Spanne der Dauer bis zur Implantation lag zwischen 14 – 378 Tagen und betrug im Mittel 102 Tage. 53% der Patienten erhielten eine „späte“ Kranioplastie, das heißt nachdem 90 Tage seit der Kraniektomie verstrichen waren. Die Dauer der Operation selbst lag im Mittel bei 129 Minuten, mit einer Spanne von minimal 53 Minuten und maximale 328 Minuten. Als normale Operationszeit werden 2 – 2,5 Stunden (120 – 150 Minuten) gerechnet, je nach Expertise des Operateurs und entsprechenden patientenabhängigen Faktoren wie Zustand der Haut und des Situs, mögliche Wunddebridements oder zahlreiche Voroperationen. 33 Patienten, rund 21%, wiesen eine Operationsdauer von über 2,5 Stunden auf. Gründe hierfür waren unter anderem eine nötige Eröffnung der Dura, das Einbringen eines ventrikulo-peritonealen Shunts oder eine zusätzliche Frontobasisdeckung. Mit einem p-Wert von 0.59 zeigt sich kein statistisch signifikanter Hinweis eines erhöhten Komplikationsrisikos in Abhängigkeit der Operationsdauer. Das allgemeine Operationsrisiko kann allerdings durch eine kürzere Dauer

des Eingriffs minimiert werden. Zheng et al. zeigten 2018, dass eine frühe Defektdeckung mit einer kürzeren Operationsdauer assoziiert ist, sodass hiermit ein besserer Outcome für den Patienten zu erwarten ist (Zheng et al., 2018).

Anhand der Verteilung wird aber die Komplexität bei Eingriffen nach traumatischer Hirnblutung klar (Mittelwert 138 Minuten), mit Ausreißern bis zum Maximum 328 Minuten. Dies ist am ehesten zurückzuführen auf häufige assoziierte Knochenbrüche, welche zu Frontobasisdeckung führen und den traumatisch veränderten Schädel bei Patienten nach Schädel-Hirn-Trauma.

Eine Meta-Analyse von 3126 Patienten wies nach, dass eine frühe Kranioplastie, das heißt innerhalb der ersten 90 Tage nach Knochendeckelentfernung, mit einem signifikant höheren Risiko für einen Hydrocephalus assoziiert ist; dies insbesondere bei Patienten mit traumatisch bedingter Hirnblutung. Das Gesamtkomplikationsrisiko, sowie die postoperative Infektionsrate, Nachblutungsrate und das Auftreten von Krampfanfällen unterschieden sich nicht im Hinblick auf die Dauer bis zur Reimplantation (Malcolm et al., 2016). In einer aktuelleren Studie wurden 1675 Patienten eingeschlossen, welche eine Entdeckung samt Reimplantation aufgrund einer traumatischen Hirnblutung erhielten. Es wurde eine Meta-Analyse von fünf Studien durchgeführt, welche keine statistische Signifikanz hinsichtlich der Komplikationen nach Kranioplastie anhand der Zeit bis zur Reimplantation aufwies (Zheng et al., 2018). Andere Studien zeigten desweiteren eine Assoziation der „sehr frühen“ CP innerhalb der ersten 14 Tage nach Entdeckung mit einem höheren Risiko für Infektionen, innerhalb der ersten 90 Tage für Hydrocephalus und einer erhöhten Rate für Krampfanfälle bei Implantationen nach dem 90. postoperativen Tag. Als optimal wurde der Zeitraum zwischen 15 und 30 Tagen nach Hemikraniektomie angegeben, da hier die niedrigste Rate an Infektionen, Krampfanfällen und Resorption des Knochendeckels gefunden wurde sowie die Zeit, die der Patient ohne Knochendeckel verbringen muss, relativ geringgehalten wird (Morton et al., 2018).

Bei der Analyse des Zeitpunkts der Operation im Hinblick auf mögliche Komplikationen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen „tagsüber“ (8 – 20 Uhr) und „nachts“ (20 – 8 Uhr) festgestellt werden ($p=0.24$). Eine vergleichbare Studie, die diese Variable analysiert, wurde bisher nicht durchgeführt. Da die Kranioplastie im Allgemeinen einen elektiven Eingriff darstellt, verwundert die hohe Anzahl der tagsüber

durchgeführten Operationen (97% aller Fälle) nicht. Ein allgemein erhöhtes Operationsrisiko aufgrund eingeschränkter Konzentration und veränderten Operationsbedingungen könnte einer nächtlich durchgeführten Kranioplastie zugeschrieben werden. Als allgemeine Empfehlung sollte diese Prozedur also weiterhin tagsüber unter standardisierten Bedingungen stattfinden. Allerdings konnten bisherige Untersuchungen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen nächtlich durchgeführten Operationen und höheren Komplikations- bzw. Mortalitätsraten finden. Als weitere Variable könnte hier die Arbeitsbelastung oder die vorausgehende Arbeitszeit eingehen; trotz allem scheint ein Operateur unabhängig von der Tageszeit der Operation gleiche Leistungen erbringen zu können (Eskesen et al., 2018; van Zaane et al., 2015; Zafar et al., 2015).

10.2.2. Material

Hinsichtlich des verwendeten Materials zur Rekonstruktion des Knochendefekts ergab sich kein statistisch signifikanter Risikofaktor der Komplikationen. Fast 90% der Patienten erhielten eine Reimplantation des autologen Knochendeckels, welcher zuvor bei -80 Grad Celcius kryokonserviert worden war, die restlichen 10% wurden mit einem Titanimplantat versorgt, welches zuvor individuell an die Bedingungen und Maßgaben des Patienten angepasst wurde. Es zeigte sich allerdings eine niedrigere Komplikationsrate in der Gruppe

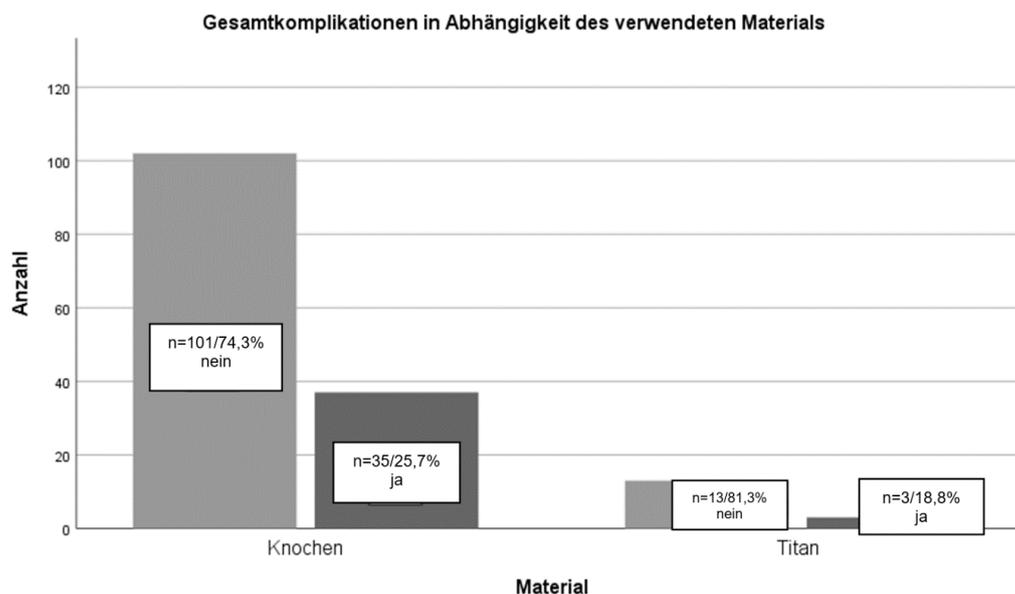


Abbildung 10-1 Gesamtkomplikationen in Abhängigkeit des verwendeten Materials

„Titan“ mit 18,8% im Vergleich zu 26,6% in der Gruppe autolog rekonstruierter Patienten. Eine mögliche statistische Signifikanz könnte im Rahmen einer größeren Studienpopulation gegebenenfalls detektiert werden.

In vorherigen Studien konnte bisher kein Favorit unter den möglichen Materialien eruiert werden, da die Möglichkeit zur Rekonstruktion der Schädelkalotte von individuellen Patientenfaktoren abhängt und sich jeweils Vor- und Nachteile erläutern lassen (Zanaty et al., 2015). Hydroxyapatit und autologer Knochen sind vor allem mit hohem biomimetischem Vorteil assoziiert, wohingegen Titan und PMMA deutliche resistenter gegen Frakturen sind (Zanotti et al., 2016). Eine retrospektive Studie untersuchte 2018 neben autologem Knochen und Titan auch synthetische Materialien, wie Polyethylen. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil der Deckelung mit Titan aufgrund einer niedrigeren Komplikationsrate, geringerem Blutverlust intraoperativ und einer kürzeren Operationsdauer. Auch das Gesamtüberleben war in der Gruppe Titan und synthetischer Ersatz höher als bei autologem Material (J. K. Kim et al., 2018). Ein Vergleich zwischen Titan-Mesh und autologem Material in einer Studie von Sharma et. Al. Aus dem Jahr 2018 ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Variablen des Materials (Sharma et al., 2018). Vince et al. untersuchten in einer retrospektiven Analyse autologes Material mit PMMA und konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Outcome nachweisen (Vince et al., 2019).

10.2.3. Qualität des Operationsteams

Die meisten Operation des vorliegenden Patientenkollektivs wurde von erfahrenen Assistenzärzten im 4. – 6. Ausbildungsjahr durchgeführt (51%). In etwa 22% der Operationen wurden von jungen Assistenten mit circa 2-3 Jahren Erfahrung durchgeführt, sowie ein Viertel der OPs durch einen Oberarzt mit abgeschlossener Facharztausbildung. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Ausbildungsstand des Operateurs und dem Auftreten von Gesamtkomplikationen konnte nicht eruiert werden; sogar eine Zusammenfügung der Gruppen „Oberarzt“ und „Assistent mit 4-6 Jahren Erfahrung“ zeigte keine Assoziation mit niedrigeren Komplikationsraten ($p=0.65$). Es finden sich kaum vergleichbare Studien, die das Outcome in Abhängigkeit der Erfahrung und Qualität des Operationsteams untersuchen. Joswig et al. dichotomisierten 240 Patientenfälle in „teaching“ versus „non-teaching cases“, wobei ersteres für eine durch einen Assistenten mit 2-6 Jahren Erfahrung durchgeführte Operation spricht und „non-teaching cases“ von Fachärzten operiert wurden. Es zeigte sich insbesondere ein signifikanter Unterschied in der Dauer der einzelnen Operationen, da ein weniger erfahrener Operateur deutlich länger für den Eingriff braucht und sich dadurch das grundsätzliche Operationsrisiko erhöht. In Bezug auf postoperative Komplikationen konnte allerdings kein Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt werden, sodass die

Kranioplastie weiterhin als „beginners' case“ gehandhabt werden kann (Joswig et al., 2016). Eine weitere Studie erörterte die Wichtigkeit eines anwesenden erfahrenen Chirurgen, auch bei einem so „leichten“ Fall einer Kranioplastie, da hierdurch die Gesamtkomplikationsrate vermindert werden kann (Liang et al., 2016)

10.2.4. Vorerkrankungen und Risikofaktoren

Untersucht wurden in der vorliegenden Studie ein erhöhter arterieller Blutdruck, ein vorausgehender Nikotinabusus sowie ein bekannter Diabetes mellitus, zudem eine Störung des Gerinnungssystems und medikamentöse, antikoagulative Therapie in der Anamnese. Keine der untersuchten Variablen zeigte eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für Komplikationen. Wider Erwarten zeigte sich auch kein Zusammenhang zwischen Gerinnungsstörungen, antikoagulativer Therapie und einer erhöhten Nachblutungsrate, obwohl diese in der vorliegenden Studie verhältnismäßig hoch ausfiel. Eine genauere Analyse anderer möglicher Ursachen wäre hier wünschenswert; erschwerend kommt allerdings die Tatsache hinzu, dass insbesondere Patienten mit malignem Media Infarkt häufig eine Medikation zur Plättchenhemmung oder antikoagulative Medikamente wie Rivaroxaban oder Apixaban als Prophylaxe vor neuen thromboembolischen Ereignissen erhalten (Adams et al., 2007; Elgandy et al., 2016). Bisherige Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und einer erhöhten Rate an Re-Operationen zur erneuten Entfernung des Knochendeckels, unter anderem aufgrund einer Resorption oder einer Infektion des Implantats; ebenso konnte eine mögliche Assoziation zu einem postoperativen Hydrozephalus gezeigt werden (Korhonen et al., 2018; Wachter et al., 2013; Zanaty et al., 2015). Eine andere Studie konnte bei gleicher Konstellation ebenso keine Assoziation finden zwischen arteriellem Hypertonus beziehungsweise Diabetes mellitus und einer erhöhten Komplikationsrate (Tsang et al., 2015). Lee et al. erörterten einen Zusammenhang zwischen einem vorbekannten Diabetes mellitus und eventuellen Komplikationen nach einer Kranioplastie (Lee et al., 2012). Eine retrospektive Analyse von Zanaty et al. fand 2015 einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der allgemeinen Komplikationsrate nach Kranioplastie sowie einem vorbekanntem arteriellem Hypertonus, außerdem eine Assoziation zwischen Diabetes mellitus, Nikotinabusus und hämorrhagischen Schlaganfällen mit der Entwicklung einer postoperativen Infektion (Zanaty et al., 2015). Generell gelten allerdings oben erwähnte medizinische Faktoren als Risikofaktoren im Hinblick auf Wundheilungsstörung – es gilt die generelle Empfehlung zur

Abstinenz von Nikotin, um eine Desoxygenierung des Gewebes zu vermindern sowie eine optimale Einstellung der Blutglucosewerte, um osmotische Schwankungen zu vermeiden und deren Einfluss auf die Wundheilung zu minimieren (Okonkwo & DiPietro, 2017; Sorensen, 2012). Ein erhöhter arterieller Blutdruck kann das Risiko für Nachblutungen steigern und sollte deswegen bereits präoperativ optimal eingestellt sein (Lattanzi et al., 2017).

Letztendlich lässt sich in der vorliegenden Studie kein Risikofaktor als statistisch signifikant erörtern. Allerdings kann und sollte die Datenerhebung noch genauer und detailreicher erfolgen, um bessere Aussagen treffen zu können. Es wäre zum Beispiel wünschenswert, mehr über die pack years bei (Ex-)Rauchern zu erfahren, insbesondere da ein Nikotinabusus häufig nach einem Schlaganfall beendet wird. Ebenso könnte man genauere Daten über die Höhe der Blutglucosespiegel und die Dauer der Erkrankung, die verordneten Medikamente und die entsprechende Compliance erheben. Eine Einteilung des arteriellen Hypertonus könnte anhand der genauen Werte und der Therapie erfolgen und damit eine Risikostratifizierung durchgeführt werden. Auch klinische Scores zur Beurteilung des Allgemeinzustands des Patienten könnten eine Anwendung finden.

Bezüglich des neurologischen Zustands ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem präoperativ erhobenen Glasgow Coma Scale und assoziierten Komplikationen. Wie zu erwarten, war bei Patienten, welche lediglich eine leichte Beeinträchtigung zeigten und somit einen GCS Wert zwischen 13 und 15 nachwiesen, in dieser Gruppe das allgemeine Risiko für Komplikationen erniedrigt ($p=0.01$). Der modified Rankin Scale dient zur Beurteilung der Alltagsfähigkeit von Patienten mit Schlaganfall und anderen neurologische Defiziten. Der Median in der vorliegenden Studie lag bei 4, was einem eher hohen Wert entspricht und insbesondere ein zusätzlicher Indikator für die Schwere der Erkrankung ist. Patienten, die sich einer Kranioplastie nach Dekompression unterziehen, haben grundsätzlich ein hohes Krankheitsrisiko mit weitläufigen Folgen. Ein hoher Wert im mRS korrelierte nicht mit höheren Komplikationsraten ($p = 0.98$), kann also nicht als Prädiktor für mögliche Folgen verwendet werden. Der modified Rankin Score wurde bereits in vorherigen Studien präoperativ erhoben, allerdings im Vergleich zur Entwicklung nach der Kranioplastie, um insbesondere eine funktionelle Verbesserung durch die Kranioplastie nachweisen zu können (Coulter et al., 2014). Andere Studien untersuchten vor allem den Nutzen der Kranioplastie in Form eines besseren neurologischen Outcomes und

bewiesen somit die Sinnhaftigkeit der Deckelungsoperationen (Agner et al., 2002). Eine große Meta-Analyse von De Cola et al. aus dem Jahr 2018 erhob insbesondere in Hinblick auf die Dauer bis zur Reimplantation die verschiedenen neurologischen Scores, mit dem Ergebnis, dass eine Kranioplastie zwischen 3 und 6 Monaten nach Dekompression die besten kognitiven und motorischen Outcomes haben (De Cola et al., 2018).

10.3. Komplikationen

Eine multivariate Analyse aller untersuchten Variablen zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Einflussfaktoren und dem Outcome nach der Kranioplastie. Mit einer Gesamtkomplikationsrate von 30% innerhalb der ersten 30 Tage ist dieser operative Eingriff mit vielen Risiken behaftet, dies in Kongruenz zu vorherigen Studien, welche eine Gesamtkomplikationsrate von 6,8% - 40% nachwiesen (Coulter et al., 2014; Liang et al., 2016; Morton et al., 2018; Piedra et al., 2014; Tsang et al., 2015; Wachter et al., 2013; Zanaty et al., 2015). Dieser sehr große Bereich ergibt sich aus den unterschiedlich angelegten Studien und der Definition einer „Komplikation“, da einige Studien nur revisionsbedürftige Komplikationen erwähnten und den Zeitraum, bis die Komplikation auftritt, anders wählten.

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in den Gruppen Alter, Geschlecht, Operationsindikation, Dauer der Operation, Zeitpunkt der Operation, Qualität des Operationsteams, Material und Dauer bis zur Reimplantation als Hinweis auf einen Risikofaktor für Komplikationen nach Kranioplastie gefunden werden. Somit stellen diese Faktoren aktuell keinen Prädiktor für den Outcome nach einer Deckelung dar.

Die häufigste Komplikation (11%) in unserer Studie war eine operationsbedürftige Nachblutung. Andere Studien zeigten eine Spanne der Nachblutungsrate von 1,8% bis 7,4% (Borger et al., 2016; Coulter et al., 2014; Gooch et al., 2009; Stephens et al., 2010). Die erhobenen Daten unserer Analyse erscheinen verhältnismäßig hoch, sodass weitere Untersuchungen stattfinden müssen, um dieses Ergebnis einzugrenzen; beispielsweise eine vorherige antikoagulative Therapie, welche nach Schlaganfallereignis als Standard gilt oder eine veränderte Blutgerinnung in einem Schock Setting bei Schädel-Hirn-Trauma. Eine Untersuchung von Lillemae et al. aus dem Jahr 2017 fokussierte sich auf Nachblutungen im

Allgemeinen nach neurochirurgischen Eingriffen und fand eine besonders hohe Rate bei dekompressiver Hemikraniektomie und Kranioplastie (Lillemae et al., 2017). Ein assoziierter Einflussfaktor konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht determiniert werden, bisherige Studien zeigen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen verwendetem Material und Dauer bis zur Reimplantation; dafür eine Konstellation aus männlichem Geschlecht und erhöhtem arteriellem Blutdruck als potenziell prädiktiven Faktor (Borger et al., 2016; Morton et al., 2018; Zanaty et al., 2015).

Ein neuauftretendes, postoperatives Krampfleiden wurde in 10% der Fälle gefunden. Eine Studie untersuchte das Auftreten von Krampfanfällen nach Kranioplastie mit mehr spezifischen Details und wies eine Gesamtrate von 11,9% nach. Die meisten Krampfanfälle träten erst nach 7 Tagen postoperativ auf. Insbesondere ein höheres Alter >50 Jahren war statistisch signifikant mit dem Auftreten von Post Cranioplasty Seizures verknüpft. Vergleichbare Assoziationen konnten in der vorliegenden Studie nicht gefunden werden (Wang et al., 2017). Eine Meta-Analyse von 2018 mit Einschluss von 2 retrospektiven und 14 klinischen Studien, welche eine Rate von 4,3% an postoperativen Krampfanfällen nachweist, konnte eine Assoziation zwischen einer Dauer bis zur Deckelung von unter 6 Monaten und einer damit einhergehend erhöhten Krampfrate feststellen (Yao et al., 2018). In unserer Studie konnte kein Faktor detektiert werden, der ein Risiko für postoperative Krampfanfälle abschätzbar macht. Eine genauere Analyse wäre hier wünschenswert, um insbesondere Zeit, Häufigkeit und Ausprägung des Krampfgeschehens genauer zu analysieren. Eine Vielzahl andere neurologischer Faktoren können das Auftreten eines Anfalls begünstigen; generell sind Krampfanfälle keine seltene Komplikation nach neurochirurgischen Eingriffen und bedürfen einer individuell angepassten Therapie (Ambrosi et al., 2017).

Das dritthäufigste Risiko nach Kranioplastie stellt eine revisionsbedürftige Infektion dar. 7% aller Patienten erlitten eine Entzündung der Wunde nach Defektdeckelung, welche lokal begrenzt war und in keinem der Fälle zu einer systemischen Ausbreitung führte. Alle Patienten erhielten eine intravenöse antibiotische Therapie. 91% dieser Patienten mussten operativ revidiert werden. In 64% der Fälle war die Infektion nach nur einer operativen Revision erfolgreich therapierbar. Dies erscheint vergleichbar zu bisherigen Studien, welche eine postoperative Infektionsrate von 1,4% - 24,4% (Mittel 7,7%) nachweisen (Malcolm et al., 2016; Reddy et al., 2014). Bisherige assoziierte Risikofaktoren stellen ein Diabetes mellitus

sowie eine Besiedelung mit multiresistenten Keimen dar (Archavlis & Carvi Y Nievas, 2012); außerdem wurde ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der einer Kranioplastie vorausgehenden Prozeduren, einer langen Dauer bis zur Defektdeckung und Wundinfektionen nachgewiesen (Cheng et al., 2008; J. H. Kim et al., 2018). Weitere Risikofaktoren scheinen autologes Knochenmaterial sowie eine traumatische Blutung als Indikation zur Entdeckung darzustellen (Kimchi et al., 2016). Tsang et al. untersuchten 2014 das Vorliegen eines ventrikuloperitonealen Shunts als assoziierter Faktor zu postoperativen Infektionen (Tsang et al., 2015). In der vorliegenden Studie konnten keine vergleichbaren Risikofaktoren für eine postoperative Infektion gefunden werden. Bewusst erfolgte der Ausschluss von Patienten mit Tumorleiden und/oder vorangehender Bestrahlung und/oder Infektion als Indikation der Kraniektomie, da es sich in diesen Fällen um nicht vergleichbare Risikofaktoren handelt, die von vornherein als höher assoziiert mit der Entwicklung einer Infektion gelten (Reddy et al., 2014).

Zu einem postoperativen Hydrocephalus kam es im vorliegenden Patientenkollektiv in 5% der Fälle. Es konnte kein assoziierter Risikofaktor nachgewiesen werden. Andere Studien zeigten eine Häufigkeit von 3,21% - 9% (Hng et al., 2015; Morton et al., 2018). Bisher identifizierte Risikofaktoren in einer multivariaten Analyse waren höheres Alter, subarachnoidale Blutung als Indikation zur Dekompression sowie traumatische Hirnblutungen. Des Weiteren scheint eine kurze Dauer zur Kranioplastie von unter 90 Tagen das Risiko zur Entwicklung eines Hydrocephalus zu erhöhen (Malcolm et al., 2016; Morton et al., 2018; Tsang et al., 2015; Zanaty et al., 2015).

Zwei Patienten des untersuchten Kollektivs verstarben innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ. Beide wiesen eine sehr schwere und akute Form des erhöhten ICP nach traumatischer Hirnblutung auf; eine 27-jährige Patienten mit SHT aufgrund eines Motorradunfalls erlitt eine postoperative Nachblutung mit Erhöhung des intrakraniellen Drucks, welcher operativ nicht ausreichend entlastet werden konnte, sodass die Patientin drei Tage später verstarb. Die zweite Patientin wurde initial nach einem Fahrradunfall mit traumatischer Hirnblutung entdeckt; eine Woche nach Kranioplastie kam es aufgrund einer nicht beherrschbaren subduralen Einblutung sowie einem Multi-Organ-Versagen zum Tode.

Aktuelle Studien untersuchen nun vor allem das neurologische Outcome nach Reimplantation, um eine adäquatere Einschätzung von Komplikationen finden zu können. Bereits 1993 führten Suzuki et al. eine CT-basierte Untersuchung zum postoperativen Zustand der Patienten durch und konnten ein verbessertes Outcome nach Kranioplastie nachweisen (Suzuki et al., 1993). Eine große Meta-Analyse von De Cola aus dem Jahr 2018 zeigte ein verbessertes kognitives wie motorischer Outcome nach Kranioplastie auf, wenn diese zwischen 3 und 6 Monaten nach der Entdeckung durchgeführt werde. Das beste Ergebnis in Bezug auf motorische Fähigkeiten werde durch eine Operation innerhalb der ersten drei Monate erreicht, wohin die kognitiven Funktionen am ehesten durch eine Re-Implantation zwischen 3 und 6 Monaten optimiert werden (De Cola et al., 2018).

Die vorliegende Studie befasst sich ausschließlich mit den ersten 30 Tagen nach Kranioplastie. Dies beschreibt die vulnerabelste Phase sowohl der Wundheilung als auch der physischen und psychischen Rehabilitation des Patienten. Infektionen des Wundsitus, Hydrocephalus und Nachblutungen treten nahezu ausschließlich in diesem Zeitraum auf, sodass eine längere Betrachtung wenig neue Aspekte bringen dürfte. Vergleichbare Studien erfassten 75% aller Komplikationen innerhalb des ersten Monats nach Operation (Coulter et al., 2014). Allerdings werden spätere Komplikationen, welche durchaus im Zusammenhang mit der vorangegangenen Operation stehen könnten, nicht erfasst. Insbesondere Krampfanfälle und Hygrome können auch erst chronisch und im Verlauf entstehen (Wang et al., 2017; Yao et al., 2018).

11. Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war eine genauere Analyse der Risikofaktoren und Prädiktoren für Komplikationen bei Kranioplastie. Der eigentliche operative Eingriff kann hinsichtlich des technischen Aspekts gut von einem Anfänger in der Ausbildung zum Neurochirurgen mit noch geringer Erfahrung durchgeführt werden. Mit einer Komplikationsrate von 30% ist und bleibt die Kranioplastie aber ein riskanter Eingriff, dessen Prädiktoren und Risikofaktoren weiterhin genau evaluiert werden müssen. Ein Patient, der sich diesem Eingriff unterzieht, muss möglichst genau über potentielle Folgen, insbesondere der Möglichkeit einer Re-Operation bei Infektionen oder Nachblutungen aufgeklärt werden. Da diese als häufigste Komplikationen auftreten, sollten deren möglich assoziierte Faktoren in zukünftigen, randomisierten klinischen Studien genauer untersucht werden. Eine exaktere

Standardisierung des Operationsablaufs, insbesondere der Maßnahmen zur Hygiene und zur Blutstillung, aber auch des anwesenden Operationsteams sowie der genauen Abläufe sind wünschenswert. Jedoch muss auch die Heterogenität des Patientenkollektivs, die individuellen Krankheitsfaktoren sowie die unterschiedlichen Operationsbedingungen miteinbezogen werden, sodass hierdurch spezifische, nicht determinierbare Einflussfaktoren und Variablen entstehen, die in einer Analyse kaum Beachtung finden können und werden. Jeder Patient muss mit all seinen Faktoren als Individuum betrachtet werden und nach bestmöglicher Art therapiert werden. Zudem darf der soziale und psychologische Druck auf den Patienten nicht vernachlässigt werden, welcher bei einer späten Deckelung deutlich zunimmt und weiterführende Folgen haben kann. Ein „Abschluss“ der Krankheit und Behandlung ist erst nach der endgültigen Kranioplastie gegeben, sodass diese nicht unnötig verlängert werden sollte, insofern die medizinischen Faktoren des Patienten dies erlauben (Chibbaro et al., 2011).

Als einziges statistisch signifikantes Merkmal stellte sich der präoperative neurologische Zustand und die Vigilanz des Patienten dar. Ein hoher Glasgow Coma Scale von mindestens 13 Punkten geht mit einer niedrigeren Rate an Komplikationen einher. Ein Operateur sollte also insbesondere auf diesen Aspekt in der präoperativen Planung und Risikostratifizierung wertlegen, um den möglichen Outcome samt der Komplikationen besser einzuschätzen. Auf diesen Faktor kann allerdings im klinischen Alltag nur geringfügig eingegangen werden, da eine „Therapie“ eines niedrigen Glasgow Coma Scores im eigentlichen Sinne nicht möglich ist. Lediglich ein abwartendes Verhalten sowie gegebenenfalls supportive Maßnahmen könnten diesen verändern. Vor allem ersteres widerspricht allerdings dem Prinzip, Patienten nach Hemikraniektomie so schnell wie möglich wieder einer Kranioplastie zuzuführen, da die schützenden Einflüsse sowie die schnellere Rehabilitation und frühere Eingliederung in die Gesellschaft als Vorteile deutlich überwiegen (Agner et al., 2002; Honeybul et al., 2013). Zudem hat die Kranioplastie einen positiven Einfluss auf den zerebralen Blutfluss, den Glukosemetabolismus, sowie die zerebrovaskuläre Reservekapazität (Winkler et al., 2000).

Weiterhin können als mögliche Einflussfaktoren, wenn auch in der vorliegenden Studie ohne statistisch signifikante Relevanz ein höheres Alter über 48 Jahren bei Operation sowie ein Schlaganfall als Operationsursache ein möglicher Hinweis auf ein schlechteres Outcome mit

einem höheren Risiko für postoperative Komplikationen betrachtet werden. Dies sollte in die Operationsplanung sowie Kommunikation mit Patienten und Angehörigen beachtet werden. Zukünftige Studien sollten insbesondere ein größeres Patientenkollektiv erheben und miteinschließen, um die Power der Untersuchung zu erhöhen, sowie mögliche statistische Signifikanzen zu analysieren und mögliche Risikofaktoren zu detektieren. Zudem wäre ein prospektives, randomisiertes Design der Studie wünschenswert, um eine exaktere Abbildung der Patientengruppen zu erlangen. Die vorliegende retrospektive Untersuchung weist vor allem Mängel hinsichtlich der Genauigkeit bestimmter Daten und Variablen auf, die durch fehlerhafte oder unvollständige Dokumentation im klinischen Alltag eventuell zu veränderten Datensätzen führen. Insbesondere können dann spezifischere Faktoren, zum Beispiel eine korrekte Erhebung des präoperativen Status mit vielen klinischen Variablen durchgeführt und sinnvolle Möglichkeiten zum Datenvergleich gesammelt werden. Auch eine Verblindung der Daten wäre erstrebenswert, da es in der Dokumentation eigener Operationen und Ereignisse tendenziell zu einer eher niedrigen Rate an Vermerken und Details kommt.

Zur Risikostratifizierung kann allerdings miteinbezogen werden, dass der Großteil der Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ auftritt (Coulter et al., 2014; Krause-Titz et al., 2016; Reddy et al., 2014). Aus diesem Grund ist eine engmaschige Kontrolle in diesem Zeitraum empfehlenswert.

Im Hinblick auf die hohe Komplikationsrate muss ein besonderes Augenmerk auf die Schwere der ursprünglichen Erkrankung gelegt werden. Patienten, die eine dekompressive Operation erhalten, haben bereits meist ein Krankheitsbild mit fulminantem Verlauf sowie maximal ausgeschöpften konservativen Therapiemethoden. Interessant wäre hier eine experimentelle Studie, die sehr frühzeitige Entdeckelungen untersucht und deren Outcome, um eventuell auf frühere, präventivere Methoden zurückzugreifen. Aktuelle Analysen zeigen bereits einen höheren Benefit, je früher die Dekompression operativ durchgeführt wird (Crudele et al., 2016). Letztendlich obliegt die Entscheidung zur Kraniektomie dem behandelnden Arzt in der akuten Situation und verlangt aus diesem Grund eine ausreichende Expertise und Erfahrung. Ebenso verhält es sich bei den Operationen zur Kranioplastie, sodass in der Indikationsstellung für eben jene alle möglichen Faktoren

miteinbezogen werden müssen und mögliche Störfaktoren und Prädiktoren für ein schlechteres Outcome wenn möglich therapiert oder bestmöglich integriert werden sollten.

Aktuelle neue Empfehlungen aus den analysierten Daten können nicht gegeben werden, eine Einhaltung der aktuellen chirurgischen Standards erscheint sinnvoll, muss aber weiterhin aktualisiert und den Ergebnissen aus Meta-Analysen angepasst werden. In den kommenden Meta-Analysen müssen noch mehr verschiedene Variablen untersucht werden, die noch nicht Thema bisheriger Studien waren, z.B. patientenspezifische Faktoren, neurologische Assessments und veränderte Operationsbedingungen. Andere Analysen untersuchten als Variablen unter anderem die Größe des Defekts, sowie dessen Lokalisation. Hier zeigte sich vor allem eine bifrontale Entdeckung, sowie konvexe Kranioplastie assoziiert mit postoperativen Komplikationen wie Infektion und Nachblutung (Gooch et al., 2009; Zanaty et al., 2015). Die Größe des Defektes hat wiederum Auswirkungen auf Operationsdauer und Komplexität des Eingriffs, welche zusätzlich Risikofaktoren darstellen könnten. Auch die Suche nach dem perfekten Material wird sich weiter entwickeln müssen; andere Fachbereiche, wie Implantologie oder Orthopädie können hier als Vorbild dienen.

Weiterhin steht der optimale Zeitpunkt der Kranioplastie noch zur Debatte; in Zukunft werden Empfehlungen dazu wohl nicht nur allgemein gültig festgelegt werden können, sondern spezifische Richtlinien anhand einzelner Faktoren wie Operationsindikation, Risikoprofil und aktueller neurologischer Status des Patienten gegeben werden können. Insbesondere das neurologische Outcome sollte Gegenstand künftiger Studien sein. Aktuell zeigt sich derzeit ein Trend zur frühen Implantierung innerhalb von 90 Tagen, um ein besseres Endergebnis zu erreichen. Geeignete Scores sollten hier ihre Anwendung finden, um einen optimalen Zeitpunkt herauszufinden (Malcolm et al., 2018).

Zusammenfassend bleibt die Kranioplastie ein „beginners‘ case“, der hinsichtlich der operativen Anforderungen gut von einem Assistenzarzt in den ersten Jahren seiner Ausbildung durchgeführt werden kann. Der therapeutische Nutzen und die verbesserte Prognose des Eingriffs sind durch zahlreiche Studien nachgewiesen. Der aktuelle chirurgische Standard scheint gut etabliert. Unabhängig davon besteht aber weiterhin eine hohe Komplikationsrate von 30%. In der vorliegenden Studie konnte kein Risikofaktor beziehungsweise möglicher Prädiktor herausgefunden werden. Ziel zukünftiger Studien

muss also sein, potentielle Faktoren genauer zu untersuchen und eventuelle Zusammenhänge zu detektieren. Gerade Vorerkrankungen sollten detailliert untersucht und analysiert werden. Ein präoperativ guter neurologischer Status ist mit einem geringeren Risiko von postoperativen Komplikationen assoziiert.

12. Anhang

12.1. Veröffentlichung in Neurosurgical Review, 2018

Neurosurgical Review
https://doi.org/10.1007/s10143-018-1038-x

ORIGINAL ARTICLE



Cranioplasty following decompressive craniectomy: minor surgical complexity but still high periprocedural complication rates

Ehab Shiban¹ · Nicole Lange¹ · Antonia Hauser¹ · Ann-Kathrin Jörger¹ · Arthur Wagner¹ · Bernhard Meyer¹ · Jens Lehmborg¹

Received: 17 July 2018 / Accepted: 26 September 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Cranioplasty following decompressive craniectomy is of low surgical complexity, so much so that it has become the “beginners” cranial case. However, these “simple” procedures may have high complication rates. Identification of specific risk factors would allow targeted intervention to lower the complication rates. The aim of this study was to assess the rate of complications and to evaluate potential risk factors. We conducted a review of all patients who underwent cranioplasty in our center following decompressive craniectomy for stroke or brain trauma between 2009 and 2016. One hundred fifty-two patients were identified. Fifty-three percent were male. Mean age was 48 (range 11–78). Median time from craniectomy until cranioplasty was 102 days (range 14–378). The overall rate of complications, such as postoperative bleeding, seizures, postoperative infection, and hydrocephalus, was 30%. The mortality rate was 1%. None of the following potential risk factors was associated with significantly increased risk of periprocedural complications: gender ($p = 0.34$), age ($p = 0.39$), cause of initial surgery ($p = 0.08$), duration of surgery ($p = 0.59$), time of surgery (0.24), surgical experience ($p = 0.17$), and time from craniectomy until cranioplasty ($p = 0.27$). The 30-day complication rate following cranioplasty is high, but serious permanent deficits from these complications were rare. We found no clear predictor for these 30-day complications, which renders its prevention difficult.

Keywords Cranioplasty · Complication rate · Risk factor · Mortality

Introduction

Decompressive craniectomy has become an inherent part of the therapy for elevated intracranial pressure refractory to

medical treatment secondary to traumatic brain injury, aneurysmal subarachnoid hemorrhage, or brain infarction [6, 8, 18, 20]. The resulting skull defect subsequently leads to surgical cranioplasty, thereby improving cerebral hemodynamics, mechanical protection and cosmetic results [7, 24]. It is typically delayed several months after initial craniectomy to ensure the resolving of brain edema and the recovery of the patients from the acute phase of their disease. Cranioplasty is believed to be such a simple neurosurgical procedure, so much so that it has become the “beginners” cranial case. However, these “simple” procedures may have complication rates as high as 40% including postoperative infections, seizures, flap depression, new neurological deficits, and wound healing disorders [4, 5, 7, 21]. Many studies focused on the correct timing of cranioplasty [2, 12, 14]. Results suggest that early cranioplasty may reduce the risk of infections, neurological worsening, seizures, and bone flap resorption whereas late cranioplasty results in minimized risk of hydrocephalus. Apart of the suggested timing of cranioplasty, there are not many studies analyzing the factors that contribute to periprocedural complications, both patient and surgery

Ehab Shiban and Nicole Lange contributed equally to this work.

✉ Nicole Lange
Nicole.lange@tum.de

Ehab Shiban
Ehab.Shiban@tum.de

Antonia Hauser
Antonia-d-hauser@web.de

Bernhard Meyer
Bernhard.Meyer@tum.de

Jens Lehmborg
Jens.Lehmborg@tum.de

¹ Department of Neurosurgery, Klinikum rechts der Isar, Technical University Munich, Ismaninger Str. 22, 81675 Munich, Germany

Published online: 06 October 2018

Springer

specific. To our knowledge, there are only few studies evaluating the experience of the operating surgeon on complication rates.

The aim of this study was to evaluate such risk factors and thereby point out ways to impact positively on those high complication rates.

Material and methods

Patient population

A retrospective analysis of a consecutive cohort of 152 patients (mean age 48 years; range 11–78 years) who underwent cranioplasty following craniectomy for stroke, subarachnoid hemorrhage from a ruptured aneurysm, traumatic epidural, and subdural hematoma, as well as brain edema between February 2009 and November 2016 was conducted. We assessed the demographical data, as well as potential risk factors such as time and duration of surgery, experience of the operating surgeon, comorbidities of the patients, duration between initial craniectomy, and cranioplasty, implanted material, as well as cause of initial surgery.

During our follow-up period of 30 days postoperatively, we assessed the following periprocedural complications: mortality, postoperative bleeding, infections, seizures, aseptic wound healing disorders, and hydrocephalus. To better characterize those complication rates, patients were additionally divided into four groups according to the cause for their initial craniectomy. Group 1 comprised all patients having received craniectomy because of malignant brain infarction; groups 2, 3, and 4 reflect the reasons of atraumatic intracranial bleeding, subarachnoid hemorrhage from ruptured aneurysm, and traumatic brain injury, respectively.

The present study was approved by the local ethics committee and performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments [25] (clinical trial registration number 386/15).

Cranioplasty

Surgical approach and preparation were done in the standard fashion [15]. Ninety-five percent of the patients received subcutaneous drains, which were left for 1 day. Autologous bone graft was used when available after having been cryopreserved at $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ in the hospital immediately after craniectomy. When no autologous bone graft was available, individually produced titanium plates (computer-assisted design, CAD) or intraoperatively bent titanium mesh was used. Usually, cefuroxime single-shot (1.5 g) was given as perioperative antibiotic prophylaxis.

Variables studied

The variables were defined as follows:

1. Graft material: categorized as autologous or synthetic (titanium mesh or CAD)
2. Postcranioplasty seizure: any patient who experienced a seizure after the cranioplasty operation
3. Reoperation for hematoma (rebleeding): any intracranial hematoma that occurred after the cranioplasty and required an operation for evacuation
4. Postcranioplasty hydrocephalus: a hydrocephalus that developed after the cranioplasty, documented by a CT scan, regardless of the need of VP-shunt
5. Postcranioplasty infection: any case of graft infection that needed to be removed or any case in which infection was suspected and antibiotic therapy was administered for more than 2 weeks, regardless of culture results
6. Aseptic wound healing disorder: any kind of wound healing disorder with need of reoperation, but without suspected infection
7. Reason for craniectomy: malignant brain infarction, epidural/subdural hematoma, aneurysmal SAH, and traumatic brain injury
8. Anticoagulant therapy: any type of anticoagulation within 7 days perioperatively.

Statistical analysis

Statistics were calculated using IBM SPSS Statistics version 22.0 (IBM Corporation, New York), and graphs edited with Graph Pad Prism or Microsoft Excel. Associations between all assessed variables were analyzed using chi-square tests. To identify possible risk factors for complications, complications were dichotomized into yes/no, cause of initial surgery (SAH), malignant brain infarction, subarachnoid hemorrhage, atraumatic bleeding (epidural or subdural hematoma), traumatic brain injury—compared to the rest of the patient collective, autologous bone graft yes/no, gender m/f, age divided into two groups: 11–48 and 49–78 years. A difference with an error probability of less than 0.05 was considered to be statistically significant. We used the Bonferroni correction to adjust for the multiple statistical comparisons leading to a new level for significance of 0.0045.

Results

Study population

Table 1 shows the demographic characteristics and operative details of our patient collective. Within 8 years of the study

Table 1 Demographic and operative details of patients

	Overall	Malignant brain infarction	Epidural/subdural hematoma	Aneurysmal subarachnoid hemorrhage	traumatic brain injury
Patients no (%)	152	57 (37.5)	13 (8.6)	24 (15.8)	58 (38.2)
Age (years; mean, range)	48 (11–78)	52 (21–77)	46 (11–70)	45 (28–57)	46 (16–78)
Sex (%)					
Female	47	46	46	75	33
Male	53	54	54	25	67
Duration until cranioplasty (days; mean, range)	102 (14–378)	138 (14–378)	85 (16–196)	99 (22–182)	73 (14–306)
Duration of surgery (min; mean, range)	129 (53–328)	120 (58–202)	122 (53–168)	132 (79–294)	138 (58–328)
Beginning of surgery after 8:00 pm no (%)	5 (3.3)	3 (5.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (1.7)
Surgical expertise no (%)					
2–3 year resident	34 (22.4)	21 (36.8)	0 (0.0)	3 (12.5)	10 (17.2)
4–6 year resident	78 (51.3)	27 (47.4)	7 (53.8)	13 (54.2)	31 (53.4)
Faculty	40 (26.3)	9 (15.8)	6 (46.2)	8 (33.3)	17 (29.3)
Patient comorbidities no (%)					
Diabetes	15 (9.9)	10 (17.5)	1 (7.7)	0 (0.0)	4 (6.9)
Hypertension	63 (41.4)	31 (54.4)	6 (46.2)	11 (45.8)	15 (25.9)
Nicotine abuse	17 (11.2)	11 (19.3)	0 (0.0)	3 (12.5)	3 (5.2)
Coagulation disorders	11 (7.2)	4 (7.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	6 (10.3)
Anticoagulant medication	45 (29.6)	31 (54.4)	3 (23.1)	0 (0.0)	11 (19.0)
Alcohol abuse	15 (9.9)	2 (3.5)	0 (0.0)	3 (12.5)	10 (17.2)
Material used for cranioplasty no (%)					
Autologous bone graft	136 (89.5)	53 (93.0)	10 (76.9)	23 (95.8)	50 (86.2)
Titanium (CAD)	14 (9.2)	4 (7.0)	3 (23.1)	1 (4.2)	6 (10.3)
Titanium (mesh)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)

period between February 2009 and November 2016, we analyzed 271 patients who underwent craniectomy. A total of 152 patients (53% male, 47% female) who underwent cranioplasty were therefore included in our study. Initial cause for craniectomy of those 152 patients who received a cranioplasty was traumatic brain injury ($n = 58/152$ patients, 38%), malignant brain infarction ($n = 57/152$ patients, 38%), subarachnoid hemorrhage ($n = 24/152$ patients, 16%), and epidural or subdural hematoma ($n = 13/152$ patients, 9%).

Mean age was 48 years (range 11–78 years). Time between initial craniectomy and cranioplasty was 102 days (range 14–378 days), duration of the surgery was 129 min (range 53–328 min). In 90%, autologous bone grafts could be used. Fourteen patients received titanium CAD implants and two titanium mesh implants, respectively.

Complication rates and risk factors

The overall 30-day complication rate was 30.3% ($n = 46$ patients). Complications were in order of their frequency postoperative hemorrhage ($n = 17$ patients, 11%), seizures ($n = 15$ patients, 10%), postoperative infection ($n = 11$ patients, 7%), and hydrocephalus ($n = 8$ patients, 5%) (Table 2). Overall

complications and complication rates were divided according to the initial cause of surgery shown in Fig. 1. There were no significant differences between those groups. Mortality rate was 1.3% ($n = 2$ patients), both of them had traumatic brain injury (first, 27-year-old female, acute subdural hematoma and polytrauma following a motor vehicle accident, died 3 days postoperatively because of high intracranial pressure, due to postoperative hemorrhage which revision surgery failed to resolve adequately; second, 75-year-old female, acute subdural hematoma after bicycle accident, died 1 week after surgery because of multi organ failure).

In terms of potential risk factors, we also analyzed the influence of surgical expertise.

Table 2 Complications

Complication	No (%)
Postoperative hemorrhage	17 (11.2)
Seizures	15 (9.9)
Postoperative infection/aseptic wound healing disorders	11 (7.2)
Hydrocephalus	8 (5.3)

A junior resident (2–3 years), senior resident (4–6 years), and an attending performed the surgery in 22%, 52%, and 26% of cases, respectively. None of the following potential risk factors were associated with a significantly increased risk of periprocedural complications: gender ($p=0.34$), age ($p=0.39$), cause of initial surgery ($p=0.08$), duration of surgery ($p=0.59$), time of surgery (0.24), surgical experience ($p=0.17$), and duration until cranioplasty ($p=0.27$) (Table 3). Even upon analysis as two groups (junior resident vs senior residents and attendings), the “surgical experience” did not reach significance either ($p=0.65$). This might become significant with a larger sample size.

Additionally, risk estimates were performed to identify potential predictors for complications (Table 4). Again, we could identify no significant predictors for periprocedural complications even though age > 48 years seems to correlate with unfavorable outcomes (OR 4.07, 95% CI 0.85–19.53, $p=0.06$) as well as malignant brain infarction as cause of initial craniectomy (OR 3.19, 95% CI 0.89–11.4, $p=0.06$). Admittedly, the risk of malignant brain infarction also rises with increasing age, which leads to a great overlap between those two groups.

Mean GCS at the time of admission was 12 (range 9 to 15). As expected, patients with mild impairment (GCS 13–15) had lower 30-day complication rates (OR 0.37, 95% CI 0.17–0.78, $p=0.01$). Median modified ranking scale (mRS) was 4 (range 0 to 5 points). High mRS values did not correlate with higher complication rates ($p=0.98$).

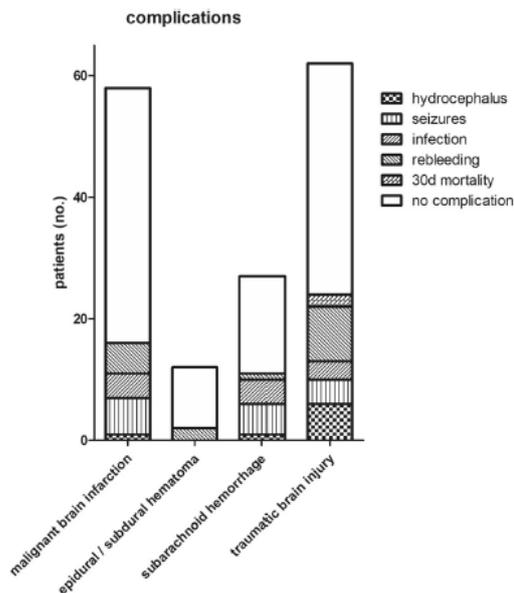


Fig. 1 Graph showing the percentual complication rates overall and subdivided into groups according to the cause of initial craniectomy

Table 3 Potential risk factors for complications—chi-square tests

Risk factor	p value
Gender	0.34
Age	0.39
Cause of initial surgery	0.08
Duration of surgery	0.59
Time of surgery	0.24
Surgical expertise	0.17
Duration until cranioplasty	0.27

In our patient collective, 30% of the patients had previous anticoagulant therapy (90% of them acetylsalicylic acid, followed by novel oral anticoagulants and phenprocoumon), and 7.2% showed coagulation disorders (hemophilia A and B, factor XIII deficiency), primarily in the group of traumatic brain injury. Thereby, no correlation was found between anticoagulation therapy and complication rates.

Discussion

Complications

In this study, the overall 30-day complication rate was 30% ($n=46$ patients) which confirms previously published results of equally sized cohort studies [4, 10, 22]. The most common complication in our patient collective was epidural or subdural hematoma (11%) followed by new onset of seizures (10%) and infections (7%). Most of the previously published studies registered the complication rates over a follow-up period of several months. However, more than 75% of all complications occurred during the first 30 days postoperatively [5, 10, 17, 23]. The rate of surgical site bleeding was 11% and seems to

Table 4 Risk estimates of dichotomized variables—risk factors for complications

Risk factor	OR	95% CI	p value
Gender (m/f)	1.49	0.42–5.34	0.34
Age ($>48/\leq 48$)	4.07	0.85–19.53	0.06
Surgical expertise (resident/faculty)	1.66	0.34–8.0	0.53
Material (autologous/titanium)	1.19	0.14–9.96	0.87
Cause of initial surgery			
Subarachnoid hemorrhage	1.09	1.04–1.15	0.14
Atraumatic bleeding	1.09	1.03–1.14	0.29
Traumatic brain injury	0.92	0.26–3.29	0.89
Malignant brain infarction	3.19	0.89–11.4	0.06
GCS (13–15/other)	0.37	0.17–0.78	0.01
GCS (3–8/other)	2.08	0.78–5.54	0.15
MRS (3–5/0–2)	1.01	0.37–2.78	0.98

Table 5 complication rates in cranioplasty

Publication	No. of patients	Rebleeding (%)	Seizures (%)	Postoperative infections (%)	Hydrocephalus (%)
Krause-Titz et al. [10]	248	4.40	29	2.80	25
Lillemae K et al. [11]	8783	3.60	Not recorded	Not recorded	Not recorded
Coulter et al. [5]	191	1.80	8.40	21.70	Not recorded
Shibahashi K et al. [19]	155	2.60	Not recorded	8.40	Not recorded
Gooch MR et al. [7]	62	3.20	1.60	4.80	1.60
Morton RP et al. [14]	754	2.3	4.1	6.6	9
Shiban, Lange et al.	152	11	10	7	5

be higher than in comparable studies [10, 11, 5, 7, 19], whereas the complication rates of seizures, infections, and hydrocephalus show good accordance (Table 5). In our patient collective, 30% of the patients had previous anticoagulant therapy (90% of them acetylsalicylic acid, followed by novel oral anticoagulants and phenprocoumon), and 7.2% showed coagulation disorders (hemophilia A and B, factor XIII deficiency), primarily in the group of traumatic brain injury. Comparable publications did not analyze the presence or absence of anticoagulant therapies or coagulation disorders. Recent data showed that cranioplasty following decompressive craniectomy is one of the procedures with the highest incidence of postoperative bleeding [11].

Of all the variables examined, risk estimates revealed no significant influence on the 30-day complication rates. These findings confirm previous publications. One study found that preoperative infection or radiation therapy is risk factor for the development of complications after cranioplasty [17]. None of our patients fulfilled those criteria. As expected, patients with mild impairment in Glasgow coma scale (GCS 13–15) showed significantly lower complication rates.

This data suggests that there is no obvious surgical or patient specific reason for the periprocedural complication rates, and therefore no useful changes to suggest for the actual therapy concept, although there is clearly a trend toward “cause of initial surgery” being associated with complications ($p = 0.08$), and this would likely reach significance with a larger sample.

Surgical expertise

In terms of surgical expertise, complication rates proved to be equal for cases performed by junior residents and attending physicians. Recently, Joswig et al. [9] compared 240 patients (teaching cases vs. nonteaching cases). The complication rates and postoperative outcomes were the same when performed by a resident (2–6th year of training) or an attending physician. In our study, most of the procedures (51%) were performed by a senior resident (4–6th year). This data suggests that cranioplasty can be safely performed by residents without risking higher complication rates.

Timing of surgery

The impact of timing of cranioplasty after initial craniectomy has been extensively studied and has proven to play an important role for complication rates and outcomes [1, 3, 13, 16]. Meta-analysis of 3126 patients showed that early cranioplasty (within 90 days after craniectomy) resulted in significantly higher risk for hydrocephalus, whereas the risk of overall complications, infections, reoperations, or hemorrhage did not differ significantly [13]. Nevertheless, there is a recommendation for performing cranioplasty at least 90 days after craniectomy because some studies showed significantly higher rates of infections, hydrocephalus, and bone flap resorption after early cranioplasty [14].

Mean time between initial craniectomy and cranioplasty was 102 days (range 14–378 days). Most of the patients in this study underwent cranioplasty > 90 days after initial decompression (89 patients, 53%). Therefore, the number of patients with early cranioplasty (<30 days after craniectomy) is too small to statistically analyze the timing of cranioplasty as a risk factor for complications (20 patients, 13%).

Study limitations

We analyzed the data of 271 patients in whom a decompressive craniectomy was performed. Of those, 152 patients underwent cranioplasty. The data was collected from our hospital records. This is a retrospective analysis, which leads to the risk of underreporting adverse events and complications.

Conclusion

In this study, we could demonstrate that the 30-day complication rate following cranioplasty still is very high. Most of these complications such as hydrocephalus or seizures can be attributed to the underlying disease and only manifest during the hospital stay. Thereby, we found no clear predictor for the 30-day complications; therefore, no recommendation for its avoidance can be given. The surgical standard used seems to be sound.

Funding information The study was completely financed by the Department of Neurosurgery.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent For this type of study, formal consent is not required.

References

- Archavlis E, Carvi Y, Nievas M (2012) The impact of timing of cranioplasty in patients with large cranial defects after decompressive hemicraniectomy. *Acta Neurochir* 154:1055–1062. <https://doi.org/10.1007/s00701-012-1333-1>
- Archavlis E, Carvi YNM (2012) The impact of timing of cranioplasty in patients with large cranial defects after decompressive hemicraniectomy. *Acta Neurochir* 154:1055–1062. <https://doi.org/10.1007/s00701-012-1333-1>
- Beauchamp KM, Kashuk J, Moore EE, Bolles G, Rabb C, Seinfeld J, Szentimay O, Sauaia A (2010) Cranioplasty after postinjury decompressive craniectomy: is timing of the essence? *J Trauma* 69:270–274. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181e491c2>
- Chang V, Hartzfeld P, Langlois M, Mahmood A, Seyfried D (2010) Outcomes of cranial repair after craniectomy. *J Neurosurg* 112:1120–1124. <https://doi.org/10.3171/2009.6.jns09133>
- Coulter IC, Pesic-Smith JD, Cato-Addison WB, Khan SA, Thompson D, Jenkins AJ, Strachan RD, Mukerji N (2014) Routine but risky: a multi-centre analysis of the outcomes of cranioplasty in the northeast of England. *Acta Neurochir* 156:1361–1368. <https://doi.org/10.1007/s00701-014-2081-1>
- El Ahmadieh TY, Adel JG, El Tecele NE, Daou MR, Aoun SG, Nanney AD 3rd, Bendok BR (2013) Surgical treatment of elevated intracranial pressure: decompressive craniectomy and intracranial pressure monitoring. *Neurosurg Clin N Am* 24:375–391. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2013.03.003>
- Gooch MR, Gin GE, Kenning TJ, German JW (2009) Complications of cranioplasty following decompressive craniectomy: analysis of 62 cases. *Neurosurg Focus* 26:E9. <https://doi.org/10.3171/2009.3.focus0962>
- Hofmeijer J, Amelink GJ, Algra A, van Gijn J, Macleod MR, Kappelle LJ, van der Worp HB, the Hi (2006) Hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial (HAMLET). Protocol for a randomised controlled trial of decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction. *Trials* 7:29–29. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-7-29>
- Joswig H, Gautschi OP, El Rahal A, Sveikata L, Bartoli A, Hildebrandt G, Schaller K, Stienen MN (2016) Cranioplasty: is surgical education safe? *World Neurosurg* 91:81–88. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.03.081>
- Krause-Titz UR, Warneke N, Freitag-Wolf S, Barth H, Mehdorn HM (2016) Factors influencing the outcome (GOS) in reconstructive cranioplasty. *Neurosurg Rev* 39:133–139. <https://doi.org/10.1007/s10143-015-0678-3>
- Lillemae K, Jarvio J, Silvasti-Lundell MK, Antinheimo J, Hernesniemi J, Niemi TT (2017) Incidence of postoperative hematomas requiring surgical treatment in neurosurgery: a retrospective observational study. *World Neurosurg* 108:491–497. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.09.007>
- Malcolm JG, Rindler RS, Chu JK, Chokshi F, Grossberg JA, Pradilla G, Ahmad FU (2017) Early cranioplasty is associated with greater neurological improvement: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgery* 82:278–288. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx182>
- Malcolm JG, Rindler RS, Chu JK, Grossberg JA, Pradilla G, Ahmad FU (2016) Complications following cranioplasty and relationship to timing: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci* 33:39–51. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.04.017>
- Morton RP, Abecassis IJ, Hanson JF, Barber JK, Chen M, Kelly CM, Nerva JD, Emerson SN, Ene CI, Levitt MR, Chowdhary MM, Ko AL, Chesnut RM (2017) Timing of cranioplasty: a 10.75-year single-center analysis of 754 patients. *J Neurosurg* 1–5. <https://doi.org/10.3171/2016.11.jns161917>
- Piazza M, Grady MS (2017) Cranioplasty. *Neurosurg Clin N Am* 28:257–265. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2016.11.008>
- Piedra MP, Nemecek AN, Ragel BT (2014) Timing of cranioplasty after decompressive craniectomy for trauma. *Surg Neurol Int* 5:25. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.127762>
- Reddy S, Khalifian S, Flores JM, Bellamy J, Manson PN, Rodriguez ED, Dorafshar AH (2014) Clinical outcomes in cranioplasty: risk factors and choice of reconstructive material. *Plast Reconstr Surg* 133:864–873. <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000000013>
- Schirmer CM, Hoit DA, Malek AM (2007) Decompressive hemicraniectomy for the treatment of intractable intracranial hypertension after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 38:987–992. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000257962.58269.e2>
- Shibahashi K, Hoda H, Takasu Y, Hanakawa K, Ide T, Hamabe Y (2017) Cranioplasty outcomes and analysis of the factors influencing surgical site infection: a retrospective review of more than 10 years of institutional experience. *World Neurosurg* 101:20–25. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.01.106>
- Su TM, Lan CM, Lee TH, Shih FY, Hsu SW, Lu CH (2017) Posttraumatic cerebral infarction after decompressive craniectomy for traumatic brain injury: incidence, risk factors and outcome. *Turk Neurosurg*. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.jtm.20761-17.1>
- Tsang AC, Hui VK, Lui WM, Leung GK (2015) Complications of post-craniectomy cranioplasty: risk factor analysis and implications for treatment planning. *J Clin Neurosci* 22:834–837. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.11.021>
- Walcott BP, Kwon CS, Sheth SA, Fehnel CR, Koffie RM, Asaad WF, Nahed BV, Coumans JV (2013) Predictors of cranioplasty complications in stroke and trauma patients. *J Neurosurg* 118:757–762. <https://doi.org/10.3171/2013.1.jns121626>
- Wang H, Zhang K, Cao H, Zhang X, Li Y, Wei Q, Zhang D, Jia Q, Bie L (2017) Seizure after cranioplasty: incidence and risk factors. *J Craniofac Surg* 28:e560–e564. <https://doi.org/10.1097/scs.0000000000003863>
- Winkler PA, Stummer W, Linke R, Krishnan KG, Tatsch K (2000) The influence of cranioplasty on postural blood flow regulation, cerebrovascular reserve capacity, and cerebral glucose metabolism. *Neurosurg Focus* 8:e9
- World-Medical-Association (2013) Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 310:2191–2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>

30-day complication rate following cranioplasty: Incidence and predictors



Ehab Shiban, Antonia Hauser, Bernhard Meyer, Jens Lehmberg

Department of Neurosurgery, Technical University of Munich, Munich Germany

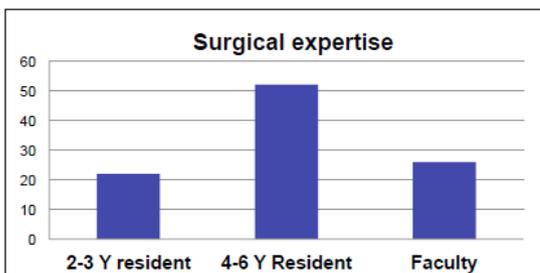
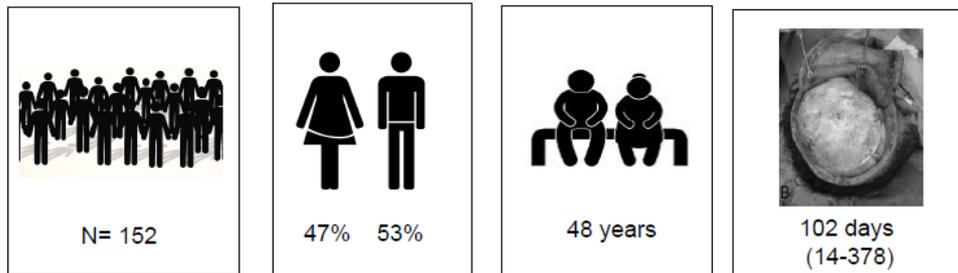
Objective

Cranioplasty is believed to be a simple neurosurgical procedure, so much so that it has become the “beginners” cranial case. However, these “simple” procedures may have high complication rates. The factors that contribute to periprocedural complications, both patient and surgery specific, need to be thoroughly assessed. The aim of this study was to evaluate such risk factors.

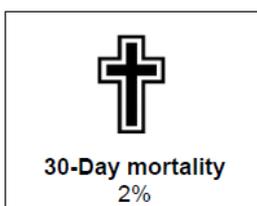
Methods

We conducted a review of all patients who underwent cranioplasty following craniectomy for stroke, subarachnoid hemorrhage, epidural hematoma, subdural hematoma and trauma between 2010 and 2016.

Results



Risk Factor	P Value
Gender	0.3
Age	0.3
Cause of initial surgery	0.07
Duration of surgery	0.08
Surgical experience	0.1
Duration until cranioplasty	0.3



Conclusions

The 30-days complication rate following cranioplasty is relatively high. Thereby we found no clear predictor for 30-day complication development.

13. Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie meinem Doktorvater Prof. Dr. Jens Lehmborg für die Bereitstellung der Thematik und die Ermöglichung dieser Arbeit. Ebenso möchte ich mich für das entgegengesetzte Vertrauen und die konstruktive Kritik bedanken.

Ein besonderer Dank gilt auch PD Dr. Ehab Shiban, für alle Ratschläge, Hilfestellungen, Erleichterungen und Unterstützungen, die ich von ihm als Mentor während meiner Promotion erfahren durfte. Insbesondere für die Möglichkeit, mein Projekt zu veröffentlichen und an internationalen Kongressen teilnehmen zu können, möchte ich mich bedanken.

Außerdem danken möchte ich Dr. Nicole Lange, ohne die die statistische Auswertung sowie die Veröffentlichung der Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Abschließend von Herzen danken will ich meinen Eltern, die mir von Anfang an mit Rat und Tat zur Seite standen, mir auf meinem Lebensweg immer meinen Rücken stärken und mir dies alles ermöglicht haben.

14. Literaturverzeichnis

- Aarabi, B., Hesdorffer, D. C., Ahn, E. S., Aresco, C., Scalea, T. M., & Eisenberg, H. M. (2006). Outcome following decompressive craniectomy for malignant swelling due to severe head injury. *J Neurosurg*, *104*(4), 469-479.
- Aarabi, B., Hesdorffer, D. C., Simard, J. M., Ahn, E. S., Aresco, C., Eisenberg, H. M., McCunn, M., & Scalea, T. (2009). Comparative Study of Decompressive Craniectomy after Mass Lesion Evacuation in Severe Head Injury. *Neurosurgery*, *64*(5), 927-940.
- Acciarri, N., Palandri, G., Cuoci, A., Valluzzi, A., & Lanzino, G. (2016). Cranioplasty in neurosurgery: is there a way to reduce complications? *J Neurosurg Sci, ePub ahead of print, Oct 2016*. (Accession No. 27759002)
- Adams, H. P., Jr., del Zoppo, G., Alberts, M. J., Bhatt, D. L., Brass, L., Furlan, A., Grubb, R. L., Higashida, R. T., Jauch, E. C., Kidwell, C., Lyden, P. D., Morgenstern, L. B., Qureshi, A. I., Rosenwasser, R. H., Scott, P. A., & Wijndicks, E. F. (2007). Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation*, *115*(20), e478-534.
- Agner, C., Dujovny, M., & Gaviria, M. (2002). Neurocognitive assessment before and after cranioplasty. *Acta Neurochir (Wien)*, *144*(10), 1033-1040; discussion 1040.
- Akins, P. T., & Guppy, K. H. (2008). Sinking skin flaps, paradoxical herniation, and external brain tamponade: a review of decompressive craniectomy management. *Neurocrit Care*, *9*(2), 269-276.
- Alali, A. S., Naimark, D. M., Wilson, J. R., Fowler, R. A., Scales, D. C., Golan, E., Mainprize, T. G., Ray, J. G., & Nathens, A. B. (2014). Economic evaluation of decompressive craniectomy versus barbiturate coma for refractory intracranial hypertension following traumatic brain injury. *Crit Care Med*, *42*(10), 2235-2243.
- Ambrosi, M., Orsini, A., Verrotti, A., & Striano, P. (2017). Medical management for neurosurgical related seizures. *Expert Opin Pharmacother*, *18*(14), 1491-1498.
- Archavlis, E., & Carvi Y Nievas, M. (2012). The impact of timing of cranioplasty in patients with large cranial defects after decompressive hemicraniectomy. *Acta Neurochirurgica*, *154*(6), 1055-1062.
- Aydin, S., Kucukyuruk, B., Abuzayed, B., Aydin, S., & Sanus, G. Z. (2011). Cranioplasty: Review of materials and techniques. *J Neurosci Rural Pract*, *2*(2), 162-167.
- Beauchamp, K. M., Kashuk, J., Moore, E. E., Bolles, G., Rabb, C., Seinfeld, J., Szentirmai, O., & Sauaia, A. (2010). Cranioplasty after postinjury decompressive craniectomy: is timing of the essence? *J Trauma*, *69*(2), 270-274.
- Bejot, Y., Bailly, H., Durier, J., & Giroud, M. (2016). Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med*, *45*(12 Pt 2), e391-e398.
- Borger, V., Schuss, P., Kiefe, T. M., Vatter, H., & Güresir, E. (2016). Decompressive Craniectomy for Stroke: Early Cranioplasty Is a Predictor for Postoperative Complications. *World Neurosurgery*, *92*, 83-88.
- Broderick, J. P., Adeoye, O., & Elm, J. (2017). Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*, *48*(7), 2007-2012.

- Bushnell, C. D., Chaturvedi, S., Gage, K. R., Herson, P. S., Hurn, P. D., Jimenez, M. C., Kittner, S. J., Madsen, T. E., McCullough, L. D., McDermott, M., Reeves, M. J., & Rundek, T. (2018). Sex differences in stroke: Challenges and opportunities. *J Cereb Blood Flow Metab*, *38*(12), 2179-2191.
- Chang, V., Hartzfeld, P., Langlois, M., Mahmood, A., & Seyfried, D. (2010). Outcomes of cranial repair after craniectomy. *J Neurosurg*, *112*(5), 1120-1124.
- Chaturvedi, J., Botta, R., Prabhuraj, A. R., Shukla, D., Bhat, D. I., & Devi, B. I. (2016). Complications of cranioplasty after decompressive craniectomy for traumatic brain injury. *British Journal of Neurosurgery*, *30*(2), 264-268.
- Chen, C.-C., Cho, D.-Y., & Tsai, S.-C. (2007). Outcome and Prognostic Factors of Decompressive Hemicraniectomy in Malignant Middle Cerebral Artery Infarction. *Journal of the Chinese Medical Association*, *70*(2), 56-60.
- Cheng, Y.-K., Weng, H.-H., Yang, J.-T., Lee, M.-H., Wang, T.-C., & Chang, C.-N. (2008). Factors affecting graft infection after cranioplasty. *Journal of Clinical Neuroscience*, *15*(10), 1115-1119.
- Chesnut, R., Videtta, W., Vespa, P., & Le Roux, P. (2014). Intracranial Pressure Monitoring: Fundamental Considerations and Rationale for Monitoring. *Neurocrit Care*, *21*(2), 64-84.
- Chibbaro, S., Di Rocco, F., Mirone, G., Fricia, M., Makiese, O., Di Emidio, P., Romano, A., Vicaut, E., Menichelli, A., Reiss, A., Mateo, J., Payen, D., Guichard, J. P., George, B., & Bresson, D. (2011). Decompressive Craniectomy and Early Cranioplasty for the Management of Severe Head Injury: A Prospective Multicenter Study on 147 Patients. *World Neurosurgery*, *75*(3-4), 558-562.
- Clower, W. T., & Finger, S. (2001). Discovering trepanation: the contribution of Paul Broca. *Neurosurgery*, *49*(6), 1417-1425; discussion 1425-1416.
- Corallo, F., De Cola, M. C., Lo Buono, V., Marra, A., De Luca, R., Trinchera, A., Bramanti, P., & Calabro, R. S. (2017). Early vs late cranioplasty: what is better? *Int J Neurosci*, *127*(8), 688-693.
- Coulter, I. C., Pesic-Smith, J. D., Cato-Addison, W. B., Khan, S. A., Thompson, D., Jenkins, A. J., Strachan, R. D., & Mukerji, N. (2014). Routine but risky: a multi-centre analysis of the outcomes of cranioplasty in the Northeast of England. *Acta Neurochir (Wien)*, *156*(7), 1361-1368.
- Crudele, A., Shah, S. O., & Bar, B. (2016). Decompressive Hemicraniectomy in Acute Neurological Diseases. *J Intensive Care Med*, *31*(9), 587-596.
- De Cola, M. C., Corallo, F., Pria, D., Lo Buono, V., & Calabro, R. S. (2018). Timing for cranioplasty to improve neurological outcome: A systematic review. *Brain Behav*, *8*(11), e01106.
- Dujovny, M., Aviles, A., Agner, C., Fernandez, P., & Charbel, F. T. (1997). Cranioplasty: Cosmetic or therapeutic? *Surgical Neurology*, *47*(3), 238-241.
- El Ghou, W., Harisson, S., & Belli, A. (2015). Autologous cranioplasty following decompressive craniectomy in the trauma setting. *British Journal of Neurosurgery*, *29*(1), 64-69.
- Elgendy, I. Y., Mahmoud, A. N., Mansoor, H., Mojadidi, M. K., & Bavry, A. A. (2016). Evolution of acute ischemic stroke therapy from lysis to thrombectomy: Similar or different to acute myocardial infarction? *Int J Cardiol*, *222*, 441-447.
- Eskesen, T. G., Peponis, T., Saillant, N., King, D. R., Fagenholz, P. J., Velmahos, G. C., & Kaafarani, H. M. A. (2018). Operating at night does not increase the risk of intraoperative adverse events. *Am J Surg*, *216*(1), 19-24.

- Farahvar, A., Gerber, L. M., Chiu, Y. L., Hartl, R., Froelich, M., Carney, N., & Ghajar, J. (2011). Response to intracranial hypertension treatment as a predictor of death in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg*, *114*(5), 1471-1478.
- Ferro, J. M., Crassard, I., Coutinho, J. M., Canhao, P., Barinagarrementeria, F., Cucchiara, B., Derex, L., Lichy, C., Masjuan, J., Massaro, A., Matamala, G., Poli, S., Saadatnia, M., Stolz, E., Viana-Baptista, M., Stam, J., & Boussier, M. G. (2011). Decompressive surgery in cerebrovenous thrombosis: a multicenter registry and a systematic review of individual patient data. *Stroke*, *42*(10), 2825-2831.
- Fields, J. D., Lansberg, M. G., Skirboll, S. L., Kurien, P. A., & Wijman, C. A. (2006). "Paradoxical" transtentorial herniation due to CSF drainage in the presence of a hemicraniectomy. *Neurology*, *67*(8), 1513-1514.
- Geurts, M., van der Worp, H. B., Kappelle, L. J., Amelink, G. J., Algra, A., & Hofmeijer, J. (2013). Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction: outcomes at 3 years in the randomized HAMLET trial. *Stroke*, *44*(9), 2506-2508.
- Gilardino, M. S., Karunanayake, M., Al-Humsi, T., Izadpanah, A., Al-Ajmi, H., Marcoux, J., Atkinson, J., & Farmer, J. P. (2015). A comparison and cost analysis of cranioplasty techniques: autologous bone versus custom computer-generated implants. *J Craniofac Surg*, *26*(1), 113-117.
- Gilles, E. (2019). Abusive Head Injury. Retrieved from <https://www.childneurologyfoundation.org/disorders/abusive-head-injury/> (Access Date:26.02.2019)
- Gooch, M. R., Gin, G. E., Kenning, T. J., & German, J. W. (2009). Complications of cranioplasty following decompressive craniectomy: analysis of 62 cases. *Neurosurgical Focus*, *26*(6), E9.
- Grande, P. O. (2006). The "Lund Concept" for the treatment of severe head trauma-- physiological principles and clinical application. *Intensive Care Med*, *32*(10), 1475-1484.
- Grant, F. C., & Norcross, N. C. (1939). REPAIR OF CRANIAL DEFECTS BY CRANIOPLASTY. *Ann Surg*, *110*(4), 488-512.
- Gregson, B. A., Rowan, E. N., Francis, R., McNamee, P., Boyers, D., Mitchell, P., McColl, E., Chambers, I. R., Unterberg, A., & Mendelow, A. D. (2015). Surgical Trial In Traumatic intraCerebral Haemorrhage (STITCH): a randomised controlled trial of Early Surgery compared with Initial Conservative Treatment. *Health Technol Assess*, *19*(70), 1-138.
- Hase, U., Reulen, H. J., Meinig, G., & Schurmann, K. (1978). The influence of the decompressive operation on the intracranial pressure and the pressure-volume relation in patients with severe head injuries. *Acta Neurochir (Wien)*, *45*(1-2), 1-13.
- Herteleer, M., Ectors, N., Duflou, J., & Van Calenbergh, F. (2016). Complications of skull reconstruction after decompressive craniectomy. *Acta Chir Belg*, 1-8.
- Hng, D., Bhaskar, I., Khan, M., Budgeon, C., Damodaran, O., Knuckey, N., & Lee, G. (2015). Delayed Cranioplasty: Outcomes Using Frozen Autologous Bone Flaps. *Craniofac Trauma Reconstr*, *8*(3), 190-197.
- Honeybul, S., Janzen, C., Kruger, K., & Ho, K. M. (2013). The impact of cranioplasty on neurological function. *British Journal of Neurosurgery*, *27*(5), 636-641.
- Howard, V. J., Madsen, T. E., Kleindorfer, D. O., Judd, S. E., Rhodes, J. D., Soliman, E. Z., Kissela, B. M., Safford, M. M., Moy, C. S., McClure, L. A., Howard, G., & Cushman, M. (2018). Sex and Race Differences in the Association of Incident Ischemic Stroke With Risk Factors. *JAMA Neurol*.

- Hutchinson, P. J., Koliaas, A. G., Timofeev, I. S., Corteen, E. A., Czosnyka, M., Timothy, J., Anderson, I., Bulters, D. O., Belli, A., Eynon, C. A., Wadley, J., Mendelow, A. D., Mitchell, P. M., Wilson, M. H., Critchley, G., Sahuquillo, J., Unterberg, A., Servadei, F., Teasdale, G. M., Pickard, J. D., Menon, D. K., Murray, G. D., & Kirkpatrick, P. J. (2016). Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. *N Engl J Med*, *375*(12), 1119-1130.
- Huttner, H., Bardutzky, J., Jüttler, E., Staykov, D., Wolf, S., & Zweckberger, K. (2018). Intrakranieller Druck (ICP), S1-Leitlinie. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. D. G. f. Neurologie Retrieved from www.dgn.org/leitlinien (Access Date:13.02.2018)
- Jeon, S.-B., Koh, Y., Choi, H. A., & Lee, K. (2014). Critical Care for Patients with Massive Ischemic Stroke. *J Stroke*, *16*(3), 146-160.
- Ji, H., Chen, W., Yang, X., Guo, J., Wu, J., Huang, M., Cai, C., & Yang, Y. (2017). Paradoxical Herniation after Unilateral Decompressive Craniectomy: A Retrospective Analysis of Clinical Characteristics and Effectiveness of Therapeutic Measures. *Turk Neurosurg*, *27*(2), 192-200.
- Joseph, B., Zangbar, B., Pandit, V., Fain, M., Mohler, M. J., Kulvatunyou, N., Jokar, T. O., O'Keeffe, T., Friese, R. S., & Rhee, P. (2016). Emergency General Surgery in the Elderly: Too Old or Too Frail? *J Am Coll Surg*, *222*(5), 805-813.
- Joswig, H., Gautschi, O. P., El Rahal, A., Sveikata, L., Bartoli, A., Hildebrandt, G., Schaller, K., & Stienen, M. N. (2016). Cranioplasty: Is Surgical Education Safe? *World Neurosurg*, *91*, 81-88.
- Kakar, V., Nagaria, J., & John Kirkpatrick, P. (2009). The current status of decompressive craniectomy. *Br J Neurosurg*, *23*(2), 147-157.
- Kim, J. H., Hwang, S. Y., Kwon, T. H., Chong, K., Yoon, W. K., & Kim, J. H. (2018). Defining "early" cranioplasty to achieve lower complication rates of bone flap failure: resorption and infection. *Acta Neurochir (Wien)*.
- Kim, J. K., Lee, S. B., & Yang, S. Y. (2018). Cranioplasty Using Autologous Bone versus Porous Polyethylene versus Custom-Made Titanium Mesh : A Retrospective Review of 108 Patients. *J Korean Neurosurg Soc*, *61*(6), 737-746.
- Kimchi, G., Stylianou, P., Wohl, A., Hadani, M., Cohen, Z. R., Zauberman, J., Feldman, Z., Spiegelmann, R., Nissim, O., Zivly, Z., Penn, M., & Harnof, S. (2016). Predicting and reducing cranioplasty infections by clinical, radiographic and operative parameters – A historical cohort study. *Journal of Clinical Neuroscience*, *34*, 182-186.
- Klinger, D. R., Madden, C., Beshay, J., White, J., Gambrell, K., & Rickert, K. (2014). Autologous and acrylic cranioplasty: a review of 10 years and 258 cases. *World Neurosurg*, *82*(3-4), e525-530.
- Koh, M. S., Goh, K. Y., Tung, M. Y., & Chan, C. (2000). Is decompressive craniectomy for acute cerebral infarction of any benefit? *Surg Neurol*, *53*(3), 225-230.
- Korhonen, T. K., Tetri, S., Huttunen, J., Lindgren, A., Piitulainen, J. M., Serlo, W., Vallittu, P. K., & Posti, J. P. (2018). Predictors of primary autograft cranioplasty survival and resorption after craniectomy. *J Neurosurg*, 1-8.
- Krause-Titz, U. R., Warneke, N., Freitag-Wolf, S., Barth, H., & Mehdorn, H. M. (2016). Factors influencing the outcome (GOS) in reconstructive cranioplasty. *Neurosurgical Review*, *39*(1), 133-139.
- Lattanzi, S., Cagnetti, C., Provinciali, L., & Silvestrini, M. (2017). How Should We Lower Blood Pressure after Cerebral Hemorrhage? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis*, *43*(5-6), 207-213.

- Lee, C. H., Chung, Y. S., Lee, S. H., Yang, H. J., & Son, Y. J. (2012). Analysis of the factors influencing bone graft infection after cranioplasty. *J Trauma Acute Care Surg*, *73*(1), 255-260.
- Liang, E. S., Tipper, G., Hunt, L., & Gan, P. Y. C. (2016). Cranioplasty outcomes and associated complications: A single-centre observational study. *British Journal of Neurosurgery*, *30*(1), 122-127.
- Liao, C. C., & Kao, M. C. (2002). Cranioplasty for patients with severe depressed skull bone defect after cerebrospinal fluid shunting. *J Clin Neurosci*, *9*(5), 553-555.
- Lillemae, K., Jarvio, J. A., Silvasti-Lundell, M. K., Antinheimo, J. J., Hernesniemi, J. A., & Niemi, T. T. (2017). Incidence of Postoperative Hematomas Requiring Surgical Treatment in Neurosurgery: A Retrospective Observational Study. *World Neurosurg*, *108*, 491-497.
- Lin, A. L., & Avila, E. K. (2017). Neurologic Emergencies in the Patients With Cancer: Diagnosis and Management. *J Intensive Care Med*, *32*(2), 99-115.
- Malcolm, J. G., Rindler, R. S., Chu, J. K., Chokshi, F., Grossberg, J. A., Pradilla, G., & Ahmad, F. U. (2018). Early Cranioplasty is Associated with Greater Neurological Improvement: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosurgery*, *82*(3), 278-288.
- Malcolm, J. G., Rindler, R. S., Chu, J. K., Grossberg, J. A., Pradilla, G., & Ahmad, F. U. (2016). Complications following cranioplasty and relationship to timing: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*, *33*, 39-51.
- Martin, J., Heymann, A., Basell, K., Baron, R., Biniek, R., Burkle, H., Dall, P., Dictus, C., Eggers, V., Eichler, I., Engelmann, L., Garten, L., Hartl, W., Haase, U., Huth, R., Kessler, P., Kleinschmidt, S., Koppert, W., Kretz, F. J., Laubenthal, H., Marggraf, G., Meiser, A., Neugebauer, E., Neuhaus, U., Putensen, C., Quintel, M., Reske, A., Roth, B., Scholz, J., Schroder, S., Schreiter, D., Schuttler, J., Schwarzmann, G., Stingele, R., Tonner, P., Trankle, P., Treede, R. D., Trupkovic, T., Tryba, M., Wappler, F., Waydhas, C., & Spies, C. (2010). Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care--short version. *Ger Med Sci*, *8*, Doc02.
- Morton, R. P., Abecassis, I. J., Hanson, J. F., Barber, J. K., Chen, M., Kelly, C. M., Nerva, J. D., Emerson, S. N., Ene, C. I., Levitt, M. R., Chowdhary, M. M., Ko, A. L., & Chesnut, R. M. (2018). Timing of cranioplasty: a 10.75-year single-center analysis of 754 patients. *J Neurosurg*, *128*(6), 1648-1652.
- Nerke, O. (1976). [Disturbances of CSF circulation, pathophysiologic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects]. *Fortschr Neurol Psychiatr Grenzgeb*, *44*(8), 462-488.
- O'Donnell, M. J., Chin, S. L., Rangarajan, S., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H., Rao-Melacini, P., Zhang, X., Pais, P., Agapay, S., Lopez-Jaramillo, P., Damasceno, A., Langhorne, P., McQueen, M. J., Rosengren, A., Dehghan, M., Hankey, G. J., Dans, A. L., Elsayed, A., Avezum, A., Mondo, C., Diener, H. C., Ryglewicz, D., Czlonkowska, A., Pogosova, N., Weimar, C., Iqbal, R., Diaz, R., Yusoff, K., Yusufali, A., Oguz, A., Wang, X., Penaherrera, E., Lanus, F., Ogah, O. S., Ogunniyi, A., Iversen, H. K., Malaga, G., Rumboldt, Z., Oveisgharan, S., Al Hussain, F., Magazi, D., Nilanont, Y., Ferguson, J., Pare, G., & Yusuf, S. (2016). Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*, *388*(10046), 761-775.
- Okonkwo, U. A., & DiPietro, L. A. (2017). Diabetes and Wound Angiogenesis. *Int J Mol Sci*, *18*(7). (Accession No. 28671607)
- Oyelese, A. A., Steinberg, G. K., Huhn, S. L., & Wijman, C. A. (2005). Paradoxical cerebral herniation secondary to lumbar puncture after decompressive craniectomy for a

- large space-occupying hemispheric stroke: case report. *Neurosurgery*, 57(3), E594; discussion E594.
- Payne, W. G., Naidu, D. K., Wheeler, C. K., Barkoe, D., Mentis, M., Salas, R. E., Smith, D. J., Jr., & Robson, M. C. (2008). Wound healing in patients with cancer. *Eplasty*, 8, e9-e9.
- Perez-Barcena, J., Llompart-Pou, J. A., & O'Phelan, K. H. (2014). Intracranial Pressure Monitoring and Management of Intracranial Hypertension. *Critical Care Clinics*, 30(4), 735-750.
- Piedra, M. P., Nemecek, A. N., & Ragel, B. T. (2014). Timing of cranioplasty after decompressive craniectomy for trauma. *Surg Neurol Int*, 5, 25.
- Prasad, G. L. (2017). Optimal Timing of Cranioplasty: Controversial Debate? *World Neurosurg*, 97, 743-744.
- Quah, B. L., Low, H. L., Wilson, M. H., Bimpis, A., Nga, V. D., Lwin, S., Zainuddin, N. H., Wahab, N. A., & Salek, M. A. (2016). Is There An Optimal Time for Performing Cranioplasties? Results from a Prospective Multinational Study. *World Neurosurg*, 94, 13-17.
- Reddy, S., Khalifian, S., Flores, J. M., Bellamy, J., Manson, P. N., Rodriguez, E. D., & Dorafshar, A. H. (2014). Clinical outcomes in cranioplasty: risk factors and choice of reconstructive material. *Plast Reconstr Surg*, 133(4), 864-873.
- Reith, F. C., Van den Brande, R., Synnot, A., Gruen, R., & Maas, A. I. (2016). The reliability of the Glasgow Coma Scale: a systematic review. *Intensive Care Med*, 42(1), 3-15.
- Rish, B. L., Dillon, J. D., Meirowsky, A. M., Caveness, W. F., Mohr, J. P., Kistler, J. P., & Weiss, G. H. (1979). Cranioplasty: a review of 1030 cases of penetrating head injury. *Neurosurgery*, 4(5), 381-385.
- Roh, H., Kim, J., Kim, J. H., Chong, K., Yoon, W. K., Kwon, T.-H., & Kim, J. H. (2019). Analysis of Complications After Cranioplasty with a Customized Three-Dimensional Titanium Mesh Plate. *World Neurosurgery*, 123, e39-e44.
- Sakamoto, S., Eguchi, K., Kiura, Y., Arita, K., & Kurisu, K. (2006). CT perfusion imaging in the syndrome of the sinking skin flap before and after cranioplasty. *Clin Neurol Neurosurg*, 108(6), 583-585.
- Sanan, A., & Haines, S. J. (1997). Repairing holes in the head: a history of cranioplasty. *Neurosurgery*, 40(3), 588-603.
- Sarov, M., Guichard, J. P., Chibarro, S., Guettard, E., Godin, O., Yelnik, A., George, B., Bousser, M. G., & Vahedi, K. (2010). Sinking skin flap syndrome and paradoxical herniation after hemispheric craniectomy for malignant hemispheric infarction. *Stroke*, 41(3), 560-562.
- Schiffer, J., Gur, R., Nisim, U., & Pollak, L. (1997). Symptomatic patients after craniectomy. *Surg Neurol*, 47(3), 231-237.
- Servadei, F., & Iaccarino, C. (2015). The Therapeutic Cranioplasty Still Needs an Ideal Material and Surgical Timing. *World Neurosurgery*, 83(2), 133-135.
- Shafi, S., Diaz-Arrastia, R., Madden, C., & Gentilello, L. (2008). Intracranial pressure monitoring in brain-injured patients is associated with worsening of survival. *J Trauma*, 64(2), 335-340.
- Shah, A. M., Jung, H., & Skirboll, S. (2014). Materials used in cranioplasty: a history and analysis. *Neurosurgical Focus*, 36(4), E19.
- Sharma, R., Janjani, L., Kulkarni, V., Patrikar, S., & Singh, S. (2018). Therapeutic Efficacy of Cranioplasty After Decompressive Craniectomy for Traumatic Brain Injury: A Retrospective Study. *J Oral Maxillofac Surg*.
- Shibahashi, K., Hoda, H., Takasu, Y., Hanakawa, K., Ide, T., & Hamabe, Y. (2017). Cranioplasty Outcomes and Analysis of the Factors Influencing Surgical Site Infection: A

- Retrospective Review of More than 10 Years of Institutional Experience. *World Neurosurgery*, 101, 20-25.
- Sorensen, L. T. (2012). Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy: a systematic review. *Ann Surg*, 255(6), 1069-1079.
- St-Louis, E., Sudarshan, M., Al-Habboubi, M., El-Husseini Hassan, M., Deckelbaum, D. L., Razek, T. S., Feldman, L. S., & Khwaja, K. (2016). The outcomes of the elderly in acute care general surgery. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 42(1), 107-113.
- Stephens, F. L., Mossop, C. M., Bell, R. S., Tigno, T., Jr., Rosner, M. K., Kumar, A., Moores, L. E., & Armonda, R. A. (2010). Cranioplasty complications following wartime decompressive craniectomy. *Neurosurg Focus*, 28(5), E3.
- Stubbe, H., & Wölfer, J. (2012). Schädel-Hirn-Trauma beim Erwachsenen. *Intensivmedizin up2date*, 8, 253-268.
- Suzuki, N., Suzuki, S., & Iwabuchi, T. (1993). Neurological improvement after cranioplasty. Analysis by dynamic CT scan. *Acta Neurochir (Wien)*, 122(1-2), 49-53.
- Tsang, A. C.-O., Hui, V. K.-H., Lui, W.-M., & Leung, G. K.-K. (2015). Complications of post-craniectomy cranioplasty: Risk factor analysis and implications for treatment planning. *Journal of Clinical Neuroscience*, 22(5), 834-837.
- Vahedi, K., Hofmeijer, J., Juettler, E., Vicaut, E., George, B., Algra, A., Amelink, G. J., Schmiedeck, P., Schwab, S., Rothwell, P. M., Boussier, M. G., van der Worp, H. B., & Hacke, W. (2007). Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol*, 6(3), 215-222.
- van Zaane, B., van Klei, W. A., Buhre, W. F., Bauer, P., Boerma, E. C., Hoeft, A., Metnitz, P., Moreno, R. P., Pearse, R., Pelosi, P., Sander, M., Vallet, B., Pettila, V., Vincent, J. L., & Rhodes, A. (2015). Nonelective surgery at night and in-hospital mortality: Prospective observational data from the European Surgical Outcomes Study. *Eur J Anaesthesiol*, 32(7), 477-485.
- Vilela, M. D. (2008). Delayed paradoxical herniation after a decompressive craniectomy: case report. *Surg Neurol*, 69(3), 293-296; discussion 296.
- Vince, G. H., Kraschl, J., Rauter, H., Stein, M., Grossauer, S., & Uhl, E. (2019). Comparison between autologous bone grafts and acrylic (PMMA) implants – A retrospective analysis of 286 cranioplasty procedures. *Journal of Clinical Neuroscience*, 61, 205-209.
- Voss, J. D., Connolly, J., Schwab, K. A., & Scher, A. I. (2015). Update on the Epidemiology of Concussion/Mild Traumatic Brain Injury. *Curr Pain Headache Rep*, 19(7), 32.
- Wachter, D., Reineke, K., Behm, T., & Rohde, V. (2013). Cranioplasty after decompressive hemicraniectomy: underestimated surgery-associated complications? *Clin Neurol Neurosurg*, 115(8), 1293-1297.
- Wang, H., Zhang, K., Cao, H., Zhang, X., Li, Y., Wei, Q., Zhang, D., Jia, Q., & Bie, L. (2017). Seizure After Cranioplasty: Incidence and Risk Factors. *J Craniofac Surg*, 28(6), e560-e564.
- Wild, U., & Sakka, S. G. (2015). Drainagen in der Intensivmedizin. In G. Marx, E. Muhl, & K. Zacharowski (Eds.), *Die Intensivmedizin* (pp. 1-33). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Winkler, P. A., Stummer, W., Linke, R., Krishnan, K. G., & Tatsch, K. (2000). The influence of cranioplasty on postural blood flow regulation, cerebrovascular reserve capacity, and cerebral glucose metabolism. *Neurosurg Focus*, 8(1), e9.

- Yao, Z., Hu, X., & You, C. (2018). The incidence and treatment of seizures after cranioplasty: a systematic review and meta-analysis. *Br J Neurosurg*, *32*(5), 489-494.
- Yoshida, K., Furuse, M., Izawa, A., Iizima, N., Kuchiwaki, H., & Inao, S. (1996). Dynamics of cerebral blood flow and metabolism in patients with cranioplasty as evaluated by ¹³³Xe CT and ³¹P magnetic resonance spectroscopy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *61*(2), 166-171.
- Zafar, S. N., Libuit, L., Hashmi, Z. G., Hughes, K., Greene, W. R., Cornwell, E. E., 3rd, Haider, A. H., Fullum, T. M., & Tran, D. D. (2015). The sleepy surgeon: does night-time surgery for trauma affect mortality outcomes? *Am J Surg*, *209*(4), 633-639.
- Zanaty, M., Chalouhi, N., Starke, R. M., Clark, S. W., Bovenzi, C. D., Saigh, M., Schwartz, E., Kunkel, E. S., Efthimiadis-Budike, A. S., Jabbour, P., Dalyai, R., Rosenwasser, R. H., & Tjoumakaris, S. I. (2015). Complications following cranioplasty: incidence and predictors in 348 cases. *J Neurosurg*, *123*(1), 182-188.
- Zanotti, B., Zingaretti, N., Verlicchi, A., Robiony, M., Alfieri, A., & Parodi, P. C. (2016). Cranioplasty: Review of Materials. *Journal of Craniofacial Surgery*, *27*(8), 2061-2072.
- Zheng, F., Xu, H., von Spreckelsen, N., Stavrinou, P., Timmer, M., Goldbrunner, R., Cao, F., Ran, Q., Li, G., Fan, R., Zhang, Q., Chen, W., Yao, S., & Krischek, B. (2018). Early or late cranioplasty following decompressive craniotomy for traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*, *46*(7), 2503-2512.
- Ziai, W. C., Port, J. D., Cowan, J. A., Garonzik, I. M., Bhardwaj, A., & Rigamonti, D. (2003). Decompressive craniectomy for intractable cerebral edema: experience of a single center. *J Neurosurg Anesthesiol*, *15*(1), 25-32.