

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr.med. Dr.h.c. Jörg Schipper

Die Osteomyelitis der Schädelbasis: Ein Krankheitsbild im Wandel

Eine Analyse hinsichtlich Topographie, Ätiologie und ihren
diagnostischen bzw. therapeutischen Ansätzen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Katharina Kühn
2023

„Die Wissenschaft fängt eigentlich erst da an, interessant zu werden, wo sie aufhört.“

Justus von Liebig

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. h. c. Jörg Schipper

Zweitgutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Kathrin Scheckenbach

Zusammenfassung:

Die Osteomyelitis der Schädelbasis (SBO) wird in der Literatur meist als eine Komplikation der Otitis externa maligna (OEM) mit temporalem Infektionsfokus („typische SBO“) bei Diabetikern oder Immunsupprimierten mit dem Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* beschrieben. Die vorliegende retrospektive Arbeit soll die weniger untersuchte SBO mit extratemporalen Infektionsfoci der SBO („atypische SBO“) hinsichtlich ihres epidemiologischen, infektionstopographischen, ätiologischen und diagnostischen Profils im Vergleich zur typischen SBO analysieren. Bei der atypischen SBO gilt es im Besonderen zu prüfen, inwieweit sich ein jüngeres, nicht mit Diabetes assoziiertes Patientenkollektiv mit einer anderen Klinik und geringeren Anteilen des *Pseudomonas aeruginosa* präsentiert. Therapieoptionen sollen hinsichtlich ihres Outcomes untersucht werden, da insbesondere die Wirksamkeit der hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO) bei einer SBO auf einer schwachen Evidenzgrundlage beruht. Um die zukünftige Bedeutung der SBO im klinischen Alltag bzw. eine mögliche Verdrängung der typischen SBO zu ermitteln, wurde die Trendentwicklung der Fallzahlen erfasst.

Das Patientenkollektiv umfasste 41 Patienten der HNO-Abteilung des UKD im Alter von 18-99 Jahren mit diagnostizierter SBO im Zeitraum vom 1.1.2006 bis 1.3.2020. Die statistische Auswertung erfolgte auf Basis der im Krankenhausssystem hinterlegten Patientendaten.

Die Infektionstopographie zeigte ein breites Verteilungsmuster von einer typisch (n=17) und atypisch (n=24) lokalisierten SBO. Der größte Anteil der atypischen SBO wurde durch einen vertebrealen Befall (n=8) bis zu C4 gebildet. Epidemiologisch waren typische und atypische SBO in einer ähnlich gehobenen Altersgruppe, wobei der Anteil der Diabetiker bei typischer SBO nicht signifikant höher war (70,6% vs. 58,3%). Während die Hauptursache bei typischer SBO die OEM darstellte, standen bei der atypischen Lokalisation zusätzlich non-otogene Ursachen oder Risikofaktoren (z.B. chronische Sinusitis sphenoidalis, Sepsis/SIRS, Z.n. schädelbasisnaher Radiatio) im Vordergrund. Das Symptomspektrum umfasste bei der typischen SBO vor allem Otagien und Otorrhöen, während sich bei atypischer SBO deutlich mehr Patienten mit Cephalgien, Omalgien und Zervikalgien vorstellten. Die mikrobiologische Analyse zeigte ein ähnliches Profil in beiden Gruppen. Der Haupterreger *Pseudomonas aeruginosa* wurde bei etwa der Hälfte der Patienten nachgewiesen, darüber hinaus konnte neben einer Vielzahl aerober Bakterien der *Staphylococcus aureus* als zweithäufigster Erreger nachgewiesen werden. Innerhalb der atypischen Gruppe war die Komplikationsrate in Form von Hirnnervenpareesen oder anderen zerebralen Komplikationen höher bzw. das Outcome tendenziell schlechter. Die Therapieform mit dem besten Outcome konnte in beiden Gruppen die HBO (n=12) erzielen, wobei sich jeweils eine klinische Regression ohne letale Verläufe einstellte. Bei der Analyse der Entwicklung der jährlichen Fallzahlen einer SBO zeigte sich für die typische SBO ein eher konstanter Fallverlauf (B=0,02), während die Fallzahlen für die atypische SBO stärker (B=0,15) anstiegen.

Die Analyse macht deutlich, wie wichtig es ist, die SBO nicht nur als typische SBO im Zusammenhang mit einer OEM und otogenen Symptomen zu sehen. Auch die historisch beschriebene starke Assoziation mit hohen Pseudomonas- oder Diabetesraten fiel hier bei beiden Entitäten geringer aus, was für eine Veränderung des Krankheitsbildes spricht. Die Einteilung der SBO in „(a)typisch“ ermöglicht vor allem eine systematische Darstellung der Unterschiede in Ätiologie, Infektionstopographie und Klinik. Hervorzuheben ist insbesondere die bisher kaum erfasste vertebrale Ausbreitungstendenz, die ggf. Therapieanpassungen in Form von Orthesen oder konkrete vertebrale Mitbeurteilungshinweise für die Bildgebung erforderlich machen kann. Ergänzend sollten zukünftig auch die vermehrt erfassten Cephalgien, Zervikalgien und Omalgien in die klinische Beurteilung einbezogen werden. Die HBO könnte aufgrund vielversprechender Ergebnisse einen effizienten Therapieansatz darstellen, der jedoch durch höhere Fallzahlen gesichert werden muss. Die steigenden Fallzahlen sprechen dafür, dass die SBO in Zukunft einen höheren Stellenwert im klinischen Alltag einnehmen könnte.

Summary:

Osteomyelitis of the skull base (SBO) is most commonly listed in literature as a complication of otitis externa maligna (OEM) with a temporal focus ("typical SBO") in diabetic or immunosuppressed individuals with evidence of *Pseudomonas aeruginosa*. The present retrospective work aims to analyze the less studied SBO with extratemporal foci of infection of SB ("atypical SBO") with respect to its epidemiological, infection topographical, etiological and diagnostic profile comparatively to typical SBO. For atypical SBO, it is particularly important to examine the extent to which a younger, non-diabetes-associated patient group presents with different clinics or lower proportions of *Pseudomonas aeruginosa*. Therapeutic options will be evaluated for their outcome, as the effectiveness of HBO therapy in SBO is based on weak evidence. In order to determine the future significance of the importance of SBO in clinical practice or a possible displacement of typical SBO, trend recording of case numbers was also a component of this work.

The patient collective comprised 41 patients of the ENT department of the UKD aged 18-99 years with a diagnosed SBO in the period from 01.01.2006 to 01.03.2020. The statistical analysis was performed by means of the deposited hospital patient data.

Infection topographically, there was a broad distribution pattern of typically (n=17) and atypically (n=24) localized SBO. The largest proportion of atypical SBO was formed by vertebral involvement (n=8) up to C4. Epidemiologically, both SBO groupings were in a similar upscale age range, although the diabetic proportions were non significantly higher in the typical grouping (70.6% vs. 58.3%). While the main cause in the typical grouping was OEM, additional non-otogenic causes or risk factors (e.g., chronic sinusitis sphenoidalis, sepsis/SIRS, s.a. near-skull radiation) were prominent in the atypical localization. The symptomatic spectrum included primarily otalgia and otorrhea in the typical SBO, whereas clearly more patients in the atypical grouping presented with cephalgia, omalgia, and cervicalgia. In microbiological analysis, the profile was similar in the groups. The main pathogen *Pseudomonas aeruginosa* was found in about half of the patients; in addition, *Staphylococcus aureus* was detected as the second most common pathogen, along with a variety of aerobic bacteria. Within the atypical grouping, the complication rate in the form of cranial nerve paresis or other cerebral complications or the outcome tended to be worse. The therapy with the best outcome in both groups was HBO (n=12), with clinical regression without lethal courses. When analyzing the time trend development of the annual number of cases of SBO, the typical group showed a constant case trend (B=0.02), whereas it increased more strongly (B=0.15) in the atypical group.

The analysis highlights the importance of not only considering SBO as a typical SBO in the context of an OEM and otogenic symptoms. Also, the historically described strong association with high rates of *Pseudomonas*, or diabetic disease is lower in both entities, which may suggest a transformation of the disease pattern. The delineation of SBO into "(a)typical" allows, above all, the differences in etiology, infection topography, and clinic to be mapped in a systematized manner. In particular, the vertebral spreading tendency, which has rarely been mentioned so far, should be emphasized, which might require therapy adaptations in the form of orthoses or concrete assessment indications for imaging. In support of this, the increasingly recorded cephalgia, cervicalgia and omalgia should also be included in the clinical assessment in the future. Based on promising results, HBO could represent an efficient therapeutic approach, which, however, needs to be backed up with higher case numbers. The upward trend in the number of cases suggests that SBO could achieve a higher status in clinical routine in the future.

Abkürzungsverzeichnis

µL	Mikroliter
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ABS	<i>Antibiotic Steward Ship</i>
ACE-27	<i>Adult Comorbidity Index 27</i>
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrom</i>
B	Regressionskoeffizient
BMI	Body-Maß-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
C 1,2,3,4	Halswirbelkörper 1,2,3,4
CDI	<i>Clostridium-difficile</i> Infektion
Chr.	chronisch
cm	Zentimeter
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Peptid
CT	Computertomographie
dl	Deziliter
DRG	<i>diagnosis-related groups</i>
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EHCM	<i>European Committee for Hyperbaric Medicine</i>
EKG	Elektrokardiographie
ENT	<i>Ear, nose and throat</i>
etc.	Et cetera
FDG	2-Flour-2-Desoxy-Glucose
FESS	funktionelle endoskopische Nasennebenhöhlenoperation
FEV ₁	Einsekundenkapazität
Ges.	Gesamt
ggf.	gegebenenfalls
HbA1c	Hämoglobin A1c
HBO	Hyperbare Sauerstofftherapie
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
M./Mm.	Musculus/Musculi
MAE	Meatus acusticus externus
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MOV	Multiorganversagen
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MSSA	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>

MW	Mittelwert
n	Anzahl
N.	Nervus
NSAIR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OEM	Otitis externa maligna
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
p	Signifikanz
pCO2	Kohlendioxidpartialdruck
PE	Pulmonale Embolie
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
pO2	Sauerstoffpartialdruck
P. aeruginosa	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
RR	Blutdruck
SB	Schädelbasis
SBO	Schädelbasisosteomyelitis
SD	Standardabweichung
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
Sp.	Spezies
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographien
STIKO	Ständige Impfkommission
u.a.	unter anderem
UHMS	<i>American Undersea and Medical Society</i>
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
Tab.	Tabelle
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TVT	Tiefe Venenthrombose
V.	Vena
vs.	versus
Wdh.	wiederholt
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentrale Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Historische Entwicklung	1
1.2	Epidemiologie.....	1
1.3	Pathophysiologie und Ätiologie	1
1.4	Infektionstopographie und Ausbreitungswege.....	2
1.5	Symptome	3
1.6	Diagnostik.....	3
1.6.1	Mikrobiologische und histopathologische Diagnostik	3
1.6.2	Labordiagnostik	4
1.6.3	Bildgebende Diagnostik.....	4
1.7	Therapiemaßnahmen	5
1.8	Komplikationen und Prognose	5
1.9	Anatomie der Halsweichteile	6
1.10	Fragestellungen und Ziele der vorliegenden Arbeit.....	7
2	Material und Methoden.....	8
2.1	Erfassung des Patientenkollektivs	8
2.2	Betriebssysteme der Datenrekrutierung.....	8
2.3	Einteilungskriterien der Patientengruppen.....	9
2.4	Erhobene Parameter	9
2.5	Verwendete Scores	12
2.6	Methodik der statistischen Datendokumentation.....	15
2.7	Ethikvotum	16
3	Ergebnisse	16
3.1	Epidemiologie.....	16
3.2	Risikofaktoren und Ätiologie.....	17
3.2.1	Prädisponierende Vorerkrankungen	17
3.2.2	Voroperationen im Kopf-, Halsbereich.....	19
3.3	Klinik.....	20
3.4	Diagnostik.....	21
3.4.1	Laborparameter	21
3.4.2	Mikrobiologische Erregerprofil	22
3.4.3	Radiologisch erfasste Infektionstopografien.....	25
3.5	Komplikationen	29
3.5.1	Hirnnervenbeteiligung	29
3.5.2	Sonstige Komplikationen.....	31

3.6	Therapieoptionen.....	31
3.6.1	Klinischer Befundverlauf	32
3.6.2	Radiologischer Befundverlauf	34
3.6.3	Erkrankungsfortschritt der Therapiegruppen	34
3.7	Outcome.....	35
3.8	Zeitliche Inzidenz und Trendentwicklung der Fallzahlen	35
3.8.1	Potentielle Einflussfaktoren für die Fallzahlenentwicklung	39
4	Diskussion.....	40
4.1	Epidemiologie/Zusammensetzung des Patientenkollektivs	40
4.2	Ätiologie und Risikofaktoren.....	40
4.2.1	Prädisponierende Vorerkrankungen	40
4.2.2	Voroperationen im Kopfbereich	44
4.3	Anatomische Topographie der Infektionsrouten einer SBO	45
4.3.1	Infektionsrouten der typischen SBO	45
4.3.2	Infektionsrouten der atypischen SBO	45
4.4	Klinischer Verlauf	49
4.4.1	Typische SBO	49
4.4.2	Atypische SBO	49
4.5	Diagnostik.....	51
4.5.1	Diagnostische Relevanz der Laborparameter	51
4.5.2	Mikrobiologie	52
4.5.3	Diagnostisches Schema zur Erfassung einer SBO	57
4.6	Komplikationen	60
4.6.1	Hirnnervenbeteiligung	60
4.6.2	Sonstige Komplikationen.....	62
4.7	Therapieoptionen.....	64
4.7.1	Konservative Maßnahmen	64
4.7.2	Konservativ - Operative Maßnahmen	65
4.7.3	Adjuvante HBO	67
4.8	Bildgebende Methoden im <i>Follow-Up</i>	69
4.9	Outcome.....	70
4.10	Inzidenzzeitpunkte und Trendentwicklung	71
4.11	Präventionsmaßnahmen zur Fallzahlreduktion	73
4.12	Terminologie	74
4.13	Schlussfolgerungen und Ausblick	75
5	Literaturverzeichnis.....	77

1 Einleitung

1.1 Historische Entwicklung

Die Osteomyelitis der Schädelbasis (SBO) wurde 1959 erstmals von Meltzer und Kelemen bei einem Patienten mit unkontrolliertem Diabetes mellitus beschrieben (1). Diagnostiziert wurde eine eitrige Chondritis und Osteomyelitis des Meatus acusticus externus (MAE) mit dem Erregernachweis des *Pseudomonas aeruginosa* (1). Nach initial konservativer Therapie wurden mehrere Débridements mit systemischer Antibiose durchgeführt, woraufhin der Patient jedoch verstarb (1). 1968 prägte Chandler anhand von 13 Fallanalysen den Begriff Otitis externa maligna (OEM), wobei noch Mortalitätsraten von bis zu 50% beschrieben wurden (2). Dabei führte er Untersuchungs- und Histologiebefunde mit vermuteter Pathophysiologie auf, die bis heute ihre Akzeptanz finden (2). Zur Abgrenzung der OEM von einer unkomplizierten Otitis externa stellten Cohen und Friedmann 1987 diagnostische Hauptkriterien (Schmerz, Ödem, Exsudat, Granulation, Mikroabszess, positiver Knochenscan oder eine mehr als einwöchige Therapieresistenz nach lokaler Behandlung und ein positiver Pseudomonasnachweis) und Nebenkriterien (Diabetes mellitus, Hirnnervenparesen, positiver radiologischer Nachweis, höheres Lebensalter und andere schwächende Erkrankungen) auf, wobei alle Hauptkriterien erfüllt sein müssen, um eine OEM zu diagnostizieren (3).

1991 beschrieben Sie et al. erstmals eine SBO, deren ätiologischer Ursprung sich nicht auf eine OEM mit Infektionsbeschränkung auf das Os temporale zurückführen ließ (4). Gegenwärtig wird der Begriff „atypische SBO“ meist lokalisationsbezogen, d.h. für Infektionen außerhalb des Os temporale, verwendet (4) (5).

Die wissenschaftlichen Meinungen zum Krankheitsbild der SBO sind derzeit noch heterogen, ohne dass ein Konsens über ein standardisiertes diagnostisches oder therapeutisches Vorgehen oder eine einheitliche Terminologie besteht (6) (7) (8).

1.2 Epidemiologie

Die SBO ist ein sehr seltenes Krankheitsbild, für das aufgrund der Seltenheit der Erkrankung keine wissenschaftlich fundierten Prävalenzdaten vorliegen (9) (10). Fälle der SBO sind in allen Altersgruppen bekannt, die meisten Patienten sind jedoch über 60 Jahre alt und männlichen Geschlechts, während Kinder nur selten beschrieben werden (11) (12) (13). Laut Angaben der „Hospital Statistics data for England“ war in den letzten Jahren ein deutlicher Aufwärtstrend bei den Fallzahlen der SBO in der britischen Bevölkerung zu verzeichnen (14).

1.3 Pathophysiologie und Ätiologie

Die Osteomyelitis ist eine inflammatorische Erkrankung des Knochens, die mit einer Infektion des Knochenmarks beginnt, sich rasch über die Havers'schen Kanäle ausbreitet und dann das Periost befällt (15).

Die SBO stellt sich am häufigsten als Komplikation einer OEM ein und betrifft vor allem (v.a.) Patienten mit bestehender Immunsuppression oder Diabetes mellitus (16). Die OEM beginnt als Weichteilinfektion des MAE, die ohne adäquate Behandlung schließlich zu einer Osteomyelitis führt (2) (17). Bei Diabetikern können ein erhöhter pH-Wert im Cerumen und eine angeborene Dysfunktion der Chemotaxis und Phagozytose von Immunzellen zur Entwicklung einer OEM beitragen (18). Diabetes zeigt eine Assoziation zu Mikroangiopathien, welche im MAE zusätzlich die Entwicklung einer OEM begünstigen können (19).

Die weiteren ätiologischen Faktoren einer SBO sind weniger häufig beschrieben. Als weitere otogene Risikofaktoren werden Infektionen des Mittelohrs oder vorangegangene otogene Operationen diskutiert (20) (21) (22). Darüber hinaus werden Sinusitiden als potentieller Infektionsursprung genannt (9). Zudem können dentale Infektionen und die hämatogene Streuung eines anderweitigen Focus zu einer SBO führen (23). In Einzelfällen wird über eine SBO berichtet, die durch eine Tuberkulose als Grunderkrankung verursacht wurde (24). Zustände, die die Vaskularität des Knochens beeinträchtigen (z.B. Osteoporose, Radiatio), können eine Osteomyelitis begünstigen (10).

1.4 Infektionstopographie und Ausbreitungswege

Die anatomische Lokalisation der SBO hängt von ihrem Infektionsursprung ab. Zudem können die genauen Ausbreitungswege der Infektion sehr variabel verlaufen und unspezifisch für einen Infektionsprozess sein, was die Diagnosestellung erschwert (17).

Der Infektionsprozess der OEM betrifft primär das Os temporale (22). Die Ausbreitung der Infektion bis hin zur Schädelbasis erfolgt über die Santorini-Spalten im MAE und die Sutura tympanomastoidea, was häufig zu einer Beteiligung des Foramen stylomastoideum und des Foramen jugulare führen kann. Die Entzündung kann sich über das venöse Sinussystem oder die zervikalen Kompartimente ausbreiten und zu ossären Erosionen, eine Hirnnervenbeteiligung oder intrakraniellen Komplikationen führen (2) (17). Kwon et al. nennen ausgehend von der OEM 4 potentielle Ausbreitungsrichtungen (6) (Tabelle 1).

Ausbreitungsrichtung	Infektionslokalisierung	
	Weichteilgewebe	Ossäre Strukturen
Anterior	Retrokondyläres Fettgewebe Mastikatorraum und Muskeln Glandula Parotis Nervus facialis	Fossa temporalis Temporomandibuläres Gelenk Foramen stylomastoideum
Posterior	-	Processus mastoideus
Medial/kontralateral	Parapharyngeales Fettgewebe Nasopharyngeale Muskeln und Wand Nervus glossopharyngeus Nervus vagus Nervus accessorius	Sphenoid Clivus Apex petrosus Foramen jugulare
Intrakranial	Sinus sigmoideus Vena jugularis Arteria carotis interna Dura	Fossa jugularis Petroclivale Synchronrose

Tabelle 1: Potentielle Ausbreitungsrichtungen ausgehend von einer OEM nach Kwon et al. (6)

Clark et. al grenzen hiervon die zentral lokalisierte SBO als eigene Variante ab, die extratemporale Lokalisationen, überwiegend das Os sphenoidale und Os occipitale, involviert. (25). Insbesondere die im Bereich des Clivus lokalisierte SBO wird derzeit zunehmend diskutiert (26) (27). Schreiber et al. klassifizieren die zentrale SBO als uni- oder bilateral und verwenden dabei die Begriffe „zentral- asymmetrisch“ bzw. „zentral-symmetrisch“ (28). Eine weitere mögliche Lokalisationsform stellt die frontale SBO dar, die mit einem Epizentrum im orbitalen Apex oder Sinus cavernosus und einer möglichen Ausbreitung in Richtung Orbitahöhle oder der Fossa pterygopalatina beschrieben wird (28).

1.5 Symptome

Die SBO weist ein weites Symptomenspektrum auf, das unter anderem (u.a.) von der Infektionstopographie und der Ätiologie beeinflusst wird und die Erstdiagnosestellung oft erschwert (29). Das Leitsymptom einer OEM ist eine ausgeprägte, persistierende und nächtlich exazerbierende Otagie (19) (30). Weitere Symptome sind eine purulente Otorrhoe, Hypakusis oder ein Tinnitus (31). Eine Lähmung des Nervus (N.) facialis kann sich bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf zusätzlich auftreten (16).

Weniger häufiger werden nicht-otogene Beschwerden beschrieben. Zu den wichtigen Symptomen zählen hier insbesondere die Cephalgien und v.a. kaudale Hirnnervenpareesen (32). Bei Beteiligung der Mandibula können temporomandibuläre Gelenkschmerzen auftreten (19). Auch Symptome einer Sinusitis, wie eine Rhinorrhoe oder Nasenatmungsbehinderung, sollten ebenfalls in die diagnostischen Überlegungen miteinbezogen werden (33) (34). Das Auftreten von Fieber im Rahmen einer SBO wird als selten beschrieben (19) (35).

1.6 Diagnostik

Die Diagnosestellung einer SBO stellt im klinischen Alltag aufgrund der zum Teil unspezifischen Beschwerden mit potentiell fehlenden Infektionszeichen (Fieber, Schmerzen, Schwellung) oft eine Herausforderung dar (17). So wird die Diagnose häufig erst im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf nach dem Auftreten von Hirnnervenlähmungen gestellt (32). Eine zielführende Diagnostik setzt sich aus dem klinischen Bild, ihrer Bildgebung, Histopathologie und Labordiagnostik zusammen.

1.6.1 Mikrobiologische und histopathologische Diagnostik

Möglichst vor Einleitung einer antibiotischen Therapie sollte eine Biopsie mit mikrobiologischer Untersuchung und gegebenenfalls (ggf.) eine Kultivierung des Abstrichs angestrebt werden, um eine erreger- und antibiogrammgerechte Therapie durchführen zu können (36) (37).

Mikrobiologisch ist die SBO überwiegend bakteriellen Ursprungs (2). Sie wird in erster Linie durch das gramnegative Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* hervorgerufen, wobei derzeit zunehmend über eine Vielzahl anderer grampositiver als auch gramnegativer Erregern berichtet wird (19) (22) (38) (39) (32). Seltener treten Mischinfektionen oder fungale Infektionen auf, die vermehrt bei Diabetikern oder Immunsupprimierten beobachtet werden (37) (40) (41).

Histopathologisch dient die Biopsie dem Malignitätsausschluss und dem Nachweis von Osteomyelitiszeichen, die sich je nach akuter oder chronischer Form unterscheiden. Im Akutstadium zeigen sich Osteonekrosen, Weichteilnekrosen und neutrophile Granulozyteninfiltrate. Bei der

chronischen Form hingegen können Zeichen einer Osteoneogenese, eine Weichteilfibrose mit Granulationsbildung und entzündliche Infiltrate mit Lymphozyten, Makrophagen oder Plasmazellen erfasst werden. (42) (43)

1.6.2 Labordiagnostik

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und der Wert des C-reaktiven Proteins (CRP) sind zu Beginn der Diagnose meist erhöht und sollten daher im klinischen Verlauf regelmäßig kontrolliert werden (22) (44). Diese Entzündungsmarker können als Indikatoren für den Erfolg einer Antibiotikatherapie herangezogen werden (45). Zur Differenzierung von Neoplasien im Bereich der Schädelbasis, bei denen die BSG nicht signifikant erhöht sein sollte, kann die BSG darüber hinaus zur Eingrenzung der Differentialdiagnosen dienen (46). Eine Leukozytose tritt dagegen selten auf und trägt selten zur Diagnosestellung bei (36). Aufgrund der Diabetesassoziation zur SBO empfiehlt sich bei allen Patienten die Bestimmung des Glucose- und HbA1c-Wertes (47).

1.6.3 Bildgebende Diagnostik

Bildgebende Verfahren dienen der Erfassung von Lokalisation und Ausbreitungsgrad der Infektion sowie des Therapieansprechens (17). In der Literatur sind sämtliche Methoden, wie eine kontrastmittelverstärkte Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder nuklearmedizinische (Hybrid-)Verfahren wie der *Single-Photon*-Emissionscomputertomographie (SPECT), SPECT/CT oder Positronen-Emissions-Tomographie-CT (PET-CT) hierfür beschrieben (29).

Die CT kann v.a. in (ultra)dünnen, hochauflösenden Mehrschichtaufnahmen ossäre Erosionen und Demineralisationen der Schädelbasis bzw. des MAE im fortgeschrittenen Krankheitsstadium nachweisen und stellt aufgrund der schnellen und einfachen Durchführbarkeit ein gebräuchliches bildgebendes Verfahren zur Primärdiagnostik dar (48) (17).

Hinsichtlich der Weichteilbeteiligung ist die MRT der CT in der Erfassung der anatomischen Lokalisation und Ausdehnung überlegen (17). So können entzündliche Weichteilveränderungen beurteilt werden, die je nach Krankheitsprogress ödematöse, solide oder nekrotische Anteile aufweisen können (17) (28). Wird das Knochenmark durch inflammatorisches Gewebe ersetzt, resultiert dies in der T1-Wichtung in einer erniedrigten Signalintensität (49). Darüber hinaus sind intrakranielle Komplikationen (Meningitis, Enzephalitis, Sinusvenenthrombosen etc.) im MRT erfassbar (17). Eine diffusionsgewichtete MRT kann zur Differenzierung zwischen einer SBO und einem malignen Krankheitsprozess beitragen (50).

Nukleäre Bildgebungsformen wie die PET-CT, SPECT oder SPECT/CT können in der Primärdiagnostik ebenso eine Rolle spielen, auch wenn ihre diagnostische Wertigkeit auf einer geringeren Evidenzlage beruht (17) (51). Die Vorteile der Fluordesoxyglukose (FDG)-PET werden zusätzlich im Zusammenhang des *Follow-Ups* hervorgehoben, die der Früherkennung von Rezidiven und der längerfristigen Beurteilung des Therapieerfolgs dient (17) (48) (52) (51).

1.7 Therapiemaßnahmen

Die Therapieempfehlungen für eine SBO sind derzeit noch uneinheitlich, wobei keine konkreten Indikationsstellungen existieren (53) (54) (55). Die meisten Therapiekonzepte basieren auf einer multimodalen Therapie mit hochdosierter intravenöser mit anschließender oraler Langzeitantibiose und chirurgischer Therapie, während wenige Autoren auf die Wirksamkeit einer alleinigen Antibiotikatherapie verweisen (56) (54). Zusätzlich besteht für die Patienten mit fortgeschrittener SBO die Möglichkeit einer hyperbaren Sauerstofftherapie HBO (57).

Im Rahmen der konservativen Therapie ist eine antibiogrammgerichtete Antibiotikatherapie empfohlen (58). Allerdings können die Therapiedauer und die Antibiotikawahl bei einer SBO in Abhängigkeit von der klinischen Einrichtung und dem Therapieansprechen stark variieren (59) (9). Als empirische Therapie wird in der Literatur bei vorliegender SBO ein Breitbandantibiotikum mit guter Wirksamkeit gegen *Pseudomonas aeruginosa* empfohlen (60). Für die *First-Line*-Therapie werden in der Literatur insbesondere die intravenöse Gabe eines β -Laktam-Antibiotikums oder eines Cephalosporins der dritten Generation (Ceftazidim) mit kombinierter Gabe eines oralen Chinolons (Ciprofloxacin) genannt (58) (38) (61) (17). Wenige Autoren benennen die Monotherapie mit Ciprofloxacin als *First-Line*-Therapie (60) (62). Eine eindeutige empirische antimykotische Therapie ist derzeit in der Literatur nicht aufgeführt, jedoch wird häufig auf die Gabe von (liposomalem) Amphotericin B verwiesen (63) (32) (64).

Eine chirurgische Therapie wird meist bei Versagen der konservativen Therapie oder in fortgeschrittenen Fällen durchgeführt (29) (10). In diagnostischer Dimension ermöglichen sie die Biopsieentnahme und in therapeutischer Hinsicht die chirurgische Sanierung des Infektionherdes oder die Behandlung eingetretener Komplikationen. Hierzu zählt das Débridement befallener Areale, das bspw. in Form einer (sub)totalen Petrosektomie, Mastoidektomie oder einer Degranulation des MAE bei einer OEM vorliegt (58). Im weiteren Krankheitsverlauf können Abszessdrainagen bei vorliegenden Abszessformationen oder Nervendekompressionen erforderlich werden (17).

Eine andere Therapiemöglichkeit stellt die hyperbare Sauerstofftherapie dar, bei der sich die Patienten für ca. 15-30 Behandlungen (1-2x/d) in eine Überdruckkammer begeben (57). Pathophysiologisch wird angenommen, dass der physikalische Sauerstoffpartialdruck im Gegensatz zum Hämoglobin (Hb)-gebundenen Sauerstoff im erkrankten Gewebe erhöht werden kann, wodurch die Hypoxie in Gewebe und Knochen gemildert und eine oxidative Abtötung von v.a. aeroben Erreger (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*) durch Leukozyten erwirkt werden kann (56) (65). Trotz des Verweises einiger Autoren auf den positiven Effekt der HBO, bestehen nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EbM) derzeit keine Studien, die einen eindeutigen therapeutischen Nutzen einer adjuvanten HBO im Zusammenhang mit einer SBO belegen können (65) (56) (56).

1.8 Komplikationen und Prognose

Hirnnervenausfälle treten in der Regel erst im fortgeschrittenen Stadium der SBO auf und werden durch die Einwirkungen von Nekrosen, Neurotoxinen oder Kompressionen verursacht (46). Sie werden häufig als schlechtes prognostisches Zeichen gewertet (66) (67) (68) (65). Im Rahmen einer typischen SBO wird am häufigsten ein Ausfall des VII. Hirnnervs beschrieben, der aus einer Beteiligung des Foramen stylomastoideum resultiert (2). Die atypische SBO zeigt aufgrund ihrer anatomischen

Lokalisation überwiegend einen Ausfall der kaudalen Hirnnerven (32). Bei Involvierung des Foramen jugulare sind die Hirnnerven IX, X und XI in ihrer Funktion beeinträchtigt (67). Unter einem Krankheitsprogress bis hin zum Canalis hypoglossus kommt es zum Ausfall des XII. Hirnnervs. Seltener sind Ausfälle der Hirnnerven V und VI bei Befall des Apex petrosus beschrieben (69). Weitere mögliche intrakranielle Komplikationen stellen eine Meningitis, Cerebritis, septische Thrombose des Sinus sigmoideus und der V. jugularis interna mit zerebraler Infarktgefahr oder intrakranielle Abszesse dar (70) (66).

Das Vorliegen einer SBO ist ein potentiell lebensbedrohlicher Krankheitszustand, der mit variablen Mortalitätsraten von ca. 10-30% beschrieben wird (32) (71) (63). Eine OEM weist eine Rezidivrate von ca. 15-20% auf, wobei die Rezidive bis zu einem Jahr nach Behandlungsende beschrieben sind (72) (12).

1.9 Anatomie der Halsweichteile

Der **Retropharyngealraum** (Spatium retropharyngeum) ist ein unpaariger Gleitspalt, der sich von der Schädelbasis bis zum hinteren Mediastinum erstreckt (73 S. 824). Er wird anterior von der Fascia buccopharyngealis, posterior von der Fascia praevertebralis und lateral von der Carotisscheide begrenzt (Abbildung (Abb.) 1) (74). Ein Blatt der Fascia alaris teilt den Retropharyngealraum in einen anterioren und posterioren Faszienraum (74). Der anteriore Faszienraum stellt den eigentlichen Retropharyngealraum dar, das posteriore Kompartiment wird auch als „*Danger-Space*“ bezeichnet (74). Beide Kompartimente sind essentielle Bestandteile der Ausbreitungswege von Kopf-Hals-Infektionen in Richtung Mediastinum. Infektionen des „*Danger-Space*“ können deutlich gefährlicher sein, da für die Infektionen ein direkter Verbindungsweg bis zum Diaphragma besteht, die schnell auf das hintere Mediastinum übergreifen können. (75) (76)

Der invers pyramidenförmige und paarig angelegte **Parapharyngealraum** (Spatium paraparyngeum) ist eine Bindegewebsloge von der Schädelbasis bis zum Os hyoideum. Lateral liegt die Faszie des Musculus (M.) buccinator, medial die Faszie der Pterygoidmuskulatur. Der Parapharyngealraum wird durch die Aponeurosis stylopharyngea in einen ventralen, prästyloidalen und posterioren, retrostyloidalen Anteil unterteilt. Der prästyloidale Anteil enthält Anteile der Glandula parotidea, Äste des N. mandibularis und das Ganglion oticum (Abb. 2) (73 S. 824). Poststyloidal liegt der Carotisraum mit der Arteria (A.) carotis interna und der Vena (V.) jugularis interna, dem Truncus sympathicus und den Hirnnerven IX bis XII (77 S. 84) (78). Klinisch gesehen ist der Parapharyngealraum aufgrund seiner zentralen Topographie und zahlreichen Verbindungen zu anderen Logen die Region, die am häufigsten an komplizierten Halsinfektionen beteiligt ist. Häufig breiten sich Infektionen von der Carotisscheide in den retropharyngealen Raum aus. (79)

Der **Prävertebralraum** (Spatium prävertebrale) wird nach ventral durch die Fascia praevertebralis und nach dorsal durch die Wirbelkörper begrenzt (Abb. 1). Er umfasst die prävertebralen Halsmuskeln (Mm. longus colli, longus capitis, rectus capitis anterior/lateralis) mit dem N. Phrenicus. (78)

Der **Mastikatorraum** ist lateral paarig angelegt und wird durch eine Aufteilung des oberflächlichen Blattes der tiefen Halsfaszie abgegrenzt. Er erstreckt sich von der Schädelbasis bis zum Unterrand der Mandibula und enthält die Kaumuskulatur (Mm. Masseter, pterygoidei, temporalis), den N. mandibularis (V3) und N. maxillaris (V2) des N. trigeminus. Das Mastikatorkompartiment wird medial durch den Parapharyngealraum und posterior durch den Parotisraum begrenzt (Abb. 2). (78) (79)

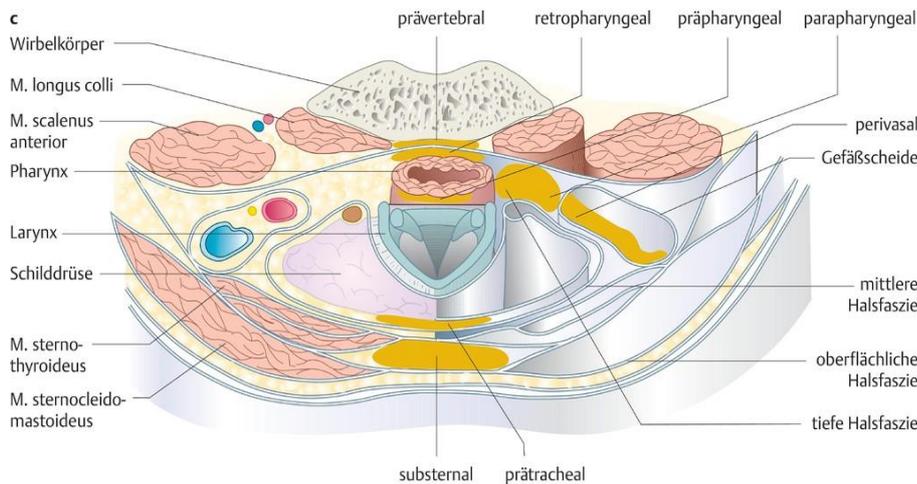


Abb. 1: Horizontalschnitt der zervikalen Faszienräume (198)

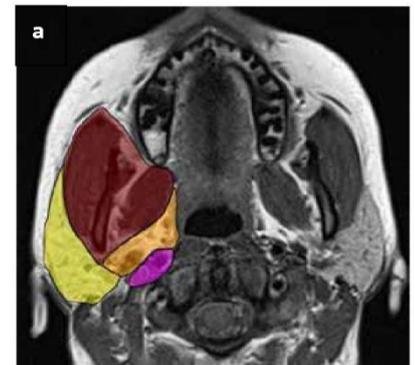


Abb. 2: Axiale CT-Aufnahme der tiefen Halslogen (200) Mastikattorraum (braun), Parotisloge (gelb), prästyloider Parapharyngealraum (orange), Carotisraum (lila)

1.10 Fragestellungen und Ziele der vorliegenden Arbeit

Die Arbeit widmet sich der Fragestellung, inwieweit das ursprüngliche Krankheitsbild der SBO mit temporalem Focus (typische SBO) und dem Vorliegen einer OEM in den letzten Jahren einem Krankheitswandel unterlag. Dazu soll die typische SBO mit der extratemporal lokalisierten SBO (atypische SBO) hinsichtlich ihres epidemiologischen, infektionstopographischen, ätiologischen und diagnostischen Profils vergleichend verglichen werden. Insbesondere die Analyse der weniger erforschten atypischen SBO steht im Fokus, um neue Erkenntnisse zu gewinnen. Für die atypische SBO soll u.a. die Hypothese überprüft werden, inwieweit sich ein jüngeres, nicht-diabetesassoziiertes Patientenkollektiv mit differenter Klinik oder geringeren Anteilen des sonst als typisch beschriebenen *Pseudomonas aeruginosa* präsentiert. Dies könnte ggf. eine Anpassung der empirischen Antibiotikatherapie erforderlich machen.

Die Infektionstopographien und Ausbreitungsrichtungen sollen erfasst, benannt und damit in ihrer Vielgestaltigkeit systematisiert werden. Dies kann zu einer höheren Diagnosesicherheit in der Bildgebung führen, einen möglichen Bezug zur Ätiologie oder Klinik herstellen oder auf mögliche Komplikationen hinweisen.

Darüber hinaus soll ein Vergleich der Komplikationen und des Outcomes der beiden Entitäten die Frage klären, inwiefern eine Gruppenzugehörigkeit einen Hinweis auf die Prognoseeinschätzung oder einen komplizierteren Verlauf geben kann.

Die Therapieoptionen sollen hinsichtlich ihres Outcomes untersucht werden, da noch kein einheitliches Therapiekonzept besteht und insbesondere die Wirksamkeit der HBO bei einer SBO auf einer schwachen Evidenzlage beruht. Die Entwicklung der Fallzahlen der letzten Jahre soll einen möglichen Ausblick auf ihren zukünftigen klinischen Stellenwert geben, wobei bei einem ansteigenden Trend mögliche Ursachen und ihre Präventionsmaßnahmen benannt werden sollen. Dabei sollte die Hypothese einer inzidenzbedingten „Verdrängung“ der typischen SBO durch die atypische SBO statistisch überprüft werden. Abschließend sollte eine eindeutige Einordnung der terminologischen

Begriffe im Rahmen einer SBO erfolgen, da diese in der Literatur bisher uneinheitlich verwendet werden.

2 Material und Methoden

2.1 Erfassung des Patientenkollektivs

Die retrospektive Studie basiert auf einer Stichprobe von 41 Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 99 Jahren, die zwischen dem 1.1.2006 und dem 1.3.2020 wegen einer SBO stationär in der HNO-Abteilung des Universitätsklinikums Düsseldorf behandelt wurden. Die Patienten wurden anhand von diagnostischen und operativen ICD-10-Kodierungsschlüsseln aus dem Krankenhausinformationssystem „medico®“ rekrutiert. Insbesondere die diagnostischen Kodierungsschlüssel der Osteomyelitis (M86) und der OEM (H60.2) waren richtungsweisend. Es war davon auszugehen, dass aufgrund der Komplexität des Krankheitsbildes und der Schwierigkeit der Diagnosestellung nicht alle betroffenen Patienten unter diesen Codes erfasst wurden, weshalb weitere Kodierungen herangezogen wurden. Dazu gehörten die Diagnoseschlüssel für Otitis externa (H60), Hirnnervenausfälle (G52), Diabetes II mit neurologischen Komplikationen (E11.4) oder sonstige näher bezeichnete Komplikationen (E11.6). Gleiches galt für die Kodierung von operativen Therapien, die bei der zu untersuchenden Erkrankung durchgeführt wurden. Eingeschlossen wurden hier die totale Petrosektomie (5-203.9), die partielle Petrosektomie (5-203.a) und die radikale (5-203.1) bzw. einfache Mastoidektomie (5-203.0). Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war neben dem Erreichen der Volljährigkeit und der stationären Aufnahme im Universitätsklinikum Düsseldorf der eindeutige radiologisch und/oder histologisch gesicherte Befund einer SBO. Patienten mit der Diagnose einer isolierten OEM ohne den Nachweis osteomyelitischer Prozesse an der Schädelbasis wurden von der Studie exkludiert.

2.2 Betriebssysteme der Datenrekrutierung

Für die retrospektive Auswertung wurde das Krankenhausinformationssystem „medico®“ verwendet. Dieses inkludiert radiologische und mikrobiologische Befunde, Operationsberichte, Laborergebnisse und Arztbriefe. Das Softwaresystem „PEGASOS“ dient der Archivierung und digitalen Aktenführung von Patienteninformationen und liefert zusätzlich anamnestische Anmerkungen, klinische Befunde, Pflege-, und Medikationspläne, die beim Erstkontakt oder während des stationären Aufenthaltes erhoben wurden. Darüber hinaus werden hier auch externe Arztbriefe archiviert. Um das Krankheitsbild in seinem gesamten Verlauf erfassen zu können, wurden auch externe Befunde anderer Krankenhäuser, welche die Osteomyelitis vor- oder nachbehandelten, miteinbezogen. Nach Zusammenstellung eines geeigneten Patientenkollektivs wurden die erhobenen Daten zunächst in einer Excel-Datei dokumentiert und strukturiert. Die statistische Auswertung erfolgte anschließend mit der Statistik- und Analysesoftware SPSS 24 und der R Version 4.2.1.

2.3 Einteilungskriterien der Patientengruppen

Bei den rekrutierten Patienten mit SBO wurde je nach radiologischer Veränderung zwischen zwei Gruppen differenziert. Hierzu zählten die „typische SBO“ mit Beschränkung der Infektion auf das Os temporale und die „atypische SBO“ mit Beteiligung von Schädelbasisregionen außerhalb des Os temporale. Diese werden im Folgenden auch als (a)typische Gruppe der SBO bezeichnet. Um die ausgedehnten Infektionsprozesse der atypischen SBO anatomisch möglichst genau abbilden zu können, wurde sie in fünf weitere Subgruppen unterteilt, die nach dem Schwerpunkt der Erkrankungstopographie im Schädelbereich benannt sind (Abb. 3). Die zentral (a)symmetrische Verteilung fokussiert sich auf eine uni-/bilaterale zentrale Schädelbasisinfektion mit einer Beteiligung des Clivus, während der mastikale Focus Infektionen im Mastikatorraum mit potentieller Beteiligung des Carotis-, Parapharyngealraums oder der Mandibula umfasst. Bei der frontalen SBO handelt es sich um eine Infektion der Orbitahöhle mit potentieller Ausbreitung in die Orbitaspitze. Die vertebrale Gruppe umfasst Infektionen der Halswirbelkörper (HWK) mit möglichem Befall des Retropharyngealraums oder des Para- und Prävertebralraums.

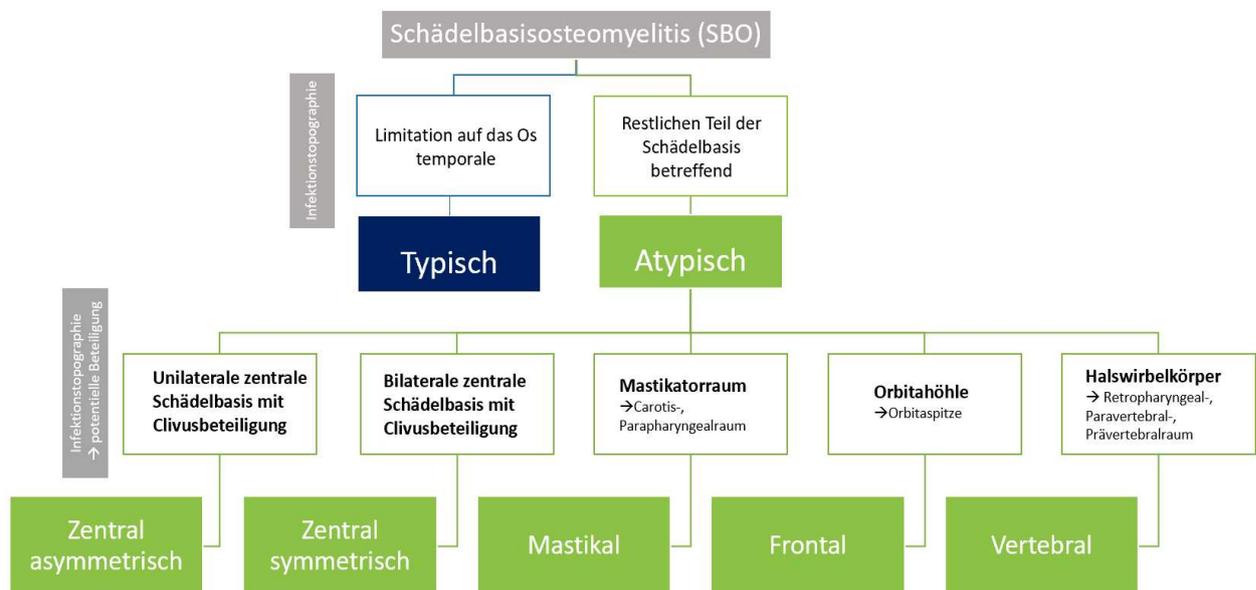


Abb. 3: Topographisches Klassifikationssystem der SBO

2.4 Erhobene Parameter

Für die epidemiologische Datenanalyse wurden zunächst das Geschlecht und Alter bei der Erstmanifestation der SBO betrachtet. Potentielle Risikofaktoren wurden in ihrer Gruppenabhängigkeit erfasst und analysiert (Tabelle 2). Zur Erfassung des Allgemeinzustands wurde der *Adult Comorbidity Index 27* (ACE-27-Score) herangezogen (Kapitel 2.5). Mikroangiopathien wurden auf der Grundlage von kranialen Bildgebungsbefunden erfasst.

HNO-Erkrankung	Voroperation im Kopfbereich	Onkologie	Stoffwechsel-, Infektionskrankheit	Sonstiges
- OEM - Chr. Otitis media - Chr. Mastoiditis	- Radikale Mastoidektomie - Attiko-Antronomie	- Onkologische Erkrankung:	- Diabetes mellitus - Osteoporose - Tuberkulose	- Allgemeinzustand - Immunsuppression

- Chr. Sinusitis	- Paukenröhrchen - Tympanoplastik - Zahnextraktion	hämatologisch, solide Tumoren - Radiotherapie - Chemotherapie	- SIRS, Sepsis	- Mikroangiopathie - Niereninsuffizienz
------------------	--	--	----------------	--

Tabelle 2: Erfasste Risikofaktoren

Zusätzlich wurde die Symptomatik und das Auftreten von Komplikationen im Gesamtverlauf der Erkrankung mit Komplikationen im Gruppenvergleich erfasst (Tabelle 3).

Symptome			Komplikationen
Otogen	Non-otogen	Unspezifisch	
- Otagie - Otorrhoe - Tinnitus - Hypakusis	- Cephalgie - Zervikalgie - Omalgie - Temporomandibulärer Schmerz	- Fieber - Gewichtsverlust (>10% des Körpergewichts in 6 Monaten) - Übelkeit/Erbrechen	- Hirnnervenpareesen (II-XII) - Zerebrale Venenthrombose - Zerebrale Infarkte - Subdurales Hämatom - Meningitis - Enzephalitis - Nekrotisierende Faszitiis - Abszesslast an der SB - Epilepsie - Pneumonie (HAP)

Tabelle 3: Erfasste Symptome und Komplikationen

Die Erfassung des diagnostischen Stellenwerts serologischer Parameter, wie dem CRP und der Leukozytenzahl, erfolgte anhand der Abstufung in normwertig und erhöht. Die BSG konnte in der Studie nicht berücksichtigt werden, da sie nur selten digital dokumentiert wurde und somit unzureichend auswertbar war. Eine Analyse des HbA1c-Wertes wurde dem Blutzuckerwert vorgezogen, da der HbA1c als Langzeitblutzuckerwert einen längeren Zeitraum widerspiegelt und der Blutzucker stark von der Nahrungsaufnahme und dem Abnahmezeitpunkt abhängig ist. Der HbA1c wurde je nach Einstellung dreistufig in die Bereiche von <6,5%, 6,5% bis 7,5% und >7,5% eingeteilt. Alle erfassten serologischen Werte bezogen sich auf die Abnahme bei Erstkontakt im Krankenhaus und beinhalteten neben den Werten des Zentrallabor Düsseldorf teilweise auch externe Laboreinrichtungen.

Für die Auswertung des mikrobiologischen Erregerprofils im Gruppenvergleich wurde die Befundung von Abstrichen oder intraoperativen Probeentnahmen betroffener Lokalisationen herangezogen. Die Differenzierung erfolgte anhand der Häufigkeitsverteilung der Infektionsart in bakteriell (mono-, polybakteriell), mykotisch oder gemischt (bakteriell und mykotisch). Anschließend wurden die jeweiligen Erregeranteile betrachtet.

Anhand der radiologischen Befundung von MRT- und CT-Bildern im Verlauf der Erkrankung konnte die Häufigkeit der betroffenen Lokalisationen, die im Rahmen der SBO erosiven bzw. inflammatorischen Prozessen unterlagen, analysiert werden. Darüber hinaus konnte anhand der Bildgebungsbefunde die topographische Gruppenzugehörigkeit in (a)typisch ermittelt werden. bzw. Die PET-CT-Diagnostik erfolgte im UKD aufgrund von geringer Nutzungskapazität sehr spärlich, externe Befunde wurden nicht digital archiviert, weshalb sie in der nachfolgenden Analyse nicht näher betrachtet werden konnten. In Tabelle 4 sind die analysierten Lokalisationen aufgeführt.

	Lokalisation	Weichteilgewebe	Ossäre Strukturen
Typische SBO	Temporal		- Meatus acusticus externus - Processus mastoideus - Mittelohr - Innenohr - Apex petrosae - Canalis caroticus - Canalis n. facialis
Atypische SBO	Zentral		- Clivus - Ala major ossis sphenoidalis - Sella turcica - Foramen ovale - Foramen jugulare - Foramen magnum
	Mastikal	- M. Masseter - Mm. pterygoideii - M. temporalis - Parapharyngealraum	- Mandibula - Maxilla
	Frontal	- Fossa pterygopalatina	- Orbitahöhle - Orbitaspitze
	Vertebral	- Prävertebralraum - Paravertebralraum - Retropharyngealraum	- Halswirbelkörper
Komplikation	Zerebral	- Meningen - Sinus cavernosus	

Tabelle 4: Radiologisch erfasste Infektionstopographien

Um die Effizienz der verschiedenen Therapieoptionen zu ermitteln, wurden die Patienten in drei Gruppen je nach Behandlungsform in drei Gruppen eingeteilt (konservativ, operativ oder adjuvante HBO). Die konservative Behandlung beinhaltete eine rein antibiotische oder antimykotische Therapie. Für die chirurgische Gruppe wurden Patienten rekrutiert, bei denen ein Débridement, eine Nekrosektomie oder Focussanierung unterschiedlichen Ausmaßes (Mastoidektomie, subtotale Petrosektomie, Débridement des Parapharyngealraumes, der Fossa infratemporalis etc). Zu den Ausschlusskriterien für die Inklusion in die operative Gruppierung zählte hingegen eine isolierte Biopsieentnahme. Patienten mit einem direkten Abbruch der HBO wurden aus der HBO-Gruppe exkludiert. Neben den Häufigkeitsanteilen der jeweiligen Therapieformen wurden folgende Parameter erfasst:

- Klinischer und radiologischer Befundverlauf
- Häufigkeit vorliegender Hirnnervenpareesen als möglicher Parameter für den Krankheitsprogress
- Mortalität

Der klinische Beschwerdeverlauf umfasste sowohl subjektive Patientenangaben als auch Untersuchungsbefunde wie die Hirnnervenfunktionalität. Die klinische Kategorisierung erfolgte in regressive, stagnierende, progrediente und letale Verläufe. Entnommen wurden die Angaben aus Arztbriefen, archivierten Befunden der Visitendokumentation oder ambulanten Nachsorgeuntersuchungen. Zusätzlich wurde im Rahmen des Therapieverlaufs und *Follow-Ups* mit einer Mindestdauer von einem Jahr der bildgebende Verlauf auf die Parameter Regression, Stagnation und Progression des Krankheitsprozesses untersucht. Für eine analytische Betrachtung des Outcomes wurden die interne und externe stationäre Aufenthaltsdauer, die Aufnahmepflichtigkeit in die

Intensive-Care-Unit (ICU) und die Mortalität im Gruppenvergleich zwischen typischer und atypischer SBO ermittelt.

Die zeitliche Erstmanifestation der Erkrankungsfälle wurde den Arztbriefen oder Notfallaufnahmebögen entnommen und im Gruppenvergleich zwischen typischer und atypischer SBO gegenübergestellt. Zusätzlich wurden mögliche Entwicklungstendenzen der Fallzahlen mittels einer Trendgeraden und der Bestimmung ihrer Steigung aufgezeigt. Potentielle Einflussfaktoren auf die Fallzahlentwicklung, wie die Anzahl durchgeführter Mastoidektomien oder vollstationäre Sepsisfälle (inkl. Sterbe- und Stundenfälle), wurden den Daten des Statistischen Bundesamts (Destatis) für die Jahre 2006 bis 2019 entnommen und anschließend hinsichtlich ihrer Fallzahlentwicklung über die Jahre statistisch ausgewertet. Dabei wurden für die Sepsis verschiedene ICD-10-Kodierungen inkludiert, um das Krankheitsbild in seinen Fallzahlen möglichst vollständig abbilden zu können. Folgende ICD-10-Kodierungen wurden berücksichtigt:

- A 40 (Streptokokken-Sepsis)
- A41 (sonstige Sepsis)
- A02.1 (Salmonellen-Sepsis)
- A20.7 (Pestsepsis)
- A22.7 (Milzbrand-Sepsis)
- A26.7 (Erysipelothrix-Sepsis)
- A32.7 (Listerien-Sepsis)
- A39.1 (Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom)
- A39.2 (akute Meningokokkensepsis)
- A39.3 (chronische Meningokokkensepsis)
- A39.4 (Meningokokkensepsis, nicht näher bezeichnet)
- A42.7 (aktinomykotische Sepsis)
- B00.7 (disseminiertes Herpesvirus)
- B37.7 (Candida-Sepsis)
- R57.2 (Septischer Schock)

Exkludiert wurde die Codierung der Neugeborenensepsis (P36), da sie hier aufgrund der Erfassung des volljährigen Patientenlientels keine Relevanz besaß.

2.5 Verwendete Scores

Zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustandes wurde der ACE-27-Score herangezogen, der üblicherweise zur Risikobewertung onkologischer Patienten eingesetzt wird. Der Gesamt-Komorbiditäts-Score wird anhand der am höchsten eingestuften Einzelerkrankung definiert, es sei denn, es liegen zwei oder mehr Erkrankungen des Grades 2 in verschiedenen Organsystemen vor. In diesem Fall ist der Gesamt-Komorbiditäts-Score als Grad 3 einzustufen. Die einbezogenen Parameter sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Komorbidität	Grad 3 Schwere Dekompensation	Grad 2 Moderate Dekompensation	Grad 1 Milde Dekompensation
Kardiovaskuläre System			
Myokardinfarkt	- vor ≤ 6 Monaten	- vor >6 Monate	- nur via EKG nachgewiesen, Zeitpunkt unbekannt
Herzinsuffizienz	- Hospitalisierung vor ≤ 6 Monaten - Ejektionsfraktion <20%	- Hospitalisierung vor > 6 Monaten - Dyspnoe mit Aktivitätseinschränkung	- Dyspnoe mit Therapieantwort - anstrengungsbedingte Dyspnoe - Paroxysmale nächtliche Dyspnoe
Arrythmie	- ventrikuläre Arrythmie ≤ 6 Monaten	- ventrikuläre Arrythmie > 6 Monaten - chr. Vorhofflimmern, -flattern - Schrittmacher	- Sick Sinus Syndrom - Supraventrikuläre Tachykardie
Hypertension	- Diastolischer RR >130 mmHg - Enzephalopathie - schweres malignes Papillenödem oder andere Augenveränderungen	- Diastolischer RR 115-129 mmHg - Diastolischer RR 90-114 mmHg unter antihypertensiver Medikation - Schwindel, Epistaxis, Cephalgie als kardiovaskuläre Symptome	- Diastolischer RR 90-114 mmHg unter keiner antihypertensiven Medikation - Diastolischer RR <90 mmHg unter antihypertensiver Medikation - Hypertension, nicht weiter spezifiziert
Venöse Erkrankung	- PE ≤ 6 Monaten - Einsatz venöse Filter für PE	- PE > 6 Monaten - TVT mit Coumadin- oder Heparintherapie	- alte TVT ohne Coumadin- oder Heparintherapie
Peripher arterielle Erkrankung	- Bypass oder Amputation bei Gangrän oder arterieller Insuffizienz vor <6 Monaten - unbehandeltes thorakales oder abdominales Aneurysma (>6cm)	- Bypass oder Amputation bei Gangrän oder arterieller Insuffizienz vor >6 Monaten - chr. Insuffizienz	- intermittierende Claudicatio - unbehandeltes thorakales oder abdominales Aneurysma (<6cm) - Zustand nach (Z.n.) abdominalem oder thorakalem Aortenaneurysma
Respiratorische System			
	- Ausgeprägte pulmonale Insuffizienz - Restriktive Lungenerkrankung oder COPD mit Ruhedyspnoe trotz Behandlung - chr. O ₂ -Behandlung - CO ₂ -Retention (pCO ₂ >50 Torr) - Ausgangswert pO ₂ < 50 Torr - FEV1 (< 50%)	- Restriktive Lungenerkrankung oder COPD (chr. Bronchitis, Emphysem oder Asthma) mit aktivitätseinschränkender Dyspnoe - FEV1 (51%-65%)	- Restriktive Lungenerkrankung oder COPD (chr. Bronchitis, Emphysem oder Asthma) mit therapieansprechender Dyspnoe - FEV1 (66%-80%)
Gastrointestinale System			
Hepatisch	- Portale Hypertonie und/oder Ösophagusblutungen ≤ 6 Monaten (Enzephalopathie, Aszites, Ikterus mit Gesamtbilirubin > 2 mg/dl)	- Chr. Hepatitis, Zirrhose, portale Hypertonie mit mäßigen Beschwerden "kompensierte Leberinsuffizienz"	- Chr. Hepatitis oder Zirrhose ohne portale Hypertonie - Akute Hepatitis ohne Zirrhose - Chr. Lebererkrankung, biopsiebestätigt oder anhaltend erhöhtes Bilirubin (>3 mg/dl)
Intestinal	- vor ≤ 6 Monaten aufgetretene Ulzera mit notwendiger Bluttransfusion	- Z.n. operativer Behandlung der Ulzera oder Transfusion vor >6 Monaten	- Ulzera unter medikamentöser Therapie - Chr. Malabsorptionssyndrom - Entzündliche Darmerkrankung unter medikamentöser Therapie oder Z.n. Komplikationen und/oder Operation
Pankreas	- Akute oder chr. Pankreatitis mit schweren Komplikationen (Phlegmon, Abszess oder Pseudozyste)	- Unkomplizierte akute Pankreatitis - Chr. Pankreatitis mit leichten Komplikationen (Malabsorption, gestörte Glukosetoleranz oder GI-	- Chr. Pankreatitis ohne Komplikationen

		Blutungen)	
Renale System			
	- Kreatinin > 3 mg% bei MOV, Schock oder Sepsis - Akute Dialyse	- Chr. Niereninsuffizienz mit Kreatinin >3 mg% - Chr. Dialyse	- Chr. Niereninsuffizienz mit Kreatinin 2-3 mg%.
Endokrine System			
Diabetes mellitus	- Krankenhausaufenthalt ≤ 6 Monate wegen Diabetischer Ketoazidose - Diabetes mit Endorganversagen (Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie, Koronare Erkrankung, Periphere Arterienerkrankung)	- Insulinabhängiger Diabetes ohne Komplikationen - Schlecht eingestellter Diabetes Typ II unter oraler Therapie	- Gut eingestellter Diabetes II unter oraler Therapie
Neurologische System			
Schlaganfall	- Akuter Schlaganfall mit erheblichem neurologischen Defizit	- alter Schlaganfall mit neurologischem Defizit	- Schlaganfall ohne Residuum - Frühere oder kürzliche TIA
Demenz	- Schwere Demenz mit vollständiger Unterstützung für Alltagsaktivitäten	- Moderate Demenz (keine vollständige Selbstständigkeit, muss beaufsichtigt werden)	- Leichte Demenz (Selbstversorgung)
Paralyse	- Para-, oder Hemiplegie mit vollständiger Unterstützung für Alltagsaktivitäten	- Para-, oder Hemiplegie mit Rollstuhl, teilweise Selbstversorgung möglich	- Para-, oder Hemiplegie, größtenteils Selbstversorgung möglich
Neuromuskulär	- MS, Parkinson, Myasthenia Gravis oder einer anderen chr. neuromuskulären Erkrankung mit vollständiger Unterstützung für Alltagsaktivitäten	- MS, Parkinson, Myasthenia Gravis oder einer anderen chr. neuromuskulären Erkrankung, teilweise Selbstversorgung möglich	- MS, Parkinson, Myasthenia Gravis oder einer anderen chr. neuromuskulären Erkrankung, größtenteils Selbstversorgung möglich
Psychiatrisch			
	- Kürzlicher Suizidversuch - Aktive Schizophrenie	- Depression oder bipolare Störung (unkontrolliert) - Schizophrenie unter medikamentöser Therapie (kontrolliert)	- Depression oder bipolare Störung unter medikamentöser Therapie (kontrolliert)
Rheumatologisch			
	- Bindegewebserkrankung mit sek. Endorganversagen (Nieren, Herz, ZNS)	- Bindegewebserkrankung unter Steroiden oder Immunsuppressiva	- Bindegewebserkrankung unter NSAIR oder keiner Therapie
Immunologisch			
AIDS	- AIDS (fulminant) mit AIDS-definierender Erkrankung	- HIV+ mit Z.n. AIDS definierender Erkrankung. CD4+ < 200/μL	- Asymptomatischer HIV+ Patient - HIV+ mit Z.n./keiner AIDS definierender Erkrankung. CD4+ > 200/μL
Malignität (Ausgenommen: kutanes Basalzellkarzinom, kutanes SCCA, Carcinoma in-situ und intraepitheliales Neoplasma)			
Solider Tumor inkl. Melanom	- Unkontrollierter Tumor - Neu diagnostiziert, aber noch nicht behandelt - Metastasierender solider Tumor	- Jeder kontrollierte solide Tumor ohne Metastasen, aber Erstdiagnose und Behandlung innerhalb von 5 Jahren	- Jeder kontrollierte solide Tumor ohne Metastasen, aber Erstdiagnose und Behandlung >5 Jahre her
Leukämie und Myelom	- Rezidiv - unkontrollierte Erkrankung	- 1. Remission oder Erstdiagnose <1 Jahr - Chr. suppressive Therapie	- Z.n. Leukämie oder Myelom >1 Jahr
Lymphom	- Rezidiv		- Z.n. Lymphom > Jahr
Substanzabusus			
Alkohol	- Delirium tremens	- Aktiver Alkohol-, Drogenabusus mit sozialen oder medizinischen Komplikationen	- Z.n. Alkohol-, Drogenabusus, derzeit nicht vorliegend
Illegale Drogen	- akute Entzugserscheinungen		

Körpergewicht			
Adipositas		Morbide Adipositas (BMI >38)	
Komorbiditätsscore	0: keine; 1: mild; 2: moderat; 3: schwerwiegend; 9: unbekannt		

Tabelle 5: Kriterien des Komorbiditätsscores ACE-27

2.6 Methodik der statistischen Datendokumentation

Zur statistischen Analyse wurden die Statistikprogramme SPSS 24 und die R Version 4.2.1 verwendet, wobei deskriptiv und analytisch mit grafischen Darstellungen gearbeitet wurde. Für die qualitativen Merkmale wurden zunächst einfache Häufigkeiten ermittelt. Diese wurden als absolute und relative Häufigkeiten in Prozent tabellarisch dargestellt. Hierzu zählten: Geschlecht, Risikofaktoren, klinische Manifestation einschließlich Komplikationen, die Mikrobiologie und Ätiologie, das Vorliegen physiologischer oder pathologischer Laborwerte, die radiologische Infektionslokalisation, die ICU-Pflichtigkeit und Mortalität. Zur Darstellung der Ergebnisse wurden Kreis- und Balkendiagramme verwendet. Für die quantitativen Merkmale wurde das Streumaß der Standardabweichung (SD) zur analytischen Betrachtung herangezogen. Dies betraf in der Studie die verhältnisskalierten Parameter Alter und stationäre Aufenthaltsdauer. Der klinische und radiologische Therapieerfolg wurde ordinalskaliert angegeben und Median, Maximum und Minimum mittels Boxplot dargestellt. Die im Folgenden aufgeführten Signifikanztests wurden zum allgemein üblichen Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ durchgeführt, d.h. ein Ergebnis wurde als signifikant gewertet, wenn der zugehörige p-Wert kleiner als 0,05 war. Die ermittelten p-Werte können den jeweiligen Tabellen entnommen werden, wobei die signifikanten p-Werte unterstrichen gekennzeichnet sind.

Der **t-Test** dient dem Vergleich zweier unverbundener Stichproben, die hier durch das Patientenkollektiv mit typischer und atypischer SBO repräsentiert waren. Anhand der Mittelwerte der Stichproben wurde auf signifikante Unterschiede zwischen den 2 Untergruppen getestet. Der t-test wurde hier für den Gruppenvergleich des Alters und der stationären Aufenthaltsdauer angewandt.

Für den Vergleich relativer Häufigkeiten nominalskalierten Variablen eignet sich der **Chi²-Unabhängigkeitstest**. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde der exakte Chi²-Unabhängigkeitstest, auch Test nach Fisher genannt, für folgende Parameter im Vergleich zwischen Patienten mit typischer und atypischer Lokalisation und ggf. für atypische Subgruppen verwendet: Geschlecht, Risikofaktoren, klinische Manifestationen und Komplikationen, Einteilung von HBA1c-Werten, mikrobiologisches Erregerprofil, radiologische Befundlokalisation, ICU-Pflichtigkeit und die Mortalität. Für jeden Laborwert wurde ein Chi²-Anpassungstest berechnet, um zu prüfen, ob eine signifikante Ungleichverteilung der Ausprägungen vorliegt.

Der **Kruskal-Wallis-Test** vergleicht mehr als zwei unabhängige Stichproben hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz, wobei die abhängige Zielvariable mindestens ordinalskaliert ist. Bei der Überprüfung des Therapieerfolgs verschiedener Behandlungsmethoden stellten der klinische und radiologische Verlauf die ordinalskalierte Zielvariable dar, weshalb sich hier der Kruskal-Wallis-Test eignete. Die Unterschiede zwischen den atypischen Subgruppen wurden ebenfalls mit dem Kruskal-Wallis-Test ermittelt.

Der **U-Test nach Mann und Whitney** ist im Vergleich zum Kruskal-Wallis-Test nur für 2 nicht verbundene Stichproben geeignet. Dieser wurde durchgeführt, um zu entscheiden zwischen welchen

Therapiegruppen jeweils ein signifikanter Unterschied im klinischen Beschwerdeverlauf bzw. der zeitlichen Erstmanifestation von Patienten typischer oder atypischer SBO besteht.

Um die metrischen Variablen des klinischen Verlaufs in ihrer Verteilung und Variabilität bestmöglich darzustellen, wurde das **Box-Plot-Diagramm** gewählt. Zusätzlich wurde die zeitliche Erstmanifestation der typischen und atypischen Erkrankungsfoci mit Hilfe von Box-Plot-Diagrammen veranschaulicht. Der Medianwert wird durch eine dicke Linie innerhalb der Box dargestellt. Die Länge der Box entspricht dem Interquartilabstand, in dem die mittleren 50% der Messwerte liegen. Die Antennen zeigen die Minimal- und Maximalwerte an. Ausreißer sind durch Kreise gekennzeichnet.

Der zeitliche Verlauf der Erkrankungsfälle der typischen und atypischen SBO sowie deren mögliche Einflussfaktoren (Mastoidektomie, Sepsisfälle) wurden in Form eines Zeitreihendiagramms dargestellt. Zusätzlich wurde hier eine Trendgerade mittels **linearer Regression** erstellt und deren Regressionskoeffizient mit ihrer statistischen Signifikanz berechnet.

2.7 Ethikvotum

Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der HHU Düsseldorf erteilte am 11.10.2019 unter der Studiennummer 2019-597 die Genehmigung zur Durchführung der vorliegenden retrospektiven Analyse.

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologie

Im Zeitraum von 01/2006 bis 03/2020 wurden in der HNO-Abteilung des Universitätsklinikum Düsseldorfs 41 stationäre Patienten mit vorliegender SBO behandelt. Von den 17 Patienten mit typischer SBO waren 8 Frauen (47,6%) und 9 Männer (52,3%) betroffen, während in der Gruppe mit atypischer SBO 5 Frauen (20,8%) und 19 Männer (79,2%) vertreten waren. Mit $p=0,151$ wurde das Signifikanzniveau von 0,05 überschritten, sodass sich die Geschlechterverteilung zwischen den beiden SBO-Gruppen nicht signifikant unterschied. Das mittlere Alter der Patienten mit typischer SBO lag bei $69,1 \pm 17,7$ Jahren, das der Patienten mit atypischer SBO bei $64 \pm 10,5$ Jahren, wobei der Unterschied zwischen den Gruppen ebenfalls nicht signifikant war ($p=0,298$). Die folgende Tabelle 6 zeigt getrennt für die Patientengruppen mit typischer und atypischer SBO die Geschlechtsverteilung sowie das Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung dar.

	Typische SBO n=17 (%)	Atypische SBO n=24 (%)	Signifikanz p
Geschlecht			
weiblich	8 (47,6)	5 (20,8)	0,151
männlich	9 (52,3)	19 (79,2)	
Alter (MW \pm SD in Jahren)	69,1 \pm 17,7	64,0 \pm 10,5	0,298

Tabelle 6: Geschlechts- und Altersverteilung des Patientenkollektivs

3.2 Risikofaktoren und Ätiologie

3.2.1 Prädisponierende Vorerkrankungen

In der Gruppe mit typischer SBO waren mit 11 Patienten (64,7%) signifikant ($p=0,031$) mehr Patienten von einer OEM betroffen als in Gruppe mit atypischer SBO mit 7 Patienten (29,2%). Alle anderen Risikofaktoren zeigten p-Werte über 0,05 und damit keine signifikante Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit, sondern lediglich tendenzielle Unterschiede, wobei die genauen statistischen Signifikanzwerte Tabelle 7 zu entnehmen sind.

Von einer chronischen Otitis media waren 6 Patienten (35,3%) mit typischer SBO und 8 Patienten (33,3%) mit atypischer SBO betroffen, davon 5 Patienten der typischen und 3 Patienten der atypischen Gruppe ohne prädisponierende OEM. An einer chronischen Mastoiditis erkrankten 9 Probanden (52,9%) mit typischem bzw. 11 Patienten (45,8%) mit atypischem Infektionsfokus, davon 4 bzw. 5 Patienten ohne eine vorliegende OEM. Ein ebonisiertes Mastoid bei chronischer Mastoiditis wurde bei 8 Patienten (33,3%) mit atypischer SBO und bei 6 Patienten (35,3%) mit typischer SBO radiologisch erfasst. Ein Patient (5,85%) mit typischer SBO und 6 Patienten (25%) mit atypischer SBO litten an einer chronischen Sinusitis sphenoidalis. Hämatoonkologische Erkrankungen traten nur bei 2 Patienten mit typischer SBO (11,8%) auf, solide Tumore bei 4 Patienten (23,5%) mit typischer SBO und 5 Patienten (20,8%) mit atypischer SBO. Die 3 Patienten mit Zustand nach (Z.n.) schädelbasisnaher Radiatio waren lediglich in der atypischen SBO-Kategorie vertreten (12,5%). Eine Chemotherapie wurde bei einem Patienten (5,8%) mit typischer SBO und bei 2 Patienten (8,3%) mit atypischer SBO durchgeführt. 12 Patienten (70,6%) mit typischer SBO waren von Diabetes mellitus betroffen, während die atypische SBO-Gruppe nur 14 Diabetespatienten (58,3%) umfasste. Osteoporose lag mit 2 Patienten (8,3%) nur bei der atypischen SBO vor. Die typische SBO-Gruppe inkludierte einen Patienten (5,8%) mit zugrundeliegender Tuberkulose, bei dem sich die SBO im Verlauf einstellte. Alle 4 Patienten (16,7%) mit SIRS/Sepsis wiesen eine atypische SBO auf. Eine Immunsuppression wurde bei einem Probanden (5,8%) bzw. 3 Patienten (12,5%) in der typischen bzw. atypischen SBO-Gruppe beobachtet. Eine Niereninsuffizienz war bei der atypischen SBO mit 5 Patienten (29,4%) nicht-signifikant häufiger als bei der typischen SBO mit 3 Patienten (12,5%). Eine Mikroangiopathie wurde bei typischer bzw. atypischer SBO 4 Mal (23,5%) bzw. 5 Mal (20,8%) radiologisch erfasst. Der Allgemeinzustand lag in beiden Gruppen bei einem Wert von 1 (milder Komorbiditätsgrad) und unterschied sich damit nicht signifikant.

Risikofaktor	Typische SBO n=17 (%)	Atypische SBO n=24 (%)	Signifikanz p
HNO-Erkrankung			
OEM	11 (64,7)	7 (29,2)	<u>0,031</u>
Chr. Otitis media (<i>gesamt</i>)	6 (35,3)	8 (33,3)	1,000
Chr. Otitis media (<i>ohne vorliegende OEM</i>)	5 (29,4)	3 (12,5)	0,241
Chr. Mastoiditis (<i>gesamt</i>)	9 (52,9)	11 (45,8)	0,895
Nachweis mit ebonisiertem Mastoid	6 (35,3)	8 (33,3)	1,000
Chr. Sinusitis sphenoidalis	1 (5,8)	6 (25)	0,207
Onkologische Erkrankung und Vorbehandlung			

Hämatookologische Erkrankung	2 (11,8)	0 (0)	0,1666
Solider Tumor	4 (23,5)	5 (20,8)	1,000
Hiervon Nasopharynx-Ca	0 (0)	2 (8,3)	0,628
Schädelbasisnahe Radiotherapie	0 (0)	3 (12,5)	0,254
Chemotherapie	1 (5,8)	2 (8,3)	1,000
Stoffwechselerkrankung			
Diabetes II	12 (70,6)	14 (58,3)	0,519
Osteoporose	0 (0)	2 (8,3)	0,628
Infektionskrankheit			
Tuberkulose	1 (5,8)	0 (0)	0,415
SIRS/Sepsis	0 (0)	4 (16,7)	0,128
Sonstige Erkrankungen			
Immunsuppression	1 (5,8)	3 (12,5)	0,629
Niereninsuffizienz	5 (29,4)	3 (12,5)	0,241
Kranielle Mikroangiopathie	4 (23,5)	5 (20,8)	1,000
Allgemeinzustand (ACE-27)	1	1	0,976

Tabelle 7: Häufigkeiten der Risikofaktoren bei (a)typischer SBO

Bei der Subklassifikation in die 5 topographischen Untergruppen der atypischen SBO zeigte sich der größte Anteil der Patienten mit 8 Betroffenen (33,3%) in der vertebrealen Gruppe. In die mastikale Gruppe fielen 6 rekrutierte Patienten (35%) und in die zentral asymmetrische Gruppierung 4 Patienten (16,7%) ein. Die zentral symmetrische und frontale Lokalisation war bei je 3 Probanden (12,5%) involviert.

Hierbei ergab sich ein signifikanter Zusammenhang mit der Untergruppe bei der chronischen Sinusitis sphenoidalis. In der frontalen Subklassifikation trat die chronische Sinusitis sphenoidalis mit 3 Patienten (100%) im Vergleich zu den anderen Gruppen signifikant häufiger auf ($p=0,011$).

Zwischen der Radio- bzw. Chemotherapie und der Subgruppenzugehörigkeit bestand ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,001$ bzw. $p=0,022$). Am häufigsten wurde bei Patienten mit zentralsymmetrischer Infektion die Radiotherapie bei 3 Patienten (100%) und die Chemotherapie bei 2 Patienten (66,7%) eingesetzt.

Weiterhin zeigten die soliden Tumoren ($p=0,009$), zu denen insbesondere das Nasopharynxkarzinom ($p=0,022$) gehörte, einen signifikanten Zusammenhang mit der Subgruppe der atypischen Erkrankungsfoci, wobei auch hier die zentral symmetrische Erkrankungsgruppe am häufigsten betroffen war. Die anderen Risikofaktoren zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit der atypischen Subgruppenvariable.

Bei einer zentral symmetrischen oder frontalen SBO wurde kein Patient mit einer OEM vorgestellt. Der höchste OEM-Anteil bei atypischer SBO ergab sich bei 3 Patienten (75%) mit zentral asymmetrischen und bei 3 Patienten (33,3%) der mastikalen SBO-Lokalisation. In der vertebrealen SBO-Gruppe präsentierten sich 2 Patienten (25%) mit einer OEM.

Eine chronische Mastoiditis wurde bei zentral symmetrischer SBO nicht erfasst. Höhere Anteile wurden bei zentral asymmetrischer (75%), frontaler (66,7%) und vertebrealer (50%) SBO-Lokalisation verzeichnet. Eine geringere Beteiligung der Mastoiditis ergab sich für die mastikale SBO mit 2 Patienten (33,3%).

Von 4 Patienten mit SIRS/Sepsis gehörten 3 Patienten (50%) zur mastikalen Subklasse mit einem nicht signifikanten p-Wert von 0,059. Weitere eindeutige Tendenzen im Risikofaktorprofil der atypischen Subkategorien waren nicht erkennbar. Die exakten Häufigkeitsverteilungen und Signifikanzwerte können im Folgenden der Tabelle 8 entnommen werden.

Risikofaktor	Subgruppe der atypischen SBO (n=24)*					Signifikanz p
	Mastikal n=6 (25%)	Zentral Asym. n=4 (16,7%)	Zentral Sym. n=3 (12,5%)	Frontal n=3 (12,5%)	Vertebral n=8 (33,3%)	
Erkrankung im HNO-Gebiet						
OEM	2 (33,3)	3 (75)	0 (0)	0 (0)	2 (25)	0,213
Chr. Otitis media	2 (33,3)	2 (50)	1 (33,3)	0 (0)	3 (37,5)	0,722
Chr. Mastoiditis	2 (33,3)	3 (75)	0 (0)	2 (66,7)	4 (50)	0,374
<u>Chr. Sinusitis sphenoidalis</u>	1 (16,7)	1 (25)	1 (33,3)	3 (100)	0 (0)	<u>0,011</u>
Onkologische Erkrankung und Vorbehandlung						
<u>Solider Tumor</u>	0 (0)	1 (25)	3 (100)	0 (0)	1 (12,5)	<u>0,009</u>
<u>Hiervon: Nasopharynx-Ca</u>	0 (0)	0 (0)	2 (67)	0 (0)	0 (0)	<u>0,022</u>
<u>Schädelbasisnahe Radiotherapie</u>	0 (0)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	0 (0)	<u>0,001</u>
<u>Chemotherapie</u>	0 (0)	0 (0)	2 (67)	0 (0)	0 (0)	<u>0,022</u>
Stoffwechsel-, Infektionserkrankung						
Diabetes II	5 (83,3)	3 (75)	0 (0)	1 (33,3)	5 (62,5)	0,161
Osteoporose	1 (16,7)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0,359
Infektiöser Herd mit hämatogener Streuung	3 (50)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	0,059
Sonstige Erkrankungen						
Immunsuppression	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (12,5)	0,387
Niereninsuffizienz	0 (0)	2 (50)	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)	0,200
Kranielle Mikroangiopathie	0 (0)	2 (50)	0 (0)	1 (33,3)	2 (25)	0,333

*Die relativen Prozentangaben der Risikofaktoren beziehen sich auf die atypische Subgruppengesamtanzahl

Tabelle 8: Häufigkeiten der Risikofaktoren bei den atypischen SBO-Subgruppen

3.2.2 Voroperationen im Kopfbereich

Insgesamt wurde bei 13 atypischen SBO-Fällen (54,2%) und 4 typischen SBO-Fällen (23,5%) ein chirurgischer Eingriff im Kopfbereich durchgeführt (p=0,062). An den p-Werten >0,05 wurde ersichtlich, dass keine der genannten Voroperationen im Kopfbereich einen signifikanten Zusammenhang zu der typischen oder atypischen SBO als Risikofaktor herstellen konnte (Tabelle 9). Tympanoplastiken wurden in der atypischen Gruppe mit 6 Patienten (25%) häufiger angewandt als in der typischen Gruppe (5,8%) (p=0,207). Radikale Mastoidektomien wurden in der atypischen SBO-Gruppe mit 7 Patienten (27,2%) tendenziell häufiger durchgeführt als in der typischen SBO-Gruppe mit

3 Patienten (17,7%) ($p=0,480$). Ein Paukenröhrchen wurde bei 2 Patienten (11,8%) mit typischer SBO und bei 4 Patienten (16,7%) mit atypischer SBO eingesetzt ($p=1,000$). Eine Attiko-Antronomie wurde bei einem Patienten (5,8%) mit typischer und bei 3 Patienten (12,5%) mit atypischer SBO durchgeführt ($p=0,629$). Eine vorherige Zahnextraktion erfolgte nur bei einem Patienten (4,2%) mit atypischer SBO ($p=1,000$). Zwischen den anderen genannten Voroperationen (Paukenröhrchen, Attiko-Antronomie, Zahnextraktion) ergaben sich somit weder tendenzielle noch signifikante Unterschiede.

Operation	Typische SBO n=17 (%)	Atypische SBO n=24 (%)	Signifikanz p
Paukenröhrchen	2 (11,8)	4 (16,7)	1,000
Radikale Mastoidektomie	3 (17,7)	7 (29,2)	0,480
Attiko-Antronomie	1 (5,8)	3 (12,5)	0,629
Tympanoplastik	1 (5,8)	6 (25)	0,207
Zahnextraktion	0 (0)	1 (4,2)	1,000
Voroperation im Kopfbereich	4 (23,5)	13 (54,2)	0,062

Tabelle 9: Häufigkeiten der Voroperationen im Kopfbereich bei (a)typischer SBO

3.3 Klinik

Eine Cephalgie, Omalgie und ein erhöhter Gewichtsverlust waren signifikant häufiger in der Gruppe mit atypischer SBO vertreten. Eine Cephalgie trat bei 5 Patienten (29,4%) mit typischer SBO und bei 16 Patienten (66,7%) mit atypischer SBO auf ($p=0,028$). 6 Patienten (25%) mit atypischer SBO präsentierten sich mit einer Omalgie, während diese bei keinem Patienten mit typischer SBO auftrat ($p=0,033$). Ein erhöhter Gewichtsverlust stellte sich bei 9 Betroffenen (37,5%) der atypischen und bei einem Patienten (5,9%) mit typischer SBO ein ($p=0,028$).

Bei den anderen klinischen Symptomen konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede mit $p < 0,05$ nachgewiesen werden (Tabelle 10). Die otogenen Symptome waren tendenziell häufiger bei Patienten mit typischer SBO vertreten. Otalgien traten bei 13 Patienten (76,5%) mit typischer SBO und bei 14 Probanden (58,3%) mit atypischer SBO auf, ähnlich zu der Häufigkeit der Otorrhoe mit 14 Patienten (82,4%) bzw. 13 Patienten (54,2%) ($p=0,321$; $p=0,096$). Ein Tinnitus stellte sich bei jeweils 3 Patienten mit typischer (17,7%) und atypischer (12,5%) SBO ähnlich häufig ein ($p=0,679$). Eine Hypakusis wurde bei 6 (35,3%) bzw. 10 (41,7%) Patienten mit typischer bzw. atypischer SBO erfasst ($p=0,753$).

Der Anteil mit Schmerzwahrnehmungen an non-otogenen Lokalisationen fiel in der atypischen Gruppe tendenziell höher aus. So wurde eine Zervikalgie von 2 Patienten (11,8%) der typischen SBO und von 9 Patienten (37,5%) der atypischen SBO angegeben ($p=0,085$). Eine temporomandibuläre Schmerzlokalisierung bemerkten ein Patient (5,9%) der typischen und 2 Patienten (8,3%) der atypischen SBO-Gruppe ($p=1,000$).

Unspezifische Symptome waren ebenfalls häufiger bei atypischer SBO vorliegend. Übelkeit und/oder Erbrechen traten bei 2 Patienten (11,8%) mit typischer SBO und bei 7 Patienten mit atypischer SBO auf (29,2%) ($p=0,262$). Fieber wurde bei einem Patienten (5,9%) mit typischer SBO und bei 2 Patienten (8,3%) mit atypischer SBO gemessen ($p=1,000$).

Symptome	Typische SBO n=17 (%)	Atypische SBO n=24 (%)	Signifikanz p
Otogen			
Otalgie	13 (76,5)	14 (58,3)	0,321
Otorrhoe	14 (82,4)	13 (54,2)	0,096
Tinnitus	3 (17,7)	3 (12,5)	0,679
Hypakusis	6 (35,3)	10 (41,7)	0,753
Non-otogen			
Cephalgie	5 (29,4)	16 (66,7)	<u>0,028</u>
Omalgie	0 (0)	6 (25)	<u>0,033</u>
Zervikalgie	2 (11,8)	9 (37,5)	0,085
Temporomandibulärer Schmerz	1 (5,9)	2 (8,3)	1,000
Unspezifische Symptome			
Gewichtsverlust (>10% des Körpergewichts in 6 Monaten)	1 (5,9)	9 (37,5)	<u>0,028</u>
Übelkeit/Erbrechen	2 (11,8)	7 (29,2)	0,262
Fieber	1 (5,9)	2 (8,3)	1,000

Tabelle 10: Häufigkeiten der Symptome bei (a)typischer SBO

3.4 Diagnostik

3.4.1 Laborparameter

Bei der Analyse der serologischen Parameter konnten bis auf einen Patienten, für den keine Laborparameter im System hinterlegt waren, alle Patienten inkludiert werden. Lediglich der HbA1c wurde bei insgesamt 21 Patienten gemessen. Neben der Prüfung, ob ein Laborparameter aller Patienten signifikant gehäuft auftrat (p^2), wurde die Signifikanz der Unterschiede zwischen der typischen und atypischen SBO-Gruppe (p^1) mit dem Chi²-Unabhängigkeitstest untersucht.

Betrachtet man alle Patienten, so hatte ein Großteil von 9 Patienten (42,9%) ein HbA1c von >7,5%, die Gruppen mit einem HbA1c im Bereich 6,5 bis 7,5% bzw. <6,5% waren mit jeweils 6 Patienten (28,6%) gleich häufig vertreten. Der p-Wert lag hier über 0,05 ($p^2=0,651$), d.h. keine der drei Ausprägungen war überproportional häufig.

3 Patienten (23,1%) mit typischer SBO fielen jeweils in den HbA1c-Bereich von <6,5% bzw. 6,5%-7,5%, während 7 Patienten (53,8%) Werte >7,5% nachwiesen. 3 Patienten (23,1%) mit typischer SBO fielen jeweils in den HbA1c-Bereich <6,5% bzw. 6,5%-7,5%, während 7 Patienten (53,8%) Werte >7,5% zeigten. In der atypischen SBO-Gruppe wiesen ebenfalls jeweils 3 Patienten (37,5%) einen HbA1c-Wert von <6,5% bzw. 6,5-7,5% und 2 Patienten (25%) erhöhte Werte von über 7,5% auf. Mittels Chi²-Unabhängigkeitstest konnte mit einem p-Wert von 0,431 (p^1) kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen typischer und atypischer SBO nachgewiesen werden, obwohl die schlechter eingestellten Diabetiker (>7,5%) um ca. 29% häufiger in der typischen SBO-Gruppe vertreten waren.

Für den Entzündungsparameter **CRP** zeigte sich ein deutliches Ungleichgewicht, da insgesamt 36 Patienten (90%) einen erhöhten CRP-Wert aufwiesen. Der p-Wert lag hier deutlich unter 0,05 ($p^2 < 0,001$), d.h. ein erhöhter CRP-Wert trat in der untersuchten Stichprobe mit signifikanter Häufigkeit

auf. Erhöhte CRP-Werte waren in beiden SBO-Gruppen vermehrt zu verzeichnen. Bei der typischen SBO war ein normales CRP bei 3 Patienten (18,8%) mit $p^1=0,333$ nicht signifikant häufiger als bei der atypischen SBO (4,2%).

Insgesamt war bei 30 Patienten (75%) ein physiologischer **Leukozytenwert** mit einer signifikanten Häufung von $p^2=0,002$ messbar. Eine erhöhte Leukozytenzahl war mit 9 Patienten (37,5%) in der atypischen SBO-Gruppe nicht signifikant ($p^1=0,062$) häufiger auftretend als in der typischen SBO-Gruppe, in der nur ein Patient (6,3%) eine erhöhte Leukozytenzahl aufwies.

	Typische SBO n=13 (%)	Atypische SBO n=8 (%)	Signifikanz p^1	Gesamt n = 21 (%)	Signifikanz p^2
HbA1c (%)					
< 6,5	3 (23,1)	3 (37,5)	0,431	6 (28,6)	0,651
6,5 – 7,5	3 (23,1)	3 (37,5)		6 (28,6)	
>7,5	7 (53,8)	2 (25)		9 (42,9)	
	Typische SBO n=16 (%)	Atypische SBO n=24 (%)	Signifikanz p^1	Gesamt n = 40 (%)	Signifikanz p^2
CRP (mg/dl)					
< 0,5	3 (18,8)	1 (4,2)	0,333	4 (10)	<u><0,001</u>
> 0,5	13 (81,3)	23 (95,8)		36 (90)	
Leukozyten (/μl)					
< 10.500	15 (93,8)	15 (62,5)	0,062	30 (75)	<u>0,002</u>
> 10.500	1 (6,3)	9 (37,5)		10 (25)	

P^1 =Statistische Signifikanz des Gruppenunterschieds zwischen typischer und atypischer SBO

p^2 =Statistische Signifikanz der Gesamthäufung (unabhängig von ihrer Gruppe)

Tabelle 11: Datenauswertung relevanter Laborparameter im Gesamt- und Gruppenverhältnis

Die folgenden Kreisdiagramme stellen die Verteilung der Laborwerte, für die eine signifikante Ungleichverteilung aller Patienten gefunden wurde, in Abb. 4 graphisch dar:



Abb. 4: Häufigkeitsverteilung der CRP- und Leukozytenwerte

3.4.2 Mikrobiologische Erregerprofil

Die Dokumentation des mikrobiologischen Erregerprofils konnte bei 16 Patienten mit typischer SBO und bei 22 Patienten mit atypischer SBO nachvollzogen werden. Tabelle 12 zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten der mikrobiologischen Infektionsarten getrennt für die typische und atypische

SBO. Zur Überprüfung der Signifikanz wurde der exakte Chi²-Unabhängigkeitstest verwendet. Es zeigte sich, dass sich die Infektionsarten zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschieden, da alle p-Werte deutlich über 0,05 lagen. Auch die prozentualen Häufigkeiten lagen in beiden SBO-Gruppen in einer ähnlichen Größenordnung. Bei beiden SBO-Entitäten traten bakterielle Infektionen mit 12 Patienten (75%) mit typischer SBO und 14 Patienten (63,6%) mit atypischer SBO am häufigsten auf (p=0,504). Die Häufigkeitsverteilung der bakteriellen Mono- oder Polyinfektionen unterschied sich nicht signifikant zwischen typischer und atypischer SBO. In die atypische SBO-Gruppierung fielen 7 Patienten (43,8%) mit einer bakteriellen Monoinfektion und 5 Patienten (31,3%) mit einer bakteriellen Polyinfektion. Die atypische SBO umfasste jeweils 7 Patienten (31,8%) mit einer bakteriellen Mono- oder Polyinfektion (p=0,510; p=1,000). Infektionen mykotischen Ursprungs traten mit 2 Patienten (9,1%) ausschließlich in der atypischen Gruppe auf (p=0,499). Mischinfektionen mit gleichzeitigem Vorkommen von bakteriellen und mykotischen Erregern fanden sich vereinzelt bei 2 Patienten (12,5%) in der typischen und 3 Patienten (13,6%) in der atypischen SBO-Gruppe (p=1,000). Bei 2 Patienten (12,5%) mit typischer SBO und 3 Patienten (13,6%) mit atypischer SBO konnte kein Erreger nachgewiesen werden (p=1.000).

Infektionsart	Typische SBO n=16 (%)	Atypische SBO n=22 (%)	Signifikanz p
Bakterielle Infektion	12 (75)	14 (63,6)	0,504
Monoinfektion	7 (43,8)	7 (31,8)	0,510
Polyinfektion	5 (31,3)	7 (31,8)	1,000
Mykotische Infektion	0 (0)	2 (9,1)	0,499
Mischinfektion	2 (12,5)	3 (13,6)	1,000
Kein Erregernachweis	2 (12,5)	3 (13,6)	1,000

Tabelle 12: Häufigkeiten der Infektionsart bei (a)typischer SBO

In Tabelle 13 wurden die einzelnen bakteriellen Krankheitserreger in ihrer absoluten und relativen Häufigkeit im (a)typischen Gruppenvergleich aufgeführt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit eines aeroben oder anaeroben Erregers in Bezug auf die jeweilige Gruppenzugehörigkeit.

Pseudomonas aeruginosa wurde in beiden Gruppen am häufigsten nachgewiesen, darunter 9 Patienten (56,3%) mit typischer SBO und 11 Patienten (50%) mit atypischer SBO (p=0,752). *Escherichia coli* manifestierte sich ausschließlich bei 3 Patienten (13,6%) der atypischen SBO (p=0,249). Die übrigen Erreger mit aeroben gramnegativen Eigenschaften (*Klebsiella pneumoniae*, *Corynebacterium species* (sp.), *Acinetobacter* sp., *Citrobacter* sp., *Proteus penneri*) traten nur sehr vereinzelt auf und sind in Tabelle 13 näher aufgeführt. Bei den aeroben grampositiven Erregern traten koagulasenegative Staphylokokken gehäuft auf, mit 4 Patienten (18,8%) tendenziell häufiger in der atypischen SBO-Gruppe als in der typischen SBO-Gruppe (6,3%) (p=0,374). Während der Methicillin-sensitiver *Staphylococcus aureus* (MSSA) mit 3 Patienten (18,8%) etwas häufiger in der typischen Gruppe vertreten war, trat der Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) mit ebenfalls 3 Patienten (13,6%) etwas häufiger in der atypischen Gruppe auf. Die übrigen aeroben grampositiven Erreger (*Streptococcus viridans*, *Streptococcus agalacticae*, *Enterococcus faecalis*) fanden sich nur sehr vereinzelt und sind in ihrer absoluten und relativen Häufigkeit näher in Tabelle 13 aufgeführt.

Anaerobe Erreger zeigten sich lediglich bei 3 Patienten (18,8%) mit typischer SBO. Bei je einem Patienten (6,3%) wurden *Bacteroides fragiles*, *Prevotella denticola* und *Peptostreptococcus asaccharolyticus* nachgewiesen.

Eigenschaft	Bakterienart	Typische SBO n=16 (%)*	Atypische SBO n=22 (%)*	Signifikanz p
Aerob grampositiv	koagulasenegative Staphylokokken	1 (6,3)	4 (18,2)	0,374
	<i>Staphylococcus aureus (MSSA)</i>	3 (18,8)	1 (4,6)	0,291
	<i>Staphylococcus aureus (MRSA)</i>	1 (6,3)	3 (13,6)	0,624
	<i>Streptococcus viridans</i>	0 (0)	2 (9,1)	0,499
	<i>Streptococcus agalacticae</i>	1 (6,3)	0 (0)	0,421
	<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (6,3)	0 (0)	0,421
Aerob gramnegativ	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (56,3)	11 (50)	0,752
	<i>Escherichia coli</i>	0 (0)	3 (13,6)	0,249
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 (0)	2 (9,1)	0,499
	Cornyebacterium sp.	1 (6,3)	0 (0)	0,421
	Acinetobacter sp.	0 (0)	1 (4,6)	1,000
	Citrobacter sp.	1 (6,3)	1 (4,6)	1,000
	<i>Proteus penneri</i>	0 (0)	1 (4,6)	1,000
Anaerobier	<i>Bacteroides fragiles</i>	1 (6,3)	0 (0)	0,421
	<i>Prevotella denticola</i>	1 (6,3)	0 (0)	0,421
	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	1 (6,3)	0 (0)	0,421

* Die Gesamtzahl der Erreger übersteigt aufgrund polymikrobieller Infektionen 100%

Tabelle 13: Häufigkeiten der bakteriellen Erreger bei (a)typischer SBO

Tabelle 14 zeigt die Anzahl der Resistenznachweise gegen Ciprofloxacin bei erfasstem *Pseudomonas aeruginosa*. Keiner der 16 Patienten mit Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* mit typischer SBO und 2 der 11 Probanden (18,2%) mit atypischer SBO wiesen hier eine Resistenz gegenüber Ciprofloxacin auf. Der Gruppenunterschied war mit $p=0,549$ nicht signifikant. Bei einer Gesamtzahl von 20 Patienten mit *Pseudomonas aeruginosa* entspricht dies einem Gesamtanteil von 10%.

	Typische SBO (n=9)* (%)	Atypische SBO (n=11)* (%)	Signifikanz p	Gesamtanzahl (n=20)* (%)
Resistenz Ciprofloxacin	0 (0)	2 (18,2)	0,549	2 (10%)

*Die Anzahl n bezieht sich auf die Patienten mit Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*

Tabelle 14: Häufigkeit der Ciprofloxacinresistenzen von *Pseudomonas aeruginosa* bei (a)typischer SBO

In Tabelle 15 sind die einzelnen mykotischen Erreger im (a)typischen SBO-Gruppenvergleich in ihrer absoluten und relativen Häufigkeit dargestellt. Es ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der Häufigkeit eines mykotischen Erregers. *Candida parapsilos* wurde bei 2 Patienten (12,5%) mit typischer SBO erfasst, die anderen 3 mykotischen Erreger fielen in die atypische SBO-Gruppe. 2 Patienten (9,1%) waren hier von *Candida albicans* und je ein Patient (4,6%) von *Pseudallescheria boydii*, *Candida tropicalis* und *Zygomycetes* sp. betroffen.

Mykotischer Erreger	Typische SBO n=16 (%)	Atypische SBO n=22 (%)	Signifikanz p
<i>Candida parapsilos</i>	2 (12,5)	0 (0)	0,171
<i>Candida albicans</i>	0 (0)	2 (9,1)	0,499
<i>Pseudallescheria boydii</i>	0 (0)	1 (4,6)	1,000
<i>Candida tropicalis</i>	0 (0)	1 (4,6)	1,000
Zygomycetes sp.	0 (0)	1 (4,6)	1,000

Tabelle 15: Häufigkeiten mykotischer Erreger bei (a)typischer SBO

3.4.3 Radiologisch erfasste Infektionstopographien

Bei 16 Patienten mit typischer SBO und 24 Patienten mit atypischer SBO konnten die radiologisch erfassten Infektionslokalisationen analysiert werden, wobei die Signifikanz des Gruppenunterschiedes bestimmt wurde (Tabelle 16). Unter den temporal gelegenen Strukturen ist der MAE mit 8 Patienten (50%) bei typischer SBO signifikant ($p=0,037$) häufiger betroffen als bei atypischer SBO mit nur 4 Patienten (16,7%). Die Felsenbeinspitze bzw. der Canalis caroticus waren bei 13 Patienten (54,2%) bzw. 14 Patienten (58,3%) in der atypischen Gruppe und bei jeweils 3 Patienten (18,8%) in der typischen Gruppe betroffen. Dieser Gruppenunterschied war für die Felsenbeinspitze mit $p=0,047$ und für den Canalis caroticus mit $p=0,022$ signifikant. Die anderen temporalen Infektionstopographien zeigten keinen signifikanten Gruppenunterschied. Am häufigsten war in beiden Gruppen der Processus mastoideus betroffen, bei 16 Patienten (66,7%) mit atypischer SBO und 10 Patienten (62,5%) mit typischer SBO ($p=1,000$). Am zweithäufigsten war eine Infektion des Mittelohrs mit 11 Patienten (45,8%) in der typischen Gruppe und 6 Patienten (37,5%) in der atypischen Gruppe ($p=0,747$). Eine Innenohrbeteiligung war mit 4 Patienten (25%) in der typischen SBO-Gruppe tendenziell häufiger als in der atypischen Gruppe mit einem Patienten (1%) ($p=0,138$). Der Anteil pathologischer Befunde für den Canalis nervi facialis lag in beiden Gruppen bei 12,5% ($p=1,000$).

Aufgrund der Beschränkung der typischen SBO auf das Os temporale sind die extratemporalen Häufigkeiten in dieser Gruppe bei 0% und die im Folgenden aufgeführten Häufigkeitsangaben lediglich auf die atypische SBO bezogen. Im zentralen Bereich war der Clivus bei 19 Patienten (79,2%) am häufigsten betroffen, wobei der Gruppenunterschied mit $p < 0,001$ hoch signifikant war. Am zweithäufigsten wurde das Ala major ossis sphenoidalis bei 7 Patienten (29,2%) als pathologisch befundet, wobei der Gruppenunterschied mit $p=0,029$ als signifikant einzustufen war. Von den Foramina war das Foramen jugulare mit 6 Patienten (25%) am häufigsten betroffen, gefolgt vom Foramen magnum (25%) und dem Foramen ovale (8,3%), wobei der p-Wert jeweils $>0,05$ betrug und damit nicht signifikant war. Die Sella turcica war bei 5 Patienten (20,5%) befallen ($p=0,071$).

In mastikaler Region trat hochsignifikant ($p=0,003$) vermehrt ein pathologischer Befund der Mm. pterygoidei mit 11 Probanden (45,8%) auf. Auch der betroffene Parapharyngealraum und die Mandibula konnten mit jeweils 7 Betroffenen (29,2%) einen signifikanten Gruppenunterschied erzielen ($p=0,029$). Strukturen wie der M. masseter, M. temporalis und die Maxilla traten nur vereinzelt ohne signifikanten Gruppenunterschied auf (Tabelle 16).

Im frontalen Bereich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Gruppenzugehörigkeit. Die häufigsten Infektionslokalisationen waren hier die Fossa pterygopalatina (20,8%) mit 5 Patienten und die Orbitahöhle mit 4 Patienten (16,7%) ($p=0,071$; $p=0,136$). Die Orbitaspitze war nur bei 2 Patienten (8,3%) involviert ($p=0,508$).

Signifikante Gruppenunterschiede in vertebraler Lokalisation ergaben sich für den Retropharyngealraum mit 8 Patienten (33,3%) und HWK1 mit 9 Betroffenen (37,5%) ($p=0,013$; $p=0,006$). Die anderen Häufigkeitsverteilungen innerhalb des vertebralen Bereichs waren nicht signifikant. Der HWK 2 war mit 5 Patienten (20,8%) seltener betroffen als der HWK 1 ($p=0,071$). Der HWK 3 bzw. 4 war bei 2 (8,3%) bzw. einem Patienten (4,2%) mit einem nicht signifikanten Gruppenunterschied beteiligt ($p=0,508$; $p=1,000$). Die prävertebrale Muskulatur wurde bei 6 Patienten (25%) als radiologisch betroffen eingestuft, während eine radiologische Veränderung der paravertebralen Muskulatur nur in einem Fall (4,2%) auffiel ($p=0,061$; $p=1,000$).

Die Meningenbeteiligung war in der atypischen Gruppe mit 15 Patienten (66,7%) signifikant ($p=0,022$) höher als in der typischen Gruppe mit nur 4 Patienten (25%). Die signifikanten Häufigkeitsunterschiede der betroffenen Infektionslokalisationen zwischen typischer und atypischer SBO sind in Abb. 5 anhand eines vergleichenden Balkendiagramms gegenübergestellt.

Lokalisation	Infektionstopographie	Atypische SBO n=24 (%)	Typische SBO n=16 (%)	Signifikanz p
Temporal	<u>Meatus acusticus externus</u>	4 (16,7)	8 (50)	<u>0,037</u>
	Processus mastoideus	16 (66,7)	10 (62,5)	1,000
	Mittelohr	11 (45,8)	6 (37,5)	0,747
	Innenohr	1 (4,2)	4 (25)	0,138
	<u>Apex petrosae</u>	13 (54,2)	3 (18,8)	<u>0,047</u>
	<u>Canalis caroticus</u>	14 (58,3)	3 (18,8)	<u>0,022</u>
	Canalis nervi facialis	3 (12,5)	2 (12,5)	1,000
Zentral	<u>Clivus</u>	19 (79,2)	0 (0)	<u><0,001</u>
	<u>Ala major ossis sphenoidalis</u>	7 (29,2)		<u>0,029</u>
	Sella turcica	5 (20,8)		0,071
	Foramen ovale	2 (8,3)		0,508
	Foramen jugulare	6 (25)		0,064
	Foramen magnum	5 (20,8)		0,071
Mastikal	M. masseter	3 (12,5)	0 (0)	0,262
	<u>Mm. pterygoidei</u>	10 (41,7)		<u>0,003</u>
	M. temporalis	2 (8,3)		0,508
	<u>Parapharyngealraum</u>	7 (29,2)		<u>0,029</u>
	<u>Mandibula</u>	7 (29,2)		<u>0,029</u>
	Maxilla	1 (4,2)		1,000
Frontal	Orbitahöhle	4 (16,7)	0 (0)	0,136
	Orbitaspitze	2 (8,3)		0,508
	Fossa pterygopalatina	5 (20,8)		0,071
Vertebral	Prävertebrale Muskulatur	6 (25)	0 (0)	0,064
	Paravertebrale Muskulatur	1 (4,2)		1,000
	<u>Retropharyngealraum</u>	8 (33,3)		<u>0,013</u>
	<u>HWK 1</u>	9 (37,5)		<u>0,006</u>
	HWK 2	5 (20,8)		0,071
	HWK 3	2 (8,3)		0,508
	HWK 4	1 (4,2)		1,000
Intrakraniell	<u>Meningen</u>	4 (25)	16 (66,7)	<u>0,022</u>

Tabelle 16: Häufigkeiten der radiologisch erfassten Infektionslokalisation bei (a)typischer SBO

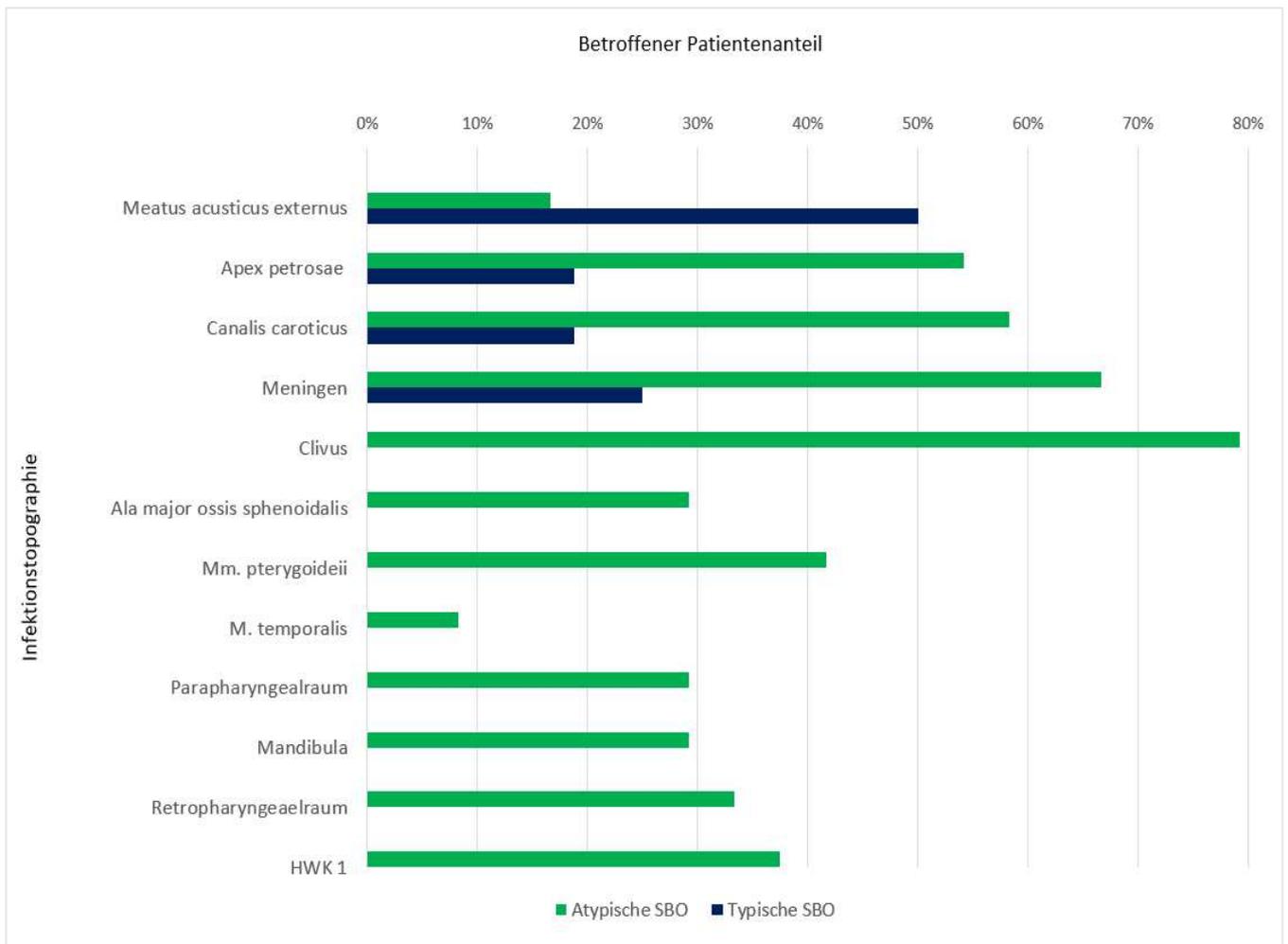


Abb. 5: Radiologisch erfasste Infektionslokalisationen mit signifikante Häufigkeitsunterschieden bei (a)typischer SBO

In Tabelle 17 ist die Häufigkeitsverteilung der radiologisch erfassten Infektionstopographien in Bezug auf die 5 Subgruppen der atypischen SBO dargestellt, wobei die Signifikanz des Gruppenzusammenhangs ermittelt wurde.

Im temporalen Bereich zeigte der Processus mastoideus einen signifikanten Zusammenhang ($p=0,014$) zu einer atypischen Subgruppe. Dieser war in 100% der frontalen und vertebrealen Fälle sowie bei jeweils 2 Patienten der mastikalen (33,3%) und der zentral asymmetrischen (50%) SBO-Gruppe und bei einem Patienten (33,3%) der zentral symmetrischen Gruppierung radiologisch auffällig. Eine Mittelohrbeteiligung zeigte sich bei keinem Patienten in der zentral symmetrischen oder frontalen SBO-Gruppe, jedoch bei jeweils 3 Patienten in der zentral asymmetrischen (75%) und vertebrealen (37,5%) Gruppierung. Darüber hinaus stellte sich eine Mittelohrbeteiligung bei 5 Patienten (83,3%) der mastikalen SBO-Gruppe ein, wobei ebenfalls eine statistische Signifikanz zum Gruppenzusammenhang ($p=0,037$) auftrat. Für die anderen Lokalisationen (MAE, Innenohr, Apex petrosae, Canalis caroticus, Canalis nervi facialis) konnten keine signifikanten Zusammenhänge oder Tendenzen festgestellt werden (Tabelle 17).

Bei zentraler Lokalisation ergab sich nur für die Sella turcica ein signifikanter Gruppenzusammenhang mit $p=0,007$, der bei allen 3 Patienten (100%) der zentral symmetrischen Gruppe, bei 2 Patienten der

vertebralen Subgruppe und bei keinem Patienten der anderen Gruppen auftrat. Der Clivus war in 100% der zentral (a)symmetrischen Fälle radiologisch auffällig, aber ebenso mit erhöhter Tendenz in den anderen Untergruppen vertreten. So waren 66,7% in der mastikalen bzw. frontalen und 75% der vertebraalen SBO-Gruppe betroffen ($p=0,595$). Das Foramen magnum war in der mastikalen oder zentral asymmetrischen Gruppe unbetroffen und in jeweils 2 Fällen der zentral symmetrischen (66,7%) und der vertebraalen (25%) SBO-Gruppe beteiligt ($p=0,146$). Für das Ala major ossis sphenoidalis, das Foramen ovale oder jugulare ergaben sich keine statistisch signifikanten Werte oder wegweisende Tendenzen (Tabelle 17).

In der mastikalen Region zeigten nur die Mm. Pterygoidei einen signifikanten Gruppenzusammenhang ($p=0,004$). Diese waren in 100% (6 Fälle) der mastikalen, in je 2 Fällen der frontalen (66,7%) bzw. der vertebraalen (25%) und bei keinem Patienten der zentral asymmetrischen SBO-Gruppe betroffen. Die Mandibula war bei 4 Patienten (66,7%) der mastikalen SBO-Gruppe am häufigsten radiologisch verändert eingestuft, bei keinem Patienten der zentral asymmetrischen und frontalen Subklassifikation und nur geringfügig in den anderen Subgruppen ($p=0,121$). Der Parapharyngealraum war am häufigsten in der vertebraalen Gruppierung (50%), anschließend mit je 33,3% in der mastikalen und frontalen Gruppierung und bei keinem der zentral (a)symmetrischen Gruppierungen als radiologisch auffällig eingestuft worden ($p=0,326$). M. masseter, M. temporalis, und die Maxilla zeigten keine eindeutigen Unterschiede in ihrer Tendenz (Tabelle 17).

Alle anatomischen Strukturen im Frontalbereich wiesen einen statistisch signifikanten Gruppenzusammenhang auf. So waren die Orbitahöhle und die Fossa pterygopalatina bei 100% ($p=0,001$; $p=0,022$) und die Orbitaspitze bei 66,7% aller orbitalen SBO-Gruppierungen und in den anderen Gruppen gar nicht oder nur bei einem Patienten ($p=0,015$) radiologisch auffällig verändert.

Innerhalb des vertebraalen Bereichs zeigten der HWK 1 ($p=0,002$) und HWK 2 ($p=0,020$) einen signifikanten Gruppenzusammenhang. So war der HWK 1 in 7 Fällen (87,5%) und der HWK 2 in 5 Fällen (62,5%) in der vertebraalen SBO-Gruppe am häufigsten radiologisch verändert. Abgesehen von je einem Patienten mit einem HWK-1-Befall in der zentral asymmetrischen (25%) und zentral symmetrischen (33,3%) wurden keine radiologischen Veränderungen der HWK erfasst. HWK 3 und 4 waren radiologisch bei 2 (25%) bzw. einem Patienten (12,5%) ausschließlich in der vertebraalen Gruppierung auffällig ($p=0,359$; $p=0,720$). Der Retropharyngealraum war in 50% der mastikalen bzw. vertebraalen Fälle, in 25% der zentral asymmetrischen und in den anderen SBO-Gruppen bei keinem Patienten radiologisch auffällig ($p=0,300$). Die paravertebrale Muskulatur wurde nur bei einem Patienten (12,5%) der vertebraalen Gruppe als radiologisch verändert beurteilt ($p=0,720$). Die prävertebraale Muskulatur war dagegen am häufigsten in der zentral asymmetrischen Gruppe (75%), bei einem Patienten (33,3%) der zentral symmetrischen und bei 2 Patienten (25%) der vertebraalen Subgruppe radiologisch verändert ($p=0,077$). Die Meningenbeteiligung fiel am höchsten in der zentral asymmetrischen SBO-Gruppe (100%) und dann mit abnehmender Häufigkeit in der vertebraalen (75%), zentral symmetrischen bzw. frontalen (je 66,7%) und mastikalen (33,3%) Gruppierung ($p=0,263$) aus. Der Sinus cavernosus zeigte seine radiologische Veränderung am häufigsten in der zentral symmetrischen bzw. frontalen Untergruppe (je 66,7%), in 25% der vertebraalen und in 16,7% der mastikalen Fälle ($p=0,181$). Die zentral asymmetrische Gruppierung war hiervon nicht betroffen.

Lokalisation	Infektions- topographie	Atypische SBO n=24 (%)	Signifikanz p
--------------	----------------------------	---------------------------	------------------

		Mastikal n=6 (%)	Zentral Asym. n=4 (%)	Zentral Sym. n=3 (%)	Frontal n=3 (%)	Vertebral n=8 (%)	
Temporal	Meatus acusticus externus	2 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (25)	0,436
	<u>Processus mastoideus</u>	2 (33,3)	2 (50)	1 (33,3)	3 (100)	8 (100)	<u>0,014</u>
	<u>Mittelohr</u>	5 (83,3)	3 (75)	0 (0)	0 (0)	3 (37,5)	<u>0,037</u>
	Innenohr	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)	0,720
	Apex petrosae	2 (33,3)	2 (50)	2 (66,7)	2 (66,7)	5 (62,5)	0,795
	Canalis caroticus	4 (66,7)	2 (50)	3 (100)	1 (33,3)	4 (50)	0,489
	Canalis nervi facialis	2 (33,3)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,292
Zentral	Clivus	4 (66,7)	4 (100)	3 (100)	2 (66,7)	6 (75)	0,595
	Ala major ossis sphenoidalis	1 (16,7)	2 (50)	1 (33,3)	1 (33,3)	2 (25)	0,842
	<u>Sella turcica</u>	0 (0)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	2 (25)	<u>0,007</u>
	Foramen ovale	1 (16,7)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0,359
	Foramen jugulare	2 (33,3)	2 (50)	1 (33,3)	0 (0)	1 (12,5)	0,504
	Foramen magnum	0 (0)	0 (0)	2 (66,7)	1 (33,3)	2 (25)	0,146
Mastikal	M. masseter	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	1 (12,5)	0,683
	<u>Mm. pterygoidei</u>	6 (100)	0 (0)	1 (33,3)	2 (66,7)	2 (25)	<u>0,004</u>
	M. temporalis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	1 (12,5)	0,431
	Parapharyngealraum	2 (33,3)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	4 (50)	0,326
	Mandibula	4 (66,7)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	2 (25)	0,133
	Maxilla	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	0,121
Frontal	Orbitahöhle	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	3 (100)	0 (0)	<u>0,001</u>
	Orbitaspitze	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (66,7)	0 (0)	<u>0,022</u>
	Fossa pterygopalatina	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	3 (100)	1 (12,5)	<u>0,015</u>
Vertebral	Prävertebrale Muskulatur	0 (0)	3 (75)	1 (33,3)	0 (0)	2 (25)	0,077
	Paravertebrale Muskulatur	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)	0,720
	Retropharyngealraum	3 (50)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	4 (50)	0,300
	<u>HWK 1</u>	0 (0)	1 (25)	1 (33,3)	0 (0)	7 (87,5)	<u>0,002</u>
	<u>HWK 2</u>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (62,5)	<u>0,020</u>
	HWK 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (25)	0,359
	HWK 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)	0,720
Zerebral	Meningen	2 (33,3)	4 (100)	2 (66,7)	2 (66,7)	6 (75)	0,263
	Sinus cavernosus	1 (16,7)	0 (0)	2 (66,7)	2 (66,7)	2 (25)	0,181

Tabelle 17: Häufigkeiten der radiologisch erfassten Infektionslokalisation bei den atypischen SBO-Subgruppen

3.5 Komplikationen

3.5.1 Hirnnervenbeteiligung

Abbildung 6 zeigt in einem Balkendiagramm den relativen Patientenanteil der typischen und atypischen SBO mit ihrer Hirnnervenbeteiligung. In Tabelle 18 sind die absoluten Häufigkeiten und die Signifikanz ihrer Gruppenunterschiede dargestellt. Insgesamt war der Anteil der Hirnnervenbeteiligung in der atypischen SBO-Gruppe mit 21 Patienten (87,5%) deutlich höher als in der typischen SBO-Gruppe

mit 7 Patienten (41,2%), wobei der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant war ($p=0,128$).

Die Analyse der Hirnnervenbeteiligung ergab zwei signifikante Zusammenhänge ($p=0,029$) zwischen der SBO-Gruppe und den Hirnnerven VIII und IX. In der typischen Gruppe gab es keinen Betroffenen, in der atypischen Gruppe zeigten jeweils 7 Personen (29,2%) einen Ausfall des VIII und IX. Hirnnerven. Die Beteiligung der übrigen Hirnnerven war für jeden der aufgeführten Hirnnerven bei atypischer SBO höher, jedoch ohne einen statistisch signifikanten Unterschied. Die Hirnnerven II - IV zeigten keine Ausfälle bei typischer SBO, der Hirnnerv II war bei 4 Patienten (16,7%) und die Hirnnerven III, IV bei jeweils 3 Patienten (12,5%) mit atypischer SBO nicht mehr intakt ($p=0,128$; $p=0,254$; $p=0,254$). Der Hirnnerv V war bei 7 Patienten (25%) mit atypischer SBO und bei 2 Patienten (11,8%) mit typischer SBO betroffen, ähnlich der Verteilung der Beteiligung des VI. Hirnnervs mit einem typisch Gruppiereten (5,9%) und 6 atypisch gruppierten Patienten (25%) ($p=0,346$; $p=0,207$). Eine Fazialisparese (VII. Hirnnerv) stellte sich bei 14 Patienten (58,3%) mit atypischer SBO und 4 Patienten (23,5%) mit typischer SBO ein ($p=0,054$). Die Hirnnerven X und XII zeigten einen Ausfall bei 8 Patienten (33,3%) mit atypischer SBO und bei einem Patienten (5,9%) mit typischer SBO ($p=0,056$; $p=0,056$). Der XI. Hirnnerv war am wenigsten betroffen, sodass nur ein Patient (4,2%) mit atypischer SBO eine Beeinträchtigung der Hirnnervenfunktion aufwies ($p=1,000$).

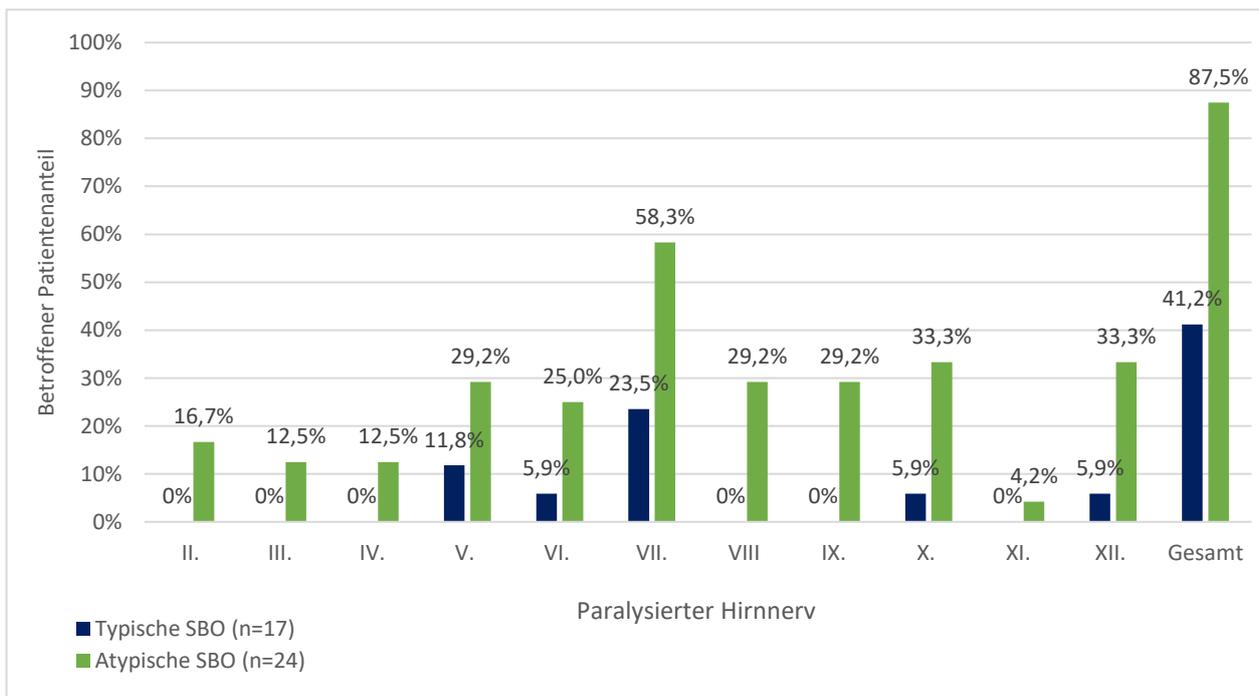


Abb. 6: Relativer Häufigkeitsvergleich der Hirnnervenbeteiligung bei typischer und atypischer SBO

Hirnnerv	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Ges.
Typische SBO	0	0	0	2	1	4	0	0	1	0	1	7
Atypische SBO	4	3	3	7	6	14	7	7	8	1	8	21
Signifikanz p	0,128	0,254	0,254	0,346	0,207	0,054	0,029	0,029	0,056	1,000	0,056	0,128

Tabelle 18: Anzahl der Hirnnervenparesen bei typischer und atypischer SBO

3.5.2 Sonstige Komplikationen

In Tabelle 19 sind die aufgetretenen Komplikationen in ihrer Häufigkeit und der statistischen Signifikanz der Gruppenunterschiede dargestellt worden. Die Abszesslast im Schädelbasisbereich war mit 14 Betroffenen (58,3%) in der atypischen SBO-Gruppe signifikant höher ($p=0,022$) als in der typischen Gruppierung mit nur 3 Patienten (18,8%). Bei den weiteren Komplikationen mit atypischem Focus wurde ersichtlich, dass sie zumeist etwas häufiger auftraten als bei einer typischen SBO (Tabelle 18). Eine zerebrale Venenthrombose trat bei typischer SBO mit 2 Patienten (11,8%) seltener auf als bei atypischer SBO mit 7 Patienten (29,2%) ($p=0,262$). Ein epileptischer Anfall wurde bei einem Patienten (5,9%) mit typischer SBO und bei 4 Patienten (16,7%) mit atypischer SBO beobachtet ($p=0,382$). Die *Hospital acquired pneumonia* (HAP) trat im Verlauf bei 6 Patienten (25%) der atypischen SBO-Gruppe und nur bei einem Patienten (5,9%) mit typischer SBO auf ($p=0,237$). Intrakranielle Abszesse als auch zerebrale Infarkte fanden sich bei je 2 Patienten (8,3%) der atypischen und bei keinem der typischen SBO-Fälle ($p=0,502$). Eine Enzephalitis, ein subdurales Hämatom oder eine nekrotisierende Faszitis traten jeweils in einem Fall (4,2%) mit atypischer SBO auf. Eine Meningitis stellte sich im Verlauf bei 3 (17,7%) Patienten mit typischer SBO und 3 Probanden (12,5%) mit atypischer SBO ein ($p=0,679$).

Komplikationen	Typische SBO n=17 (%)	Atypische SBO n=24 (%)	Signifikanz p
Zerebrale Venenthrombose	2 (11,8)	7 (29,2)	0,262
Meningitis	3 (17,7)	3 (12,5)	0,679
Enzephalitis	0 (0)	1 (4,2)	1,000
Zerebrale Infarkte	0 (0)	2 (8,3)	0,502
Subdurales Hämatom	0 (0)	1 (4,2)	1,000
Nekrotisierende Faszitis	0 (0)	1 (4,2)	1,000
Epileptischer Anfall	1 (5,9)	4 (16,7)	0,382
<u>Abszesslast Schädelbasis</u>	3 (18,8)	14 (58,3)	<u>0,022</u>
Intrakranielle Abszesse	0 (0)	2 (8,3)	0,502
Pneumonie (HAP)	1 (5,9)	6 (25)	0,237

Tabelle 19: Anzahl aufgetretener Komplikationen bei typischer und atypischer SBO

3.6 Therapieoptionen

Die Häufigkeiten der 3 verschiedenen Therapieformen (konservativ + ggf. operativ + ggf. HBO) sind in Tabelle 20 in ihren absoluten und relativen Anteilen dargestellt. Am häufigsten wurde die konservativ-operative Therapie bei insgesamt 24 Patienten (58,5%) angewandt, am seltensten die rein konservative Maßnahme bei 5 Patienten (12,2%). Dazwischen lag die Anwendung einer adjuvanten HBO, die bei insgesamt 12 Patienten (29,3%) durchgeführt wurde. In der typischen SBO-Gruppe erhielten 2 Patienten (11,8%) eine konservative, 11 Patienten eine operative (64,7%) und 4 Patienten (11,8%) eine Therapieform mit adjuvanter HBO. Die atypische SBO-Gruppe umfasste 3 Patienten (12,5%) mit rein konservativer Therapie, 13 Patienten (54,1%) mit zusätzlicher operativer Therapie und 8 Patienten (33,3%) mit adjuvanter HBO.

Therapieform	Typische SBO n=17 (%)	Atypische SBO n=24 (%)	Gesamt n=41 (%)
Konservativ	2 (11,8)	3 (12,5)	5 (12,2)
Konservativ + Operativ	11 (64,7)	13 (54,1)	24 (58,5)
Konservativ + Operativ + HBO	4 (23,5)	8 (33,3)	12 (29,3)

Tabelle 20: Anzahl der der angewandten Therapieformen bei typischer und atypischer SBO

3.6.1 Klinischer Befundverlauf

Der klinische Beschwerdeverlauf nach angewandter Therapie stellte eine vierstufige ordinale Variable mit den Ausprägungen Regression, Stagnation, Progression und Letalität dar und ist mit seinem Median in seiner (a)typischen Gruppenzugehörigkeit sowie in seiner Gesamtbetrachtung in Tabelle 21 aufgeführt. 3 Boxplots stellen die therapiegruppenabhängigen Abweichungen vom ermittelten klinischen Verlauf dar (Abb. 7-9).

Für die atypischen SBO-Fälle zeigte sich für die rein konservative Therapie im Mittel ein letaler Verlauf, für typische SBO eine Regression. Die klinischen Resultate unterschieden sich in der konservativen Anwendung nicht signifikant ($p=0,128$). Im Boxplot ist die Box der atypischen SBO-Gruppe im Vergleich deutlich nach oben verlagert, was für eine bessere Wirksamkeit bei der typischen SBO-Gruppe spricht (Abb. 7).

Bei der konservativ-operativen Therapieoption lag der Median bei der atypischen SBO bei einer Progression, wobei der Gruppenunterschied zur typischen SBO mit eingestellter Regression signifikant ($p=0,039$) ausfiel. Im Boxplot liegt die Box der atypischen SBO-Gruppe bei konservativ-operativer Therapie entsprechend höher als die Box der typischen SBO-Gruppe, was den schlechteren klinischen Verlauf nach operativer Therapie bei atypischer SBO widerspiegelt (Abb. 8).

Der Median für die atypische als und typische SBO nach angewandter HBO stellte sich bei einer Regression ein, womit die Lage der Boxen im Boxplot identisch ist, was für eine gute Wirksamkeit der HBO in beiden SBO-Gruppen spricht (Abb. 9). Darüber hinaus konnte im paarweisen Vergleich ein signifikanter Unterschied von mittlerer bis großer Effektstärke ($r=0,44$) aller Patienten zwischen den operativen Gruppen mit und ohne HBO nachgewiesen werden.

Therapieform	Konservativ	Konservativ+Operativ	Konservativ+Operativ+HBO
Typische SBO	Regression	Regression	Regression
Atypische SBO	Letalität	Progression	Regression
Signifikanz p	0,128	0,039	1,000
Gesamt	Progression	Progression	Regression

Tab. 21: Median der klinischen Verlaufsentwicklung nach Therapieform

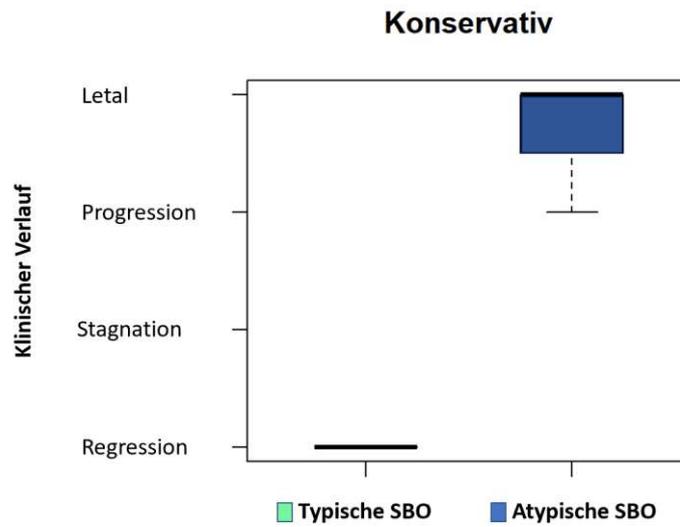


Abb. 7: Klinischer Beschwerdeverlauf nach konservativer Therapie bei (a)typischer SBO

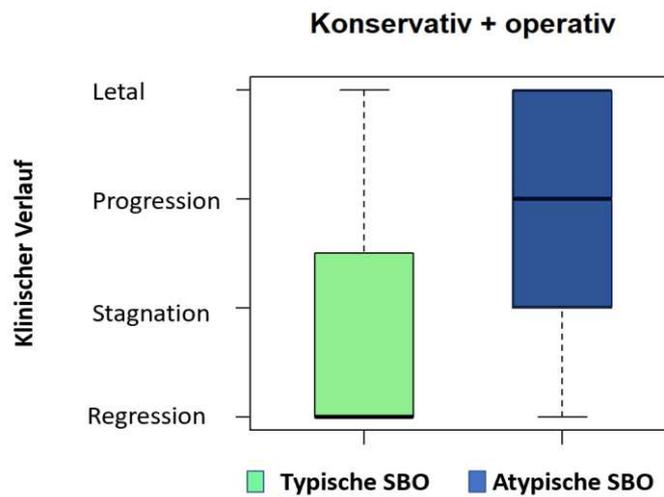


Abb. 8: Klinischer Beschwerdeverlauf nach konservativ-operativer Therapie bei (a)typischer SBO

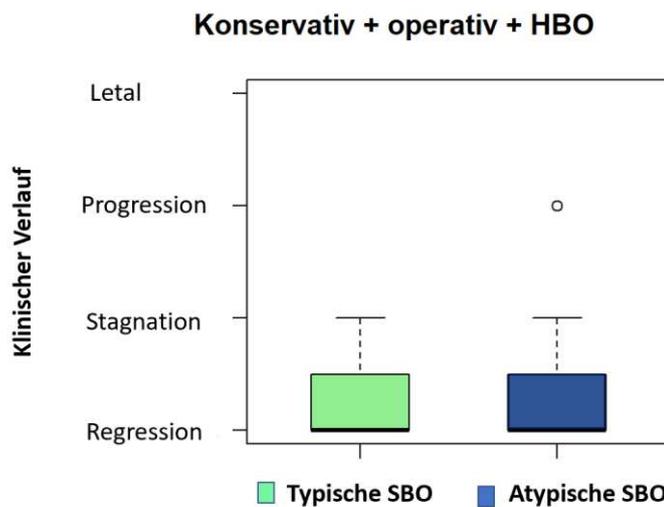


Abb. 9: Klinischer Beschwerdeverlauf nach adjuvanter HBO bei (a)typischer SBO

Insgesamt verstarben 2 (40%) der 5 konservativ und 6 (25%) der 24 konservativ-operativ behandelten Patienten im weiteren Verlauf, während alle 12 HBO-Patienten überlebten.

Die Mortalitätsraten der verschiedenen Therapiegruppen konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen typischer und atypischer SBO nachweisen, die genauen Signifikanzangaben sind in Tabelle 22 aufgeführt. Unter den 2 konservativ Behandelten aus der typischen SBO-Gruppe stellte sich kein letaler Verlauf ein, während 2 (66,7%) der 3 konservativ Behandelten mit atypischer SBO verstarben. Bei zusätzlichem chirurgischem Eingriff lag die Mortalitätsrate bei 18,2% in der typischen SBO-Gruppe und bei 30,3% der atypischen SBO-Fälle.

Therapieform	Konservativ n=5 (%)	Konservativ+Operativ n=24 (%)	Konservativ+Operativ+HBO n=12 (%)
Typische SBO*	0 (0)	2 (18,2)	0 (0)
Atypische SBO*	2 (66,7)	4 (30,8)	0 (0)
Signifikanz p	0,576	0,813	0,248
Gesamt**	2 (40)	6 (25)	0 (0)

*Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Patientenzahlen der (a)typischen Gruppe der jeweiligen Therapieform

**Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die gesamte Patientenzahl, bei der die jeweilige Therapieform angewandt wurde.

Tabelle 22: Mortalitätsraten der Therapiegruppen

3.6.2 Radiologischer Befundverlauf

Bei der Betrachtung der verschiedenen Therapieoptionen wurde neben dem klinischen Beschwerdeverlauf auch der bildgebende Verlauf der Osteomyelitis über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr analysiert (Tabelle 23). Dabei wurde der Bildgebungsverlauf in eine dreistufige ordinale Variable mit den Ausprägungen Progression, Stagnation und Regression eingeteilt. Der Median für alle Therapiegruppen war identisch, sodass sich bei allen 3 Therapieoptionen eine Stagnation des radiologischen Befundes einstellte. Entsprechend ergab der Kruskal-Wallis-Test kein signifikantes Ergebnis ($p=0,180$). Die Gesamtzahl der Patienten ($n=37$) wich aufgrund teilweise fehlender Daten von der tatsächlichen Patientenzahl ($n=41$) ab.

Therapieform	Patientenzahl n=37 (%)	Bildgebungsverlauf	Signifikanz p
Konservativ	4 (10,8)	Stagnation	0,180
Konservativ + operativ	21 (56,8)	Stagnation	
Konservativ + operativ + HBO	12 (32,4)	Stagnation	

Tabelle 23: Radiologischer Befundverlauf der Therapiegruppen

3.6.3 Erkrankungsfortschritt der Therapiegruppen

Tabelle 24 stellt die Hirnnervenbeteiligung der jeweiligen Therapiegruppen in ihrer absoluten und relativen Häufigkeit dar, die hier als Indikator für ein fortgeschrittenes Krankheitsbild der SBO und damit als potentieller Einflussfaktor auf die Outcome-Entwicklung angesehen wurde. Keiner der Gruppenunterschiede zwischen typischer und atypischer SBO fiel signifikant ($p < 0,05$) aus.

Bei der konservativen Therapieoption litten insgesamt 3 (60%) der 5 Patienten, keiner der 2 Patienten mit typischer SBO und alle 3 Patienten mit atypischer SBO unter einer eingeschränkten

Hirnnervenfunktion ($p=0,192$). Unter chirurgischer Therapie konnte bei insgesamt 17 (70,8%) der 24 Patienten eine Hirnnervenparese nachgewiesen werden, davon in der typischen SBO-Gruppe 6 (54,5%) der 11 Patienten und in der atypischen SBO-Gruppe 11 (84,6%) der 13 Patienten ($p=0,244$). Von den 12 Patienten mit adjuvanter HBO wiesen 8 (66,7%) Patienten eine Hirnnervenparese auf, davon 7 Probanden (87,5%) mit atypischer SBO und ein Patient (25%) mit typischer SBO.

	Konservativ n=5 (%)	Konservativ+Operativ n=24 (%)	Konservativ+Operativ+HBO n=12 (%)
Typische SBO*	0 (0)	6 (54,5)	1 (25)
Atypische SBO*	3 (100)	11 (84,6)	7 (87,5)
Signifikanz p	0,192	0,244	0,130
Gesamt**	3 (60)	17 (70,8)	8 (66,7)

*Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Patientenzahlen der (a)typischen Gruppe, bei der die jeweilige Therapieform angewandt wurde.

**Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die gesamte Patientenzahl, bei der die jeweilige Therapieform angewandt wurde.

Tabelle 24: Häufigkeiten der Hirnnervenbeteiligung der Therapiegruppen

3.7 Outcome

Die Untersuchung der 3 Outcomefaktoren (stationäre Behandlungsdauer, ICU-Pflichtigkeit und Mortalität) wurde im (a)typischen SBO-Gruppenvergleich analytisch betrachtet (Tabelle 25). Es wurde ersichtlich, dass sich die 3 Outcomefaktoren zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschieden, jedoch bei der atypischen SBO tendenziell schlechter ausfielen.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer bei der atypischen SBO (77,9 d) war etwas höher als die der typischen SBO (45,2 d). Einem intensivpflichtigen Aufenthalt unterlagen 2 Patienten (11,8%) mit typischer SBO und 10 Probanden (41,7%) mit atypischer SBO. Die Mortalität betrug in der typischen SBO-Gruppe 11,8% ($n=2$) und 25% ($n=6$) in der atypischen SBO-Gruppe, wobei der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant ($p=0,153$) ausfiel.

Outcomefaktor	Typische SBO n=17 (%)	Atypische SBO n=24 (%)	Signifikanz p
Stationäre Behandlungsdauer (MW \pm SD in d)	45,2 (56,4)	77,9 (47,5)	0,060
ICU (%)	2 (11,8)	10 (41,7)	0,079
Mortalität (%)	2 (11,8)	6 (25)	0,153

Tabelle 25: Vergleich der Outcomefaktoren bei (a)typischer SBO

3.8 Zeitliche Inzidenz und Trendentwicklung der Fallzahlen

Der Inzidenzzeitpunkt der typischen SBO als auch der atypische SBO lag durchschnittlich etwa im Jahr 2013. Die Differenz der beiden Durchschnittswerte betrug 0,63 ($2013,88 - 2013,25=0,63$), d.h. die atypische SBO trat durchschnittlich 0,63 Jahre (ca. 7,5 Monate) später auf als die typische SBO. Die Inzidenzzeitpunkte der SBO-Entitäten waren also zeitlich eher ähnlich, der Gruppenunterschied war

hierbei nicht signifikant ($p=0,637$). Ein Boxplot stellt die zeitliche Erstmanifestation der Erkrankung getrennt für die typische und atypische SBO dar. Sowohl der Median als auch die Box der atypischen SBO liegen etwas weiter rechts, d.h. die atypischen SBO-Fälle sind minimal später aufgetreten (Abb.10).

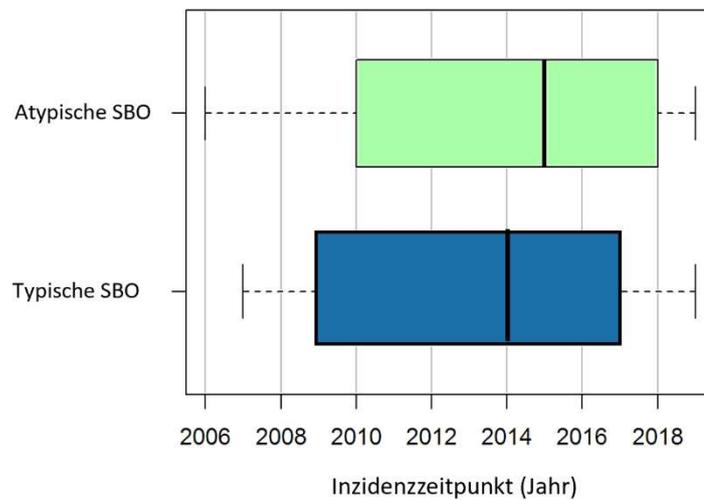


Abb. 10: Inzidenzzeitpunkte der (a)typischen SBO

Weiterhin wurde untersucht, ob sich das Jahr der Erstmanifestation der Erkrankung in den 5 atypischen SBO-Untergruppen (mastikal, zentral (a)symmetrisch, frontal und vertebral) voneinander unterscheidet. Der Kruskal-Wallis-Test ergab einen p-Wert von $p=0,020$, d.h. die 5 Subgruppen unterschieden sich signifikant in ihrem Inzidenzzeitpunkt. Anschließend wurde ein paarweiser Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, um alle 5 Gruppen paarweise miteinander zu vergleichen. Dieser Test ergab, dass nur der Unterschied zwischen der vertebralen und mastikalen SBO-Gruppe signifikant war, d.h. die mastikalen Fälle traten im Durchschnitt signifikant später auf als die vertebralen SBO-Fälle. Die folgende Abbildung 11 stellt die zeitliche Inzidenz der atypischen SBO-Subgruppen in Form eines Boxplots dar. Die mastikale und zentral asymmetrische SBO-Gruppe liegen am weitesten rechts und traten in ihrer Inzidenz zeitlich am spätesten auf.

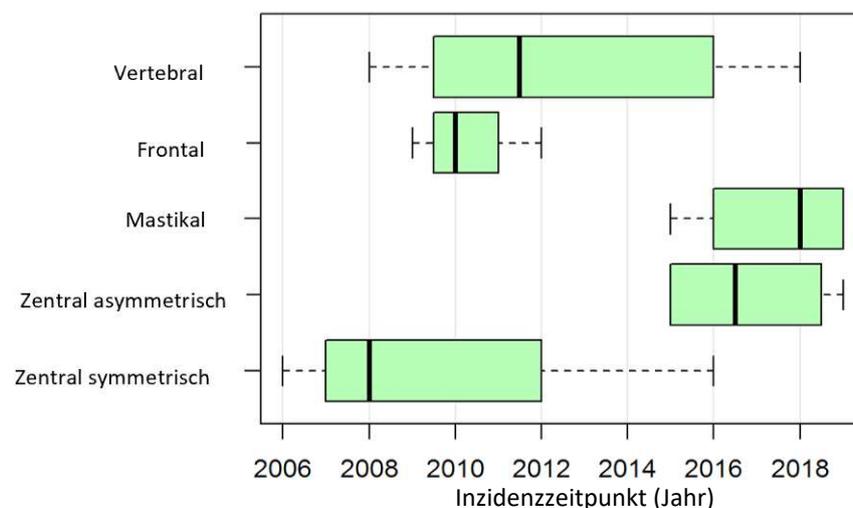


Abb. 11: Inzidenzzeitpunkte der Subgruppen der atypischen SBO

Weiterhin wurde der Fallzahltrend der (a)typischen SBO in Abhängigkeit zu ihrem jährlichen Auftreten erfasst und in einem Zeitreihendiagramm grafisch dargestellt (Abb. 12, 13). Dazu wurde mittels linearer Regression eine Trendgerade berechnet, die in den Schaubildern als gestrichelte Linie dargestellt ist (Abb. 12,13).

Für beide SBO-Entitäten war ein Anstieg der Fallzahlen im Zeitverlauf zu verzeichnen, erkennbar an der positiven Steigung der Trendgeraden. In der atypischen SBO-Gruppe nahm die Fallzahl im Zeitverlauf stärker zu als in der typischen SBO-Gruppe, so weist die Trendgerade hier eine größere Steigung auf. Für die typische SBO resultierte ein Regressionskoeffizient von $B=0,02$, d.h. dass Fallzahl im Durchschnitt um 0,02 pro Jahr angestiegen ist (Abb.12). Für die Patienten mit atypischer SBO ergab sich ein Regresskoeffizient von $B=0,15$, d.h. die Fallzahl hat im Durchschnitt um 0,15 pro Jahr zugenommen (Abb. 13).

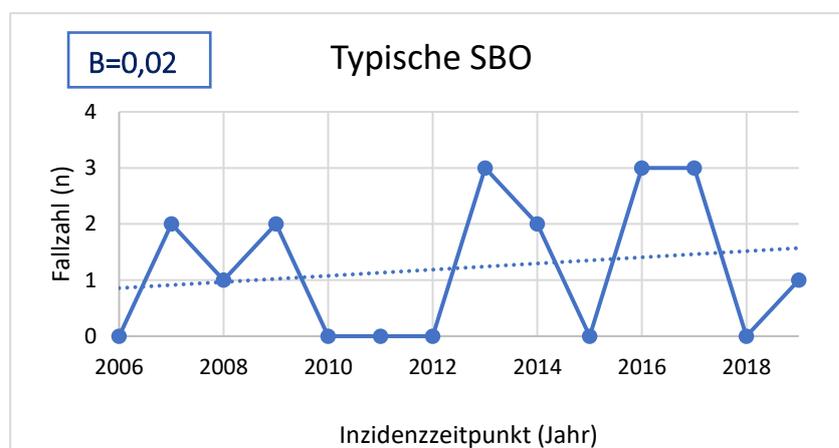


Abb. 12: Zeitliche Trendentwicklung der Fallzahlen der typischen SBO

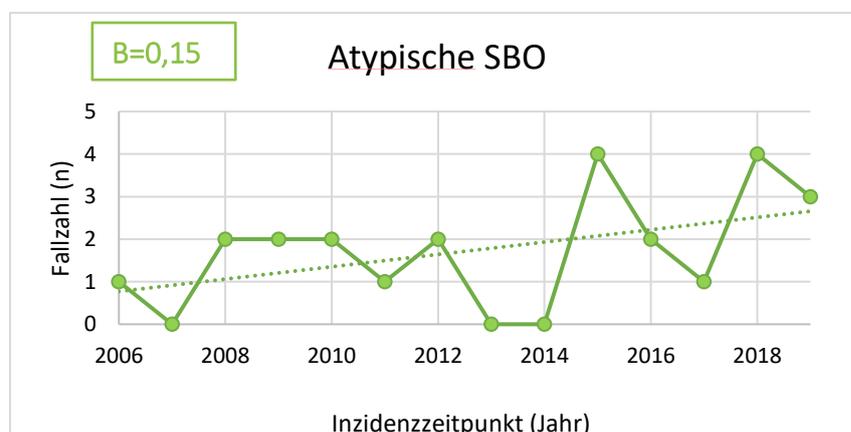


Abb. 13: Zeitliche Trendentwicklung der Fallzahlen der atypischen SBO

Zusätzlich wurde für jede atypische Subgruppe der SBO ein Zeitreihendiagramm mit einer Trendgeraden erstellt, um die Entwicklung der Fallzahlen zu visualisieren (Abb. 14-18). In der mastikalen (Abb. 14) und zentral asymmetrischen Subgruppe (Abb. 15) weist die Regressionsgerade eine positive Steigung auf, die Fallzahl hat im Zeitverlauf weiter zugenommen. Der Regressionskoeffizient lag für die mastikale SBO-Gruppe bei $B=0,13$ und für die zentral asymmetrische Gruppierung bei $B=0,07$, d.h. die Fallzahlen sind durchschnittlich um 0,13 bzw. 0,07 Fälle pro Jahr angestiegen. Für die zentral symmetrische (Abb. 16) und die frontale SBO-Gruppe (Abb. 17) ergab sich dagegen ein negativer Trend (Regressionskoeffizient $B=-0,03$), d.h. die Inzidenzhäufigkeit hat im

Zeitverlauf geringfügig abgenommen. Die vertebrale Untergruppe (Abb. 18) besitzt eine horizontale Trendgerade, d.h. es war weder eine Abnahme noch eine Zunahme der Fälle im Zeitverlauf erkennbar ($B=0,00$).

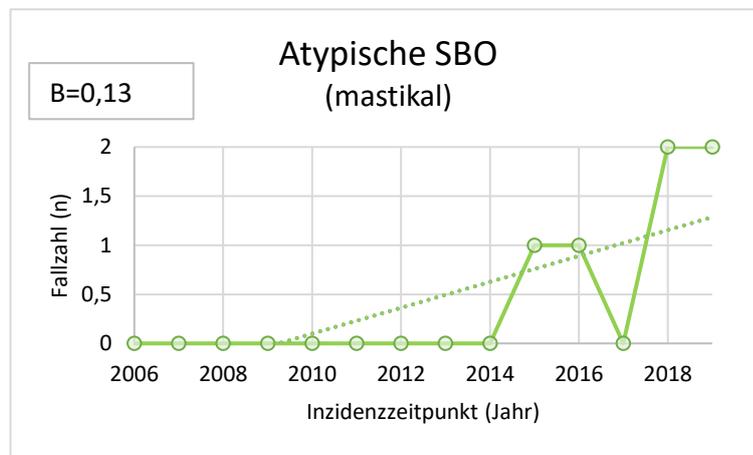


Abb. 14: Zeitliche Trendentwicklung der Fallzahlen der mastikalen Subgruppe

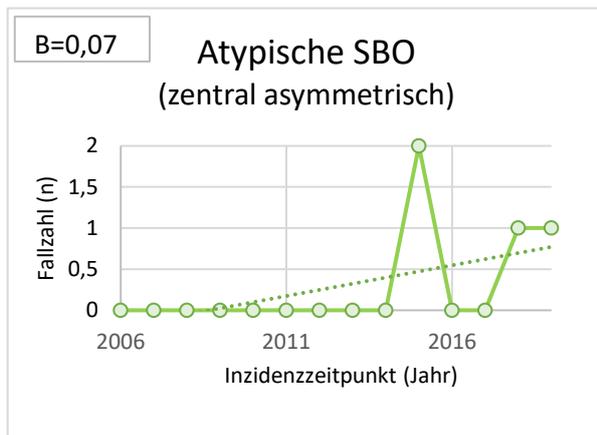


Abb. 15: Zeitliche Trendentwicklung der Fallzahlen der zentral asymmetrischen Subgruppe

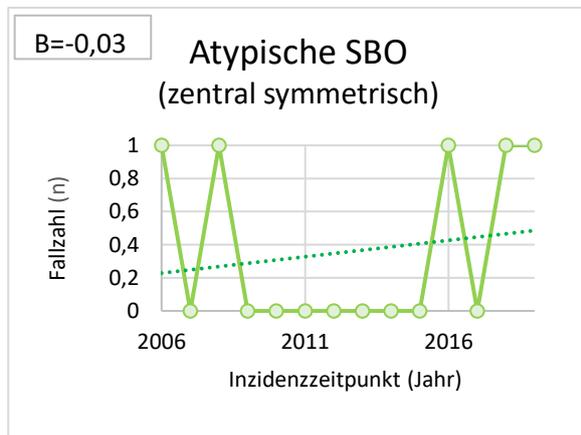


Abb. 16: Zeitliche Trendentwicklung der Fallzahlen der zentral symmetrischen Subgruppe

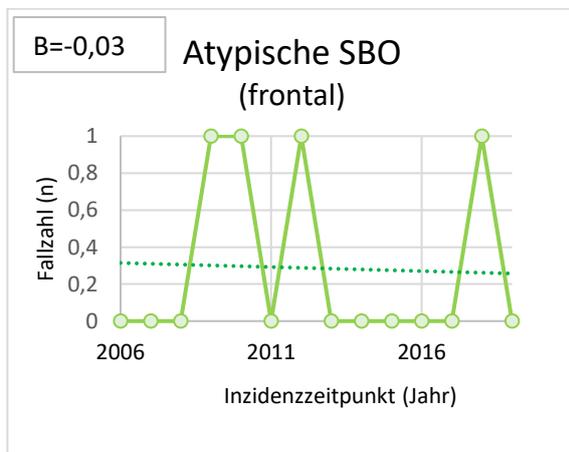


Abb. 17: Zeitliche Trendentwicklung der Fallzahlen der frontalen Subgruppe

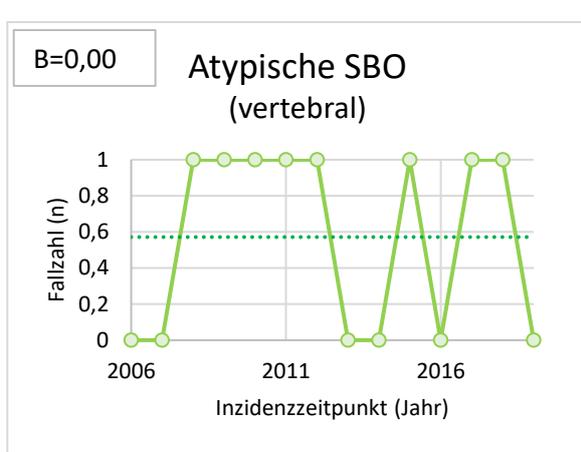


Abb. 18: Zeitliche Trendentwicklung der Fallzahlen der vertebrealen Subgruppe

3.8.1 Potentielle Einflussfaktoren für die Fallzahlenentwicklung

Betrachtet man die Entwicklung der fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) des Statistischen Bundesamtes in Deutschland anhand der Anzahl der OPS-Kodierung für Mastoidektomien bei vollstationären Patienten im Zeitraum von 2006 bis 2019 (80), so zeigte sich ein durchschnittlicher Aufwärtstrend der Fallzahlen. Die Fallzahlen sind für diesen Zeitraum grafisch als Punktdiagramm und die ermittelten Trendgeraden als gestrichelte Linie dargestellt (Abb. 19). Es wurde ein positiver Regressionskoeffizient von $B=45,05$ ermittelt, was einer durchschnittlichen Fallzahlsteigerung von 45,06/Jahr entspricht. Der zeitliche Anstieg der Fallzahlen war mit $p=0,005$ statistisch signifikant.

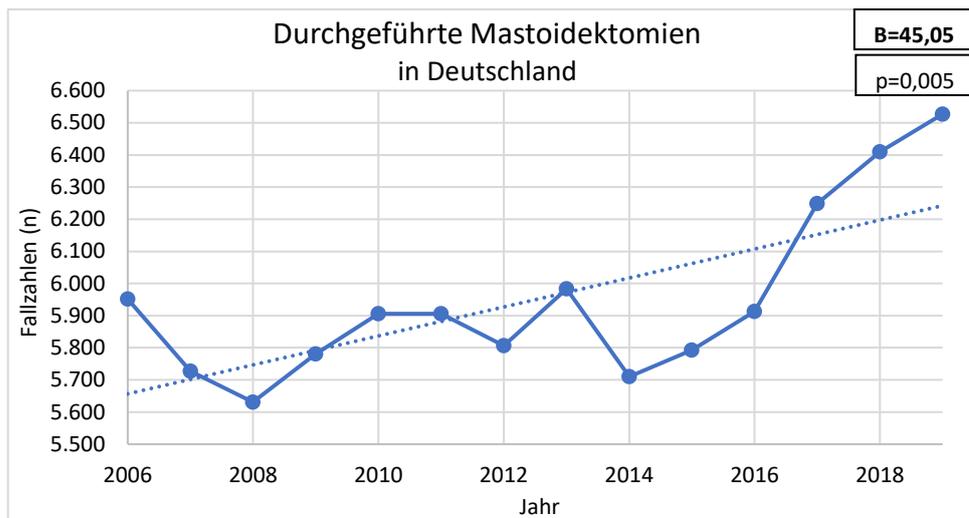


Abb. 19: Fallzahlentwicklung durchgeführter Mastoidektomien in Deutschland (80)

Die Fallzahlen der Sepsis bei vollstationär behandelten Patienten, die den Daten des Statistischen Bundesamtes (Destatis) entnommen wurden (81), zeigten im Zeitraum von 2006 bis 2019 ebenfalls eine steigende Tendenz. Ein Punktdiagramm mit ermittelter Trendgerade veranschaulicht dies grafisch (Abb. 20). Der Regressionskoeffizient lag bei $B=7273$, was einer durchschnittlichen Fallzunahme von 7273 Fällen pro Jahr im betrachteten Zeitraum entspricht. Der zugehörige p-Wert lag bei $p < 0,001$, d.h. der zeitliche Anstieg der Fallzahlen war statistisch signifikant.

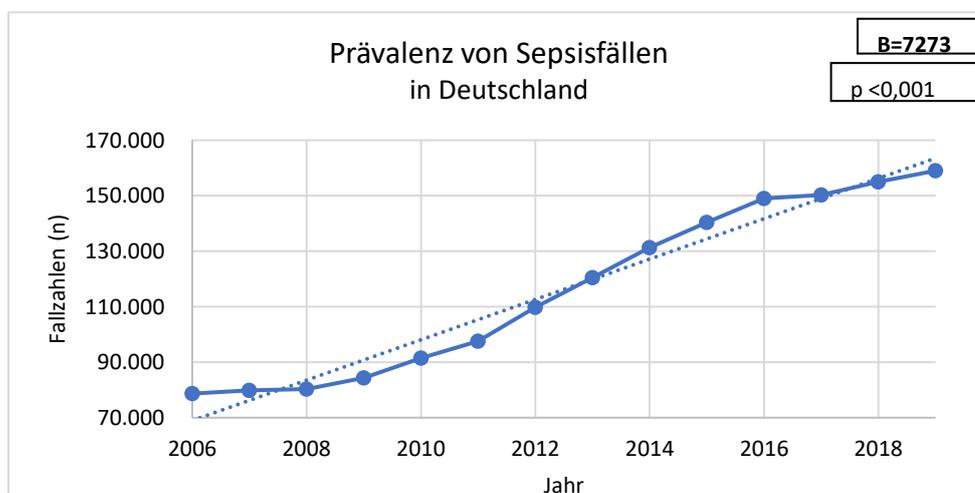


Abb. 20: Fallzahlentwicklung vollstationärer Sepsisfälle in Deutschland (81)

4 Diskussion

4.1 Epidemiologie/Zusammensetzung des Patientenkollektivs

In das Patientengut der Studie wurden 41 stationäre Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 99 Jahren aus der HNO-Abteilung des UKD mit diagnostizierter SBO im Zeitraum von 01/2006 und 03/2020 inkludiert. Ebenfalls 41 Patienten wurden in einer Studie unter Das, S. et al. im Zeitraum von 2006 bis 2018 rekrutiert (23). Schreiber et al. analysierten ein Patientenkollektiv von 47 Patienten im Zeitraum von 2002-2017 (28). Aufgrund der Rarität der Erkrankung wurden jedoch auch zahlreiche Studien mit weniger Fallzahlen oder nur einzelne Fallstudien durchgeführt (82) (83) (84) (85). Spielmann et al. und Mejlík et al. schlossen 12 Probanden ein, wobei der kürzere Beobachtungszeitraum von 7 bzw. 5 Jahren zu berücksichtigen ist (82) (83). Damit lagen die hier erfassten Fallzahlen im Vergleich zur Literatur eher im oberen Bereich.

Die Patientengruppe mit typischer SBO zeigte eine leichte Dominanz der männlichen Patienten (52%), während die atypische SBO-Gruppe eine nicht signifikant ($p=0,151$) stärkere Dominanz der Männer (79%) aufwies. In einer Studie von Da Jung et al. mit Patienten, die jedoch nur otogen induzierte Osteomyelitiden einschloss, konnte ebenfalls eine etwas höhere Männerdominanz von 69,7% (23 Patienten) verzeichnet werden (86). Eine ähnliche Geschlechterverteilung ergab sich in einer Studie von Ridder et. al mit einem Männeranteil von 70% (14 Patienten) bei Patienten mit zentraler SBO, wobei das kleinere Gesamtpatientengut von 20 Patienten zu berücksichtigen ist (9). In Übereinstimmung mit der Literatur scheint sich die SBO eher bei männlichen Patienten zu manifestieren, obwohl Frauen genauso betroffen sein können.

Das durchschnittliche Alter bei Erstmanifestation der SBO betrug für die typische SBO etwa 69 Jahre und für die atypische SBO etwa 64 Jahre, wobei der Unterschied nicht signifikant ausfiel. Das Durchschnittsalter stimmt mit den Daten aktueller Studien überein, in denen das Durchschnittserkrankungsalter zwischen 57 und 69 Jahren lag (23) (22) (87). Statistische Abweichungen vom tatsächlichen Wert könnten durch Patienten entstanden sein, die erst nach längerer Manifestation der Beschwerden einen Arzt konsultierten. Die eingangs aufgestellte Hypothese, dass die atypische SBO vermehrt in einer jüngeren Population auftritt, konnte somit in dieser Studie nicht bestätigt werden, vielmehr lag das Alter der Patienten gruppenunabhängig in einem eher höheren Altersbereich. Zukünftige Untersuchungen sollten hier eine Überprüfung der Ergebnisse anstreben.

4.2 Ätiologie und Risikofaktoren

4.2.1 *Prädisponierende Vorerkrankungen*

Diabetes mellitus ist mit ca. 82 - 100% der Fälle als einer der wichtigsten Risikofaktoren für eine OEM bekannt, was insbesondere auf mikroangiopathischen Veränderungen mit einer folglich erleichterten Erregerinvasion in den MAE beruht (19) (88) (89). In der typischen SBO-Gruppe fanden sich 12 **Diabetespatienten** (70,6%) und in der atypischen Gruppe eine nicht signifikant ($p=0,519$) niedrigere Prävalenz mit 14 Diabetespatienten (58,3%). Die starke Assoziation zwischen der OEM und Diabetes mellitus könnte eine mögliche Erklärung für die höhere Diabetesprävalenz in der typischen SBO-Gruppe darstellen, da diese Gruppe mehr Patienten mit einer OEM (64,7% vs. 29,2%) inkludierte. Für

die atypische SBO erfassten Ridder et al. bzw. Johnson et al. einen Diabetikeranteil von 45% (21 Patienten) bzw. 48% (20 Patienten) (9) (32). Auch wenn die atypische SBO sich in den Studien unter den genannten Autoren nur auf die zentrale Lokalisation bezieht, passen die Daten zu der aufgestellten Vermutung, dass dem Diabetes mellitus für die atypische SBO eine etwas geringere Bedeutung als für die typische SBO nachkommen könnte, was jedoch in weiteren Untersuchungen gesichert werden sollte. Unterstützend hierzu beschreiben auch Grandis et al. die SBO als ein sich wandelndes Krankheitsbild mit weniger Diabetespatienten (90). Vor diesem Hintergrund wird verdeutlicht, bei der Diagnosestellung einer SBO im klinischen Alltag zunehmend auch Nicht-Diabetiker in die Überlegungen miteinzubeziehen.

Mit 11 Probanden (64,7%) wurde bei den Patienten mit typischer SBO signifikant ($p=0,031$) häufiger eine **OEM** nachgewiesen als bei der atypischen SBO mit 7 Patienten (29,2%). In Übereinstimmung mit den hier erhobenen Daten wiesen Prasad et al. in ihrer Studie über Patienten mit typischer SBO einen Anteil von 12 Patienten (60%) mit OEM nach (58). In der Vergangenheit wurde jedoch fast ausschließlich die OEM als ätiologischer Faktor für die typische SBO genannt (36). Chen et al. zeigten in einem direkten Gruppenvergleich zwischen älteren (1990 - 2011) und neueren (2002 - 2011) Fällen mit typischer SBO eine signifikant geringere Anzahl von Anzeichen einer OEM bei den neueren Fällen (22), was für einen zeitlichen Wandel dieser Entität spricht. Obwohl die OEM weiterhin ein wesentlicher ätiologischer Faktor für die typische SBO zu sein scheint, weisen die eigenen Daten und die Literatur darauf hin, dass auch andere ätiologische Faktoren eine Rolle spielen müssen. Bei der atypischen SBO war die OEM mit 29,2% Betroffenen von geringerer Bedeutung. Auch Chang et al. weisen anhand einer Fallserie von 6 Patienten mit atypischer SBO auf das Fehlen eines OEM hin (46). Dies macht deutlich, wie wichtig es ist, die OEM terminologisch nicht mit der SBO gleichzusetzen, wie es teilweise noch der Fall ist (25), und im klinischen Gebrauch den ätiologischen Blickwinkel über die OEM hinaus zu erweitern.

Im vorliegenden Patientengut waren in der typischen Gruppe 6 Patienten (35,3%) von einer **chronischen Otitis media** und 9 Probanden (52,9%) von einer **chronischen Mastoiditis** betroffen, in der atypischen Gruppe 8 (33,3%) bzw. 11 Patienten (45,8%), so dass kein eindeutiger Gruppenunterschied abgeleitet werden konnte. Während diese Faktoren bei ätiologischen Analysen der SBO häufig unberücksichtigt blieben, wurden in einer Studie von Prasad et al. bei 20 Patienten mit typischer SBO 18 Patienten (90%) mit chronischer Mittelohrentzündung gefunden (58). Auch Ridder et al. wiesen für die atypische SBO darauf hin, diese zunehmend als Folge von chronischen Ohrinfektionen anzusehen (9).

Insgesamt traten 8 von 14 (57,1%) chronischen Mittelohrentzündungen ohne den Nachweis einer OEM auf. Die Otitis media im Rahmen einer SBO wird meist als Folgeprozess einer OEM angesehen, eine Otitis media ohne den Nachweis einer OEM wurde bisher nur in wenigen Fallberichten als seltene Ursache oder Risikofaktor für eine SBO beschrieben (91) (21) (92) (93) (94). Davon wurden 3 in den letzten 3 Jahren analysiert, was die Aktualität des Zusammenhangs stützt (94) (93) (91). Bereits Chandler wies darauf hin, dass eine Mittelohrentzündung ohne den Nachweis einer OEM einen ähnlich aggressiven Infektionsverlauf wie die OEM selbst erreichen kann (2). Chen et al. rekrutierten von 35 Patienten mit typischer SBO nur 46% (16 Patienten) mit einer Schwellung des äußeren Gehörgangs, 14% (5 Patienten) mit Gehörgangsgranulationen als Zeichen einer OEM und gaben als möglichen Infektionsursprung ebenfalls Mittelohr und Mastoid an (22). In diesem Zusammenhang ist auf pathophysiologischer Ebene darauf hinzuweisen, dass sich die OEM in der Regel nicht durch pneumatisierte oder trabekuläre Knochenstrukturen fortsetzt, was für eine Eigenständigkeit der

chronischen Mastoiditis als Risikofaktor spricht. Von den insgesamt 9 bzw. 11 chronischen Mastoiditiden bei typischer bzw. atypischer SBO konnte bei 6 bzw. 8 Patienten radiologisch ein ebonisiertes Mastoid nachgewiesen werden. Die nachgewiesene Ebonisierung des Mastoids stellt eine anatomische Barriere für die lokale Progression dar, sodass bei der Mehrzahl dieser Patienten am ehesten andere ätiologische Faktoren eine Rolle für die Entstehung einer SBO spielten. Eine Pneumatisierung war in geringfügiger Zahl somit trotzdem bei (a)typischer SBO vertreten, weshalb eine lokale Fortleitung der chronischen Mastoiditis denkbar wäre und somit durchaus einen eigenen Risikofaktor darstellen könnte. Zur weiteren Klärung der Frage, inwieweit chronische Mittelohr- und Mastoidinfektionen als eigenständige Risikofaktoren im Rahmen einer SBO fungieren, müssen weiterführende Analysen mit einem größeren Patientenkollektiv und der zusätzlichen Bewertung anderer möglicher Ätiologien diese Ergebnisse verifizieren.

Die otogen lokalisierten Infektionsprozesse wurden bei der atypischen SBO hauptsächlich in der zentral asymmetrischen und in der vertebralen Subgruppe dokumentiert. In der zentral asymmetrischen Gruppe wurden jeweils 3 Fälle (75%) mit OEM oder chronischer Mastoiditis und ein Fall (25%) mit chronischer Otitis media erfasst. Insbesondere die erhöhte Assoziation mit der OEM deutet darauf hin, dass es sich bei der zentral asymmetrischen Lokalisation um eine fortgeschrittene Infektionsform der typischen SBO handelt. Auch Schreiber et al. unterstützten diesen Zusammenhang in der zentral asymmetrischen Gruppe bei 3 Patienten (100%) mit otogenem Focus, wobei die geringe Fallzahl zu berücksichtigen ist (28). 4 Patienten (50%) der vertebralen Untergruppe litten an einer chronischen Mastoiditis, 3 Patienten (37,5%) an einer chronischen Otitis media und 2 Patienten (25%) an einer OEM. Alle 6 in der Literatur bekannten Fallberichte einer SBO mit vertebralem Befall beriefen sich ebenfalls auf otogene Ursachen (66) (95) (26) (96) (97) (98), was den festgestellten Zusammenhang stützt. Hierunter fielen als erfasste Ursache 5 Mal eine OEM und eine chronische Mastoiditis (66) (95) (26) (96) (97) (98). Der Zusammenhang zwischen otogenen Infektionen im Rahmen einer SBO und einer vertebralen Ausbreitungstendenz sollte jedoch weiter untersucht werden, um eine solide Evidenz zu erhalten.

Eine chronische **Sinusitis sphenoidalis** wurde bei einem größeren Anteil der Probanden mit atypischer SBO (25%) im Vergleich zur typischen SBO (5,8%) festgestellt. Alle Patienten der frontalen SBO-Subgruppe (n=3) der atypischen SBO wiesen eine chronische Sinusitis sphenoidalis mit signifikanter Gruppenzugehörigkeit ($p=0,011$) auf, was für einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Sinusitis sphenoidalis und einer frontalen SBO-Manifestation spricht. Auch Schreiber et al. gaben den Sinus sphenoidalis als mögliches Epizentrum einer SBO mit potentieller orbitaler Beteiligung an (28), weshalb auch im klinischen Gebrauch bei einer atypischen SBO immer okuläre Funktionstests durchgeführt werden sollten. Die Assoziation einer atypischen SBO mit einer chronischen Sinusitis sphenoidalis wurde bisher vor allem in einzelnen Fallberichten und weniger in größer angelegten Studien beschrieben (34) (33), weshalb sie als ätiologischer Faktor zukünftig verstärkt in die Untersuchungen bzw. diagnostischen Überlegungen einbezogen werden sollte.

Alle Patienten mit Z.n. einer schädelbasisnahen **Radiotherapie** waren in der atypischen SBO-Gruppe, wobei mit hochsignifikanter Gruppenzugehörigkeit ($p=0,001$) alle Patienten (n=3) der zentral symmetrischen Gruppierung betroffen waren. Den Zusammenhang zwischen Strahlentherapie, Malignitätseignis und einer SBO bestätigen auch Prasad et al., die dies in einer reduzierten Durchblutung, einer verminderten Sauerstoffversorgung und einer damit erhöhten Infektionsrate ossärer Strukturen begründet sehen (10). Schreiber et al. wiesen in Übereinstimmung mit den eigenen Ergebnissen bei 83% (10 Patienten) der radiotherapierten Patienten ebenfalls eine signifikante

Gruppenzugehörigkeit zu dem zentral symmetrisches Verteilungsmuster nach (28). Die Radiotherapie wird als Risikofaktor der SBO bislang nur unzureichend beleuchtet und sollte vor allem im Hinblick auf ihren Zusammenhang mit dem zentral symmetrischen Infektionsmuster der SBO weiter untersucht werden.

Die **Chemotherapie** und das Vorliegen **solider maligner Tumoren** bei 3 (100%) bzw. 2 (67%) Betroffenen der zentralsymmetrischen Gruppierung zeigte ebenfalls einen signifikanten Gruppenzusammenhang. Bei den soliden Tumoren der zentralsymmetrisch gruppierten Patienten (67%) handelte es sich ausschließlich um Nasopharynxkarzinome. Dies stützt im Wesentlichen die These von Schreiber, dass die zentralsymmetrische Infektionsrichtung als mögliches Merkmal für ein Nasopharynxkarzinom herangezogen werden könnte (28). Abschließend sollte jedoch kein direkter Zusammenhang zwischen Nasopharynxkarzinomen und SBO hergestellt werden, da auch Radio- oder Chemotherapie mögliche Einflussfaktoren für eine zentralsymmetrische SBO darstellen könnten und die Fallzahlen hier sehr gering ausfielen. Weiterführende Studien müssen daher den möglichen Zusammenhang zwischen Nasopharynxkarzinomen und einer SBO weiter analysieren, um eine aussagekräftigere Schlussfolgerung ziehen zu können.

Eine zugrundeliegende **Tuberkulose** lag bei einem Patienten (5,8%) mit typischer SBO vor. Diese stellte somit einen seltenen Risikofaktor dar, der in der Literatur als eben solcher eingestuft wird (24). Bei diesem Patienten wurde das *Mycobacterium tuberculosis* an der Schädelbasis bioptisch nicht nachgewiesen. Auch wenn Fälle mit bioptischer Sicherung des Tuberkuloseerregers an der Schädelbasis im Rahmen einer SBO bekannt sind (24), ergab sich die SBO hier am ehesten aufgrund der damit einhergehenden Immunsuppression.

Eine **SIRS/Sepsis** trat bei 4 Patienten (16,7%) mit atypischer SBO auf, wobei sich eine signifikante Subgruppenzugehörigkeit ($p=0,059$) zur mastikalen Lokalisation zeigte. So waren 3 Patienten (50%) der mastikalen SBO-Gruppe betroffen. Dies könnte als fortgeleiteter Infektionsprozess auch den signifikanten Gruppenzusammenhang zu der erhöhten Abszesslast im Schädelbasisbereich erklären, der alle Patienten der mastikalen Gruppierung (6 Patienten) unterlagen. Obwohl hämatogene Streuungen als Risikofaktor für eine hämatogene Osteomyelitis bekannt sind, wurden sie in Studien zur SBO kaum untersucht (23) (99). Eine zukünftige analytische Einbeziehung der Sepsis/SIRS-Raten im Rahmen einer SBO erscheint sinnvoll, zumal deren Fallzahlen einen deutlichen Aufwärtstrend aufweisen (Abb.20).

Die **Immunsuppression** wird zusammen mit Diabetes von vielen Autoren als typischer Risikofaktor für das Vorliegen einer SBO deklariert (100) (36) (101). Allerdings wies hier nur ein geringer Teil der Patienten eine Immunsuppression nach. Ein Patient (5,8%) bzw. 3 Patienten (12,5%) mit typischer bzw. atypischer SBO unterlagen einer Immunsuppression ohne signifikantem Gruppenunterschied ($p=0,629$). Ähnliche Häufigkeitsverteilungen wurden von Schreiber et al. mit einem Anteil von 12,8% ($n=6$) beschrieben worden (28). Auch wenn die Immunsuppression somit durchaus eine ätiologische Rolle spielen könnte, scheint die Assoziation zwischen Diabetes und einer SBO deutlich stärker ausgeprägt zu sein.

Kranielle **Mikroangiopathien** waren ohne signifikanten Unterschied ($p=1,000$) bei 23,5% bzw. 20,8% in der typischen bzw. atypischen SBO-Gruppe vorhanden, was u.a. auf erhöhte Diabetesraten zurückzuführen sein könnte. Auch Doroghazi et al. wiesen ebenfalls mikroangiopathische Veränderungen in 2 Fällen einer typischen SBO nach (102). Rubin et al. benennt die Mikroangiopathie ebenso als Risikofaktor für eine SBO (19). Pathophysiologisch sorgen die mikroangiopathischen

Veränderungen am ehesten für eine erleichterte Erregerinvasion in den MAE und begünstigen so die Entstehung einer OEM (19) (88) (89). Auch wenn die Prävalenzraten von Mikroangiopathien in größeren Studien zu einer SBO bisher nicht explizit erfasst wurden und sich nicht vergleichen lassen, sind die eigenen Daten damit vereinbar, eine Mikroangiopathie als Risikofaktor für eine SBO anzusehen.

4.2.2 *Voroperationen im Kopfbereich*

13 Patienten (54,2%) mit atypischer SBO und 4 Probanden (23,5%) mit typischer SBO erhielten vor Krankheitsmanifestation einen chirurgischen Eingriff im Kopfbereich. Auch wenn die atypisch Gruppiereten häufiger voroperiert wurden, fiel der Gruppenunterschied nicht signifikant ($p=0,06$) aus. Bisher wurden Voroperationen im Kopfbereich nur selten als prädisponierender Faktor für eine SBO genannt. Eine ähnliche Größenordnung für die Anzahl der otogen voroperierten Patienten mit atypischer SBO ergaben Untersuchungen von Ridder et al., wobei 12 Patienten (60%) am Ohr der Infektionsseite voroperiert waren (9), was unterstützend für einen möglichen Zusammenhang spricht. In einer Studie zur typischen SBO von Chen et al. mit Probandengruppen von otogen voroperierten Patienten (15 Patienten mit Paukenröhrchen, Tympanoplastik, Mastoidektomie) und otogen nicht voroperierten Probanden (40 Patienten) wurde ebenfalls explizit die Bedeutung der operativen HNO-Vorbehandlung für die SBO hervorgehoben (22). So zeigte sich bei den Nicht-Voroperierten eine signifikant geringere Anzahl einer OEM und Otagien, was für die Voroperation als möglichen Risikofaktor sprechen könnte (22). Die Ergebnisse legen nahe, dass otogene Voroperationen somit vor allem einen Risikofaktor für die atypische SBO darstellen könnten. Inwieweit otogene Voroperationen bei der atypischen SBO eine größere Rolle spielen könnten, sollte in weiteren Untersuchungen vertieft werden.

Bei differenzierter Betrachtung der gewählten Operationsmethode wurde die radikale Mastoidektomie bei 7 Patienten (29,2%) mit atypischer SBO und bei 3 Patienten (17,7%) mit typischer SBO jeweils am häufigsten angewandt. Dieses Ergebnis stimmt mit der Literatur überein, die insbesondere die Mittelohrchirurgie als prädisponierend beschreibt (9). Unterstützend hierzu erfassten auch Ridder et al. unter den 12 Voroperierten (60%) mit 7 Mastoidektomien (35%) den größten Anteil (9). Darüber hinaus wird in einem Fallbericht von Patel et al. über eine SBO nach Mastoidektomie berichtet (103). Eine mögliche Erklärung für die erhöhte Prävalenz der SBO nach otogener Voroperation könnte neben einer iatrogenen Keimverschleppung eine Veränderung anatomischer Verhältnisse sein (22). Durch den Verlust anatomischer Schutzbarrieren könnte so ein leichteres Eindringen der Erreger ermöglicht werden. Zu bedenken ist auch, dass bereits präoperativ bei dem Vorliegen einer Otitis media bzw. Mastoiditis mit Indikation zur Mastoidektomie eine bis dato nicht diagnostizierte SBO bestanden haben könnte, deren Assoziation ebenfalls in Kapitel 4.2.1 thematisiert wurde. Insbesondere ein Zustand nach mittelohrchirurgischem Eingriff sollte als potentieller Risikofaktor für die SBO in Zukunft verstärkt in Studien berücksichtigt werden, um dessen ätiologische Bedeutung fundierter beurteilen zu können.

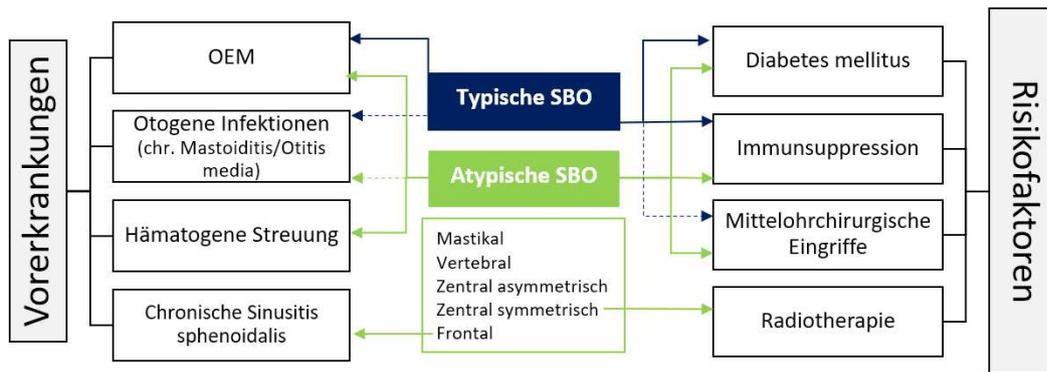


Abb. 21: Übersicht der relevantesten Vorerkrankungen und Risikofaktoren der (a)typischen SBO

4.3 Anatomische Topographie der Infektionsrouten einer SBO

4.3.1 Infektionsrouten der typischen SBO

Bei der typischen SBO waren insbesondere otogene Strukturen von einem infektiösen Prozess betroffen und radiologisch nachweisbar. So war der MAE mit 8 Betroffenen (50%) häufiger betroffen als bei der atypischen SBO mit 4 Patienten (16,7%), wobei sich ein signifikanter Gruppenunterschied von $p=0,037$ einstellte. 10 Patienten (62,5%) zeigten Veränderungen am Mastoid, 6 Patienten (37,5%) am Mittelohr und 4 Patienten (25%) am Innenohr, was für eine otogene Erkrankung als primäre Ursache spricht und mit den ätiologisch erhobenen Daten in Einklang steht (Kapitel 4.2.1). Bei der typischen SBO breitet sich die Infektion vom MAE über die Fissura Santorini auf das Os temporale aus (17). Die OEM kann zum Mittelohr übergreifen, wobei auch Mittelohrentzündungen ohne eine OEM einen Infektionsursprung darstellen könnten (Kapitel 4.2.1). Bei den Patienten mit einer chronischen Mastoiditis lag in 6 von 20 Fällen (30%) ein pneumatisiertes Mastoid vor, das ebenso als eigener Infektionsfokus unabhängig von einer OEM auftreten könnte, da sich die MOE in der Regel nicht durch pneumatisierte Knochenstrukturen fortsetzt (104). Die genannten Strukturen liegen in anatomischer Nähe zum Apex petrosae bzw. Canalis n. facialis, die bei je 3 Patienten (18,8%) bzw. 2 Patienten (12,5%) befallen waren und somit weitere Ausbreitungsziele im Infektionsprozess darstellen könnten. Die anatomische Nähe zum Canalis n. facialis könnte somit die vermehrten Fazialispareesen (23,5%) im klinischen Bild der typischen SBO erklären.

4.3.2 Infektionsrouten der atypischen SBO

Die atypische Verlaufsform der SBO umfasste im Vergleich zur typischen SBO-Gruppe signifikant mehr betroffene Veränderungen im Bereich des Retropharyngealraums (33,3%), Parapharyngealraums (29,2%), des Atlas (37,5%), der Meningen (66,7%) und der Mm. pterygoidei (45,8%). Dieses breite Lokalisationsspektrum der signifikant häufiger befallenen Lokalisationen spiegelt die Variabilität des Krankheitsbildes und die Sinnhaftigkeit der Benennung potentieller Infektionsrichtungen wider. Auch andere Autoren bezeichnen die Undurchsichtigkeit der Infektionstopographien als problematisch, was zu einer erschwerten Diagnostik des Krankheitsbildes führen kann (17).

Für die **mastikale SBO-Gruppe** wurde ein signifikanter Zusammenhang für radiologische Veränderungen der Mm. pterygoidei (100%) festgestellt. Darüber hinaus war die Mandibula bei 4

Patienten (66,7%) mit einem nicht signifikantem Zusammenhang häufiger betroffen. Auch Kwon et al. beschreiben eine ähnliche Ausbreitungsrichtung der SBO, u.a. mit Focus auf dem Mastikatorraum und dem Temporomandibulargelenk (6). Diese sind jedoch nur als anteriore Ausbreitungsrichtung ausgehend von einer OEM benannt (6), wobei in den hier erhobenen Daten nur ein geringerer Anteil von 2 Patienten (33,3%) der mastikalen Gruppe von einer OEM betroffen war. Dies legt nahe, dass die mastikale Infektionsrichtung auch unabhängig von einer OEM auftreten kann. Auch van der Meer et al. haben diese Infektionstopographie in Anlehnung an die Klassifikation von Kwon et al. aufgegriffen und die Häufigkeitsverteilung analysiert. Die am häufigsten betroffene Struktur stellten das retrokondyläre bzw. subtemporale Fettgewebe mit 19 Patienten (90% in der CT) bzw. 13 Patienten (62% in der CT), gefolgt vom Mastikatorraum (57% in der MRT) und dem temporomandibulären Gelenk (43% in der CT) dar (105). Der Befall des retrokondylären Fettgewebes wurde in der vorliegenden Studie mangels expliziter Erwähnung in den radiologischen Befunden nicht analysiert, sollte aber für weitere Studien oder Befunde als Infektionstopographie berücksichtigt werden, wofür die hohen Häufigkeitsanteile bei van der Meer et al. und die von Lee et al. beschriebene frühe Beteiligung dieser Lokalisation sprechen (105) (106). Auch die Beteiligung des Clivus war mit 4 Patienten (66,7%) tendenziell erhöht, was auf eine mögliche Ausbreitung auf die zentrale Schädelbasis hinweist. Nach den eigenen Daten und der Literatur sollte daher bei einer mastikalen SBO vor allem auf muskuläre Strukturen, wie den Mastikatorraum mit den Mm. pterygoidei, die Mandibula und das retrokondyläre Fettgewebe geachtet werden. Eine infektiöse Ausbreitung, z.B. in Richtung Parapharyngealraum oder Clivus sollte ebenfalls ausgeschlossen werden.

Die **zentral asymmetrische** Ausbreitung der Infektion wird ebenso in einer Studie zu Infektionstopographien von Schreiber et al. aufgegriffen (28). Das Epizentrum wurde nach Schreiber et al. unter anderem vom Clivus gebildet (28), was sich mit einem 100%-igen Befall der 4 Patienten mit den eigenen Daten deckte. Insgesamt sprechen Befund- und Beschwerdebild der zentral asymmetrischen SBO-Gruppe für einen überwiegend otogenen Focus. 3 Gruppenmitglieder (75%) wiesen mit signifikantem Zusammenhang ($p=0,037$) zur Subgruppe eine radiologisch erfasste Involvierung des Mittelohrs auf und jeweils 75% waren von einer OEM oder chronischen Mastoiditis betroffen. Der MAE war jedoch bei keinem zentral asymmetrischen Patienten als erodiert beschrieben worden, sondern nur biotisch und klinisch als OEM gesichert worden. Diese Diskrepanz könnte sich möglicherweise auf eine uneindeutige oder artefaktenreiche Bildgebungen zurückführen lassen. Dass die zentral asymmetrische Infektionsrichtung primär aus einem otogenen Focus resultiert, bestätigt auch die Studie von Schreiber et al., die der zentral asymmetrischen Gruppierung zu 100% (3 Patienten) einen otogenen Focus zuordneten (28). Da auch die typische SBO einen überwiegend otogenen Focus aufwies und die Infektionslokalisationen topographisch nahe beieinander liegen, könnte die zentral asymmetrische Form auch eine mögliche fortgeschrittene Form der typischen SBO darstellen. Diese Hypothese bekräftigen auch andere Autoren wie von Kwon et al. und van Kroonenburgh et al. (6) (17).

Potentielle Ausbreitungsrichtungen der zentral asymmetrischen SBO stellten der Retropharyngeal- bzw. Prävertebralraum dar, von dem ein Patient (25%) bzw. 3 Patienten (75%) betroffen waren. Während die Ausbreitungsrichtung in den Retropharyngealraum z.B. auch von Schreiber et al. beschrieben wird, ist die posteriore Ausbreitungstendenz einer zentral asymmetrischen SBO noch nicht erfasst worden (28). Dies kann unter anderem darin begründet sein, dass die vertebrale Ausbreitungsrichtung bei einer SBO im Allgemeinen noch nicht oft genannt und in Studien zur Infektionstopographie einer SBO kaum berücksichtigt wird.

Bisher nicht beschrieben ist die hohe intrakranielle Beteiligung der zentral asymmetrischen Lokalisation, bei der radiologisch eine inflammatorische Beteiligung der Mengen von 100% bei den asymmetrisch gruppierten Patienten nachgewiesen werden konnte. Die erhöhte Beteiligung könnte durch eine infektiöse Weiterleitung über das Foramen lacerum am petroclivalen Übergang erklärt werden. Ein Endast der A. pharyngea ascendens zieht als A. meningea posterior durch das Foramen lacerum und stellt somit eine mögliche Verbindungsstelle zu den Meningen dar. (107)

Der Begriff der **zentral symmetrischen Infektionsroute** geht ebenso wie die zentral asymmetrische Bezeichnung auf eine Studie von Schreiber et al. zurück, die als Epizentren Clivus, Retropharyngealraum und die Felsenbeinspitze angeben (28). In Einklang hierzu stehend, wurde in dieser Studie bei jeweils 2 (66,7%) der 3 Patienten ein Befall des Clivus und der Felsenbeinspitze nachgewiesen. Lediglich der Retropharyngealraum war hier bei keinem Patienten befallen, wobei die geringe Patientenzahl für diese Diskrepanz einen Faktor darstellen könnte. Alle 3 Patienten (100%) wiesen eine radiologische Veränderung der Sella turcica auf, wobei ein signifikanter Gruppenzusammenhang ($p=0,007$) festgestellt wurde. Neben dem Clivus könnte somit eine erosive oder inflammatorische Veränderung im Bereich der Sella turcica einen zusätzlichen Hinweis auf ein zentral symmetrisches Befallsmuster liefern, wobei diese Lokalisation in der Literatur bisher nicht explizit aufgeführt wurde.

Radiologisch ließen sich kaum inflammatorische oder erosive Veränderungen der otogenen Strukturen nachweisen. Dies stützt die in Kapitel 4.2.1 aufgestellte Hypothese, dass bei dem zentral symmetrischen Infektionsmuster onkologische Vorbehandlungen, wie eine schädelbasisnahe Radiotherapie, ätiologisch eine größere Bedeutung zukommen könnte als den otogenen Ursachen. Während Kwon et al. die Infektionstopographie der zentralen Schädelbasis unter dem Begriff „*medial/crossed*“ als eine Richtung zusammenfassten (6), erscheint eine Differenzierung zwischen dem zentral asymmetrischen und zentral symmetrischen Infektionsmuster aufgrund der deutlichen Unterschiede ihrer ätiologischer Foci jedoch sinnvoll.

Wie bei der zentral symmetrischen Infektionsroute zeigte sich auch bei der zentral asymmetrischen Subgruppe eine erhöhte zerebrale Beteiligung mit jeweils 2 Patienten (66,7%), bei denen die Meningen bzw. der Sinus cavernosus radiologisch auffällig waren. Der mögliche anatomische Ausbreitungsweg wurde im vorangegangenen Abschnitt im Rahmen des zentral asymmetrischen Infektionsmusters bereits beschrieben. Ein Patient zeigte jeweils eine Beteiligung der prävertebralen Muskulatur und des HWK 1, was mit einer posterioren Bewegungstendenz wie bei der zentral asymmetrischen Subgruppe zu vereinbaren wäre. Eine eindeutige Ausbreitungstendenz anderer anatomischer Regionen konnte aus den erfassten Daten nicht abgeleitet werden und sollte in größeren Studien überprüft werden.

Mit einem signifikanten Gruppenzusammenhang konnte bei allen 3 Patienten (100%) der **frontalen Gruppierung** ein radiologisch nachgewiesener Befall der Orbitahöhle ($p=0,001$), der Fossa pterygopalatina ($p=0,015$) und bei 2 Patienten (66,7%) eine Beteiligung der Orbitaspitze ($p=0,022$) erfasst werden, womit diese das Epizentrum der frontalen SBO-Gruppe bildeten. Das Foramen rotundum und der Canalis pterygoideus stehen in sehr enger Beziehung zum Sinus sphenoidalis. Der Sinus sphenoidalis war hier in allen Fällen infektiös betroffen und könnte so eine direkte Verbindung zur Fossa pterygopalatina herstellen, was deren erhöhte Beteiligung in der Bildgebung erklären würde (108). Über die Fissura orbitalis inferior besteht eine anteriore Verbindung zur Orbita, was den in den Daten beobachteten erhöhten orbitalen Befall erklären könnte.

Eine frontale SBO mit orbitaler Beteiligung wird in der Literatur bisher als Rarität in 4 Fallberichten im Zusammenhang mit einer OEM beschrieben (66) (109) (110) (111), wobei in der hier vorliegenden

Analyse bei keinem Patienten eine OEM nachgewiesen wurde. Aufgrund der geringen Fallzahl von 3 Patienten sollte eine OEM als Infektionsherd der frontalen Infektionsrichtung jedoch nicht ausgeschlossen und weiter untersucht werden. Wie in Kapitel 4.2.1 dargestellt, war die frontale SBO-Gruppe in allen Fällen mit einer Sinusitis sphenoidalis assoziiert. Hiermit in Einklang stehend erfassten Schreiber et al. bei 13 Patienten mit einer Rhinosinusitis einen Anteil von 38,5% mit Beteiligung der Orbitaspitze (28). Dieser Anteil könnte aufgrund der Beschränkung auf mykotische Erreger geringer als in der vorliegenden Studie ausgefallen sein (28). Auch Radhakrishnan et al. und Abdou-Al-Shaar et al. fassten jeweils in einem Fallbericht den Zusammenhang zwischen einer Sinusitis sphenoidalis und einer atypischen SBO auf, nannten hier aber vor allem den Clivus als Infektionsherd (34) (33). Auch in der vorliegenden Studie konnte bei 2 (66,7%) der 3 Patienten ein Clivusbefall nachgewiesen werden, der sich aus der anatomischen Nähe zum Sinus sphenoidalis ergeben könnte. Auch eine zerebrale Ausbreitung erscheint aufgrund der Beteiligung der Meningen und des Sinus cavernosus bei jeweils 2 Patienten (66,7%) möglich, was in der Literatur bei orbitalen Fällen bislang noch nicht beschrieben wurde.

Orbitale Ausbreitungswege wurden in der Literatur zur SBO als Infektionstopographie bisher kaum berücksichtigt, sollten aber für ein allumfassendes Abbild der SBO zukünftig berücksichtigt und auf den Zusammenhang mit einer Sinusitis sphenoidalis untersucht werden, da für eine fundierte Evidenz größere Fallzahlen als hier vorliegenden erforderlich sind.

Mit signifikantem Gruppenzusammenhang war in der **vertebralen SBO-Gruppe** bei 7 Patienten (87,5%) der Atlas und bei 5 Patienten (62,5%) der Axis betroffen. Zusätzlich zeigte sich hier eine Beteiligung der HWK 3 bzw. HWK 4 bei 2 (25%) bzw. einem Patienten (12,50%). Während die vertebrale Gruppe mit 8 Patienten den größten Anteil der atypischen Gruppe (33%) darstellte, wird der vertebrale Befall der SBO in der Literatur bisher kaum berücksichtigt. So wurde dieser in den Analysen verschiedener Infektionsrouten einer SBO von Schreiber et al., van Kroonenburgh et al., van der Meer et al. nicht erwähnt (28) (17) (105). Die Beteiligung der Halswirbelkörper bei einer SBO wird in der Literatur bislang nur in 6 Fallstudien aufgegriffen (66) (97) (98) (95) (96) (112) (26). Eine mögliche Ursache hierfür könnte zum einen die Rarität der Erkrankung, als auch eine mögliche Fehlinterpretation als z.B. chronisch granulomatöse Erkrankung (Sarkoidose, Tuberkulose, Granulomatose mit Polyangiitis) sein, da diese ein ähnliches klinisches Bild demonstrieren kann (10) (66). Als mögliche Komplikation einer vertebrealen Osteomyelitis werden in der Literatur körperbetonte Paralyseraten von bis zu 25% und Mortalitätsraten bis zu 11% angegeben (113). Dies unterstreicht im Besonderen die Notwendigkeit, die vertebrale Ausbreitungstendenz der SBO in Zukunft zu berücksichtigen. Aufgrund der seltenen Fallbeschreibungen einer SBO mit vertebralem Befall sollten diese demnächst verstärkt in weitere Untersuchungen miteinbezogen und mitsamt ihrer Komplikationsrate erfasst werden.

Mit signifikantem Gruppenzusammenhang waren bei 8 Patienten (100%) der vertebrealen Gruppe das Mastoid und bei 3 Probanden (37,5%) das Mittelohr radiologisch verändert, was mit der These des überwiegend otogenen Focus der vertebrealen Ausbreitungsrichtung vereinbar ist.

Auffällig war eine vermehrte Beteiligung des Clivus bei 6 Patienten (75%). Auch der Retropharyngealraum (50%), die prävertebrale Muskulatur (25%) und die Felsenbeinspitze (62,5%) waren häufiger als radiologisch verändert beschrieben. Dies ist gut vereinbar mit der Hypothese, dass die vertebrale Gruppe der SBO eine mögliche Fortsetzung einer zentral lokalisierten Bewegung sein könnte. So könnte sich die Infektion vom otogenen Focus über den Clivus in den Retropharyngealraum fortsetzen, sich auf para- und prävertebrale Muskeln und schließlich auf die Halswirbelkörper ausweiten. Azizi et al. führen in Einklang mit den hier vorliegenden Daten einen ähnlichen Infektionsweg mit Ausbreitung über den Clivus, Retropharyngeal- und Prävertebralraum bis zu den

Halswirbelkörpern auf (26). Leventhal et al. und Bruschini et al. schildern den Befall der Halswirbelkörper als Fortleitungsprozess vom Os temporale über den Prävertebralraum, bezogen sich hierbei jedoch nur auf strahlentherapierte Patienten mit zentral symmetrischer SBO (97) (96). Auch hier zeigte ein Patient (33,3%) mit zentral symmetrischer SBO eine Beteiligung des HWK 1. Inwieweit eine Tendenz zur vertebralen Ausbreitung bei (a)symmetrischer zentraler SBO besteht, sollte für eine fundierte Evidenz weiter untersucht werden.

Wie auch bei den anderen zentralen Formen der SBO wurde eine erhöhte zerebrale Beteiligung in der Bildgebung beobachtet, wobei die Meningen bei 6 Patienten (75%) und der Sinus cavernosus bei 2 Patienten (25%) betroffen waren. Intrazerebrale Pathologien sind im Rahmen der vertebralen SBO bisher nicht beschrieben. Die Ergebnisse legen jedoch nahe, diese als potentielle Komplikationen zu berücksichtigen. Darüber hinaus sollte zukünftig bei der radiologischen Diagnostik einer atypischen SBO explizit auf potentielle osteomyelitische Prozesse der Wirbelkörper geachtet werden. Insbesondere bei vorliegender Zervikalgie oder Omalgie mit Verdacht auf eine SBO könnte erwogen werden, einen größeren Teil der Halswirbelsäule radiologisch abzubilden, da sich hier beispielsweise bei einem Patienten (12,5%) der Infektionsprozess bis auf C4 fortsetzte.

4.4 Klinischer Verlauf

4.4.1 Typische SBO

Die häufigsten Symptome bei typischer SBO waren die Otagie bei 13 Patienten (76,5%), Otorrhoe bei 14 Patienten (82,4%) und Hypakusis bei 6 Patienten (35,3%). In ähnlicher Größenordnung lagen die Beschwerden bei Patienten mit typischer SBO in einer Studie von Chen et al., in der 30 Patienten (85,7%) an einer Otorrhoe und 22 Patienten (62,9%) an einer Otagie litten (22). Prasad et al. wiesen in ihrer Studie an 20 Patienten mit typischer SBO ebenfalls erhöhte Raten otogener Symptome wie der Otagie (85%) oder Otorrhoe (100%) nach (58). Kornilenko et al. beriefen sich in ihren Fallanalysen zur typischen SBO ebenfalls auf die Diagnosekriterien der Otagie und Otorrhoe, was mit den eigenen Daten vereinbar ist (114). Dies unterstützt die Hypothese, dass die typische SBO vorwiegend otogenen Ursprungs ist und daher auch überwiegend otogene Symptome aufweist. Jedoch sollte sich bei der typischen SBO nicht ausschließlich auf otogene Symptome berufen werden, da auch nicht-otogene Symptome in geringeren Anteilen auftreten können. So stellten sich 5 Patienten (29,4%) mit einer Cephalgie vor, auch wenn diese signifikant ($p=0,028$) häufiger in der atypischen Gruppe auftraten. In der Literatur werden Cephalgien bei Patienten mit typischer SBO bisher in klinischen Analysen nicht berücksichtigt und nur im Zusammenhang mit einer atypischen SBO erwähnt (58) (22) (39). Es erscheint sinnvoll, auch bei der typischen SBO auf mögliche Cephalgien zu achten, zumal der Übergang von einer typischen zur atypischen SBO bei zentral asymmetrischem Infektionsverlauf denkbar ist (Kapitel 4.3.2). Um den Stellenwert der Cephalgie bei typischer SBO abschließend klären zu können, wären daher weitere Untersuchungen sinnvoll.

4.4.2 Atypische SBO

Die atypische SBO zeigte in den vorliegenden Daten ein deutlich breiteres Spektrum an Symptomen als die typische SBO-Gruppe, was die Schwierigkeit der Diagnose einer atypischen SBO verdeutlicht.

Als häufigstes Symptom einer atypischen SBO stellte sich bei 16 Betroffenen (66,7%) eine Cephalgie ein, die mit $p=0,028$ signifikant häufiger auftrat als in der typischen SBO-Gruppe. Clark et al. stellten bei 24 Patienten mit atypischer SBO aus anderen Studien und 4 eigens untersuchten Fällen in insgesamt 23 Fällen eine Cephalgie fest, was die klinische Bedeutung einer Cephalgie bei atypischer SBO zusätzlich verdeutlicht (25). Die Cephalgie rate war höher als in den eigenen Ergebnissen, was auf die Fokussierung der Studie auf eine zentral lokalisierte SBO zurückzuführen sein könnte (25). Die erhöhte klinische Bedeutung einer Cephalgie im Rahmen einer atypischen SBO wird auch von anderen Autoren erwähnt (39) (32) (38) (66). Die Ursache für das vermehrte Auftreten von Cephalgien bei atypischer SBO ist bisher nicht geklärt. Cephalgien sind im Zusammenhang mit SBO-Komplikationen wie intrakraniellen Abszessen und zerebralen Venenthrombosen vorbeschrieben (115) (116). Auch wenn die Gruppenunterschiede nicht signifikant waren, konnten bei atypischer SBO mit 7 Patienten (29,2%) mehr zerebrale Venenthrombosen als bei typischer SBO mit 3 Patienten (17,7%) nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurden intrakranielle Abszesse nur bei atypischer SBO mit 2 Betroffenen (8,3%) nachgewiesen. Eine alleinige Zurückführung der Cephalgien auf sich einstellende Komplikationen erscheint daher unwahrscheinlich, sie könnten aber in gewissem Maße zu den erhöhten Cephalgie rates beigetragen haben.

Bei atypischer SBO traten seltener otogene Symptome als bei typischer SBO auf, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festzustellen war. Hierzu zählten eine Otagie bei 14 Patienten (58%), eine Otorrhoe bei 13 Patienten (54,2%) und eine Hypakusis bei 10 Patienten (41,7%). Dies unterstreicht die Relevanz der Einbeziehung von Patienten mit otogenen Infektionen und Symptomen in die Analyse einer atypischen SBO, die in einigen Studien im Zusammenhang mit einer atypischen SBO bewusst exkludiert wurden (39) (32). Die Relevanz der Berücksichtigung otogener Foki mit entsprechender Klinik bei atypischer SBO wird auch von Ridder et al. bestätigt (9). Hierbei verwiesen sie in ihrer Studie auf 16 von 20 (80%) Patienten mit Otagie und Hypakusis und auf 6 Patienten (30%) mit Otorrhoe (9).

Omalgien traten bei 6 Patienten (25%) mit atypischer SBO signifikant ($p=0,033$) häufiger auf als bei Patienten mit typischer SBO. Zervikalgien waren bei 9 Patienten (37,5%) nicht signifikant ($p=0,085$) häufiger als in der atypischen SBO-Gruppe zu verzeichnen. Diese Symptome werden in bisherigen Analysen zur SBO bislang nicht berücksichtigt. Dies könnte darin begründet sein, dass der vertebrale Befall bei einer SBO kaum beschrieben wird und nur 1-7% aller Osteomyelitiden im vertebrealen Bereich lokalisiert sind (117). Zervikalgien gehören unter anderem zu den Symptomen einer zervikovertebralen Osteomyelitis, so waren in einem Review von Barnes et al. 54% aller Fälle davon betroffen (118). Dies legt nahe, in Zukunft bei der Anamneseerhebung einer SBO zusätzlich auf Omalgien oder Zervikalgien als mögliche Anzeichen einer vertebrealen Ausbreitung der SBO zu achten. Eine frühere Bestrahlung könnte jedoch einen zusätzlichen Einflussfaktor für das Auftreten einer Zervikalgie und Omalgie darstellen (119). Eine Bestrahlung wurde insgesamt bei 3 Patienten (12,5%) mit atypischer SBO durchgeführt und könnte somit einen Einflussfaktor, aber keine alleinige Erklärung für die Omalgien oder Zervikalgien liefern. Für ein tiefergehendes Verständnis der Bedeutung der Zervikalgie bzw. Omalgie könnte daher eine Studie zur Symptomatik von Patienten mit vertebrealer SBO, ggf. mit differenzierter Betrachtung von Patienten mit/ohne Z.n. Radiatio, aufschlussreich sein.

Ein erhöhter Gewichtsverlust trat mit 9 Patienten (27,5%) signifikant häufiger bei atypischer SBO als bei typischer SBO auf ($p=0,028$). Dieser wurde bisher nicht explizit im Zusammenhang mit einer atypischen SBO untersucht, wurde aber in einer Studie von Das, S. et al. bei otogener und nicht otogener SBO bei ca. 15% (6 Patienten) sowie in einigen Fallberichten verzeichnet (23) (120).

Einflussfaktoren für den Gewichtsverlust könnten hier vor allem die Radio- bzw. Chemotherapie mit 3 (12,5%) bzw. 2 Betroffenen (8,3%) darstellen. Ein Nasopharynxkarzinom ohne Metastasierung, das bei 2 Patienten mit atypischer SBO vorlag, führt in der Regel nicht zu einem Gewichtsverlust als typisches Symptom (121). Die Gründe für die erhöhte Anzahl von Gewichtsverlusten konnten hier nicht abschließend geklärt werden und sollten Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Zusammenfassend unterstreichen die deutlichen symptomatischen Unterschiede zwischen typischer und atypischer SBO die Sinnhaftigkeit ihrer Differenzierung, die für die klinische Diagnostik am Patienten hilfreich sein kann.

4.5 Diagnostik

4.5.1 Diagnostische Relevanz der Laborparameter

Die Leukozytenwerte waren mit einer statistischen Signifikanz von $p=0,002$ bei insgesamt 30 Patienten (75%) normwertig, ohne dass ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen typischer und atypischer SBO nachweisbar war. Auch Loh et al. wiesen bei einem vergleichbar geringen Anteil von nur 5 Patienten (26,3%) erhöhte Leukozytenparameter nach, wobei hier jedoch nur Patienten mit einer OEM inkludiert wurden (44). Bei 55 Fällen mit typischer SBO konnte je nach Voroperationsstatus ebenfalls ein niedriger Leukozytosenachweis bei 0 bzw. 11,1% der Patienten nachgewiesen werden (22). Ergänzend hierzu beschreiben auch andere Autoren für die atypische SBO, dass ein normaler Leukozytenwert häufiger nachzuweisen war als ein erhöhter Wert (46) (25). So konnten Chang et al. bei 6 von 6 Patienten mit atypischer SBO keine Leukozytose nachweisen (46). Somit erscheint es sinnvoll, die Leukozytenparameter unabhängig von ihrer Gruppenzugehörigkeit nicht als zuverlässigen diagnostischen Marker für die SBO anzusehen.

Der CRP-Wert war bei insgesamt 36 Patienten (90%) signifikant ($p < 0,001$) erhöht, ohne dass sich ein signifikanter Unterschied zwischen typischer und atypischer SBO ergab. Auch in der Literatur wird dem CRP-Wert bisher eine deutlich höhere diagnostische Aussagekraft zugeschrieben als dem Leukozytenparameter (22) (44) (19). Hutson et al. berichteten in ihrer Studie von einer CRP-Erhöhung bei 80 % der 15 Patienten mit OEM (122), was so eine vergleichbare Datenlage wie in der vorliegenden Arbeit widerspiegelt. Auch bei der Betrachtung der typischen SBO in der Studie von Chen et al. konnte bei der Mehrheit von 79% ein erhöhter CRP-Wert nachgewiesen werden (22). Zur Bedeutung des CRP im Rahmen der atypischen SBO liegen bisher nur Fallberichte vor, die jedoch ebenfalls eine CRP-Erhöhung bestätigen (123) (124). Die hochsignifikante Häufigkeit erhöhter CRP-Werte spricht zusammen mit den Literaturdaten für den CRP-Wert als gut geeigneten diagnostischen Laborparameter für die (a)typische SBO.

Der BSG-Wert konnte aufgrund der geringen Datenlage hier nicht ausgewertet werden, eine Bestimmung sollte aber im Rahmen der diagnostischen Abklärung und des Therapieerfolgs immer erfolgen. Erhöhte BSG-Werte werden zusammen mit dem CRP-Wert in der Literatur als die zuverlässigsten diagnostischen Marker eingestuft und in vielen Studien im Bereich von ca. 80 - 84% als erhöht eingestuft (22) (44). Darüber hinaus wird dem BSG-Wert vor allem eine laborchemische Korrelation mit der Krankheitsaktivität zugeschrieben (32), die eine Beurteilung der Therapiereponse ermöglicht. Zur Differenzierung einer Neoplasie im Bereich der Schädelbasis, bei der die BSG nicht

signifikant erhöht sein sollte, kann die BSG zudem zur Eingrenzung von Differentialdiagnosen dienen, was ihren zusätzlichen Stellenwert betont (46).

Von den insgesamt 21 erfassten HbA1c-Werten wiesen 9 Patienten (42,9%) einen erhöhten Wert von >7,5% auf, die restlichen 6 Patienten (28,6%) lagen jeweils in den Bereichen von <6,5% bzw. 6,5-7,5%, wobei keiner der Wertebereiche signifikant gehäuft vorkam. Die Unterschiede zwischen typischer und atypischer SBO der HbA1c-Werte waren statistisch nicht signifikant. Allerdings wies die typische SBO-Gruppe bei insgesamt 7 (53,8%) der 13 Patienten einen Wert von >7,5% auf, während der Anteil bei der atypischen SBO mit 2 Betroffenen (25%) tendenziell geringer war. Dies deutet darauf hin, dass die HbA1c-Werte vor allem eine Prädisposition für eine typische SBO darstellen, zumal sie vermehrt mit einer OEM assoziiert waren. Erhöhte HbA1c-Werte begünstigen Mikroangiopathien, die aufgrund der gestörten lokalen Durchblutung im MAE die Erregerinvasion erleichtern (89). Jedoch kann die Hyperglykämie auch als Folge des Infektionsgeschehens auftreten, sodass über die Kausalkette keine eindeutige Aussage getroffen werden kann. Die Werte verdeutlichten aber auch, dass ebenso Nicht-Diabetiker oder gut bis moderat eingestellte Diabetiker an einer (a)typischen SBO erkranken können. Normale HbA1c-Werte sollten eine SBO so keinesfalls ausschließen. Darüber hinaus sollte der HbA1c im Komplikationsmanagement eine Rolle spielen, da erhöhte HbA1c-Parameter potenziell diabetische Langzeitfolgen (Neuropathie, Retinopathie, Nephropathie etc.), postoperative Wundheilungsstörungen induzieren oder einen Prädispositionsfaktor für z.B. eine nekrotisierende Fasziiitis (hier n=1) darstellen können (125) (126).

4.5.2 Mikrobiologie

4.5.2.1 Bakterielle Erregerprofil und die Konsequenz für die antibiotischen Behandlung

Von einer bakteriellen Infektion waren bei typischer SBO 12 Patienten (75%) und bei atypischer SBO 14 Patienten (63,6%) betroffen, wobei der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant war. Die SBO wird in der Literatur in erster Linie auf eine bakterielle Infektion zurückgeführt (63), was sich mit den eigenen Ergebnissen deckt. Von den Patienten wiesen jeweils 7 Patienten mit atypischer SBO (31,8%) bzw. typischer SBO (43,8%) eine bakterielle Monoinfektion und 5 (31,3%) bzw. 7 Patienten (31,8%) eine bakterielle Polyinfektion auf. 2 Patienten (12,5%) mit typischer SBO und 3 Patienten (13,6%) mit atypischer SBO wiesen eine bakteriell-mykotische Mischinfektion auf. Somit scheinen primär mono- als auch polybakterielle Infektionsarten für die (a)typische SBO eine bedeutende Rolle zu spielen. Eine Differenzierung in mono- oder polymikrobielle bzw. bakteriell-mykotische Mischinfektionen wurde in anderen Studien bisher selten vorgenommen. In einer Studie von Lee et al. wurden im Rahmen einer SBO 12 Patienten (32%) mit polymikrobieller Infektion rekrutiert (59), was in einem ähnlichen Häufigkeitsrahmen wie die eigenen Ergebnissen lag. Diese Ergebnisse stützen die Relevanz einer Breitspektrumtherapie bei der SBO.

Der häufigste bakterielle Erreger war der *Pseudomonas aeruginosa* bei 9 Patienten (56,3%) mit typischer SBO und 11 Patienten (50%) mit atypischer SBO. Historisch wurde der Pseudomonasanteil der SBO noch als >98% beschrieben (19). Die eigenen Ergebnisse stützen die Hypothese, dass die Dominanz von *Pseudomonas aeruginosa* weiterhin besteht, jedoch bei einer SBO deutlich geringer ausfällt als bislang angenommen. Auch andere Autoren stützen diese Hypothese (9) (22). Ridder et al. wiesen in ihrer Studie ebenfalls nur bei 10 Patienten (50%) mit atypischer SBO eine Pseudomonasinfektion nach (9), was anteilmäßig den eigenen Ergebnissen der atypischen SBO

entspricht. Auch Mahydoun et al. stellten in einem Review mit 1.292 Fällen einen Rückgang des *Pseudomonas*anteils seit Ende der 1990er Jahre fest, bezogen sich aber im Gegensatz zur vorliegenden Studie nur auf Fälle mit einer OEM (127). Chen et al. verzeichneten in 2 Vergleichsgruppen mit insgesamt 55 Patienten aus den Jahren 1990-2001 (1.Vergleichsgruppe) und 2002-2011 (2.Vergleichsgruppe) einen Rückgang der *Pseudomonas*nachweise um 30%, wobei allerdings nur Patienten mit typischer SBO eingeschlossen wurden (22). Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse für eine gruppenunabhängige Dominanz von *Pseudomonas aeruginosa*, die jedoch deutlich geringer ausfällt als historisch beschrieben. Dies sollte insbesondere im Zusammenhang mit einer atypischen SBO aufgrund der geringen mikrobiologischen Datensätze vertiefend geprüft werden.

Ein Grund für die zurzeit vergleichsweise geringen *Pseudomonas*nachweise bei einer SBO könnte das in den letzten Jahren gestiegene Bewusstsein für die multiplen Ätiologien der SBO sein, was das breitere Erregerspektrum erklären könnte. Während die OEM in der Vergangenheit fast als alleiniger ätiologischer Faktor einer SBO angesehen oder sogar synonym verwendet wurde (32), wird die SBO heute zunehmend differenzierter analysiert, insbesondere hinsichtlich ihrer Ätiologie und ihres topographischen Infektionsverlaufs (25) (9) (28).

Ein weiterer möglicher Faktor für den Rückgang der *Pseudomonas*anteile könnte die ätiologische Bedeutung der chronischen Mastoiditis sein (Kapitel 4.2.1). *Pseudomonas aeruginosa* verbreitet sich vorzugsweise über vaskuläre Strukturen und nicht über pneumatisierte Knochenstrukturen, wie sie z.B. zu 30% bei einer chronischen Mastoiditis vorlag, womit hier somit eher andere Erreger begünstigt wären (82).

Auch das Vorliegen negativer Erregerkulturen könnte ein weiterer Einflussfaktor für die Entwicklung des Erregerprofils mit reduzierten *Pseudomonas*raten sein. Bei 2 Patienten (12,5%) mit typischer SBO und 3 Patienten (13,6%) mit atypischer SBO konnte in dieser Analyse kein Erreger nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse deuten zunächst daraufhin, dass negative Kulturen als Ursache für verminderte *Pseudomonas*zahlen zwar miteinspielen könnten, aber weitere Faktoren eine Rolle spielen müssen. Mahydoun et al. wiesen in einer systematischen Übersichtsarbeit einen Patientenanteil von 0% bis 36% mit negativen Kulturen bei einer OEM nach (127). Andere Wissenschaftler berichteten im Rahmen einer SBO von einem Patientenanteil mit negativer Kultur von 47% (n=7) bzw. 71% (n=5) (44) (128). Die Angaben in der Literatur unterliegen hinsichtlich der Anteile negativer Kulturen somit einer starken studienabhängigen Varianz. Diese könnte unter anderem aus den niedrigen Fallzahlen der Studien resultieren, was eine eindeutige Beurteilung des Stellenwerts negativer Kulturen bei einer SBO erschwert und Anlass für weitere Untersuchungen geben sollte. Die hohe Anzahl negativer Kulturen in einigen Studien verdeutlicht jedoch die Wichtigkeit (44) (128), dass neben dem Abstrich des MAE auch intraoperative Abstriche oder Biopsien zur diagnostischen Erregerbestimmung von hoher Bedeutung sind, um die Sensitivität zu erhöhen.

Ein weiterer Faktor für den Rückgang der *Pseudomonas*-Fälle bei einer SBO könnte ein möglicher Erregershift sein. In der Literatur wird dem *Staphylococcus aureus* und mykotischen Erregern eine zunehmende Rolle zugeschrieben (39) (32) (63), dessen Stellenwert im Folgenden und in Kapitel 4.5.2.2 analysiert wurde.

Der *Staphylococcus aureus* stellte hier nach dem *Pseudomonas aeruginosa* den häufigsten Erreger dar. Bei 3 Patienten (18,8%) mit typischer SBO und einem Patienten (4,6%) mit atypischer SBO konnte sich der MSSA nachweisen lassen, wobei der Unterschied zwischen den SBO-Formen statistisch nicht signifikant war. Auf die erhöhte Relevanz von *Staphylococcus aureus* im Rahmen einer atypischen SBO wird bereits von Chapman et al. und Johnson et al. hingewiesen, deren Studien allerdings nur Patienten

ohne otogenen Infektionsfokus inkludierten (39) (32). Johnson et al. gaben bei 42 Fällen mit atypischer SBO einen Anteil von *Staphylococcus aureus* von 21% an, womit dieser mit der gleichen Häufigkeit wie der *Pseudomonas aeruginosa* auftrat (32). Auf Basis der Literatur und der eigenen Daten scheint es daher durchaus gerechtfertigt, bei einer empirischen Antibiotikatherapie auf die Abdeckung von MSSA zu achten. Inwieweit der MSSA eine größere Relevanz bei der atypischen SBO oder bei einer SBO mit non-otogener Ätiologie findet oder im Zeichen eines Erregershifts der SBO steht, sollte in weiteren Untersuchungen vertieft werden.

Ein MRSA lag bei einem Patienten (6,3%) mit typischer und bei 3 Patienten (13,6%) mit atypischer SBO vor, ohne dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorlag. Eine Studie von Loh et al. zeigte mit einem 17%-igen MRSA-Anteil bei 9 Patienten eine ähnliche Größenordnung (129). Die MRSA-Anteile variieren studienabhängig jedoch stark, zumal die Fallzahlen der mikrobiologischen Analysen oft gering sind. Chen et al. stellten in ihrer Vergleichsgruppenstudie mit 55 Patienten mit typischer SBO einen MRSA-Anstieg von 5 (25%) Patienten in den Jahren 1990-2001 auf 14 (40%) Patienten in den Jahren 2002-2011 fest (22). Auch andere Autoren betonen die Relevanz von MRSA im Rahmen einer SBO (39) (32). Diese Daten sprechen für eine zunehmende Bedeutung von MRSA, jedoch kann aufgrund der hohen Studienvarianz keine abschließende Aussage getroffen werden, weshalb weitere Studien mit höheren Fallzahlen notwendig sind.

Insgesamt konnte ein breites Spektrum weiterer bakterieller Erreger (*Streptococcus viridans*, *Streptococci agalacticae*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Corynebacterium* sp., *Acinetobacter* sp., *Citrobacter* sp., *Proteus penneri*, *Bacterioides fragiles*, *Prevotella denticola*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*) erfasst werden, die jedoch mit einer geringen Häufigkeit von ein bis 2 Patienten bzw. 3 Patienten bei *Escherichia coli* nachgewiesen wurden. Diese Erreger sind in der Literatur ebenfalls als lediglich vereinzelt auftretend vorbeschrieben (58) (38) (114), sodass zunächst kein eindeutiger Hinweis auf eine Erregerhäufung und damit eine mögliche Beeinflussung einer kalkulierten Antibiotikatherapie besteht.

In der S2k-Leitlinie „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen“ wird die SBO primär als OEM-induzierte Erkrankung oder als temporal lokalisiert aufgeführt (130). Zudem wird die atypische SBO mit abweichender Infektionslokalisation und Klinik lediglich kurzgefasst aufgegriffen und als „seltene Situation“ beschrieben (130). In dieser Studie waren mit 58,5% jedoch mehr Fälle einer atypischen SBO zu verzeichnen, wobei sich eine steigende Tendenz der Fallzahlen ($B=0,15$) im Zeitverlauf einstellte. Die erhöhte Bedeutung der atypischen SBO wird auch von anderen Autoren genannt (32) (9). Es erscheint daher sinnvoll, der atypischen SBO in der Leitlinie einen höheren Stellenwert einzuräumen, sie als eigene Entität ausführlicher zu behandeln, zumal sich bei vertebralem Befall weitere Therapieanpassungen (z.B. Anlage einer HWS-Orthese) ergeben können. Die Erregerverteilung zwischen typischer und atypischer SBO unterschied sich in dieser Untersuchung jedoch weder in ihrer statistischen Signifikanz noch in ihren Tendenzen, weshalb eine differenzierte Wahl bei der empirischen Therapie basierend auf den eigenen Daten nicht sinnvoll erscheint. Dies sollte für eine höhere Aussagekraft jedoch in weiteren Studien mit (a)typischer SBO-Differenzierung überprüft werden. Unter Umständen könnte eine ätiologische Differenzierung im Gegensatz zur infektionstopographischen Betrachtung der SBO zu Unterschieden zwischen den Erregergruppen und damit zu einer angepassten empirischen Therapie führen. So zeigten Chapman et al. und Johnson et al. einen höheren Anteil von *Staphylococcus aureus* bei SBO-Patienten mit non-otogenem Fokus nach (39) (32). Jedoch sind diese Anhaltspunkte gering, sodass für weitere Untersuchungen eine mikrobiologische Untersuchung hinsichtlich ihrer Ätiologie empfohlen wird, um eine fundiertere Evidenz für eine ggf. differenzierte empirische Therapie zu erhalten.

Als Initialtherapie beschreibt die S2k-Leitlinie, wie auch andere Autoren, eine antipseudomonale Dualtherapie der SBO mit Ceftazidim und Ciprofloxacin, gefolgt von der oralen Gabe von Ciprofloxacin (130) (54) (16) (58). Auf Basis der hier durchgeführten Analyse erscheint eine kalkulierte Breitbandantibiotikatherapie mit Wirksamkeit gegen *Pseudomonas aeruginosa* als Haupterreger weiterhin sinnvoll, was sich mit den Empfehlungen der Literatur deckt (54) (16) (58). Damit ist zwar eine Doppelabdeckung gegen *Pseudomonas aeruginosa* gewährleistet, die Wirksamkeit gegen grampositive Erreger wie *Staphylococcus aureus* ist jedoch eingeschränkt. Als Alternative wäre eine Therapie mit Carbapenemen oder Piperacillin/Tazobactam mit besserer Wirksamkeit gegen Staphylokokken oder polymikrobielle Infektionen denkbar. Die eigene Hypothese bekräftigend weisen auch andere Autoren auf die Relevanz der antibiotischen Abdeckung grampositiver Erreger wie MSSA hin (58) (32) (39). Die S2k-Leitlinie bezeichnet Meropenem im Rahmen einer SBO hingegen als „unnötig breit“ (130). Sie benennt aber auch das Vorkommen anderer Erreger als *Pseudomonas aeruginosa* als „selten“, was in dieser Dissertation anhand eigener Daten und Literatur, wie im Vorigen diskutiert, so nicht bestätigt werden konnte. Weitere mikrobiologische Untersuchungen mit ausreichenden Fallzahlen sind notwendig, um den Stellenwert des *Staphylococcus aureus* zu klären und damit eine fundierte Entscheidung über die Wahl des empirischen Antibiotikums treffen zu können.

Studien verweisen jedoch auf eine zunehmende Resistenz von *Pseudomonas aeruginosa* gegenüber Ciprofloxacin (60) (62) (131) (90), was bei therapeutischen Überlegungen berücksichtigt werden sollte. So erfassten Le Clerc et al. in ihrer Studie 31 Patienten mit einer OEM (2004 - 2011), von denen 25% erst nach 2007 eine Resistenz gegenüber Ciprofloxacin zeigten, was für einen erhöhten Resistenztrend spricht (132). Berenholz et al. konnten im Rahmen einer 13-jährigen Studie bei 7 Patienten (33%) mit einer OEM eine Ciprofloxacin-Resistenz nachweisen (88). Die hier vorliegende Ciprofloxacin-Resistenz bei den 20 Patienten mit *Pseudomonas*-basierter SBO wurde in ihrer Trendentwicklung nicht erfasst, betraf hier aber 2 Patienten (10%) mit atypischer SBO und war damit etwas niedriger als in der Literatur angegeben (131) (132). Neben der geringen Patientenzahl könnten eine individuelle antibiotische Vorbehandlung oder die Hospitalisierungsdauer weitere Einflussfaktoren darstellen. Aufgrund der oralen Applikationsmöglichkeit und der guten Bioverfügbarkeit ist Ciprofloxacin dennoch eine plausible und sinnvolle Antibiotikawahl. Auch andere Autoren sind sich der möglicherweise zunehmenden Resistenzneigung von Ciprofloxacin bewusst, schlagen aber bisher ebenfalls den weiteren Einsatz von Ciprofloxacin in der empirischen Therapie vor (88) (61). Die Resistenzentwicklung von Ciprofloxacin bei *Pseudomonas aeruginosa* sollte jedoch weiter beobachtet werden, um bei einer weiteren Zunahme gegebenenfalls Anpassungen in der empirischen Therapie vornehmen zu können. Während sich die antibiotische Behandlung meist auf eine empirische Dualtherapie stützt, nennen andere Autoren die Monotherapie mit Ciprofloxacin als bevorzugte *First-Line*-Therapie (60) (62). In einem Review von Pulcini et al. konnte jedoch ein signifikant ($p < 0,001$) besseres Outcome mit der antibiotischen Dualtherapie im Vergleich zur Monotherapie erzielt werden (133). Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass die Monotherapie mit Ciprofloxacin auch das Risiko einer induzierten Antibiotikaresistenz erhöht und mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer *Clostridium-difficile*-Infektion (CDI) assoziiert ist (122). Dabei ist zu berücksichtigen, dass in Deutschland eine zunehmende Zahl von intensivpflichtigen CDIs mit toxischem Megakolon, Ileus und Perforation sowie einer Durchsetzung des hochvirulenten Epidemiestamms „Ribotyp 27“ verzeichnet wurde (134) (135). Angesichts der teilweise lang hospitalisierten Patienten und der im Verlauf tendenziell vulnerablen Patientengruppe erscheint eine Monotherapie mit Ciprofloxacin, neben dem möglicherweise zunehmenden Resistenzprofil des *Pseudomonas aeruginosa* (s.o.) folglich nicht ratsam.

Wie im Vorigen bereits diskutiert, ist der Stellenwert von MRSA bei vorliegender SBO nicht abschließend geklärt. Auch wenn die folgende Hypothese anhand der hier erhobenen Daten nicht

überprüft werden kann, könnten otogen voroperierte Patienten oder Probanden mit non-otogener Ätiologie laut einigen Studien ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von MRSA besitzen (22) (39) (32). So weist die S2k-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft in diesen Fällen auf eine Ergänzung der antipseudomonalen Standardantibiotikatherapie mit einer knochengängigen, MRSA-wirksamen Therapie mit Linezolid oder Daptomycin hin (130). Da diese Hypothese noch auf wenigen Studien beruht, sollte die Relevanz von MRSA im Allgemeinen bzw. bei einem Z.n. otogener Voroperation oder non-otogenem Focus weiter untersucht werden.

Die ungefähre Dauer der intravenösen Verabreichung liegt bisher bei ca. 4-6 Wochen, die der oralen Verabreichung im Mittel bei ca. 3-12 Monaten und variiert je nach Institution stark (32) (9) (58) (38) (63) (83). Aufgrund potentiell ossärer Nekrosen, die aufgrund ihrer Avaskularität eine reduzierte Antibiotikaaufnahme bedingen, ist eine längerfristige Therapie notwendig (23). Trotzdem sollte sich am individuellen Therapieerfolg des Patienten orientiert werden, um eine unnötig lange Antibiotikagabe zu vermeiden.

4.5.2.2 Mykotisches Erregerprofil und die Konsequenz für die antimykotischen Behandlung

Alle rein mykotischen Infektionen traten bei 2 Patienten (9,1%) mit atypischer SBO und bei keinem Patienten mit typischer SBO auf, wobei der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant war. Bakteriell-mykotische Mischinfektionen wurden bei 2 Patienten (12,5%) mit typischer SBO und bei 3 Patienten (13,6%) mit atypischer SBO bestätigt, womit sich diese bei den SBO-Formen in einem ähnlichem Häufigkeitsrahmen befanden.

Die mykotische SBO wird in der Literatur unter anderem mit einer chronischen Sinusitis assoziiert (63), die hier mit 6 Patienten (25%) der atypischen SBO häufiger als bei einem Betroffenen (5,8%) der typischen SBO vorlag. Auch wenn keine direkte Gegenüberstellung von Erreger und Diagnose erfolgt ist, könnte dies den leicht erhöhten mykotischen Anteil bei der atypischen SBO erklären. So wiesen Blyth et al. eine chronische Sinusitis bei 6 SBO-Patienten (54,5%) nach, welche mit statistisch signifikanter Häufigkeit alle ein mykotisches Erregerspektrum präsentierten (63). Hierbei wurde die Lokalisation der Sinusitis jedoch nicht näher konkretisiert (63). Ein Fallbericht von Radhakrishnan et al. über eine Sinusitis sphenoidalis mit SBO wurde ebenfalls mit einem mykotischen Erreger (*Aspergillus* sp.) in Verbindung gebracht (34). Die Datenlage über den Zusammenhang zwischen einer Sinusitis sphenoidalis mit SBO und einer mykotischen Infektion ist jedoch noch gering, und weitere Untersuchungen sollten diesen Zusammenhang bestätigen.

Ein möglicher Einflussfaktor für die erhöhte Prävalenz mykotischer Erreger bei der atypischen SBO könnte auch die erhöhte Anzahl von 3 immunsupprimierten Patienten (12,5%) bei insgesamt 4 Immunsupprimierten aus der ganzen Studie darstellen. So wiesen Blyth et al. in ihrer Studie bei 4 von 5 immunsupprimierten Patienten mit SBO eine mykotische Infektion nach (63). Aus neuer Literatur geht hervor, dass vermehrt über mykotische SBO-Fälle berichtet und auf einen Aufwärtstrend mykotischer Fallzahlen hingewiesen wird, wozu der zunehmende Einsatz immunsuppressiver Therapien beitragen könnte (63) (136) (84). Allerdings wird in der vorliegenden Studie keine zeitliche Trendentwicklung der mykotischen Erreger dargestellt, sodass die Hypothese eines steigenden Trends mykotischer Erreger bei einer SBO zukünftig verstärkt im zeitlichen Kontext überprüft werden sollte. Andere Autoren beschreiben die mykotischen Infektionen einer SBO vor allem im Zusammenhang mit einer Infektion des Mittelohrs oder Mastoids (37) (16). Auch wenn ihr Stellenwert für die ätiologische

Genese einer SBO nicht abschließend geklärt ist, verweisen die eigenen Daten als auch Fallberichte der Literatur auf einen ätiologischen Zusammenhang zur SBO (91) (21) (92) (22) (66) (95), wie in Kapitel 4.2.1 vorbeschrieben. Die Erkrankungen wurden in dieser Arbeit jedoch nicht in Bezug zu ihrem mikrobiologischen Profil gesetzt. Die Relevanz und die Frage nach einem möglicherweise erhöhten mykotischen Erregerprofil bei SBO mit Mittelohr- oder Mastoidinfektionen muss daher in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

Mykotische Infektionen sollten jedoch zusätzlich im potentiellen Zusammenhang mit einer OEM gesehen werden, auch wenn sie im Vergleich zu den bakteriellen Infektionen als selten beschrieben werden (84) (137). Mykotische Infektionen einer OEM sind in der Literatur genannt, wenn auch meist in Form von Fallberichten und nicht in groß angelegten Studien (84) (137) (138). Somit könnte auch die OEM zu den mykotischen Infektionen beigetragen haben, wobei jedoch in der vorliegenden Arbeit kein direkter Zusammenhang zwischen der OEM und mykotischen Erregern ausgewertet wurde.

Bei der analytischen Betrachtung des mykotischen Erregerspektrums war der häufigste Erreger bei typischer SBO der *Candida parapsilos* (12,5%) und bei atypischer SBO der *Candida albicans* (9,1%), womit die *Candida* sp. hier anteilmäßig die größte Bedeutung unter den mykotischen Erregern einnahm. Als häufigster mykotischer Erreger einer SBO wird in der Literatur hingegen überwiegend die *Aspergillus* sp. genannt (100), die hier in keinem Fall nachgewiesen werden konnte. Zu berücksichtigen ist in dieser Arbeit, dass das vorliegende Patientengut mit mykotischen Infektionen bei der typischen SBO (n=2) und atypischen SBO (n=5) relativ klein war. Die *Candida* sp. gehört jedoch zum in der Literatur bekannten mykotischen Erregerspektrum einer SBO und wurde auch bei Ridder et al. als häufigster Erreger in 2 von 4 mykotischen SBO-Fällen nachgewiesen (38) (84) (9). Blyth et al. beschreiben dagegen vor allem *Zygomycetes* sp. als Haupterreger einer mykotischen Sinusitis, die hier in einem Fall (4,6%) bei atypischer SBO nachgewiesen werden konnte (63). Dieser mykotische Erreger ist vermehrt mit Diabetes assoziiert (63). In der Studie von Blyth et al. fiel der Anteil der Diabetiker mit 8 Patienten (72,7%) höher aus als in der hier untersuchten atypischen SBO-Gruppe mit 14 Diabetikern (58,3%), was neben der geringen Fallzahl einen zusätzlichen Einflussfaktor für diese Erregerverteilung darstellen könnte (63).

Zurzeit wird in der Literatur keine eindeutige Empfehlung für eine empirische antimykotische Therapie aufgezeigt, was jedoch aufgrund einer steigenden Anzahl von immunsupprimierenden Therapien (z.B. im onkologischen Sektor) und einer Zunahme negativer Erregerkulturen essentiell erscheint (63) (136) (84) (127) (128). Die Tatsache, dass mit (liposomalem) Amphotericin B sowohl die hier am häufigsten nachgewiesene *Candidae* sp. als auch die in Literatur beschriebenen *Zygomycetes* sp. oder *Aspergillus* sp. abgedeckt werden, unterstützt die Empfehlung einer empirischen antimykotischen Therapie mit Amphotericin B (64). Aufgrund der Tatsache, dass eine mykotische SBO deutlich seltener ist als die bakterielle SBO, sollte der klinische Verdacht auf eine mykotische Infektion für eine empirische antimykotische Therapie hoch sein. Anhaltspunkte für eine mykotische Infektion sind Patienten mit typischen Symptomen bei Versagen der antibakteriellen Therapie, negativen Kulturen oder Patienten, die zunächst auf eine antimikrobielle Therapie ansprachen, dann aber eine Rekrudescenz zeigten (139).

4.5.3 Diagnostisches Vorgehen bei einer SBO

Bislang existiert kein diagnostisches Schema, das die SBO in ihrer Gesamtheit unter Einbeziehung aller ätiologischen Faktoren abbildet. Basierend auf den in Kapitel 4.4 und 4.5 gewonnen Erkenntnissen kann daher eine schematische Abfolge der Diagnostik im klinischen Alltag so die Grundlage für das

zuverlässige Erfassen einer SBO schaffen (Abb. 22). Die diagnostischen Hauptkriterien der SBO werden durch ein erhöhtes Risikoprofil, eine typische Klinik, eine infektionstypische Bildgebung an der SBO und eine wiederholte bioptische Diagnosesicherung mit dem Ausschluss eines malignen Geschehens gebildet. Je mehr Hauptkriterien zutreffen, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von einer SBO. So ist das Vorliegen einer SBO bei einem Score ≥ 3 als wahrscheinlich anzusehen. Das Scoring-System stellt hierbei lediglich eine Orientierungshilfestellung dar, eine Diagnoseentscheidung sollte stets individuell gefällt werden.

Insbesondere Patienten männlichen Geschlechts und Patienten >60 Jahre besitzen ein erhöhtes Risikoprofil für eine SBO (11) (12). Prädisponiert sind Immunsupprimierte oder Diabetiker, wobei der Anteil der Diabetiker derzeit geringer ausfallen als historisch beschrieben (16) (90). Weiterhin sollte auf das Vorliegen von Vorerkrankungen wie z.B. einer OEM, chronischen Sinusitis sphenoidalis, hämatogenen Streuung und ggf. einer chronischen Otitis media/Mastoiditis geachtet werden (16) (34) (23) (99) (94). Auch ein Z.n. schädelbasisnaher Radiatio oder ein Z.n. mittelohrchirurgischen Eingriffe scheinen das Auftreten einer SBO zu begünstigen, auch wenn der Stellenwert der Mittelohrchirurgie noch nicht abschließend geklärt worden ist (10) (9).

Die Einteilung in die (a)typische SBO erlaubt ein tendenzielles klinisches Zuordnungsmuster. Otogene Symptome (Otagie, Otorrhoe, Hypakusis) sind bei typischer SBO vermehrt aufzufassen (58), während bei der atypischen SBO verstärkt non-otogene Symptome (Cephalgie, Zervikalgie, Omalgie, unspezifische Symptome wie ein erhöhter Gewichtsverlust oder Übelkeit/Erbrechen) dominieren (Kapitel 4.4.2). In der Anamnese sollte daher zusätzlich Wert auf die bisher nicht ausreichend betonte Schmerzanalyse im Kopf-, Hals-, Nacken-, und Schulterbereich gelegt werden. Auch auf paralytische Ausfälle von Hirnnerven sollte in beiden SBO-Gruppen geachtet werden, wobei bei der typischen SBO insbesondere auf Fazialispareesen und bei der atypischen SBO zusätzlich auf kaudale Hirnnervenpareesen geachtet werden sollte (54) (132). Für die klinische Untersuchung ist daher immer eine vollständige Hirnnervenuntersuchung zur Erfassung möglicher Hirnnervenpareesen obligat. Zusätzlich sollte eine ohrmikroskopische Untersuchung zum Ausschluss einer OEM mit der Frage nach Ödem-, Granulations-, oder Exsudatbildungen erfolgen (3). Neurologische Warnzeichen wie Anisokorie, Meningismus oder Vigilanzstörungen weisen auf mögliche intrakranielle Komplikationen hin, die diagnostisch weiter abgeklärt werden sollten (70) (66).

Innerhalb der serologischen Laboranalytik sind vor allem eine erhöhte BSG und ein erhöhtes CRP als zuverlässige diagnostische Marker geeignet, wobei vor allem der BSG-Wert aufgrund seiner Korrelation mit der Krankheitsaktivität ein gutes Monitoring des Therapieansprechens liefern kann (22) (44) (32). Zu beachten ist, dass bei den meisten Patienten keine Leukozytose auftritt und die Leukozyten nicht als zuverlässiger diagnostischer Marker eingestuft werden können (44) (46) (25). Aufgrund der erhöhten Assoziation mit Diabetes mellitus empfiehlt sich eine Kontrolle des Glucosespiegels bzw. des HbA1c, da dieser den Langzeitverlauf widerspiegelt (47).

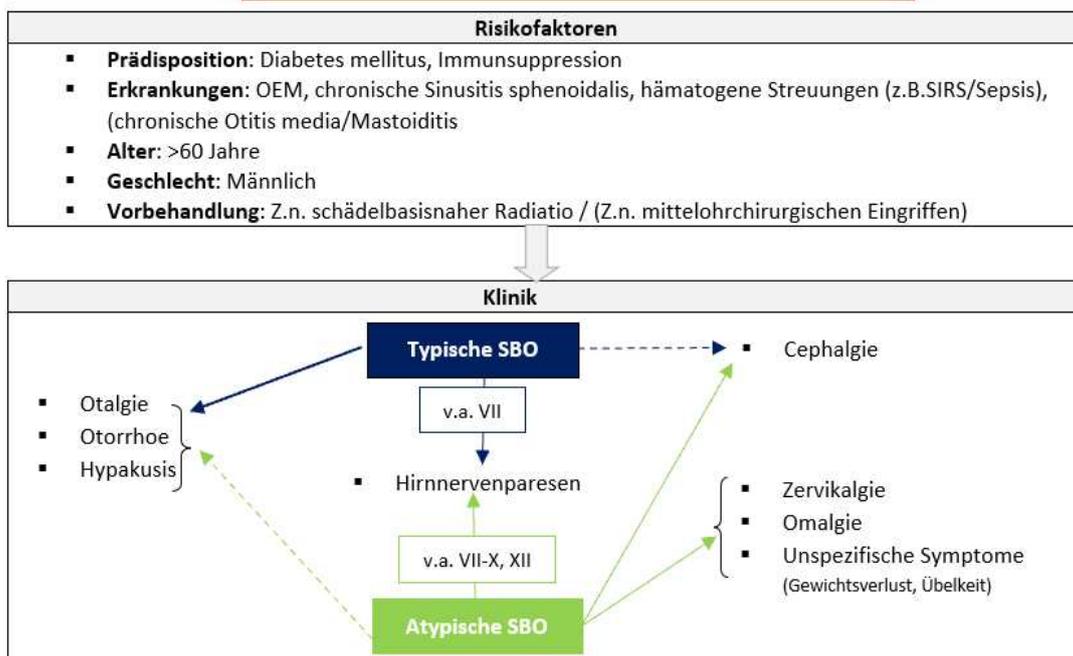
Bei der Bildgebung spielen CT und MRT initial eine wesentliche Rolle. In der CT sollte auf ossäre Erosionen, eine Demineralisation des MAEs, der Foramina oder anderer Strukturen im Bereich der Sschädelbasis (z.B. dem Clivus) geachtet werden (48) (17). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die CT im Frühstadium der Erkrankung relativ unspezifisch ist, da Demineralisationen erst nachweisbar sind, wenn > 30% des Knochens betroffen sind (17) (140). Zudem sollte ein sinusoidaler Herd mittels CT ausgeschlossen werden. Die MRT ermöglicht eine genaue Erfassung der infektionstopographischen Ausbreitung, des Grades der Weichteilbeteiligung und die Überwachung möglicher intrakranieller

Komplikationen (17). CT und MRT können anatomische Details abbilden, aber weniger Auskunft über funktionelle Prozesse geben als die PET-CT (51).

Die PET-CT ist weit verfügbar, weniger zeitaufwändig und kann als nichtinvasive Maßnahme zur Identifikation inflammatorischer Prozesse eingesetzt werden (51). Auch wenn die diagnostische Rolle der PET-CT für die SBO bisher vor allem auf Fallberichten beruht, konnte die Studie von Kulkarni et al. mit 77 gute Ergebnisse für den Einsatz als Primärdiagnostik erzielen (51). So wurde eine hohe Übereinstimmung mit der MRT bei der Erfassung der anatomischen Infektionsprozesse erreicht und hohe Werte für Sensitivität (96,7%) und Spezifität (93,3%) ermittelt (51). Zu berücksichtigen ist, dass die PET-CT bei geringgradigen Infektionen negativ ausfallen kann und intrakranielle Komplikationen, wie Sinusthrombosen, schwieriger von der physiologischen FDG-Anreicherung im Gehirn abzugrenzen sind (51), sodass bei Verdacht auf intrakranielle Komplikationen eher eine MRT zu empfehlen ist. Die SPECT-CT hat eine hohe Sensitivität, kann aber aufgrund der Anreicherung bei erhöhter Osteoblastenaktivität, z.B. im postoperativen Stadium oder bei Malignität, falsch positiv sein (141). Somit erscheint insbesondere die PET-CT unter den nuklearmedizinischen bildgebenden Verfahren für die Primärdiagnostik geeignet, jedoch müssen aufgrund der geringen Evidenz weitere Studien den diagnostischen Wert der PET-CT für die SBO untermauern. Eine wiederholte Biopsieentnahme kann in der histologischen Untersuchung Zeichen einer akuten oder chronischen Inflammation aufzeigen und ein malignes Geschehen ausschließen (36) (42) (43). Die mikrobiologische Untersuchung dient dem Erregernachweis und der Erstellung eines Antibiogramms, wobei auf die abnehmenden Pseudomonas-Anteile hinzuweisen ist (9) (22). Einige Autoren legen eine Zunahme Ciprofloxacin-resistenter Pseudomonas-Stämme dar, jedoch ist die Studienvarianz diesbezüglich noch groß und es unterliegt keiner gesicherten Evidenz (60) (62) (131).

Diagnostische Hauptkriterien einer SBO:

- I. Erhöhtes Risikoprofil
 - II. Typische Klinik
 - III. Infektionstypische Bildgebung an der SB
 - IV. Wdh. biopsische Sicherung mit Malignitätsausschluss
- Hauptkriterien ≥ 3 : SBO wahrscheinlich



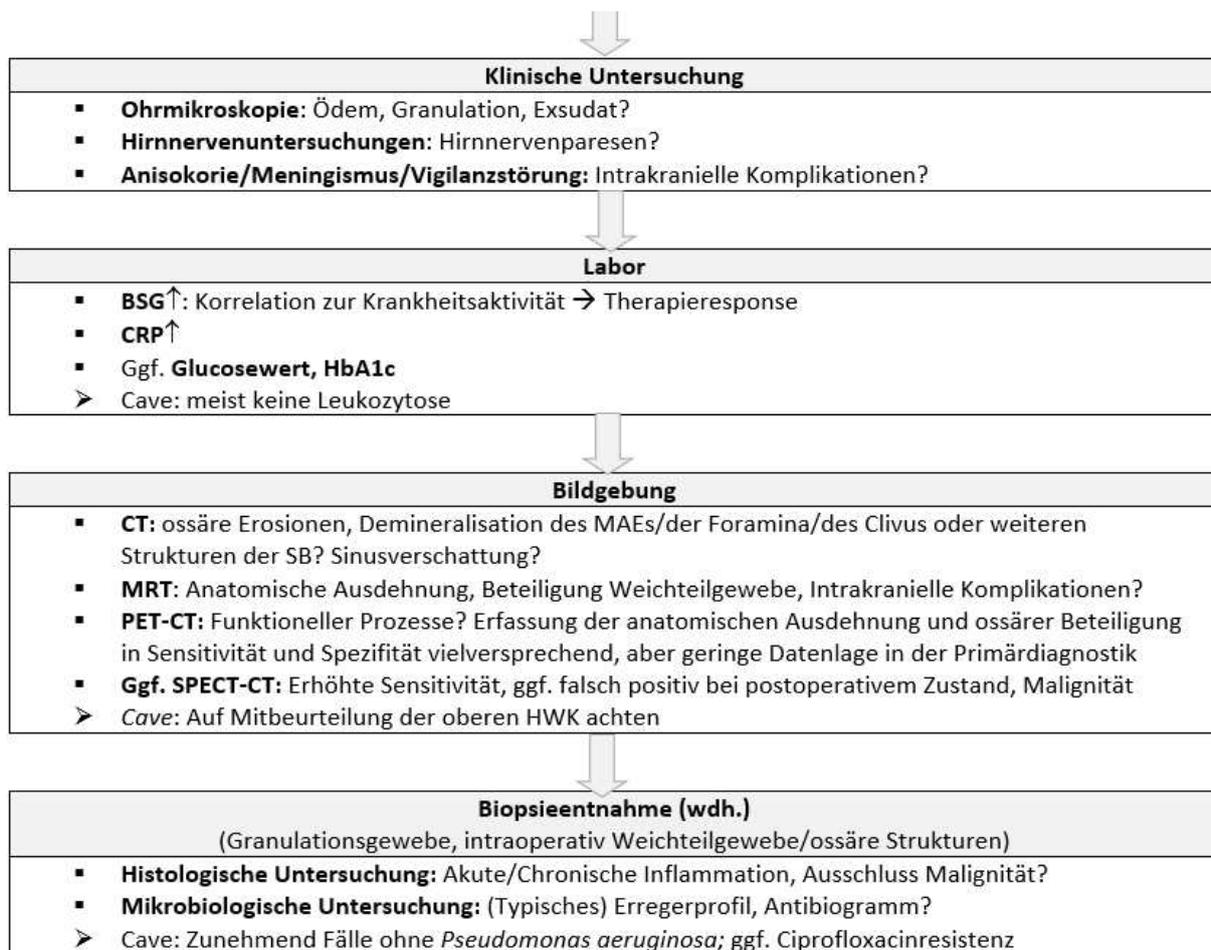


Abb. 22: Schematische Darstellung zum diagnostischen Vorgehen bei einer SBO

4.6 Komplikationen

4.6.1 Hirnnervenbeteiligung

Die Hirnnervenbeteiligung war mit 21 Betroffenen (87,5%) bei der atypischen SBO deutlich höher als bei typischer SBO mit 7 Patienten (41,2%), wobei der Unterschied zwischen den Gruppen jedoch statistisch nicht signifikant war ($p=0,128$). Eine ähnliche Größenordnung zeigte eine Studie von Ridder et al., in der 14 Patienten (70%) mit atypischer SBO sich eine Hirnnervenlähmung aufwiesen (9). In einer Studie von Johnson et al. war die Hirnnervenbeteiligung bei zentraler SBO mit 24 Patienten (57%) geringer, wobei die Vergleichbarkeit durch den Ausschluss otogener Foki eingeschränkt ist (32). Chen et al. rekrutierten in ihrer Studie typische SBO-Fälle mit eher niedrigen Raten von Hirnnervenpareesen von 4 Patienten (20%) zwischen den Jahren 1990 bis 2001 und 5 Patienten (14,3%) zwischen 2002 bis 2011 (22). Dies unterstützt die Hypothese, dass die typische SBO tendenziell mit weniger Hirnnervenausfällen einhergeht als die atypische SBO.

Als Grund für die erhöhten Hirnnervenlähmungsraten bei der atypischen SBO kann das verlagerte Infektionsepizentrum angesehen werden, das mehr Hirnnervendurchtrittsstellen (z.B. Foramen jugulare, Canalis hypoglossus) an der Schädelbasis umfasst als die typische SBO, die nur das Os

temporale betrifft (67) (54). In der Literatur wird eine erhöhte Hirnnervenbeteiligung, wie sie hier in der atypischen Gruppe vorlag, als Hinweis auf einen fortgeschrittenen Verlauf der SBO angesehen, der häufig mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist (54) (132) (124) (142) (143). Ein direkter Zusammenhang zwischen den Hirnnervenparesen und dem Outcome wurde hier nicht analysiert. Allerdings zeigte die atypische SBO mit dem höheren Anteil an Hirnnervenparesen tendenziell ein nicht signifikant schlechteres Outcome als die typische SBO hinsichtlich der Faktoren der stationären Aufenthaltsdauer, der ICU-Pflichtigkeit und Mortalität, was so mit dem festgestellten Zusammenhang zwischen erhöhter Hirnnervenbeteiligung und schlechterem Outcome vereinbar wäre (siehe Kapitel 4.9). Um diesbezüglich jedoch fundiertere Aussagen treffen zu können, sollten zukünftig Patientengruppen mit und ohne Hirnnervenlähmungen im direkten Vergleich hinsichtlich ihrer Outcomefaktoren weiter untersucht werden.

Innerhalb der typischen SBO-Gruppe war der VII. Hirnnerv mit 4 Betroffenen (23,5%) am häufigsten beteiligt. Andere Hirnnervenausfälle spielten für die typische SBO keine oder nur eine untergeordnete Rolle, so war jeweils nur ein Patient (5,9%) vom Ausfall des VI., X. und XII. Hirnnerven betroffen. Das Ergebnis ist vergleichbar mit Untersuchungen über typische SBO-Fälle bei Carfrae et al. bzw. Prasad et al., bei denen 25% bzw. 35% (7 Patienten) eine Lähmung des VII. Hirnnervs aufwiesen (16) (58). Auch Chapman et al. gaben den VII. Hirnnerv als den am häufigsten betroffenen Hirnnerv an (39). Die typische SBO-Gruppe umfasste ätiologisch am häufigsten Patienten mit einer OEM (64,7%), was die hohe Betroffenheit des VII. Hirnnervs erklären könnte, da das Foramen stylomastoideum in direkter topographischer Nähe zum MAE liegt (55).

In der atypischen SBO-Gruppe war der häufigste Hirnnervenausfall bei 14 Patienten (58,3%) mit einer Fazialisparese. Auch bei Ridder et al. war der VII. Hirnnerv bei 7 Patienten (35%) mit atypischer SBO (35%) ebenfalls am häufigsten betroffen (9). Chapman et al. ordneten dem VII. Hirnnerv bei der atypischen SBO im Gegensatz zur typischen SBO eine geringere Bedeutung zu (39). Diese Differenzen könnten sich aus Chapmans Einschlusskriterien für seine „atypischen“ Studienteilnehmer ergeben, die keine otogenen Foki in direkter anatomischer Nähe zum Foramen stylomastoideum enthielten (39). Dies unterstreicht die Relevanz einer terminologischen Vereinheitlichung des Begriffs der atypischen SBO, da sonst vermehrt Missverständnisse resultieren könnten. Chapman et al. führten den Ausfall des VII. Hirnnervs als klinisches Kriterium einer typischen SBO auf (39), jedoch legen die Ergebnisse und die genannte Literatur nahe, dass dieser aufgrund auftretender otogener Infektionen auch bei einer atypischen SBO auftreten kann.

In der atypischen SBO-Gruppe waren je 8 Patienten (33,3%) von einer Lähmung des X. und XII. Hirnnervs und 7 Patienten (29,2%) von einer Parese des IX. Hirnnervs betroffen. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit der Häufigkeitsverteilung in der Studie von Ridder et al., in der nach dem Befall des VII. Hirnnervs der X. Hirnnerv bei 4 Patienten (20%) und der IX. Hirnnerv bzw. XII. Hirnnerv bei je 3 Patienten (15%) als am häufigsten betroffen eingestuft wurden (9). Die Häufigkeitsverteilungen der jeweils betroffenen Hirnnerven könnten in der Studie von Ridder et al. etwas geringer ausgefallen sein, da insgesamt nur 14 Patienten (70%) unter einer Hirnnervenlähmung litten, da die Patienten möglicherweise nicht so fortgeschrittene Krankheitsbilder aufwiesen wie für das hier rekrutierte Patientenkollektiv (9). Unterstützend zu den eigenen Ergebnissen wurde die erhöhte Lähmungsrate der kaudalen Hirnnerven bei zentraler SBO auch von Clark et al. als wichtiger klinischer Hinweis zur Diagnosestellung aufgegriffen (25), weshalb insbesondere bei einer atypischen SBO auf Gaumensegelasymmetrie, Dysphonie und eingeschränkte Stimmbandbeweglichkeit, Zungenmotilität oder Armelevation geachtet werden sollte. Dies kann sich durch die anatomische Lage des Foramen

jugulare und des Canalis hypoglossus erklären lassen, die im Bereich zwischen Os temporale und Os occipitale und damit im potentiellen infektiösen Epizentrum der atypischen SBO liegen (73).

Der V. Hirnnerv war bei 7 Patienten (29,2%) und der VI. Hirnnerv bei 6 Patienten (25%) der atypischen SBO pathologisch beteiligt. Die Lähmung des V. oder VI. Hirnnerven resultiert aus einem infektiösen Befall der Felsenbeinspitze (100), der in der atypischen SBO-Gruppe bei 13 Patienten (54,2%) signifikant häufiger als bei typischer SBO (18,8%) auftrat, was die Gruppendominanz erklären könnte. 4 Patienten (16,7%) mit atypischer SBO stellten sich mit Lähmungserscheinungen des II. Hirnnervs vor, was bisher nur in wenigen Fallberichten der Literatur beschrieben wurde (66) (144) (111). Aufgrund der anatomischen Lage des Canalis opticus in der vorderen Schädelgrube sollte vor allem bei einer Infektionsausbreitung in die Orbitaregion eine neurologische Prüfung des N. opticus erfolgen, zumal im Rahmen einer atypischen SBO mit Beteiligung des N. opticus Fälle mit konsekutiver Erblindung bekannt sind (66). Die orbitale Ausbreitungsrichtung der SBO ist bisher kaum beschrieben, was nahelegt, zukünftig auch den II. Hirnnerv in Studien und diagnostische Untersuchungen miteinzubeziehen, um seinen Beteiligungsgrad besser nachvollziehen zu können.

3 Patienten (12,5%) der atypischen SBO demonstrierten eine Beteiligung des III. und IV. Hirnnerven, deren Lähmung bisher ebenso nur in Einzelfällen genannt wird (9) (66). Die betroffenen Patienten dieser Studie litten allesamt unter einer Sinus-Cavernosus-Thrombose und einer zusätzlichen Abduzensparese, was einem Sinus-Cavernosus-Syndrom entspricht (145), das in der Literatur im Zusammenhang mit der SBO bisher nicht explizit beschrieben wird.

Während also die Hirnnervenbeteiligung bei der typischen SBO geringer ausfiel und sich insbesondere am N. facialis manifestierte, war der Anteil der Hirnnervenbeteiligung bei atypischer SBO höher und betraf neben dem VII. Hirnnerven hauptsächlich die kaudalen Hirnnerven. Dies unterstreicht die Relevanz einer vollständigen Hirnnervenfunktionsprüfung im klinischen Alltag.

4.6.2 Sonstige Komplikationen

Der einzige signifikante Gruppenunterschied bei den sonstigen Komplikationen ergab sich für die **Schädelbasisabszesse**. Diese traten bei atypischer SBO mit 14 Patienten (58,3%) signifikant ($p=0,022$) häufiger auf als bei typischer SBO mit nur 3 Betroffenen (18,8%). Abszesse an der Schädelbasis werden in der Literatur zwar generell als Komplikation einer SBO beschrieben (100), wurden jedoch bisher ohne Häufigkeitsverteilung des Vorliegens erfasst. Im Rahmen einer atypischen SBO werden in der Literatur bislang nur 2 Fälle mit schädelbasisnaher Abszessbildung aufgeführt (85) (146). Auch wenn keine eindeutigen Prädispositionen für eine Abszessbildung bei einer SBO bekannt sind, werden Faktoren wie eine Immunsuppression, schwerwiegende Krankheitsverläufe und Diabetes mellitus diskutiert (85), was mit den eigenen Ergebnissen vereinbar ist. Zwar wurde hier kein direkter analytischer Zusammenhang hergestellt, jedoch könnten die erhöhten Raten von Immunsupprimierten (12,5% vs. 5,8%), schwerwiegenden Verläufen gemessen an der Hirnnervenbeteiligung (87,5% vs. 41,2%) und hämatogenen Streuungen (16,7% vs. 0%) bei atypischer SBO zu der hier signifikant erhöhten Abszesslast beigetragen haben. Inwieweit es sich bei diesen Faktoren tatsächlich um Prädispositionen für eine erhöhte Abszessbildung handelt oder allgemein eine erhöhte Abszessneigung für die atypische SBO besteht, sollte in Zukunft vertiefend untersucht werden.

Die häufigste Komplikation war die **zerebrale Venenthrombose** bei 7 Betroffenen (29,2%) mit atypischer SBO im Vergleich zu 2 Patienten (11,8%) mit typischer SBO. Allroggen et al. erfassten mit 10-20% der Patienten ähnliche Daten für das Auftreten einer zerebralen Venenthrombose bei

typischer SBO (147). Vergleichbare Daten für eine atypische SBO liegen bislang nicht vor und sollten zukünftig einbezogen werden. Bei 2 der 7 Betroffenen (28,6%) mit atypischer SBO zeigte sich ein Ausfall des IX., X. oder XI. Hirnnervs, was für eine Beteiligung des Foramen jugulare und einem direkten Infektionsübergreifen aufgrund der topographischen Nähe spricht. Dies deutet darauf hin, dass es sich bei dem Auftreten einer zerebralen Venenthrombose in den meisten SBO-Fällen eher um ein multifaktorielles Geschehen handelt. Neben lokalen Infektionen (Otitis, Mastoiditis, Meningitis etc.) können auch systemische Infektionen, Malignome, hämatologische Störungen oder eine orale Kontrazeption als Risikofaktoren eine Rolle spielen (148).

Am zweithäufigsten entwickelte sich bei 6 Patienten (25%) der atypischen SBO-Gruppe im Laufe des Krankenhausaufenthalts eine **Hospital-acquired-pneumonia** (HAP) im Vergleich zu nur einem Patienten mit typischer SBO (5,9%), deren Rate in anderen Studien zur SBO bislang nicht erfasst wurde. Eine längere stationäre Aufenthaltsdauer und eine Intensivpflichtigkeit prädisponieren zu einer Entwicklung einer HAP, die mit Mortalitätsraten von 5-13% assoziiert ist (149) (150). Auch wenn der Unterschied zwischen den SBO-Gruppen nicht signifikant war ($p=0,237$), könnte die erhöhte HAP-Inzidenz bei atypischer SBO am ehesten durch die längere Krankenhausaufenthaltsdauer (77,9 d) der typischen SBO im Vergleich zur atypischen SBO (45,2 d) und die deutlich höheren Anteile der Intensivpflichtigkeit (41,7% vs. 11,8%) erklärt werden. Die Mortalitätsraten der HAP liegen zwischen 5% und 13% (149) (150), was die Relevanz einer möglichst kurzen Krankenhausverweildauer und einer weitestgehenden Vermeidung von Intensivstationsaufenthalten im Rahmen einer SBO unterstreicht.

Eine **Meningitis** trat in beiden SBO-Gruppen mit je 3 Patienten bei typischer (17,7%) und atypischer (12,5%) SBO ähnlich oft auf. Da sich eine Eintrittspforte für den Meningebefall am petroclivalen Übergang befindet, also an der anatomischen Grenze zwischen typischer und einigen Formen der atypischen SBO (100), könnte die Häufigkeitsverteilung ähnlich ausfallen. Das, S. et al. beschrieben eine deutlich höhere Meningebeteiligungen bei 15 Patienten (60%) bzw. 11 Patienten (68%) mit otogenem bzw. non-otogenem Focus, wobei die Einschlusskriterien hier aber ein radiologisches Enhancement der Meningen und/oder eine erhöhte Leukozytenzahl in der Liquorprobe waren (23). Bei den hier rekrutierten Patienten handelte es sich dagegen um Patienten mit klinisch und/oder liquorbasierter nachgewiesener Meningitis, da die bildmorphologischen Befunde einer Meningitis sehr unspezifisch sind (155). (155).

Zerebrale Infarkte manifestierten sich im Verlauf bei 2 Patienten (8,3%) mit atypischer SBO und bei keinem Probanden mit typischer SBO. In einer von Studie von Das, S. et al. waren mit 14 von 41 Patienten (34%) vergleichsweise deutlich mehr Patienten betroffen (23). Allerdings lag der Diabetikeranteil bei Das, S. et al. bei 90% (23), bei den hier untersuchten Ergebnissen nur bei 58,3%, sodass sich das kardiovaskuläre Risiko voneinander unterschied. In der atypischen SBO-Gruppe war der Canalis caroticus bei 14 Patienten (58,3%) im Vergleich zur typischen SBO bei 3 Patienten (18,8%) in der Bildgebung signifikant häufiger von einer Osteomyelitis betroffen, was ein Risiko für potentielle thrombotische Prozesse darstellen kann und die höheren Raten bei der atypischen SBO erklären würde. Inwieweit die atypische SBO eine tendenziell höhere Neigung zu zerebralen Infarkten als die typische SBO besitzt, muss weiter untersucht werden.

Eine **nekrotisierende Faszitis** im Bereich der Fossa infratemporalis trat bei einem Patienten (4,2%) mit atypischer SBO auf. Eine nekrotisierende Faszitis im Rahmen einer SBO wurde bisher in der Literatur nicht beschrieben. Als wichtigster ätiologischer Focus der nekrotisierenden Faszitis in diesem Bereich wird bisher eine odontogene Infektion angegeben (151), die bei diesem Patienten jedoch nicht vorlag.

Der hier betroffene Patient litt an Diabetes mellitus, einer chronischen Otitis media und einer chronischen Mastoiditis. Diabetes mellitus gilt als prädisponierender Risikofaktor für eine nekrotisierende Fasiitis, wobei in der Literatur ein Diabetesprävalenz von 30% für eine zervikale nekrotisierende Fasiitis angegeben wird (152). Ein Fallbericht von Chua et al. beschreibt ebenfalls das Vorliegen einer kraniozervikalen Fasiitis bei einem Diabetiker mit chronischer Otitis media und chronischer Mastoiditis, jedoch ohne dem Vorliegen einer SBO (151). Auch wenn dies der bisher einzige Fall in der Literatur ist, der auf einen möglichen Zusammenhang zwischen chronischen Mittelohr- oder Mastoidinfektionen und einer kraniozervikalen Fasiitis hindeutet, wurden diese bereits in Kapitel 4.2.1 als möglicherweise wichtige Faktoren einer SBO diskutiert. Sie könnten daher neben den erhöhten Diabetesraten bei einer SBO durchaus als ätiologische Faktoren für eine kraniozervikale nekrotisierende Fasiitis eine Rolle spielen. Aufgrund der noch nicht vollständig geklärten Zusammenhänge bleibt dies jedoch eine vage Hypothese, die weiter analytisch untersucht werden sollte, zumal die kraniozervikale nekrotisierende Fasiitis mit Mortalitätsraten von bis zu 30% das Outcome deutlich verschlechtern könnte (152).

Bisher nicht explizit aufgeführt sind **epileptische Anfälle** im Rahmen einer SBO, die in 4 Fällen (16,7%) mit atypischer SBO und in einem Fall (5,9%) mit typischer SBO ohne signifikanten Gruppenunterschied ($p=0,382$) auftraten. Im Zusammenhang mit einer SBO könnten sie auf intrazerebrale Komplikationen zurückzuführen sein. So zählen zerebrale Infarkte, Sinusvenenthrombosen, intrazerebrale Abszesse, eine Meningitis und Enzephalitis zu den ätiologischen Faktoren epileptischer Anfälle (153). Die Häufigkeitsrate intrazerebraler Komplikationen ist mit Ausnahme der Meningitis in der atypischen Gruppe tendenziell höher ausgefallen, was die höhere Rate epileptischer Anfälle bei atypischer SBO erklären könnte. Inwieweit epileptische Anfälle in das Komplikationsspektrum einer SBO einzuordnen sind, muss in weiteren Studien untersucht werden.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die hier analysierten Komplikationen in der atypischen SBO-Gruppe jeweils häufiger auftraten, was in Verbindung mit ihrem schlechteren Outcome für einen tendenziell komplizierteren Infektionsverlauf spricht.

4.7 Therapieoptionen

4.7.1 Konservative Maßnahmen

Eine konservative Therapie in Form einer antibiotischen oder antimykotischen Therapie wurde bei 5 Patienten (12,2%) durchgeführt, davon 2 Patienten (11,8%) mit typischer SBO und 3 Patienten (12,5%) mit atypischer SBO. Die Häufigkeitsverteilung zeigt keine große Abweichung zu anderen Studien, wie z.B. von Ridder et al., in der 20 Patienten mit atypischer SBO zu 20% konservativ behandelt wurden (9). In der Vergangenheit wurde vor allem das chirurgische Débridement als primäre Therapie genannt, während heute der Antibiotikatherapie einen höheren Stellenwert eingeräumt wird (17) (35) (54). Dass in dieser Studie nur ein geringer Anteil eine rein konservative Therapie erhielt, ist vermutlich auf eine erhöhte Krankheitsprogredienz mit einer Patientenrekrutierung aus einer universitären Einrichtung zurückzuführen. Bei der konservativen Therapie sollten jedoch therapielimitierende Faktoren wie eine beobachtete Zunahme von Resistenzen und Negativkulturen berücksichtigt werden (88) (127) (128) (Kapitel 4.5.2). Darüber hinaus spielen nach den eigens erhobenen Daten und der Literatur zunehmend ein polymikrobielles Erregerprofil oder andere Erreger als der sonst typische *Pseudomonas aeruginosa*

eine Rolle, was eine zuverlässige antibiotische Abdeckung in der empirischen Therapie erschweren könnte (22) (39) (32) (Kapitel 4.5.2).

Hinsichtlich des Therapieerfolgs zeigte sich bei den konservativ Behandelten der typischen Gruppe (2 Patienten) im Median ein stagnierender Verlauf, bei der atypischen SBO (3 Patienten) hingegen ein letaler Verlauf, wobei der Unterschied zwischen den SBO-Gruppen nicht signifikant war ($p=0,128$). Alle letalen Verläufe ($n=2$) fanden sich in der atypischen SBO-Gruppe. Das schlechtere Outcome der konservativen Therapie in der atypischen Gruppierung könnte am ehesten durch den erhöhten Krankheitsprogress zu erklären sein, da alle atypisch Gruppiereten ($n=3$) und keiner der typisch Gruppiereten einen Hirnnervenausfall aufwiesen. Bei der Bewertung des konservativen Therapieerfolgs in dieser Studie sind die sehr geringe Patientenzahl ($n=5$) und konfundierende Variablen, wie die Komorbidität, Polypharmazie und ein unterschiedliches mikrobielles Profil zu berücksichtigen, weshalb zur endgültigen Klärung weitere Studien folgen müssen. Die eigenen Ergebnisse stimmen jedoch mit der Auffassung anderer Autoren überein, bei fortgeschrittenen Fällen von einer rein konservativen Therapie abzusehen und ein chirurgisches Débridement zur Verbesserung des Therapieansprechens zu bevorzugen (100) (58) (154). Eine konkrete Indikation für die Durchführung einer rein konservativen Therapie bzw. kombinierter operativer Therapie ergibt sich aus der Literatur bisher jedoch nicht (32). Das Vorliegen einer Hirnnervenparese als Parameter für ein fortgeschrittenes Krankheitsbild könnte in Zukunft gegen die Anwendung einer rein konservativen Therapie und für die Indikation einer kombinierten operativen Therapie sprechen, dies sollte jedoch weiter validiert werden.

Ein weiterer Bestandteil der konservativen Therapiesäule kann sich bei dem vertebrale Befall der SBO ergeben, auf welche aufgrund des geringen Bewusstseins einer vertebrale Ausbreitungsrichtung der SBO bislang kaum eingegangen wird. Indikationskriterien für eine rein konservative Therapie der Spondylodiszitis sind eine nur milde Symptomatik, die Abstinenz neurologischer Defizite, eine fehlende/geringe Destruktion in der Bildgebung oder ein reduzierter Allgemeinzustand für operative Maßnahmen (155) (156). Neben einer analgetischen und antibiotischen Abdeckung kann eine Ruhigstellung der Halswirbelsäule in einer weichen oder rigiden Orthese erwogen werden, auch wenn deren Wirksamkeit bei einer Spondylodiszitis nicht abschließend belegt ist (157) (156). Nach dem Ausschluss von Kontraindikationen oder Instabilitäten kann zudem eine physiotherapeutische Behandlung mit einer achsengerechten Mobilisation und Schulung von rückengerechtem Verhalten erfolgen (156). Zur Beurteilung adäquater Therapiemaßnahmen bei vertebraler Infektionsausbreitung sollte die neurochirurgische Abteilung hinzugezogen und Entscheidungen in interdisziplinärer Zusammenarbeit getroffen werden.

4.7.2 Konservativ - Operative Maßnahmen

Die operative Therapie erfolgte hier in Form von Débridements, Nekrosektomien, Focussanierungen (Mastoidektomien, subtotale Petrosektomien etc.), Nervendekompressionen oder Abszessdrainagen. Die neurochirurgische Therapie in Form von Focussanierungen oder Dekompressionen kann bei vertebraler Ausdehnung einer SBO eine Rolle spielen, wird aber aufgrund des geringen Bewusstseins für den vertebrale SBO-Befall in Studien zur SBO bisher kaum erwähnt (156). Indikationskriterien für ein operatives Management bei vertebraler Ausbreitung stellen eine (Prä)-Sepsis, relevante neurologische Defizite, ein Empyem oder eine Abszessbildung dar (158). 14 Patienten (58,3%) mit atypischer SBO wiesen eine signifikant höhere Abszesslast an der Schädelbasis als die typische

Gruppierung mit 3 Patienten (18,8%) auf, was die Bedeutung der Berücksichtigung von Abszessdrainagen bei der operativen Therapie unterstreicht. Autoren wie Draf et al. wiesen in einem Fallbericht daraufhin, dass bei vertebraler Ausbreitung der SBO durch die Abszessentlastung eine vollständige klinische Schmerzfreiheit erreicht werden konnte (95), ansonsten wurde die Abszessdrainage mit ihrem klinischen Therapieerfolg in Studien bislang nicht thematisiert. Eine abschließende Aussage zu den therapeutischen Effekten einer alleinigen Abszessentlastung bei der SBO kann auf Basis der vorliegenden Analyse nicht getroffen werden, sollte aber aufgrund der hohen Abszesshäufigkeit bei der SBO durchaus in weiteren Studien überprüft werden.

Insgesamt wurde bei 24 (58,5%) der 41 Patienten eine chirurgische Therapie durchgeführt. Die Häufigkeit lag bei der typischen SBO mit 11 von 17 Patienten (64,7%) in einer ähnlichen Größenordnung wie bei der atypischen SBO mit 13 von 24 Patienten (54,1%). Bei Johnson et al. bzw. Ridder et al. wurden bei atypischen SBO-Fällen 43 % (18 Patienten) bzw. 80% (16 Patienten), bei typischen SBO-Fällen bei Prasad et al. 90% (18 Patienten) der Patienten operativ behandelt (32) (9) (58). Der Anteil operativer Maßnahmen bei SBO-Patienten unterliegt somit studienabhängig einer starken Varianz, was neben einem unterschiedlichen Krankheitsprogress der Patienten durch die nicht eindeutig definierte Indikationsstellung und einer folglich individuellen Entscheidungsfindung für operative Maßnahmen begründet sein kann.

Als insgesamt ermittelter Median des klinischen Verlaufs stellte sich für die konservativ - operative Therapieform der atypischen SBO-Gruppe eine Progression und für die typische SBO-Gruppe eine Regression ein. Hierbei ergab sich ein signifikanter Gruppenunterschied ($p=0,039$), was für eine bessere Wirksamkeit der operativen Maßnahmen in der typischen Gruppierung spricht. Ein direkter Vergleich der Wirksamkeit chirurgischer Maßnahmen bei typischer und atypischer SBO wurde in der Literatur bislang nicht durchgeführt, jedoch konnte der positive Therapieeffekt von Operationen im Rahmen einer OEM festgestellt werden, die einen wichtigen ätiologischen Faktor bei der typischen SBO darstellt (159) (160). So konnten bei Singh et al. bei 20 nachgewiesenen OEM-Fällen in der konservativ-operativen Gruppe in allen klinisch untersuchten Aspekten (Ödem und Granulationsbildung am MAE, Otagie, Hypakusis, Otorrhoe, temporomandibulärer Schmerz) und bildgebend erfassten Aspekten (Galliumscan-Befunde) mehr Rückgänge verzeichnet werden als in der konservativen Therapiegruppe (160). Chen et al. belegten in ihrer Studie mit 19 Patienten die guten Resultate chirurgischer Interventionen bei Patienten mit einer OEM nach (159). Entgegen der Meinung anderer Autoren, die die chirurgischen Maßnahmen primär als diagnostische Methode zur Diagnosesicherung oder zum Malignitätsausschluss ansehen (56) (63), scheinen somit Operationen insbesondere bei der typischen SBO bzw. bei Patienten mit OEM durchaus einen therapeutischen Erfolg zu erwirken. Dies sollte jedoch aufgrund der geringen Evidenzlage weiter überprüft werden.

Der Therapieerfolg operativer Maßnahmen liegt neben der Entfernung von schlecht vaskularisiertem, infektiösem Knochen in dem Hervorbringen des gesunden Knochens, der den Heilungsprozess und das Eindringen von Antibiotika erleichtert (161). Ein Erklärungsansatz für den besseren klinischen Verlauf durch chirurgische Maßnahmen bei der typischen SBO könnte die Infektionslimitierung auf das Os temporale sein, während die atypische SBO auch ausgedehntere oder schlechter zugängliche Verläufe aufweisen kann. Dies könnte ein vollständiges oder radikaleres Débridement erschweren. Dass der klinische Verlauf bei der atypischen SBO schlechter ausfiel, könnte aber auch durch den höheren Anteil fortgeschrittener Infektionen (87,5% vs. 41,2% Hirnnervenbeteiligung) begründet sein. Der ACE27 - Komorbiditätsindex lag bei beiden Gruppen mediangemittelt bei dem Wert 1 (milder Komorbiditätsscore), sodass die Komorbiditäten hier eher keinen oder nur einen geringen Einfluss

haben. Unterstützend zu den eigenen Ergebnissen beschrieben auch Johnson et al. in ihrer retrospektiven Studie mit 42 atypischen SBO-Patienten nach konservativ-operativer Therapie eine klinische Progressionsrate von 88% (32).

Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz basiert auf den Überlegungen einer Studie von Amorosa et al. (35). Diese beschreiben eine Fallserie mit einer Krankheitsprogression unter chirurgischer Therapie, den sie auf das Débridement mit konsekutiver Exposition des gesunden Knochens gegenüber den Erregern zurückführen (35). Während die typische SBO auf das Os temporale limitiert ist, kann die atypische SBO ausgedehntere Befallsräume der Infektion aufweisen und bietet nach den Schlussfolgerungen von Amorosa et al. eine größere Angriffsfläche für die Erregerinvasion (35). Die Hypothese einer überlegenen Wirksamkeit chirurgischer Maßnahmen auf den klinischen Verlauf bei typischer im Vergleich zu atypischer SBO ist jedoch durch die Literatur noch nicht hinreichend belegt und sollte in weiteren Studien überprüft werden.

Insgesamt verstarben 6 (14,6%) der 24 operierten Patienten, davon 2 Patienten mit typischer SBO (11,8%) und 4 Patienten der atypischen SBO (16,7%) mit einem statistisch nicht signifikanten Unterschied ($p=0,813$). Hiermit ergaben sich ähnliche Mortalitätsraten für beide Gruppen, obwohl in der atypischen SBO-Gruppe ein klinischer Progress und in der typischen SBO-Gruppe eine klinische Regression mit einem signifikanten Unterschied ($p=0,039$) zu verzeichnen war. Diese Diskrepanz ist auf der Basis der vorliegenden Daten zunächst nicht erklärbar und könnte auf die geringe Patientenzahl oder einen unterschiedlichen Einfluss auf den klinischen Verlauf bzw. das Überleben zurückzuführen sein. Vor dem Hintergrund, dass in der operativen Gruppe für die atypische SBO deutlich mehr fortgeschrittene Infektionen mit Hirnnervenparesen (84,6% vs. 54,5%) zu verzeichnen waren, ist ein möglicher Überlebensvorteil der atypischen SBO durch die operative Therapie potentiell denkbar. Unterstützend beschreiben Ridder et al. in ihrer Studie, dass bei 16 Patienten mit atypischer SBO und operativer Behandlung kein letaler Verlauf auftrat (9). Johnson et al. zeigten jedoch in ihrer Studie mit 42 atypischen Fälle einer SBO ein ähnliches Resultat mit einem durchschnittlich erhöhten klinischen Krankheitsprogress nach Operationen auf, wobei die Gesamtmortalität mit 9,5% nicht überdurchschnittlich erhöht war (32). Nachfolgende Studien mit einer größeren Probandengruppe müssen den Zusammenhang zwischen der operativen Therapie und deren potentiellen Überlebensvorteil beim Vorliegen einer SBO für fundiertere Aussagen noch sichern.

4.7.3 *Adjuvante HBO*

Eine adjuvante HBO wurde bei insgesamt 12 Patienten durchgeführt, davon 4 (23,5%) Patienten mit typischer SBO und 8 Patienten (33,3%) mit atypischer SBO. Der Anteil der mit einer HBO therapierten Patienten lag hier tendenziell etwas über den Werten anderer Studien zur SBO. So wurde in einer Studie von Prasad et al. bei 20 typischen SBO-Patienten bei einem Patienten (5%) und in einer Studie von Ridder et al. bei 3 atypischen SBO-Patienten (15%) eine HBO durchgeführt (58) (9). Faktoren wie die begrenzte Verfügbarkeit, die hohen Kosten, die wissenschaftlich gering untersuchte Wirksamkeit der Therapie und ein unterschiedlicher Krankheitsprogress der einzelnen Erkrankungsfälle könnten für diese niedrigeren Anteile verantwortlich sein.

Unter der adjuvanten HBO stellte sich als einzige Therapieform eine Regression des klinischen Beschwerdeverlaufs in der Gesamtbetrachtung und Differenzierung in ihre (a)typische SBO-Gruppe ein. Darüber hinaus konnte im paarweise erfolgten Analysevergleich aller Patienten ein signifikanter

Unterschied mittlerer bis großer Effektstärke ($r=0,44$) zwischen der operativen Therapiegruppe mit und ohne HBO herausgestellt werden. Obwohl derzeit keine Studien bestehen, die einen eindeutigen therapeutischen Nutzen für die HBO nachweisen können, wird die Ansicht zur Durchführung der HBO in fortgeschrittenen Fällen von vielen anderen Wissenschaftlern geteilt, was für die hier nachgewiesene therapeutische Wirksamkeit spricht (56) (66) (68) (65) (104). Auch wenn der Verlauf der Hirnnervenfunktionalität durch die HBO aufgrund der spärlich hinterlegten klinischen Dokumentation keinen eigenen Untersuchungsgegenstand darstellen konnte, wird in zahlreichen Studien der positive Effekt auf die Funktionalität der Hirnnerven und damit auf den klinischen Beschwerdeverlauf explizit hervorgehoben (65) (56) (9) (68). Davis et al. konnten bei 9 von 9 und Sandner et al. bei 6 von 8 SBO-Patienten mit Hirnnervenausfällen eine klinische Regression ohne neurologische Defizite in den Nachuntersuchungen feststellen (65) (56). Dies stärkt die aufgestellte These einer erhöhten Wirksamkeit bei fortgeschrittener SBO. Davis et al. führen die funktionelle Restitution der Hirnnerven unter anderem auf die Hemmung der Toxinbildung zurück, welche für eine Nervenschädigung sorgt (65). Weiterhin ist zu bedenken, dass die eingeschränkte Hirnnervenfunktion durch eine Nervenkompression bedingt ist, wobei die Reduktion von Entzündung, Ödem und Kompartimentdruck zu einer Nervendekompression führen kann (56). Für zukünftige Studien zur HBO im Rahmen einer SBO empfiehlt es sich daher, die Auswirkung auf die Hirnnervenfunktionalität als weiteren Untersuchungsgegenstand aufzunehmen.

Die Wirksamkeit der HBO beruht durch die intermittierende Hyperoxigenierung auf den Prinzipien der Neoangiogenese, Osteogenese, gesteigerter Aufnahmefähigkeit verschiedener Antibiotika und sauerstoffabhängigen osteoklastischen Resorption des nekrotischen Knochens (56) (161), was pathophysiologisch zur Wirksamkeit der Therapie beigetragen haben könnte. Der Haupteffekt beruht jedoch laut Literatur auf der Abtötung anaerober Bakterien, wobei bei hohen Konzentrationen eine zusätzliche Hemmung aerober Bakterien bekannt ist (162), was mit den in dieser Analyse erhobenen Daten vereinbar ist. Ein signifikant ($p=0,021$) größerer Anteil von 10 HBO-Patienten (83,3%) zeigte eine kombinierte Infektion aus anaeroben und aeroben Erregern und ein geringer Anteil von 2 Patienten (16,7%) ein isoliertes aerobes Keimspektrum. Die Zahlen legen nahe, dass ein therapeutischer Nutzen nicht zwingend ein isoliert anaerobes Erregerspektrum voraussetzt, sondern dass auch bei Mischinfektionen oder rein aeroben Erregern eine Wirksamkeit gegeben sein kann. Für eine fundierte Sicherung dieser Annahme, sollten weitere Studien zur Wirksamkeit der HBO in Abhängigkeit zu der Sauerstofftoleranz ihrer Erreger durchgeführt werden.

Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass der größte therapeutische Effekt einer HBO im Schädelbasisbereich bei reduziertem, aber nicht stagnierendem Blutfluss vermutet wird (163). Mikroangiopathien wurden bei 5 (41,7%) der 12 HBO-Patienten radiologisch erfasst und sind zudem mit dem Risikofaktor Diabetes mellitus assoziiert (164), was als potentiell blutflussenkende Erkrankung eine weitere Komponente für die erfolgreiche Wirksamkeit einer HBO darstellen kann.

Steinhart et al. untersuchten die Wirksamkeit der HBO bei einer SBO in einer experimentellen Studie am Femur von 40 Kaninchen, wobei die Bakterienkulturen hingegen keine signifikante Reduktion zeigten (163). Allerdings wurde die Osteomyelitis der Kaninchen ausschließlich durch *Staphylococcus aureus* induziert (163), was das Therapieergebnis beeinflussen könnte. Eine direkte Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Arbeit ist somit nicht gegeben, da das mikrobielle Erregerprofil nicht vergleichbar ist und die vorliegende Analyse keine mikrobielle Keimreduktion im Verlauf erfasst. Ein Ansatz für aussagekräftigere Ergebnisse könnten zukünftig experimentelle Studien unter einer HBO mit *Pseudomonas aeruginosa* oder polymikrobiellen Erregerprofilen darstellen.

Bei keinem der 12 Patienten mit adjuvanter HBO verlief die Erkrankung letal, obwohl bei insgesamt 8 Patienten (66,7%) eine eingeschränkte Hirnnervenfunktion als prognostisch ungünstiges Zeichen vorlag (66) (67) (68) (65). Hiervon waren 7 (87,5%) der 8 Patienten mit atypischer SBO und einer (25%) der 4 typisch SBO-Gruppiereten betroffen. Diese Daten sprechen somit neben einer klinischen Verbesserung für einen möglichen Überlebensvorteil dieser Therapieform bei typischer und atypischer SBO und scheinen insbesondere bei fortgeschrittenen Fällen eine sinnvolle Therapieoption darzustellen. Byun et al. konnten in einer Metaanalyse mit 58 Patienten mit fortgeschrittener OEM unter einer HBO ein Überleben von 91,4% feststellen, womit die Mortalitätsrate tendenziell geringer ausfällt als im Durchschnitt bei einer SBO beschrieben (10 bis 30%) (165) (32) (71) (63). Studien, in denen die Mortalität nach HBO bei SBO auch unter Berücksichtigung anderer ätiologischer Faktoren als der OEM erfasst wird, sind bisher nicht bekannt und sollten zukünftig zur Verbesserung der Evidenzlage einbezogen werden.

Die Therapieeffizienz der HBO hinsichtlich ihres Outcomes und ihres Einflusses auf den klinischen Verlauf von Hirnnervenparesen sollte daher möglichst weiter untersucht werden, da die eigenen Daten und Studien in der Literatur therapeutisch vielversprechend, aber noch rar sind.

4.8 Bildgebende Methoden im *Follow-Up*

Im Gegensatz zur Analyse des klinischen Verlaufs zeigte sich für alle 3 Therapieoptionen bei der radiologischen Befundung mittels CT/MRT über mindestens 1 Jahr als Median eine Stagnation, die somit in Diskrepanz zu ihrem jeweiligen klinischen Verlauf steht. In Einklang mit den eigenen Daten beschreiben auch andere Autoren eine radiologische Befundpersistenz von CT- und MRT-Untersuchungen über mehrere Monate, was die Aussagekraft dieser radiologischen Untersuchungsmöglichkeiten für das *Follow-Up* einschränkt (166) (6) (17). Eine mögliche Begründung für die Stagnation der CT-Befunde ist eine verzögerte ossäre Remineralisation, die das wichtigste Kriterium für das *Follow-Up* darstellt (123) (25) (167). Auch für die MRT ist eine abnorme Signalintensität des Knochenmarks nach Therapieende zu erwarten, für die ein Zeitraum von 6-12 Monaten nach erfolgreicher Therapie beschrieben wird (25) (168).

Derzeit besteht kein Konsens über die bevorzugte bildgebende Methode für die Nachsorge (48), jedoch werden zunehmend nuklearmedizinische Bildgebungsmethoden eingesetzt (17). Die einfache Szintigraphie und die SPECT/CT, die zumeist auf der γ -Strahlung des ^{99m}Tc beruht, sind jedoch nur unzureichend für das *Follow-Up* geeignet. Auch hier tritt die Befundänderung mit Latenz zum klinischen Ansprechen auf und zeigt zudem eine erhöhte Anreicherung im postoperativen Stadium oder bei Malignität mit ossärer Beteiligung (123) (51) (90). Kulkarni et al. zeigten eine Kongruenz zwischen Therapieansprechen und radiologischem Befund bei 23 von 23 Patienten mit 18F-FDG-PET-CT im *Follow-Up*, während Faizal et al. in einer prospektiven Kohortenstudie mit 51 Patienten eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den BSG- bzw. CRP-Werten und der metabolischen Aktivität im 18-FDG-PET-CT nach 2 Monaten Behandlungsdauer nachwiesen (51) (52). Diese Ergebnisse unterstreichen die Eignung der PET-CT für die Nachsorge. Aufgrund zusätzlicher Vorteile wie einer höheren Auflösung, einer geringeren Radioaktivität, einer höheren Sensitivität und Spezifität (51) (52), erscheint es sinnvoll PET - Untersuchungen zunehmend als radiologische Nachsorgeuntersuchungen miteinzubeziehen. Limitierende Faktoren wie die eingeschränkte Verfügbarkeit und der hohe Kostenfaktor müssen hierbei jedoch berücksichtigt werden.

4.9 Outcome

In der atypischen SBO-Gruppe betrug der Mittelwert der stationären Aufenthaltsdauer 77,9 d ($\pm 56,4$ d) und in der typischen SBO-Gruppe mit einem nicht signifikanten Gruppenunterschied ($p=0,060$) 45,2 d ($\pm 47,5$ d). Vergleichbare Daten zur stationären Krankenhausverweildauer bei (a)typischer SBO-Differenzierung sind derzeit nicht bekannt. Auinger et al. erfassten bei 30 SBO-Fällen für die Patienten mit Hirnnervenparese(n) eine durchschnittliche Hospitalisierungszeit von 61,3 Tagen ($\pm 49,6$ d) und für Patienten ohne Hirnnervenbeteiligung im Durchschnitt nur 43,6 Tage ($\pm 24,7$ d) (169). Aufgrund der höheren Hirnnervenbeteiligung bei atypischer SBO (87,5% vs. 41,2%) ist dies mit der eigenen Hypothese vereinbar, dass eine atypische Lokalisation mit einer tendenziell längeren Krankenhausverweildauer assoziiert ist.

Die längere stationäre Aufenthaltsdauer könnte auch durch die höhere Intensivpflichtigkeit von 10 (41,7%) Patienten mit atypischer SBO im Vergleich zu 2 (11,8%) Patienten mit typischer SBO bedingt sein, auch wenn hierbei kein signifikanter Gruppenunterschied ($p=0,079$) bestand. Die ICU-Raten wurden in der Literatur zur (a)typischen SBO bislang nicht explizit ausgewertet. Das, S. et al. erfassten jedoch eine ICU-Pflichtigkeit bei otogener SBO für 4 Patienten (16%) und bei nicht-otogener SBO für ebenfalls 4 Patienten (25%) (23). Die nicht-otogene SBO war mit den ätiologischen Faktoren der Sepsis (16,7% vs. 0%) oder Sinusitis sphenoidalis (25% vs. 5,8%) häufiger bei der atypischen SBO als bei der typischen SBO vertreten, womit die Ergebnisse von Das, S. et al. die eigenen Daten für eine längere Hospitalisierungsdauer bei der atypischen SBO nur indirekt stützen können.

Die Mortalität aller Patienten mit einer SBO betrug insgesamt 19,5% ($n=8$). Auch in der Literatur wurden ähnliche Mortalitätsraten einer SBO zwischen 10 und 20% beschrieben (71). Andere Autoren verwiesen auf eine ca. 30%-ige Mortalität (63) (54), wobei die Varianz am ehesten auf die geringe Patientenanzahl der Studien zurückzuführen ist. Die Mortalitätsrate war mit 25% ($n=6$) bei der atypischen SBO nicht signifikant ($p=0,153$) höher als bei der typischen SBO mit 2 letalen Verläufen (11,8%) aus. Zu den berücksichtigenden konfundierenden Variablen zählt z.B. die individuelle Therapiewahl. Die Auswertung der Mortalitätsraten erfolgt in der Literatur zumeist ohne Differenzierung in eine (a)typische SBO (23) oder liegt nur in Bezug auf eine OEM vor (170) (171). Johnson et al. erfassten in ihrer Studie mit 42 atypischen SBO-Fällen eine Mortalitätsrate von 9,5% (32), während für die OEM bei Rotholz et al. eine Mortalitätsrate von 1,1% ausgewertet wurde (170). Eine ähnlich niedrige Mortalitätsrate von 3,7% wiesen Guerrero-Espejo et al. in einer Studie aus dem Jahr 2017 mit 355 OEM-Patienten nach (171). Die hier gezeigte niedrigere Mortalitätsrate bei typischer SBO könnte somit auf die größere Anzahl an OEM-Patienten zurückzuführen sein. Jedoch sind auch Studien mit einer Mortalität von 10-20% oder 33% im Rahmen einer OEM bekannt, wobei die teils geringen Patientenzahlen von 6 Patienten berücksichtigt werden müssen (71) (129). Inwieweit OEM-Fälle eine geringere Mortalität mit aufweisen als SBO-Fälle mit anderer Ätiologie, sollte also weiter untersucht werden.

Die erhöhte Mortalitätsrate unterstützt zusammen mit den anderen aufgeführten Faktoren, wie der Komplikationsrate und der ICU-Pflichtigkeit, die Hypothese eines komplizierteren Verlaufs der atypischen SBO, wobei die Unterschiede hier jedoch nicht signifikant waren und weiter überprüft werden sollten.

4.10 Inzidenzzeitpunkte und Trendentwicklung

Die hier durchgeführte Analyse stellt die erste epidemiologische Analyse der Inzidenzzeitpunkte und Fallzahlentwicklungen einer SBO unter Berücksichtigung aller möglichen ätiologischen Foci dar.

Der durchschnittliche Zeitpunkt der Erstmanifestation einer SBO unterschied sich in der vorliegenden Analyse zwischen typischer und atypischer SBO im Zeitraum von 2006 bis 2020 mit einem Unterschied von 7,5 Monaten nicht signifikant ($p=0,637$). Somit konnte die atypische SBO sich im Vergleich zur typischen SBO für diesen Zeitraum nicht als neu auftretende Entität beschreiben lassen. Während eine typische SBO mit einer OEM bereits 1968 von Chandler erstmals in Fallanalysen erwähnt wurde, berichteten Sie et al. 1991 erstmalig über Patienten mit einer SBO ohne eine OEM (2) (4). Unter Malone et al. wurde in diesem Zusammenhang der Begriff der „atypischen SBO“ geprägt (5). Dies spricht dafür, dass sich die atypische Verlaufsform der SBO bereits deutlich vor Beginn des Analysezeitraums (2006) erstmalig manifestiert hat, weshalb Untersuchungen mit einem größeren zeitlichen Rahmen durchgeführt werden sollten. Dabei ist auch zu bedenken, dass sich die atypische Verlaufsform nicht zwangsläufig später als die typische Verlaufsform manifestiert haben muss, sondern aufgrund seiner Komplexität und Vielgestaltigkeit bei spärlicher Evidenz in der Vergangenheit gar nicht als solche erkannt worden ist. Neben einer damals tendenziell schlechteren Bildgebungsqualität, einer diffusen, teilweise nicht otogenen Symptomatik (z.B. vermehrt auftretende Cephalgien), könnten die bis dato noch unbekanntes ätiologischen Herde außerhalb der OEM dazu beigetragen haben.

Hinsichtlich des Zeitpunktes der Erstmanifestation unterschieden sich die Subgruppen der atypischen SBO mit $p=0,020$ signifikant voneinander. Im direkten paarweisen Gruppenvergleich manifestierte sich die mastikale Subgruppe signifikant später als die vertebrale Subgruppe, wobei die jeweils geringen Fallzahlen der atypischen Subgruppen bei der Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigen sind. Obwohl sich die vertebrale SBO-Gruppe hinsichtlich der Inzidenz über den betrachteten Zeitraum von den Fallzahlen her eher kontinuierlich manifestierte und somit nicht als neue Entität eingestuft werden konnte, liegen hierzu bislang nur vereinzelt Fallberichte vor (66) (97) (98) (95). Wie in Kapitel 4.3.2 beschrieben, könnten die Rarität der Erkrankung, die geringe Evidenzlage sowie eine mögliche Fehlinterpretation als z.B. chronisch granulomatöse Erkrankung (Sarkoidose, Tuberkulose, Granulomatose mit Polyangiitis) mit einer potenziell klinisch ähnlichen Präsentation zu der seltenen Nennung der vertebralen Ausbreitungsrichtung beigetragen haben (10) (66).

Mastikale SBO-Fälle ($n=6$) zeigten sich in der Zeitspanne von 2006 bis 2019 erstmalig Fälle im Jahr 2015. Diese Subgruppe war ätiologisch insbesondere mit einer hämatogenen Streuung assoziiert, wobei die in den letzten Jahren stark angestiegene Inzidenz der Sepsis einen möglichen Faktor für das spätere Auftreten darstellen könnte (81).

Fälle der zentral asymmetrischen Gruppe ($n=4$) wurden hier erst ab dem Jahr 2014 nachgewiesen und waren vor allem auf otogen induzierte Infektionen zurückzuführen, wobei 75% an einer OEM litten. Nach Mahdyoun et al. unterliegt die OEM einem zunehmenden Erregerwandel mit rückläufigen Nachweisen von *Pseudomonas aeruginosa* (127). Dies könnte durch einen Erregershift bedingt sein, zu einem potenziell aggressiveren Erregerprofil und damit zu einer Ausweitung zu einer atypischen SBO als neue Entität der letzten Jahre geführt haben könnte. In dieser Analyse konnten neben dem *Pseudomonas aeruginosa* vermehrt auch andere Erreger nachgewiesen werden, was für einen Erregershift spricht, jedoch wurden diese in keinen direkten zeitlichen Zusammenhang gesetzt (Kapitel 4.5.2). Inwieweit es sich bei der zentral asymmetrischen Lokalisation der SBO tatsächlich um eine neue Formation handelt, muss mit einem größeren Patientenkollektiv untersucht werden

Betrachtet man die zeitliche Entwicklung der jährlichen Fallzahlen einer SBO, so war die typische SBO (n=17) mit einer mittleren jährlichen Fallzahlsteigerung von $B=0,02$ relativ konstant, während die atypische SBO (n=24) mit einer Fallzahlsteigerung von $B=0,15$ stärker anstieg als die typische Gruppe. Die bisher einzige epidemiologische Analyse zur Entwicklung der Inzidenz der SBO wurde von Chawdary et al. im Zeitraum von 1999 bis 2013 auf Datenbasis der „Hospital Episode Statistics data“ für England durchgeführt, die allerdings nur OEM-Fälle einschloss (14). Bei einer nur 1,35-fachen Zunahme aller hospitalisierten Patienten konnte im Vergleich von 1999 zu 2013 eine ca. 6-fache Zunahme von 67 Patienten mit einer OEM auf 421 Patienten festgestellt werden (14). Als mögliche Ursache für die steigende Fallzahlentwicklung nennen die Autoren die Alterung der Bevölkerung und die Zunahme der Diabetikerpopulation (14). Eine direkte Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Analyse ist nicht gegeben, da die von Chawdary et al. rekrutierte Patientenpopulation nur Fälle mit einer OEM umfasste und andere ätiologische Foci exkludiert wurden (14). Allerdings ist insbesondere die typische SBO mit einer OEM assoziiert (58), was sich hier mit einem höheren prozentualen Anteil einer OEM von 64,7% (11 Patienten) bei typischer SBO als bei der atypischen SBO mit 29,2% (7 Patienten) bestätigte. Zudem wird die typische SBO in letzter Zeit häufiger mit einem höheren Anteil an Diabetikern beschrieben als die atypische SBO (9) (32), was sich in dieser Analyse mit einem höheren Anteil an Diabetikern bei typischer SBO (70,6%) gegenüber der atypischen SBO (58,3%) ebenfalls bestätigte. Basierend auf den Überlegungen von Chawdary et al. würde man so eine höhere Fallzunahme bei typischer SBO erwarten (14), die sich hier bei den typisch Gruppiereten jedoch eher konstant verhielt. Die Unterschiede könnten neben dem Einschluss anderer ätiologischer Foci auch durch einen unterschiedlich erfassten Zeitraum, eine deutlich unterschiedliche Größe des Patientenkollektivs und andere Einschlusskriterien bedingt sein, da in den Daten der „Hospital Episode Statistics data“ auch ambulante Patientenvorstellungen enthalten sind (14).

Auch wenn die Unterschiede der (a)typischen SBO in der Fallzahlentwicklung in der vorliegenden Studie nicht durch die Einflussfaktoren wie die demographische Entwicklung mit steigendem Patientenalter und steigender Anzahl an Diabeteserkrankungen erklärt werden kann, scheinen sie dennoch zu berücksichtigende Einflussfaktoren für die Trendentwicklung der SBO darzustellen. So zeigen mehrere Studien der letzten Jahre übereinstimmend einen kontinuierlichen Anstieg der Prävalenz von Diabetes mellitus Typ II in Deutschland (172) (173). Die aktuelle Prävalenz vom Diabetes mellitus II liegt bei 6,9 Millionen Menschen, wobei von einer Dunkelziffer von mindestens 2 Millionen Menschen ausgegangen wird (174) (175). Aktuelle Hochrechnungen für das Jahr 2040 gehen von einem Anstieg von 6,9 Millionen auf 8,3 Millionen Diabetiker bzw. einer Inzidenzsteigerung von 54% 77% im Vergleich zu 2015 aus, was für einen zukünftigen Aufwärtstrend der SBO-Fälle spricht (174). Bei der demografischen Alterung prognostiziert das Statistische Bundesamt zudem eine zunehmende Anzahl älterer Menschen (176). Der Anteil der über 60-Jährigen für das Jahr 2030 wird auf 35% geschätzt, was einem Anstieg von 8 % gegenüber dem Jahr 2013 entsprechen würde (176). Auch Patienten mit einer SBO sind tendenziell älter (23) (22) (87), was sich hier mit einem Durchschnittsalter von 69 bzw. 64 Jahren bei typischer bzw. atypischer SBO zeigte und somit einen weiteren Faktor für einen Anstieg der Fallzahlen der SBO darstellen könnte.

Ein zusätzlicher Einflussfaktor für den hier gezeigten Aufwärtstrend der Fallzahlen der atypischen SBO könnten auch die otogenen Voroperationen sein (Kapitel 4.2.2). 13 Patienten (54,2%) mit atypischer SBO und nur 4 Erkrankte (23,5%) mit typischer SBO erhielten einen chirurgischen otogenen Eingriff vor der Manifestation der Erkrankung. Die häufigste Voroperation bei der atypischen SBO stellte die Mastoidektomie bei 7 Patienten (29,2%) dar. Die durchschnittliche jährliche Fallzahlsteigerung der in

Deutschland durchgeführten Mastoidektomien zwischen 2006 und 2019 lag bei $B=45,05$, wobei die Fallzahlsteigerung mit $p=0,005$ statistisch signifikant war und somit einen potentiellen Einflussfaktor für die höhere Fallzahlsteigerung bei atypischer SBO darstellen könnte (80). Die Bedeutung otogener Voroperationen, wie z.B. der Mastoidektomie, wurde bisher jedoch nur wenig untersucht (9) (103), weshalb dieser Zusammenhang für fundiertere Aussagen noch weiter erforscht werden sollte.

Bei der Analyse der Untergruppen der atypischen SBO konnte die stärkste jährliche Fallzunahme mit 0,13 Fällen in mastikaler Region ($n=6$) festgestellt werden. Bei 3 Patienten (50%) der mastikalen Gruppe wurde eine SIRS/Sepsis mit einer Gruppensignifikanz von $p=0,059$ festgestellt. Der steigenden Fallzahlrend der mastikalen Subgruppe könnte sich durch die Zunahme der Sepsisinzidenz bei vollstationären Patienten in Deutschland erklären. So zeigte sich im Zeitraum von 2006 bis 2019 ein durchschnittlicher Fallzahlanstieg von 7.273 Fällen mit einer statistischen Signifikanz von $p < 0,001$ (81). Aufgrund der geringen Fallzahlen kann jedoch noch kein fundierter Zusammenhang zwischen der Sepsis und den mastikalen Fällen bzw. der Fallzahlentwicklung nachgewiesen werden und sollte somit weiter untersucht werden.

Für weitere Analysen einer aussagekräftigen Darstellung der Fallzahlentwicklung einer SBO empfiehlt sich eine retrospektive multizentrische Studie zu den SBO-Fallzahlen in (a)typischer Differenzierung. So können valide Prognosen für die zukünftige klinische Bedeutung einer SBO, insbesondere im Zeitalter steigender Alterserwartung und Diabetikerzahlen, aufgestellt werden.

4.11 Präventionsmaßnahmen zur Fallzahlreduktion

Die eigens erhobenen Daten sowie die Literatur weisen auf eine steigende Tendenz der Fallzahlen einer SBO hin, zumal Risikofaktoren wie Diabetes mellitus oder höheres Lebensalter ebenfalls eine steigende Tendenz aufweisen (14) (172) (173). Vor diesem Hintergrund scheinen Präventionsmaßnahmen zur Eindämmung der steigenden Inzidenz einer SBO in Zukunft eine wesentliche Rolle zu spielen.

Da Diabetes mellitus einer der Hauptrisikofaktoren mit steigender Inzidenz ist, sollte die Prävention verbessert werden, um die Zahl der Neuerkrankungen einer SBO zu senken. Auf der Ebene der Verhaltensprävention sind neben einer ausgewogenen und zuckerarmen Ernährung die Vermeidung von Noxen (Rauchen, Alkohol) und ausreichende körperliche Bewegung von zentraler Bedeutung (177). Angesichts des Ausmaßes des Anstiegs der Inzidenz von Diabetes sollte neben der Verhaltensprävention auch die Verhältnisprävention verstärkt werden. Diese bezeichnet eine Prävention, die an den sozialen, ökologischen, ökonomischen und kulturellen Lebens-, Arbeits- und Umweltbedingungen ansetzt (178). Maßnahmen können z.B. eine ermäßigte Mehrwertsteuer für gesunde Lebensmittel, Aufklärungsarbeit in Schulen und anderen Institutionen, die Integration von gesunder Ernährung und bewegungsaktiven Maßnahmen in den Arbeitsalltag oder eine Reduzierung/Abschaffung von Zuzahlungen für diabetesbezogene Therapien oder Hilfsmittel sein (179).

Eine zusätzliche Ursache für ansteigende Fallzahlen der SBO könnte die steigende Inzidenz der Sepsis sein (Kapitel 4.10), weshalb auch hier präventive Maßnahmen unerlässlich erscheinen. Im Krankenhaus ist die Einhaltung krankenhaushygienischer Standards und die regelmäßige Schulung des Krankenhauspersonals zur Prävention dringend erforderlich, zumal 1/3 aller nosokomialen Infektionen als vermeidbar gelten (180) (181). Zu den wichtigsten Maßnahmen gehören die Händedesinfektion vor

und nach Patientenkontakt, eine aseptische Technik bei der Anlage intravaskulärer Katheter und die sofortige Katheterentfernung, sobald dieser nicht mehr indiziert ist (180) (181). Ein *Antibiotic-Stewardship*-Programm kann darüber hinaus den rationalen Einsatz von Antibiotika im Krankenhaus sicherstellen und ist in den meisten Hygieneverordnungen der Bundesländer bereits gesetzlich vorgeschrieben (181) (182). Als Präventionsmaßnahme sollten auch Arztpraxen verstärkt aktiv auf Impfungen hinweisen und Aufklärungsarbeit leisten. So empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) neben den Impfungen gegen Meningokokken und *Haemophilus influenzae B* auch die Impfung gegen Influenza und Pneumokokken für über 60-Jährige und chronisch Kranke, wie z.B. Diabetiker (183).

Auch wenn die Rolle otogener Voroperationen, wie z.B. der Mastoidektomie, für die Entstehung einer SBO noch nicht abschließend geklärt ist, lässt in der Literatur und in der vorliegenden Analyse ein möglicher Zusammenhang ableiten (9) (103). So könnte insbesondere bei Risikopatienten (Diabetiker, Immunsupprimierte) auf eine strengere Indikationsstellung mit Nutzen-Risiko-Abwägung zur zusätzlichen Prävention einer SBO geachtet werden.

4.12 Terminologie

Die OEM wird in der Literatur häufig synonym mit der typischen SBO oder dem allgemeinen Begriff einer SBO verwendet (58) (16) (32) (17), was die Notwendigkeit einer einheitlichen und präzisen Terminologie verdeutlicht. Auf Grundlage der Literatur und der eigens erhobenen Daten sollte die OEM jedoch keinesfalls mit einer typischen SBO gleichgesetzt werden, da auch andere ätiologische Faktoren (z.B. hämatogene Streuung, chronische Sinusitis etc.) eine Rolle spielen können (10) (22) (23) (33). So betrug der OEM-Anteil bei typischer SBO in dieser Analyse nur 64,7%. Darüber hinaus kann sich die OEM auch auf eine atypische SBO ausweiten, weshalb 29,2% bei atypischer SBO eine OEM aufwiesen.

Aufgrund der großen Bandbreite von Klinik (Kapitel 4.4), Infektionstopographie (Kapitel 4.3) und ätiologischem Focus (Kapitel 4.2), die sich gruppenspezifisch in vielen Aspekten voneinander unterscheiden, erscheint eine Differenzierung in verschiedene SBO-Entitäten sinnvoll. So kann die Vielgestaltigkeit des Krankheitsbildes besser abgebildet und systematisiert werden. Dabei ist es wichtig, die hier verwendeten Begriffe „typische“ und „atypische“ SBO jeweils zu vereinheitlichen, da sich diese je nach Studie auf die Infektionstopographie oder aber die Ätiologie beziehen. In der vorliegenden Arbeit wird der Begriff „(a)typisch“ topographisch, aber unabhängig von der Ätiologie verwendet, wie dies auch in einer Studie von Ridder et al. der Fall ist (9). Chapman et al. inkludierten dagegen nur Patienten ohne vorherige otogene Infektion in ihre Studie zur atypischen SBO (39). Da der tatsächliche Focus in einigen Fällen uneindeutig oder polyätiologisch bleibt (17) (6), erscheint eine topographische Klassifikation jedoch sinnvoller.

Topographisch orientiert sich der Begriff der „atypischen SBO“ in der Literatur teils nur auf eine zentrale, insbesondere clivale Lokalisation an der Schädelbasis (39). Jedoch ist hierbei zu berücksichtigen, dass bei einer Beschränkung auf den zentralen Schädelbasisbereich sämtliche Infektionstopographien nach frontal und posterior nicht eingeschlossen werden. Darüber hinaus ist eine Differenzierung in eine uni- und bilaterale zentrale SBO aufgrund ätiologischer Unterschiede sinnvoll (Kapitel 4.3.2). Durch die Verwendung des Oberbegriffs der (a)typischen SBO und die Benennung der zahlreichen Infektionsrichtungen der atypischen SBO durch eine Subklassifikation in „zentral (a)symmetrisch“, „mastikal“, „vertebral“ und „frontal“ können die Infektionsrouten

umfassend dargestellt werden und eine zuverlässige radiologische Befundung unterstützen. Insbesondere der bisher kaum benannten vertebrale Ausbreitungsrichtung, die mit 8 Patienten (33,3%) den größten Anteil der atypischen SBO ausmachte, sollte aufgrund möglicher Therapieanpassungen und eines anderen Komplikationsprofils (körperbetonte Paralysen) mehr Beachtung geschenkt werden (113) (157) (156). Bei der Terminologie ist zu berücksichtigen, dass auch eine typische SBO in eine atypische SBO übergehen kann und diese daher nicht als voneinander vollständige unabhängige Entitäten zu betrachten sind.

Darüber hinaus könnten sich Therapie und Outcome je nach Gruppenzugehörigkeit unterscheiden, wie bereits in den Kapiteln 4.8 und 4.9 analysiert, was jedoch für eine fundierte Evidenz in weiteren Studien mit vergleichbarer terminologischer Differenzierung weiter untersucht werden muss.

4.13 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die vorliegende Arbeit unterstreicht die Bedeutung der SBO als ein Krankheitsbild, das hinsichtlich Ätiologie, Infektionstopographie, Diagnostik und Klinik wesentlich vielfältiger ist als ursprünglich angenommen. Der Blick auf eine durch die OEM hervorgerufene SBO mit exazerbierenden Otalgien und Otorrhoen, sollte auch auf ätiologische Faktoren wie eine chronische Sinusitis sphenoidalis, hämatogene Streuungen, einen Z.n. schädelbasisnaher Radiatio oder klinische Symptome wie Cephalgien, Zervikalgien oder Omalgien gelenkt werden. Die Bedeutung einer chronischen Mastoiditis, Otitis media und mittelohrchirurgischer Eingriffe als Risikofaktoren sollte aufgrund der schwachen Evidenz Gegenstand weiterer Untersuchungen werden.

Insbesondere die vermehrt aufgetretene infektionstopographische Ausbreitungsrichtung auf die Wirbelkörper, die einen Erklärungsansatz für die erhöhte Rate an Zervikalgien und Omalgien bei den Patienten darstellen könnte, wird in der Literatur kaum aufgeführt. Um potentielle Komplikationen wie z.B. eine körperbetonte Paralyse zu vermeiden, könnten in Zukunft neben einer gezielten Schmerzanamnese auch bildgebende Mitbeurteilungen der Halswirbelsäule und eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit möglichen Therapieanpassungen (z.B. Orthesen, Operationen) dazu beitragen.

Auch wenn der Großteil der Patienten an Diabetes mellitus litt oder *Pseudomonas aeruginosa* als Erreger nachwies, waren die jeweiligen Anteile deutlich geringer als bisher angenommen. Daher sollten auch nicht diabetogene Patienten mit einem nicht klassischen Erregerspektrum in die diagnostischen Überlegungen zur SBO einbezogen werden. Bei einer Vielzahl von polymikrobiellen Infektionen war der *Staphylococcus aureus* und andere aerobe Bakterien besonders häufig nachweisbar. Aufgrund des veränderten Erregerspektrums und des laut Literatur vermehrten Nachweises Ciprofloxacin-resistenter Stämme könnte alternativ auch eine empirische Therapie mit Carbapenem oder Piperacillin/Tazobactam erwogen werden. Die Resistenzraten gegenüber Ciprofloxacin fluktuieren in den Studien jedoch sehr stark, so dass dieser Aspekt in weiteren Studien untersucht werden sollte.

Um die Vielfalt des Krankheitsbildes der SBO strukturiert abbilden zu können, eignet sich die lokalisationsbezogene Einteilung in „typisch“ (temporal) und „atypisch“ (extratemporal), zumal sich die typische SBO im Vergleich zur atypischen SBO vorwiegend auf einer otogenen Ätiologie beruht. Für weitere Analysen sollte dringlichst eine Vereinheitlichung dieser Begriffe angestrebt werden, da sie in der Literatur teilweise uneinheitlich verwendet werden. Ebenso sollte die SBO keinesfalls als Synonym

für eine OEM verwendet werden, da es sich bei der SBO um ein multiätiologisches Krankheitsbild handelt.

Die Komplikationsrate war bei der atypischen SBO tendenziell höher und das Outcome fiel tendenziell schlechter aus, was für einen schwerwiegenderen Verlauf der atypischen SBO spricht. In weiteren Studien sollte der Zusammenhang zwischen Gruppenzugehörigkeit und einer möglichen Aussage zum Outcome weiter geprüft werden.

Die besten Therapieerfolge wurden unter einer HBO sowohl bei typischer als auch atypischer SBO ohne letale Verläufe erzielt, was für die HBO als vielversprechende Therapieoption spricht. Da bisher kein standardisiertes Therapiekonzept besteht und die Studienlage zum Einsatz der HBO bei einer SBO sehr spärlich ist, müssen weitere Studien initiiert werden, um den therapeutischen Stellenwert zu sichern. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist der Einschluss weiterer Kliniken in Form einer multizentrischen Studie mit höherer Fallzahlrekrutierung sinnvoll.

Der Aufwärtstrend der Fallzahlen der atypischen SBO deutet auf eine zunehmende Verdrängung der typischen SBO hin, was die Notwendigkeit einer verstärkten Beachtung der non-otogenen Ätiologie und Symptomatik betont. Faktoren wie die steigenden Raten von Diabetikern, immunsupprimierten Patienten, stationären Sepsisfällen und dem demographischen Wandel mit zunehmend älteren Menschen könnten dafür sorgen, dass die SBO in Zukunft einen höheren klinischen Stellenwert einnehmen könnte. Präventive Maßnahmen zur Risikoreduktion, wie die Förderung bewegungsaktiver Maßnahmen, diabetesbezogene Aufklärungsarbeit, eine verstärkte Kontrolle der Einhaltung von Krankenhaushygienestandards und die verstärkte stationäre Einbindung der ABS könnten u.a. zukünftig zu einer Reduktion der Fallzahlen einer SBO beitragen.

5 Literaturverzeichnis

1. **Meltzer, P.E., Kelemen, G.** Pyocyanous osteomyelitis of the temporal bone, mandible, and zygoma. *Laryngoscope*. 1959, Bd. 69, 10, S. 1300-1316.
2. **Chandler, J.R.** Malignant external otitis. *Laryngoscope*. 1968, Bd. 78, 8, S. 1257-1294.
3. **Cohen, D., Friedman, P.** The diagnostic criteria of malignant external otitis externa. *J Langyol Otol*. 1987, Bd. 101, 3, S. 216-221.
4. **Sie, K., Glenn, M., Hillel, A., et al.** Osteomyelitis of the skull base, etiology unknown. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991, Bd. 104, 2, S. 252-256.
5. **Malone, D., O'Boynick, P., Ziegler, D., et al.** Osteomyelitis of the Skull Base. *Neurosurgery*. 1992, Bd. 30, 3, S. 426-431.
6. **Kwon, B.J., Han, M.H., Oh, S.H., et al.** MRI findings and spreading patterns of necrotizing external otitis: is a poor outcome predictable? *Clin Radiol*. 2006, Bd. 61, 1, S. 1310-1316.
7. **Mardinger, O., Rosen, D., Minkow, B., et al.** Temporomandibular joint involvement in malignant external otitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003, Bd. 96, 4, S. 398-403.
8. **Joshua, B.Z., Sulkes, J.; Raveh, E., et al.** Predicting outcome of malignant external otitis. *Otol Neurotol*. 2008, Bd. 29, 3, S. 339-343.
9. **Ridder, G., Breunig, C.; Kaminsky, J.; et al.** Central skull base osteomyelitis: new insight and implications for diagnosis and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngology*. 2015, Bd. 272, 5, S. 1269-1276.
10. **Prasad, K.C., Prasad, S.C.; Mouli, N., et al.** Osteomyelitis in the head and neck. *Acta Otolaryngologica*. 2007, Bd. 127, 2, S. 194-205.
11. **Kaya, I., Sezgin, B., Eraslan, S., et al.** Malignant Otitis Externa: A Retrospective Analysis and Treatment Outcomes. *Turk Arch Otorhinolaryngol*. 2018, Bd. 56, 2, S. 106-110.
12. **Wiegand, S., Berner, R., Schneider, A., et al.** Otitis externa. *Dtsche Arztebl Int*. 2019, Bd. 116, 13, S. 224-234.
13. **Mills, R.** Malignant otitis externa. *Br Med J. Coin Res Ed.*, 1986, Bd. 292, 6518, S. 429-430.
14. **Chawdhary, G., Liow, N., Democratis, J., et al.** Necrotising (malignant) otitis externa in the UK: a growing problem. Review of five cases and analysis of national Hospital Episode Statistics trends. *J Langyol Otol*. 2015, Bd. 129, 3, S. 600-603.
15. **Topazian, R.G.** Osteomyelitis of jaws. *Oral and maxillofacial infections*. 3, 1994, S. 251-286.
16. **Carfrae, M.J., Kesser, B.W.** Malignant otitis externa. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008, Bd. 41, 3, S. 537-549.
17. **Van Kroonenburgh, A.M.J.L., Van der Meer, W.L., Bothof, R.J.P., et al.** Advanced Imaging Techniques in Skull Base Osteomyelitis Due to Malignant Otitis Externa. *Curr Radiol Rep*. 2018, Bd. 6, 1, S. 3.
18. **Geerlings, S.E., Hoepelman, A.I.** Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999, Bd. 26, 3-4, S. 259-265.

19. **Rubin, J., Yu, V.L.** Malignant external otitis: insights into pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Am J M.* 1988, Bd. 85, 3, S. 391-398.
20. **Kim, C., Lee, J.J., Kim, H., et al.** Skull base osteomyelitis following a mastoidectomy. *Auris Nasus Larynx.* 2013, Bd. 40, 6, S. 584-586.
21. **Merchant, S., Vernick, D.M.** Osteomyelitis of the temporal bone and skull base in diabetes resulting from otitis media. *Skull Base.* 1992, Bd. 2, 4, S. 207-212.
22. **Chen, J., Shiao, A., Tu, T.** Temporal Bone Osteomyelitis: The Relationship with Malignant Otitis Externa, the Diagnostic Dilemma, and Changing Trends. *ScientificWorldJournal.* 2014, Bd. 2014:, 591714.
23. **Das, S., Iyaduari, R., Gunasekaran, K., et al.** Clinical characteristics and complications of skull base osteomyelitis: A 12-year study in a teaching hospital in South India. *J Family Med Prim Care.* 2019, Bd. 8, 3, S. 834-839.
24. **Kornilenko, L., Arechvo, I.** Aggressive bilateral temporal bone tuberculosis. A case report. *Theory and Practice in Medicine.* 2016, Bd. 22, 5, S. 437-440.
25. **Clark, M.P., Pretorius, P.M., Byren, I., et al.** Central or Atypical Skull Base Osteomyelitis: Diagnosis and Treatment. *Skull Base.* 2009, Bd. 4, 19, S. 247-254.
26. **Azizi, S.A., Fayad, P.B., Fulbright, R., et al.** Clivus and cervical spine osteomyelitis with epidural abscess presenting with multiple cranial neuropathies. *Clin Neurol Neurosurg.* 1995, Bd. 97, 3, S. 239-244.
27. **Oka, K., Nakano, Y., Sazumi, Y., et al.** Clival Osteomyelitis with Cavernous Sinus Thrombosis Due to *Fusobacterium nucleatum* and *Campylobacter rectus* Induced by Tooth Extraction. *Intern Med.* 2018, Bd. 57, 22, S. 3325–3328.
28. **Schreiber, A., Ravanelli, M., Rampinelli, V., et al.** Skull base osteomyelitis: clinical and radiologic analysis of a rare and multifaceted pathological entity. *Neurosurg Rev.* 2020, Bd. 44, 1, S. 555-569.
29. **Mortazavi, M.M., Khan, M.A., Quadri, S.A., et al.** Cranial osteomyelitis: a comprehensive review of modern therapies. *World Neurosurg.* 2018, Bd. 111, S. 142-153.
30. **Babiatzki, A., Sade, J.** Malignant external otitis. *J Laryngol Oto.* 1987, Bd. 101, 3, S. 205-210.
31. **Bhat, V., Aziz, A., Bhandary, S.K., et al.** Malignant otitis externa – a retrospective study of 15 patients treated in a tertiary healthcare center. *J Int Adv Otol.* 2016, Bd. 11, 1, S. 72-76.
32. **Johnson, A.K., Batra, P.S.** Central skull base osteomyelitis: An emerging clinical entity. *Laryngoscope.* 2014, Bd. 124, 5, S. 1083-1087.
33. **Abou-Al-Shaarm, H., Mulvaney, G.G., Alzhrani, G., et al.** Nocardial clival osteomyelitis secondary to sphenoid sinusitis: an atypical skull base infection. *Acta Neurochirurgica.* 2019, Bd. 161, 3, S. 529-534.
34. **Radhakrishnan, S., Mujeeb, H., Radhakrishnan, C.** Central skull base osteomyelitis secondary to invasive aspergillus sphenoid sinusitis presenting with isolated 12th nerve palsy. *IDCases.* 2020, Bd. 22: e00930 .
35. **Amorosa, L., Modugno, G.C., Pirodda, A.** Malignant external otitis: review and personal experience. *Acta Orolangol Suppl.* 1996, Bd. 521, S. 3-16.

36. **Slattery, W.H., Brackmann, D.E.** Skull base osteomyelitis: malignant external otitis. *Otolaryngol Clin North Am.* 1996, Bd. 29, 5, S. 795-806.
37. **Stodulski, D., Kowalska, B., Stankiewicz, C.** Otogenic skull base osteomyelitis caused by invasive fungal infection. Case report and literature review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006, Bd. 263, 12, S. 1070-1076.
38. **Khan, M. A., Quadri, S., Kazmi, A. S., et al.** A Comprehensive Review of Skull Base Osteomyelitis: Diagnostic and Therapeutic Challenges among Various Presentations. *Asian J Neurosurg.* 2018, Bd. 13, 4, S. 959–970.
39. **Chapman, P.R., Choudhary, G., Singhal, A.** Skull Base Osteomyelitis: A Comprehensive Imaging Review. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021, Bd. 42, 3, S. 404-413.
40. **Shelton, J.C., Antonelli, P.J., Hackett, R.** Skull base fungal osteomyelitis in an immunocompetent host. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002, Bd. 126, 1, S. 76-78.
41. **Gordon, G., Giddings, N.A.** Invasive otitis externa due to *Aspergillus* species: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1994, Bd. 19, 5, S. 866-870.
42. **Magliocca, K.R., Vivas, E.X., Griffith, C.C.** Idiopathic, Infectious and Reactive Lesions of the Ear and Temporal Bone. *Head Neck Pathol.* 2018, Bd. 12, 3, S. 328-349.
43. **Tiemann, A., Hofmann, G.O., Krukemeyer, M.G., et al.** Histopathological Osteomyelitis Evaluation Score (HOES) – an innovative approach to histopathological diagnostics and scoring of osteomyelitis. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW.* 2014, Bd. 3 Doc08.
44. **Loh, S., Loh, W. S.** Malignant otitis externa: an Asian perspective on treatment outcomes and prognostic factors. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013, Bd. 148, 6, S. 991-996.
45. **Mc Laren, O., Potter, C.** *Scedosporium apiospermum*: a rare cause of malignant otitis externa. *BMJ Case Rep.* 2016, Bd. 2016:bcr2016217015.
46. **Chang, P.C., Fischerbein, N.J., Holiday, R.A.** Central Skull Base Osteomyelitis in Patients without Otitis Externa: Imaging Findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003, Bd. 24, 7, S. 1310-1316.
47. **Leahy, T.W., Sader, C.** A rare case of bilateral malignant otitis externa and osteomyelitis with lower cranial nerve sequelae. *BMJ Case Rep.* 2011, Bd. 2011:bcr0320113957.
48. **Chawdary, G., Pankhania, M., Douglas, S., et al.** Current management of necrotising otitis externa in the UK: survey of 221 UK otolaryngologists. *Acta Otolaryngol.* 2017, Bd. 137, 8, S. 818-822.
49. **Ganhewa, A.D., Kuthubutheen, J.** A diagnostic dilemma of central skull base osteomyelitis mimicking neoplasia in a diabetic patient. *BMJ Case Rep.* 2013, 2013:bcr2012007183.
50. **Ginat, D.T., Mangla, R., Yeanay, G., et al.** Diffusions-weighted imaging of skull lesions. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2014, Bd. 75, 3, S. 204-213.
51. **Kulkarni, S.C., Padma, S., Sundaram, P.S.** In the evaluation of patients with skull base osteomyelitis, does F-FDG PET CT have a role? *Nuclear Medicine Communications.* 2020, Bd. 41, 6, S. 550-559.
52. **Faizal, B., Surendran, B., Kumar, M.** Comparative study of reliability of inflammatory markers over 18-FDG-PET CT scan in monitoring skull base osteomyelitis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020, Bd. 88, 5, S. 691-700.

53. **Narozny, W., Kuczkowski, J., Mikaszewski, B.** Infectious skull base osteomyelitis - still a life-threatening disease. *Otol Neurotol.* 2006, Bd. 27, 7, S. 1047-1048.
54. **Mani, N., Sudhoff, H., Rajagopal, S., et al.** Cranial Nerve Involvement in Malignant External Otitis: Implications for Clinical Outcome. *Laryngoscope.* 2007, Bd. 117, 5, S. 907-910.
55. **Patmore, H., Jebreel, A., Uppal, S., et al.** Skull base infection presenting with multiple lower cranial nerve palsies. *Am J Otolaryngol.* 2010, Bd. 31, 5, S. 376-380.
56. **Sandner, A., Henze, D., Neumann, K., et al.** Nutzen der HBO bei der Therapie der fortgeschrittenen Schädelbasisosteomyelitis. *Laryngo-Rhino-Otol.* 2009, Bd. 88, 10, S. 641-646.
57. **Kindwall, E.P. (ed.).** *Hyperbaric Medicine Practice.* s.l.: Best Publishing Company, 1994.
58. **Prasad, S.C., Prasad, K.C., Kumar, A., et al.** Osteomyelitis of the Temporal Bone: Terminology, Diagnosis, and Management. *J Neurol Surg B.* 2014, Bd. 75, 5, S. 324-331.
59. **Lee, S., Hooper, R., Fuller, A., et al.** Otogenic Cranial Base Osteomyelitis: A Proposed Prognosis-Based System for Disease Classification. *Otol Neurotol.* 2008, Bd. 29, 5, S. 666-672.
60. **Djalilian, H.R., Shamloo, B., Thakkar, K.H., et al.** Treatment of culture-negative skull base osteomyelitis. *Otol Neurotol.* 2006, Bd. 27, 2, S. 250-255.
61. **Kimmelman, C. P., Lucente, F. E.** Use of ceftazidime for malignant external otitis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology.* 1989, Bd. 98, 8, S. 721-725.
62. **Levenson, M. J., Parisier, S. C., Dolitsky, J., et al.** Ciprofloxacin: drug of choice in the treatment of malignant external otitis (MEO). *Laryngoscope.* 1991, Bd. 101, 8, S. 821-824.
63. **Blyth, C.C., Gomes, L., Sorrell, T.C., et al.** Skull-base osteomyelitis: fungal vs bacterial infection. *Clin Microbiol Infect.* 2011, Bd. 17, 2, S. 306-311.
64. **Moen, M. D., Lyseng-Williamson, K. A., Scott, L. J.** Liposomal amphotericin B: a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections. *Drugs.* 2009, Bd. 69, 3, S. 361-392.
65. **Davis, J.C., Gates, G.A., Lemer, C.** Adjuvant hyperbaric oxygen in malignant external otitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992, Bd. 118, 1, S. 89-93.
66. **Singh, A., Al Khabori, M., Hyder, M.I.** Skull base osteomyelitis: diagnostic and therapeutic challenges in atypical presentation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005, Bd. 133, 1, S. 121-125.
67. **Rowlands, R.G., Lekakis, G.K., Hinton, A.E.** Masked pseudomonal skull base osteomyelitis presenting with bilateral Xth cranial nerve palsy. *J Laryngol Otol.* 2002, Bd. 166, 7, S. 556-558.
68. **Tisch, M., Lorenz, J.M., Harm, M., et al.** Otitis externa necroticans. *HNO.* 2003, Bd. 51, S. 315-320.
69. **Chole, R.A., Sudhoff, H.** Acute and chronic otitis media and mastoiditis. *Otolaryngology, Head and Neck Surgery.* 2005, 4. Philadelphia: Elsevier Mosby, S. 2988-3012.
70. **Visosky, A.M., Isaacson, B., Oghalai, J.S.** Circumferential petrosectomy for petrous apicitis and cranial base. *Otol Neurotol.* 2006, Bd. 27, 7, S. 1003-1013.
71. **Bhandary, S., Karki, P., Sinha, B.K.** Malignant otitis externa: a review. *Pac Health Dialog.* 2002, Bd. 9, 1, S. 64-67.

72. **Manso, M.C., Rodeia, S.C., Rodrigues, S., et al.** Malignant Otitis Externa and Stroke. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2016, Bd. 3, 4:000387.
73. **Aumüller, G., Aust, G., Doll, A., et al.** *Duale Reihe Anatomie.* Deutschland: Georg Thieme Verlag KG, 2010. ISBN 978-3-13-136042-7.
74. **Mnatsakanian, A., Minutello, K., Bordoni, B.** *Anatomy, Head and Neck, Retropharyngeal Space.* Treasure Island (FL): StatPearlsPublishing, 2022. NBK537044.
75. **Debnam, J.M., Guha-Thakurta, N.** Retropharyngeal and prevertebral spaces: anatomic imaging and diagnosis. *Otolaryng Clin North Am.* 2012, Bd. 45, 6, S. 1293-1310.
76. **Tomita, H., Yamashiro, T., Ikeda, H., et al.** Fluid collection in the retropharyngeal space: A wide spectrum of imaging findings. *Eur J Radiol.* 2016, Bd. 85, 17, S. 1247-1256.
77. **Bommas-Ebert, U., Teubner, P., Voß, R.** *Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2011. ISBN 978-3-13-135533-1.
78. **Habermann, C.R., Weiss, F., Metternich, F.U., et al.** Schnittbildanatomie des Halses: Mehrzeilen-Spiral-CT und MRT. *Fortschr Röntgenstr.* 2004, Bd. 176, 5, S. 668-678.
79. **Maurer, J., Lippert, B.** Komplizierte Infektionen. [Buchverf.] J. Strunz und W. Mann. *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2017, S. 685-689. ISBN 978-3-13-241893-6.
80. **Statistisches Bundesamt (Destatis).** *Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik): Operation und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern.* 2006-2019.
81. **Statistisches Bundesamt (Destatis).** *Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle).* 2006-2019.
82. **Spielmann, P.M., Yu, R., Neff, M.** Skull base osteomyelitis: current microbiology and management. *The Journal of Laryngology & Otolgy.* 2013, Bd. 127 Suppl. 1, S. 8-12.
83. **Mekzlik, J., Cerny, M., Zeinerova, L., et al.** The routes of infection spread in central skull-base osteomyelitis and the diagnostic role of CT and MRI scans. *BMC Med Imaging.* 2019, Bd. 19, 1, S. 60.
84. **Di Lullo, A. M., Russo, C., Grimaldi, G., et al.** Skull Base Fungal Osteomyelitis: A Case Report and Review of the Literature. *Ear Nose Throat J.* 2021, Bd. 100(suppl_1), S. 1089–1094.
85. **Chawdhary, G., Hussain, S., Corbridge, R.** Delayed diagnosis of central skull-base osteomyelitis with abscess: case report and learning points. *Ann R Coll Surg Engl.* 2016, Bd. 99, 1, S. e24-e27.
86. **Jung, D.J., Jisong, H., Cho, H.J., et al.** Clinical outcomes of otogenic skull base osteomyelitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020, Bd. 278, 8, S. 2817-2822.
87. **Peled, C., Sadeh, R., El-Saied, S., et al.** Diabetes and glycemic control in necrotizing otitis externa. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020, Bd. 279, 3, S. 1269-1275.
88. **Berenholz, L., Katzenell, U., Harell, M.** Evolving resistant pseudomonas to ciprofloxacin in malignant otitis externa. *Laryngoscope.* 2002, Bd. 112, 9, S. 1619-1622.
89. **Chen, C.N., Chen, Y.S., Yeh, T.H.** Outcomes of malignant external otitis: survival versus mortality. *Acta Otolaryngol.* Bd. 130, 1, S. 89-94.

90. **Grandis, J.R., Branstetter, B.F., Yu, V.L.** The changing face of malignant (necrotising) external otitis: clinical, radiological and anatomic correlations. *Lancet Infect Dis.* 2004, Bd. 4, 1, S. 34-39.
91. **Fu, Z.M., Zhang, D.J., Fuan, G.F.** A Case of Atypical Skull Base Osteomyelitis secondary to Otitis Media due to delayed diagnosis. *J Craniofac Surg.* 2021, Bd. 32, 5, S. 1803-1804.
92. **Meyerhoff, W.L., Fates, G.A., Montalbo, P.J.** Pseudomonas mastoiditis. *Laryngoscope.* 1977, Bd. 87, 4 Pt 1, S. 483-492.
93. **Low, W.K., Lhu, H.L.** Skull Base Osteomyelitis from Otitis Media presenting as the Collet-Sicard Syndrome. *Case Rep Otolaryngol.* 2018, Bd. 2018, S. 1407417.
94. **Abuabat, A., Tatwani, T.** Skull Base Osteomyelitis with Facial and Trigeminal Nerve Involvement secondary to Otitis media. *Cureus.* 2021, Bd. 13, 2:e13394.
95. **Draf, W., Regli, F.** To the differential diagnosis of cranial nerve lesions: the progressive necrotising external otitis. *J Neurol.* 1975, Bd. 210, 3, S. 219-226.
96. **Bruschini, L., Berrettini, S., Christina, C., et al.** Extensive Skull Base Osteomyelitis Secondary to Malignant Otitis Externa. *J Int Adv Otol.* 2019, Bd. 15, 3, S. 463-466.
97. **Leventhal, D., Willcox, T.O., Evans, J.J., et al.** Bilateral skull base osteomyelitis in an immunocompetent patient. *Ear Nose Throat J.* 2011, Bd. 90, 12, S. E23-E26.
98. **Giordano, J.A., Philips, J.** Malignant external otitis: now a medical problem. *Diabetes Care.* 1980, Bd. 3, 5, S. 611-614.
99. **Popescu, B., Tevanov, I., Carp, M., et al.** Acute hematogenous osteomyelitis in pediatric patients: epidemiology and risk factors of a poor outcome. *J Int Med Res.* 2020, Bd. 48, 4:300060520910889.
100. **Janez, F.A., Barriga, L.Q., Inigo, T.R., et al.** Diagnosis of Skull Base Osteomyelitis. *RadioGraphics.* 2021, Bd. 41, 1, S. 156-174.
101. **Thio, D., Reece, P., Herdman, R.** Necrotizing otitis externa: a painless reminder. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008, Bd. 265, 8, S. 907-910.
102. **Doroghazi, R.M., Nadol, J.B., Hyslop, N.E.** Invasive external otitis. Report of 21 cases and review of the literature. *Am J Med.* 1981, Bd. 71, 4, S. 603-614.
103. **Patel, S.K., McPartlin, D.W., Philpott, J.M., et al.** A case of malignant otitis externa following mastoidectomy. *J Laryngol Otol.* 1999, Bd. 113, 12, S. 1095-1097.
104. **Sreepada, G.S., Kwartler, J.A.** Skull base osteomyelitis secondary to malignant otitis externa. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003, Bd. 11, 5, S. 316-323.
105. **van der Meer, W.L., Waterval, J.J., Kunst, H.P.M., et al.** Diagnosing necrotizing external otitis on CT and MRI: assessment of pattern of extension. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022, Bd. 279, 3, S. 1323-1328.
106. **Lee, J.E., Song, J.J., Oh, S.H., et al.** Prognostic value of extension patterns on follow-up magnetic resonance imaging in patients with necrotizing otitis externa. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011, Bd. 137, 7, S. 688-693.
107. **Schiebler, T.H.** *Anatomie: Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie.* s.l. : Springer-Verlag, 2006. S. 816. eBook ISBN 978-3-540-26525-2.

108. **Erdogan, N., Unur, E., Murat, B.** CT anatomy of pterygopalatine fossa and its communications: a pictorial review. *Comput Med Imaging Graph.* 2003, Bd. 6, 27, S. 481-487.
109. **Dinapoli, R.P., Thomas, S.E.** Neurological aspects of malignant otitis externa: report of three cases. *Mayo Clinic Proc.* 1971, Bd. 46, 5, S. 339-344.
110. **Holder, C.D., Gurucahrri, M., Bartels, L.J.** Malignant external otitis with optic neuritis. *Laryngoscope.* 1986, Bd. 96, 9 Pt 1, S. 1021-1023.
111. **Bath, A.P., Rowe, J.E., Innes, A.J.** Malignant otitis externa with optic neuritis. *J Laryngol Otol.* 1998, Bd. 112, 3, S. 274-277.
112. **Lalani, N., Huan, S.H., Rostein, C., et al.** Skull base or cervical vertebral osteomyelitis following chemoradiotherapy for pharyngeal carcinoma: A serious but treatable complication. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2017, Bd. 8, S. 40-44.
113. **McHenry, M.C., Easley, K.A., Locker, G.A.** Vertebral osteomyelitis: long-term outcome for 253 patients from 7 Cleveland-area hospitals. *Clin Infect Dis.* 2002, Bd. 34, 10, S. 1342-1350.
114. **Kornilenko, L., Rocka, S., Balsaris, S., et al.** Clinical Challenges in the Diagnosis and Treatment of Temporal Bone Osteomyelitis. *Case Reports in Otolaryngology.* 2017, Bd. 2017, 4097973.
115. **Muzumdar, D., Jhawar, S., Goel, A.** Brain abscess: an overview. *Int J Surg.* 2011, Bd. 9, 2, S. 136-144.
116. **Coutinho, J.M.** Cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2015, Bd. 13 Suppl1, S. 238-244.
117. **Chaudhry, F.B., Raza, S., Ahmad, U.** Delayed diagnosis of odontoid peg osteomyelitis with bilateral X and XII cranial nerve palsies. *BMJ Case Rep.* 2019, Bd. 12, 3, S. 227943.
118. **Barnes, B., Alexander, J. T., Branch, C. L.** Cervical osteomyelitis: a brief review. *Neurosurg focus.* 2004, Bd. 17, 6, S. E11.
119. **Mirabile, A., Airoidi, M., Ripamonti, C.** Pain management in head and neck cancer patients undergoing chemo-radiotherapy: Clinical practical recommendations. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016, Bd. 99, S. 100-106.
120. **Mak, J. C., Kim, L. H., Ong, L.T., et al.** Acute abducens nerve palsy and weight loss due to skull base osteomyelitis. *The Medical journal of Australia.* 2010, Bd. 192, 12, S. 719-720.
121. **Wei, W. I., Sham, J. S.** Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet.* 2005, Bd. 365, 9476, S. 2041-2054.
122. **Hutson, K.H., Watson, G.J.** Malignant otitis externa, an increasing burden in the twenty-first century: review of cases in a UK teaching hospital, with a proposed algorithm for diagnosis and management. *J Laryngol Otol.* 2019, Bd. 133, 5, S. 356-362.
123. **Adams, A., Offiah, C.** Central skull base osteomyelitis as a complication of necrotizing otitis externa: Imaging findings, complications and challenges of diagnosis. *Clin Radiol.* 2012, Bd. 67, 10, S. e7-e16.
124. **Conde-Díaz, C., Llenas-García, J., Grande, M.P., et al.** Severe skull base osteomyelitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* with successful outcome after prolonged outpatient therapy with continuous infusion of ceftazidime and oral ciprofloxacin: a case report. *J Med Case Rep.* 2017, Bd. 11, 1, S. 48.

125. **Feng, Y., Fang, Y., Wang, Y., et al.** Acupoint Therapy on Diabetes Mellitus and Its Common Chronic Complications: A Review of Its Mechanisms. *Biomed Res Int.* 2018, Bd. 2018, S. 3128378.
126. **McMahon, J., Lowe, T., Koppel, D.A.** Necrotizing soft tissue infections of the head and neck: Case reports and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003, Bd. 95, 1, S. 30-37.
127. **Mahdyoun, P., Pulcini, C., Gahide, I., et al.** Necrotizing otitis externa: a systematic review. *Otol Neurotol.* 2013, Bd. 34, 4, S. 620-629.
128. **Sokołowski, J., Lachowska, M., Karchier, E.** Skull base osteomyelitis: factors implicating clinical outcome. *Acta Neurol Belg.* 2019, Bd. 199, 3, S. 431-437.
129. **Loh, T.L., Renger, L., Latis, S., et al.** Malignant otitis externa in Australian Aboriginal patients: A 9-year retrospective analysis from the Northern Territory. *Aust J Rural Health.* 2019, Bd. 27, 1, S. 78-82.
130. **Bodmann, K.F., Grabein, B., Kresken, M., et al.** S2k Leitlinie: Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. [Hrsg.] Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. *AWMF online.* AWMF-Registernummer 082-006, 2019.
131. **Bernstein, J.M., Holland, N.J., Porter, G.C., et al.** Resistance of pseudomonas to ciprofloxacin: implications for the treatment of malignant otitis externa. *J Laryngol Otol.* 2007, Bd. 121, 1, S. 118-123.
132. **Le Clerc, N., Verillaud, B., Duet, M., et al.** Skull base osteomyelitis: incidence of resistance, morbidity, and treatment strategy. *Laryngoscope.* 2014, Bd. 124, 9, S. 2013-2016.
133. **Pulcini, C., Mahdyoun, P., Cua, E., et al.** Antibiotic therapy in necrotising external otitis: case series of 32 patients and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012, Bd. 31, 12, S. 3287-3294.
134. **Weiss, B.** Schwer verlaufende Clostridium-difficile-Infektionen: IfSG-Surveillancedaten von 2011 und 2012. *Epidemiologisches Bulletin.* 2013, 5.
135. **Zaiss, N.H., Weile, J., Ackermann, G., et al.** A case of Clostridium difficile-associated disease due to the highly virulent clone of Clostridium difficile PCR ribotype 027. *Euro Surveill.* 2007, Bd. 12, 11, S. E071115.1.
136. **Krishnamoorthy, M., Othman, N., Hassan, N., et al.** Candida Skull Base Osteomyelitis: a Case Report and Literature Review. *Acta medica (Hradec Kralove).* 2020, Bd. 63, 2, S. 82-85.
137. **Mani, R., Belcadhi, M., Krifa, N., et al.** [Fungal necrotizing external otitis]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 2008, Bd. 125, 1, S. 40-45.
138. **Pichon, M., Joly, V., Argy, N., et al.** Aspergillus flavus malignant external otitis in a diabetic patient: case report and literature review. *Infection.* 2020, Bd. 48, 2, S. 193–203.
139. **Ducic, Y.** Management of osteomyelitis of the anterior skull base and craniovertebral junction. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003, Bd. 128, 1, S. 39-42.
140. **Stokkel, M.P.M., Boot, I.C.N., van Eck-Smit, B.L.F.** SPECT gallium scintigraphy in malignant external otitis: initial staging and follow up: case reports. *Laryngoscope.* 1996, Bd. 106, S. 338-340.

141. **Chakraborty, D., Bhattacharya, A., Gupta, A.K., et al.** Skull base osteomyelitis in otitis externa: The utility of triphasic and single photon emission computed tomography/computed tomography bone scintigraphy. *Indian J Nucl Med.* 2013, Bd. 28, 2.
142. **Chandler, J.R.** Pathogenesis and treatment of facial paralysis due to malignant external otitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1972, Bd. 81, 5, S. 648-658.
143. **Djerić, D., Folić, M., Janićijević, M., et al.** Recurrent malignant otitis externa with multiple cranial nerve involvement: A case report. *Srp Arh Celok Lek.* 2016, Bd. 144, 5-6, S. 315-319.
144. **Winter, T.W., Anwar, Z., Lam, B.L., et al.** Optic Nerve Involvement From *Pseudomonas aeruginosa*-Associated Skull Base Osteomyelitis. *Jama Ophthalmol.* 2013, Bd. 131, 2, S. 253-255.
145. **Fernández, S., Godino, O., Martínez-Yélamos, S., et al.** Cavernous sinus syndrome: a series of 126 patients. *Medicine.* 2007, Bd. 86, 5, S. 278–281.
146. **Parmar, H.A., Stioh, Y.Y.** Diffusion-weighted imaging findings in central skull base osteomyelitis with pharyngeal abscess formation. *Am J Roentgenol.* 2005, Bd. 184, 4, S. 1363-1364.
147. **Allroggen, H.M., Abbott, R. J.** Cerebral venous sinus thrombosis. *Postgrad Med J.* 2000, Bd. 76, 891, S. 12-15.
148. **Ferro, J.M., Canhão, P., Aguiar de Sousa, D.** Cerebral venous thrombosis. *Presse Med.* 2016, Bd. 45, 12 Pt 2, S. e429-e450.
149. **Leone, M., Bouadma, L., Bouhemad, B., et al.** Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2018, Bd. 37, 1, S. 83-98.
150. **Melsen, W.G., Rovers, M.M., Groenwold, R.H., et al.** Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis.* 2013, Bd. 13, 8, S. 665-671.
151. **Chua, H.K., Segar, C. B., Krishnan, R., et al.** Cervical necrotising fasciitis consequent to mastoid infection. *Med J Malaysia.* 2002, Bd. 57, 1, S. 104–107.
152. **Scott, P.M., Dhillon, R.S., McDonald, P.J.** Cervical necrotizing fasciitis and tonsillitis. *J Laryngol Otol.* 1994, Bd. 108, 5, S. 435–437.
153. **Shorvon, S.D.** The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia.* 2011, Bd. 52, 6, S. 1052-1057.
154. **Stevens, S.M., Lambert, P.R., Baker, A.B., et al.** Malignant otitis externa: a novel stratification protocol for predicting treatment outcomes. *Otol Neurotol.* 2015, Bd. 36, 9, S. 1492–1498.
155. **Grados, F., Lescure, F.X., Senneville, E., et al.** Suggestions for managing pyogenic (non-tuberculous) discitis in adults. *Joint Bone Spine.* 2007, Bd. 74, 2, S. 133-139.
156. **Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Diagnostik und Therapie der Spondylodiszitis – S2k-Leitlinie. AWMF-Registernummer: 151-001, 2020.
157. **Sobottke, R., Seifert, H., Fätkenheuer, G., et al.** Current diagnosis and treatment of spondylodiscitis. *Dtsch Arztebl Int.* 2008, Bd. 105, 10, S. 181-187.
158. **Herren, C., Jung, N., Pishnamaz, M., et al.** Spondylodiscitis: Diagnosis and Treatment Options. *Dtsch Arztebl Int.* 2017, Bd. 114, 51-52, S. 875-882.
159. **Chen, Y.A., Chan, K.C., Chen, C.K.** Differential diagnosis and treatments of necrotizing otitis externa: A report of 19 cases. *Auris Nasus Larynx.* 2011, Bd. 38, 6, S. 666-670.

160. **Singh, J., Bhardwaj, B.** The Role of Surgical Debridement in Cases of Refractory Malignant Otitis Externa. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018, Bd. 70, 4, S. 549-554.
161. **Gill, A.L., Bell, C.N.A.** Hyperbaric oxygen: its uses, mechanism of action and outcomes. *QJM.* 2004, Bd. 97, 7, S. 385-395.
162. **Davis, J.C., Hunt, T.K.** *Problem wounds. The role of oxygen.* s.l. : Elsevier, 1988. S. 17-51. ISBN 978-0444012357.
163. **Steinhart, H., Schulz, S., Mutters, R.** Evaluation of ozonated oxygen experimental animal model osteomyelitis as a further treatment option for skull-base osteomyelitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1999, Bd. 256, 3, S. 153-157.
164. **Gomez, F., Chabot, V.** [Diabetes mellitus: the role of metabolic control in the prevention of complications]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1983, Bd. 113, 38, S. 1342-1345.
165. **Byun, Y.J., Patel, J., Ngyuen, S.A., et al.** Hyperbaric oxygen therapy in malignant otitis externa: A systematic review of the literature. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2020, Bd. 7, 4, S. 296-302.
166. **Grandis, J.R., Curton, H.D., Yu, V.L.** Necrotizing (malignant) external otitis: prospective comparison of CT and MR imaging in diagnosis and follow-up. *Radiology.* 1995, Bd. 196, 2, S. 499-504.
167. **Glikson, E., Sagiv, D., Wolf, M., et al.** Necrotizing otitis externa: diagnosis, treatment, and outcome in a case series. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017, Bd. 87, 1, S. 74-78.
168. **Karantanas, A.H., Karantzas, G., Katsiva, V., et al.** CT and MRI in malignant external otitis: a report of four cases. *Comput Med Imaging Graph.* 2003, Bd. 27, 1, S. 27-34.
169. **Auinger, A.B., Dahm, V., Stanisiz, I., et al.** The challenging diagnosis and follow-up of skull base osteomyelitis in clinical practice. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021, Bd. 278, 12, S. 4681-4688.
170. **Rothholtz, V.S., Lee, A.D., Shamloo, B., et al.** Skull base osteomyelitis: the effect of comorbid disease on hospitalization. *Laryngoscope.* 2008, Bd. 118, 11, S. 1917-1924.
171. **Guerrero-Espejo, A., Valenciano-Moreno, I., Ramírez-Llorens, R., et al.** Malignant external otitis in Spain. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2017, Bd. 68, 1, S. 23-28.
172. **Carstensen, B., Kristensen, J.K., Ottosen, P., et al.** The Danish National Diabetes Register: trends in incidence, prevalence and mortality. *Diabetologia.* 2008, Bd. 51, 12, S. 2187-2196.
173. **Tönnies, T., Heidemann, C., Paprott, R., et al.** Estimating the impact of tax policy interventions on the projected number and prevalence of adults with type 2 diabetes in Germany between 2020 and 2040. *BMJ Open Diabetes Res.* 2021, Bd. 9, 1, S. e001813.
174. **Tönnies, T., Röckl, S., Hoyer, A., et al.** Projected number of people with diagnosed Type 2 diabetes in Germany in 2040. *Diabet Med.* Bd. 36, 10, S. 1217-1225.
175. **Heidemann, C., Scheidt-Nave, C.** Prevalence, incidence and mortality of diabetes mellitus in adults in Germany – A review in the framework of the Diabetes Surveillance. *J Health Monit.* 2017, Bd. 2, 3, S. 98-121.
176. **Statistisches Bundesamt (Destatis).** Ältere Menschen in Deutschland und der EU. 2016, S. 15.

177. **Crandall, J.P., Knowler, W.C., Kahn, S.E., et al.** The prevention of type 2 diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008, Bd. 4, 7, S. 382-393.
178. **Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen.** Koordination und Qualität im Gesundheitswesen. Gutachten 2005 (Kurzfassung).
179. **Ong, S.E., Koh, J.J.K., Toh, S.A.E.S., et al.** Assessing the influence of health systems on Type 2 Diabetes Mellitus awareness, treatment, adherence, and control: A systematic review. *PloS One.* e0195086, 2018, Bd. 13, 3.
180. **Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** S2k-Leitlinie: Händedesinfektion und Händehygiene. AWMF-Registernummer: 029-027, August 2016.
181. **Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** S3-Leitlinie: Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge. . AWMF-Registernummer 079 - 001, Dezember 2018.
182. **Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. *update 2018.* AWMF-Registernummer 092-001, 2018.
183. **Ständige Impfkommission (STIKO).** Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Empfehlungen zur Indikationsimpfung für Risikogruppen. *Epidemiologisches Bulletin.* 2016, 37.
184. **Sharma, S., Corrah, T., Singh, A.** A Management of necrotizing otitis externa: our experience with forty-three patients. *J Int Adv Otol.* 2017, 13, S. 394-398.
185. **Weaver, L.** Hyperbaric Oxygen Therapy Indications. [Hrsg.] Undersea and Hyperbaric Medical Society. 13rd ed, 2014.
186. **Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., et al.** *Prometheus - Lernatlas der Anatomie.* s.l. : Georg Thieme Verlag, 2015. Bde. Kopf, Hals und Neuroanatomie. ISBN 978-3-13-139544-3.
187. **See, A., Tan, T.Y., Gan, E.C.** Atypical culture-negative skull base osteomyelitis masquerading as advanced nasopharyngeal carcinoma. *Am J Otolaryngol.* 2016, Bd. 37, 3, S. 236–239.
188. **Mathieu, D., Marroni, A., Kot, J.** tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med.* 2017, Bd. 47, 1, S. 24-32.
189. **Awan, M.S., Salahuddin, I.** Tuberculosis otitis media: two case reports and literature review. *Ear Nose Throat J.* 2002, Bd. 81, 11, S. 792-794.
190. **Gupta, R., Patadia, D., Velayudhan, V., et al.** Orbital Cellulitis, Cavernous Sinus Thrombosis, Internal Jugular Vein Thrombus, and Clival Osteomyelitis Secondary to Acute Sinusitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017, Bd. 195, 4, S. 533–535.
191. **Akaishi, T., Kobayashi, J., Abe, M., et al.** Sensitivity and specificity of meningeal signs in patients with meningitis. *J Gen Fam Med.* 2019, Bd. 20, 5, S. 193-198.
192. **Wesley, S.F., Garcia-Santibanez, R., Liang, J.** Incidence of meningeal enhancement on brain MRI secondary to lumbar puncture. *Neurol Clin Pract.* 2016, Bd. 6, 4, S. 315-320.
193. **Walton, J., Coulson, C.** Fungal malignant otitis externa with facial neryv palsy: tissue biopsy AIDS diagnosis. *Case Rep Otolaryngol.* 2014, Bd. 2014, 192318.

194. **Choi, P.K., Chung J.Y., Kang H.G.** Central Skull Base Osteomyelitis Presenting Only With a Severe Headache. *Headache*. 2018, Bd. 58, 8, S. 1236-1237.
195. **Nadol, J.B.** Histopathology of pseudomonas osteomyelitis of the temporal bone starting as malignant external otitis. *Am J Otolaryngol*. 1980, Bd. 1, 5, S. 359-371.
196. **Kohut, R.I., Lindsay, J.R.** Necrotizing ("malignant") external otitis: histopathologic processes. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1979, Bd. 88, 5 Pt 1, S. 714-720.
197. **Fang, Y., Wu, H., Zhao, W., et al.** Endoscopic transvestibular anatomy of the infratemporal fossa and upper parapharyngeal spaces for clinical surgery: a cadaver study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019, Bd. 276, 6, S. 1799-1807.
198. **Strutz, J., Mann, W.** *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie*. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2009. S. 88. ISBN 978-3131169723.
199. **Katabathina, V.S., et al.** Nonvascular, nontraumatic mediastinal emergencies in adults: a comprehensive review of imaging findings. *Radiographics*. 2011, Bd. 31, 4, S. 1141-1160.
200. **Hedge, A., Mohan, S., Weh, L.** Infections of the deep neck spaces. *Singapore Med J*. 2012, Bd. 53, 5, S. 305-311.
201. **Lesser, F.D., Derbyshire, S.G., Lewis-Jones, H.** Can computed tomography and magnetic resonance imaging differentiate between malignant pathology and osteomyelitis in the central skull base? *J Laryngol Otol*. 2015, Bd. 129, 9, S. 852-859.
202. **Sharma, P., Agarwal, K.K., Kumar, S., et al.** Utility of (99m)Tc-MDP hybrid SPECT-CT for diagnosis of skull base osteomyelitis: comparison with planar bone scintigraphy, SPECT, and CT. *Jpn J Radiol*. 2013, Bd. 31, 2, S. 81-88.
203. **Murray, M.E., Britton, J.** Osteomyelitis of the skull base: the role of high resolution CT in diagnosis. *Clin Radiol*. 1994, Bd. 49, 6, S. 408-411.
204. **Görür, G.D., Halac, M., Sager, S., et al.** Positron Emission Tomography/Computed Tomography Findings in Malignant Otitis Externa. *Mol Imaging Radionucl Therapy*. 2015, Bd. 24, suppl 1, S. 10-12.
205. **Mahajan, T., Dass, A., Gupta, N., et al.** Bacteriological Profile in Attico-antral type of Chronic Suppurative Otitis Media. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019, Bd. 71, Suppl 2, S. 1412-1421.
206. **Pedersen, H.B., Rosborg, J.** Necrotizing external otitis: aminoglycoside and β -lactam antibiotic treatment combined with surgical treatment. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1997, Bd. 22, 3, S. 271-274.
207. **Prowse, S. J., Marsh, P., Raine, C. H.** An analysis of emerging antimicrobial resistance in an ENT outpatient department: a comparison of three hundred and forty-nine swabs taken in 2007 with five hundred and seventy-four swabs in 2012. *Clin Otolaryngol*. 2014, Bd. 39, 1, S. 63-66.
208. **Pankhania, M., Bashyam, A., Judd, O., et al.** Antibiotic prescribing trends in necrotising otitis externa: a survey of 85 trusts in the United Kingdom: Our Experience. *Clin Otolaryngol*. 2016, Bd. 41, 3, S. 293-296.
209. **Muranjan, S.N., Khadilkar, S.V., Wagle, S.C., et al.** Central Skull Base Osteomyelitis: Diagnostic Dilemmas and Management Issues. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016, Bd. 68, 2, S. 149-156.
210. **Kling, C., Hansmann-Wiest, J., Kabelitz, D.** Immunsuppression und Impfungen in der hausärztlichen Praxis. *Z Allg Med*. 2017, Bd. 93, 2.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Univ.-Prof. Dr. med. Jörg Schipper für die Aufstellung der Thematik dieser Arbeit, seine fachliche Unterstützung und enge Betreuung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Priv.-Doz. Dr. med. Scheckenbach und bei Herrn Prof. Dr. med. Cornelius bedanken, die mich zusätzlich unterstützt haben und mir einen Datenzugang als Grundlage für die statistische Analyse ermöglicht haben.

Ebenso danke ich meinen Eltern, die mich in jeglicher Hinsicht unterstützt haben und mich auf meinem Lebens- und Berufsweg stärkend begleitet haben.