

Aus der Klinik für Neurochirurgie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. Jan Frederick Cornelius

Frühe Nachblutungen nach Kranioplastiken  
- eine retrospektive Analyse

Dissertation

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

vorgelegt von  
Fabienne Hepner

2024

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Beez

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Majeed Rana

## Zusammenfassung

Die dekompressive Hemikraniektomie (DHC) ist ein Notfalleingriff zur Behandlung eines erhöhten intrakraniellen Drucks, der durch verschiedene Erkrankungen wie traumatische Hirnverletzungen, Hirninfarkte oder intrakranielle Blutungen verursacht werden kann. Nach der Akutphase ist eine Rekonstruktion des Schädels erforderlich. Dieser Eingriff geht unter anderem aufgrund der großen Wundfläche mit einer relevanten Komplikationsrate einher. Zu den häufigsten Komplikationen zählen Nachblutungen und Infektionen. Ziel dieser Dissertation war die Analyse der frühen postoperativen Nachblutung und ihrer Risikofaktoren.

In diese retrospektive monozentrische Studie wurden Patienten eingeschlossen, die eine kraniale Rekonstruktion nach DHC mit autologer oder alloplastischer Kranioplastik als Primärrekonstruktion erhielten. Ausgeschlossen wurden Patienten unter 18 Jahren, mit bifrontaler oder suboccipitaler Dekompression und mit supratentoriellen Kraniektomien, die in Größe oder Lage nicht der standardmäßigen DHC entsprachen. Als frühe postoperative Nachblutung wurde ein Ereignis definiert, das innerhalb von 72 Stunden nach der Operation auftrat und durch eine kraniale Computertomographie (CCT) festgestellt wurde. Es wurden intrazerebrale, subdurale, epidurale sowie subgaleale Blutungslokalisationen erfasst.

Es wurden 538 Patienten (57 % männlich, 43 % weiblich) nach DHC eingeschlossen, die zwischen 2007 und 2021 überwiegend wegen eines Schädel-Hirn-Traumas (34 %) und eines ischämischen Infarkts (36 %) operiert wurden. Eine autologe Kranioplastik wurde bei 438 Patienten durchgeführt (81 %) und eine alloplastische Kranioplastik bei 100 Patienten (19 %). Die Gesamtkomplikationsrate der frühen Nachblutungen betrug 21 % (115 Patienten), von denen 43 Patienten (37 %) eine chirurgische Revision benötigten, wobei das epidurale Hämatom die häufigste Komplikation war (64 %), gefolgt vom subduralen Hämatom (23 %), unabhängig vom Material der Kranioplastik (autologer Knochen vs. alloplastisches Transplantat, OR 0.64,  $p = 0.155$ ). Die Hälfte aller Komplikationen trat innerhalb von 12 Stunden nach dem Eingriff auf, 90 % innerhalb von 29 Stunden. Für weitere Prädiktoren konnte im logistischen Regressionsmodell ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang für die Assoziation einer frühen Nachblutung nach Kranioplastik ermittelt werden (Chi-Quadrat= 10,84,  $df = 9$ ,  $p = 0,287$ , Nagelkerke  $R^2 = 0,031$ ).

Bei 21 % der Patienten nach Kranioplastik trat eine frühe postoperative Nachblutung auf. Diese führte in 37 % der Fälle zu einer Revisionsoperation. Das epidurale Hämatom stellt die häufigste Art der Nachblutung dar (64 %). Risikofaktoren konnten in diesem Kollektiv nicht identifiziert werden.

## Summary

Decompressive hemicraniectomy (DHC) is an emergency procedure to treat increased intracranial pressure, which can be caused by various conditions such as traumatic brain injury, cerebral infarction, or intracranial bleeding. After the acute phase, reconstruction of the skull is required. This procedure is associated with a relevant complication rate due to the large wound area, among other things.

The most common complications include secondary bleeding and infection. The aim of this dissertation was to analyze early postoperative bleeding and its risk factors.

Patients who underwent cranial reconstruction after DHC with autologous or alloplastic cranioplasty as primary reconstruction were included in this retrospective monocentric study. Patients under 18 years of age, with bifrontal or suboccipital decompression and with supratentorial craniectomies that did not correspond in size or position to standard DHC were excluded. Early postoperative hemorrhage was defined as an event that occurred within 72 hours of surgery and was detected by cranial computed tomography (CCT). Intracerebral, subdural, epidural and subgaleal bleeding localizations were recorded.

The study included 538 patients (57 % male, 43 % female) after DHC who underwent surgery between 2007 and 2021, mainly for traumatic brain injury (34 %) and ischemic insult (36 %). Autologous cranioplasty was performed in 438 patients (81 %) and alloplastic cranioplasty in 100 patients (19 %). The overall complication rate of early postoperative bleeding was 21 % (115 patients), of which 43 patients (37 %) required surgical revision, with epidural hematoma being the most common complication (64 %), followed by subdural hematoma (23 %), regardless of cranioplasty material (autologous bone vs. alloplastic graft, OR 0.64,  $p=0.155$ ). Half of all complications occurred within 12 hours after the procedure, 90 % within 29 hours. For other predictors, the logistic regression model was unable to determine a significant correlation for the association of early postoperative bleeding after cranioplasty (Chi-square= 10.84,  $df= 9$ ,  $p= 0.287$ , Nagelkerke  $R^2= 0.031$ ).

Early postoperative bleeding occurs in 21 % of patients after cranioplasty. This leads to revision surgery in 37 % of cases. Epidural hematoma is the most common type of postoperative hemorrhage (64 %). No risk factors could be identified in this group.



## Abkürzungsverzeichnis

CAD.....	Computer-aided Design
CAM.....	Computer-Aided Manufacturing
CCT .....	Kraniale Computertomographie
CP .....	Kranioplastik
CT.....	Computer Tomographie
DC.....	Dekompressive Kraniektomie
DHC.....	Dekompressive Hemikraniektomie
DOAK.....	Direkte Orale Antikoagulantien
EDH.....	Epiduralhämatom
EVD.....	Externe Ventrikeldrainage
GCS .....	Glasgow Coma Scale
HTR-PMMA.....	Hard Tissue Replacement Polymethylmethacrylat
ICB.....	Intrazerebrale Blutung
ICP .....	Intrazerebraler Druck
INR.....	International Normalized Ratio
MCA.....	Arteria cerebri media
MRT.....	Magnetresonanztomographie
OPS Ziffern.....	Operations- und Prozedurenschlüssel
PACS.....	Picture Archiving and Communication System
PEEK .....	Polyetheretherketon
PMMA.....	Polymethylmethacrylat
SAB .....	Subarachnoidalblutung
SDH .....	Subdurales Hämatom
SHT.....	Schädel-Hirn-Trauma
TR-DGU.....	Traumaregister der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie
UKD.....	Universitätsklinikum Düsseldorf
VPS.....	Ventrikulo-peritonealer Shunt

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Artifizielles Modell eines menschlichen Schädels mit Zustand nach DHC.....	8
Abbildung 2: Hautschnitt (typische „Trauma Flap“ Schnittführung). .....	9
Abbildung 3: Interoperativer Situs nach DHC .....	10
Abbildung 4: CAD CAM Implantat nach Hemikraniektomie links.....	12
Abbildung 5: 3D-Rekonstruktion einer Computertomografie nach DHC rechts.....	13
Abbildung 6: CAD-PMMA Präparat mit feinkörniger Oberflächenstruktur. ....	14
Abbildung 7: Flowchart über Ein- und Ausschlusskriterien des Patientenkollektives..	20
Abbildung 8: Axiales CCT einer DHC rechts .....	22
Abbildung 9: Flowchart zur Darstellung der Vorgehensweise der Datenerhebung.....	24
Abbildung 10: Histogramm über die Altersverteilung bei Kranioplastik .....	29
Abbildung 11: Kreisdiagramm: Häufigkeit der Verwendung von Materialien zur CP.....	32
Abbildung 12: Lokalisation der frühen postoperativen Nachblutungen .....	33

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Erhebung des GCS modifiziert und übersetzt nach Teasdale und Jennett (1974). ...	3
Tabelle 2: Übersicht der verwendeten alloplastischen Materialien.....	15
Tabelle 3: Definitionen der Diagnosegruppen.....	19
Tabelle 4: Häufigkeit der Diagnosen bei DHC .....	30
Tabelle 5: Übersicht der Diagnosegruppen. ....	31
Tabelle 6: Übersicht der deskriptiven Ergebnisse. ....	34
Tabelle 7: Übersicht der deskriptiven Ergebnisse 2 .....	35
Tabelle 8: Prädiktoren im log. Regressionsmodell der postoperativen Nachblutungen.....	36
Tabelle 9: Prädiktoren im logistischen Regressionsmodell der Revision durch Blutung .....	37

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	1
<b>1.1 Intrakranielle Raumforderungen</b> .....	1
<b>1.2 Ischämische Hirninfarkte</b> .....	2
<b>1.3 Schädelhirntrauma</b> .....	2
<b>1.4 Intrakranielle Blutungen</b> .....	4
<b>1.5 Intrakranielle Druckerhöhung</b> .....	5
1.5.1 Symptome des erhöhten Hirndruckes.....	6
1.5.2 Diagnostik des gesteigerten Hirndrucks .....	6
1.5.3 Therapie des erhöhten ICP .....	6
<b>1.6 Die dekompressive Kraniektomie</b> .....	7
1.6.1 Indikation zur dekompressiven Kraniektomie.....	8
1.6.2 Die operative Prozedur der dekompressiven Kraniektomie .....	9
<b>1.7 Die Kranioplastik</b> .....	10
1.7.1 Die operative Prozedur der Kranioplastik.....	11
1.7.2 Interventionen am Liquorraum .....	12
1.7.3 Durahochnähte.....	12
1.7.4 Materialien zur Kranioplastik .....	13
1.7.5 Komplikationen der Kranioplastik .....	16
1.7.6 Postoperative Blutungen nach Kranioplastik .....	16
<b>1.8 Ziele der Dissertation</b> .....	17
<b>2. Material und Methoden</b> .....	18
<b>2.1 Studiendesign und Ethikvotum</b> .....	18
<b>2.2 Patientenkollektiv</b> .....	18
2.2.1 Einschlusskriterien .....	18
2.2.2 Ausschlusskriterien .....	19
<b>2.3 Methodik</b> .....	21
2.3.1 Ermittlung der Patientendaten.....	21
2.3.2. Ermittlung des Krankheitsverlaufs und Epikrise .....	21
2.3.3. Dokumentation des OP-Berichtes .....	21
2.3.4 Messung der radiologischen Parameter .....	22
<b>2.4 Hypothesenerarbeitung</b> .....	25
<b>2.5 Datenauswertung und Statistik</b> .....	27
<b>2.6 Verschriftlichung der Arbeit</b> .....	28
<b>3. Ergebnisse</b> .....	29
<b>3.1. Deskriptive Auswertung Studienpopulation</b> .....	29
3.1.1 Geschlecht und Alter .....	29
3.1.2 DHC-Details.....	30
3.1.3 Diagnosen bei DHC .....	30
3.1.4 Zeitraum zwischen DHC und CP-Operation.....	31
3.1.5 Operative Details der CP .....	31
3.1.6 Defektgröße .....	32

3.1.7 Liquorinterventionen .....	32
3.1.8 Subgaleale Drainage .....	33
3.1.9 Frühe Nachblutungen und Revisionen .....	33
3.1.10 Zusammenfassung der deskriptiven Ergebnisse .....	34
<b>3.2 Inferenzstatistik .....</b>	<b>35</b>
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>38</b>
4.1 Allgemeines.....	38
4.2 Ziele dieser Studie.....	40
4.3 Einordnung der Studienpopulation in der Literatur .....	41
4.4 Interpretation der Ergebnisse .....	43
4.4.1 Das Geschlecht korreliert nicht mit dem Auftreten einer frühen Nachblutung .....	43
4.4.2 Das Patientenalter korreliert nicht mit dem Auftreten einer frühen Nachblutung .....	44
4.4.3 Die Diagnose bei DHC .....	45
4.4.4 Der Zeitraum zwischen DHC und CP .....	45
4.4.5 Die Größe des Knochendeckeldefekts .....	47
4.4.6 Die Wahl des CP-Material .....	48
4.4.7 Intraoperative Punktion des Liquorraums / Intraoperative VPS-Anlage .....	49
4.4.8 Die Gerinnungssituation .....	50
4.5 Limitationen .....	52
4.6 Schlussfolgerung .....	54
<b>5. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>56</b>
<b>6. Danksagung .....</b>	<b>64</b>

# 1. Einleitung

Die Kranioplastik (CP) bezeichnet den rekonstruktiven Eingriff nach einer dekompressiven Hemikraniektomie und ist entscheidend für die Wiederherstellung der Schädelintegrität. Komplikationen nach der CP gelten insgesamt als häufig, sehr bedeutend sind auch frühe Nachblutungen. Frühe Nachblutungen gelten als potenziell letale Komplikationen und müssen dringend überwacht bzw. therapiert werden, sofern sie auftreten. Risikofaktoren und Mechanismen der Entstehung werden zwar breit diskutiert, es findet sich allerdings keine einheitliche Definition, die den Zeitpunkt einer frühen Nachblutung definiert. Erkenntnisse, die den Zusammenhang von Risikofaktoren und dem Auftreten früher CP-Nachblutungen erklären, können helfen, die Sicherheit und den Erfolg der Therapie zu gewähren. Diese Dissertation untersucht Korrelationen zwischen dem Auftreten früher Nachblutungen und definierten, erhobenen Parametern. Durch die Analyse einer großen Stichprobe sollen Aspekte beleuchtet werden, die einen Einfluss auf das Risiko einer frühen CP-Blutungen darstellen.

Zur besseren Leserlichkeit dieser Arbeit wird der Plural des Begriffs *Patient* in seiner maskulinen Form verwendet, auch wenn gleichermaßen Patientinnen und Patienten sowie diverse Geschlechter gemeint sind. Gleichermaßen gilt dies für Berufsbezeichnungen oder andere Personengruppen.

## 1.1 Intrakranielle Raumforderungen

Pathologische Prozesse wie Tumoren, Ödeme, Abszesse oder Blutungen, welche innerhalb des Neurokraniums entstehen, werden als intrakranielle Raumforderungen bezeichnet. Diese führen mit zunehmender Größe und insbesondere rascher Entstehung zu einer Hirndrucksymptomatik durch Erhöhung des intrakraniellen Drucks (ICP) mit klinischen Beschwerden, die von milderen Symptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen bis hin zu psychischen Wesensveränderungen, neurologischen Ausfällen, epileptischen Anfällen und Koma ausfallen können [1]. Nimmt die Raumforderung weiter zu, kann es zu Einklemmungen von Hirnparenchym durch feste, z.B. knöcherne Strukturen, kommen. Eine untere Einklemmung bezeichnet beispielsweise eine Komprimierung der Medulla oblongata mit konsekutivem Ausfall lebenswichtiger neurologischer Strukturen wie der Aufrechterhaltung des Atemzentrums [2]. Intrakranielle Raumforderungen führen dementsprechend bei Erhöhung des ICP zu möglichen schwerwiegenden neurologischen Ausfällen mit potenziell lebensunmöglichen Zuständen, die es umgehend zu behandeln gilt.

## 1.2 Ischämische Hirninfarkte

Es ist möglich, dass Infarkte im Gehirn nicht nur neurologische Ausfälle, sondern zusätzlich eine raumfordernde Symptomatik auslösen können. Ein ischämischer Hirninfarkt ist zunächst der Verschluss eines Gefäßes durch einen Thrombus oder ein embolisches Ereignis, ausgelöst durch unterschiedliche Pathologien im vaskulären System, der zu einer Minderversorgung mit Sauerstoff des betroffenen Gewebes führt. Akute Infarkte stellen sich im Computer-Tomogramm (CT) als hypodenses, unscharfes Gebiet dar [3]. Am häufigsten ist eine Beteiligung der Arteria cerebri media (MCA) [4], wobei eine Ischämie ein MCA-Syndrom hervorrufen kann, welches durch das Akronym FAST (Face, Arm, Speech -Test) prähospital durch den Kliniker bzw. geschultes Personal in der Pflege und Rettungsdienst erkannt werden kann und somit Diagnostik und Therapie spezifisch eingeleitet werden können [5]. Unabdinglich für die Diagnostik eines ischämischen Ereignisses ist die kraniale Bildgebung zum Ausschluss einer intrazerebralen Blutung (ICB). Mittels Kontrastmittelgabe und CT-Angiographie können Aussagen über die betroffenen Gefäßpathologien bzw. deren Lokalisation gemacht werden. Nach Ausschluss einer ICB und Indikationsfindung stellen die systemische Lysetherapie und interventionell radiologische Verfahren wie die Thrombektomie Therapiesäulen der Stroke-Therapie dar [6].

Verschlüsse von größeren Versorgungsgebieten, wie klassischerweise die der MCA, führen als Hemisphäreninfarkt unter Umständen zu einem sekundären Ödem um das Infarktareal mit konsekutiver raumfordernder Wirkung, die eine Mittellinienverlagerung zur Gegenseite bedeuten [3]. Dieses, durch die gestörte Blut-Hirn-Schranke, raumfordernde Ödem wird zusätzlich durch interstitielle Flüssigkeit erweitert, da eine Kapillarleckage durch die Nekrose auftritt und der hydrostatische Druck ins extrazelluläre Gewebe zunimmt [7]. Das neurologische Defizit, Schmerzen, die erhöhte Mortalität von mehr als 80 % sowie der erhöhte ICP mit potenziellen weiteren Schäden am Hirnparenchym bilden die Grundlage für die Indikation zur eskalierenden Intensiv- oder chirurgischen Therapie [8]. Der maligne Mediainfarkt geht mit einer hohen Mortalität einher und endet häufig letal durch transtentorielle Herniation aufgrund der raumfordernden Komponente. Der maligne Infarkt tritt in 5 bis 10 % der Schlaganfälle auf [9].

## 1.3 Schädelhirntrauma

Als Schädelhirntrauma (SHT) wird die Verletzung durch Energie oder Gewalteinwirkung beschrieben, die zu einer Störung der normalen Funktion des Gehirns, des Schädelknochens, der Gefäße oder der Hirnhäute führt, bzw. eine Kombination aus diesen ist [10]. Während das SHT historisch in eine offene bzw. geschlossene Form unterteilt wurde, wird das SHT heute entweder anhand von Graden nach Tönnis und Loew oder anhand der Schwere mittels Glasgow Coma Scale (GCS) unterteilt. Nach Tönnis und Loew beschreibt ein SHT 1. Grades die kurzfristig funktionelle

Beeinträchtigung des Gehirns, welche sich spätestens nach vier Tagen zurückbildet. Ein SHT 2. Grades kann durch eine längere Bewusstlosigkeit gekennzeichnet sein und dadurch, dass sich neurologische Beeinträchtigungen des Patienten innerhalb eines Monats rückbilden. Das SHT 3. Grades stellt eine Bewusstlosigkeit nach Trauma von über einer Stunde dar und ist begleitet von schwerwiegenden neurologischen bzw. vegetativen Funktionsbeeinträchtigungen, die länger als drei Wochen andauern [11]. Diese Einteilung anhand von Graden kann allerdings nur retrospektiv angewandt werden [10]. International ist die Unterteilung des SHT in eine leichte, mittelschwere und schwere Form üblicher, welche anhand der GCS bewertet wird. Hierbei entspricht die leichte Form des SHT einem GCS von 13 bis 15, die mittelschwere Form 9 bis 13 und die schwere Form 3 bis 8 Punkten im GCS (s. Tabelle 1) [12, 13].

**Tabelle 1: Erhebung des Glasgow Coma Scale modifiziert und übersetzt nach Teasdale und Jennett (1974).** Es wird der neurologische Status des Patienten anhand des Assessments evaluiert. Bewertet wird die qualitativ beste Antwort des Augenöffnens, der verbalen Reaktion sowie der motorischen Reaktion. Entsprechend wird diese Reaktion bepunktet. Maximal können 15 Punkte, minimal 3 Punkte vergeben werden [13].

Qualität	Ausführung	Punkte
Augen öffnen	Spontan	4
	Bei Ansprache	3
	Bei Schmerz	2
	Kein Augenöffnen	1
Beste verbale Antwort	Orientiert	5
	Desorientiert	4
	Inadäquate Äußerungen	3
	Unverständliche Laute	2
	Keine	1
Beste motorische Reaktion	Auf Aufforderung	6
	Auf Schmerz gezielt	5
	Auf Schmerz ungezielt	4
	Beugesynergismen	3
	Strecksynergismen	2
	Keine	1

Biomarker wie S100B, IL-10, H-FABP und NF-L können zur Stadieneinteilung eines SHT eingesetzt werden, da diese bei milden SHT signifikant niedriger sind als bei schweren SHT. Sie sind jedoch störanfällig, weil sie auch bei anderen, beispielsweise orthopädischen Verletzungen,



erhöht sein können und eignen sich deshalb nicht zur alleinigen Diagnostik und Einteilung eines SHT [14].

In Deutschland werden pro Jahr etwa 8220 Patienten, die mit einem mittelschweren bis schweren Schädel-Hirn-Trauma an Traumazentren behandelt werden, im Traumaregister der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (TR-DGU®) gezählt. Dies kommt einer Inzidenz von 10,1 pro 100.000 Fälle pro Jahr gleich, wobei diese etwas höher liegt, wenn die am Unfallort verstorbenen Patienten sowie die nicht registrierten Patienten mitgezählt werden würden (Inzidenz: 13,6/100.000/Jahr). Daraus kann geschlossen werden, dass schwere Schädelhirntraumata eine eher selten vorkommende Erkrankung im Klinikalltag sind und eher an maximalversorgenden Zentren vorstellig werden. In rund 39 % der Fälle tritt ein SHT im TR-DGU® als alleinige Verletzung auf. Häufige Begleitverletzungen des SHT sind Thoraxbeteiligung (34,9 %), Verletzung der oberen Extremität (23,2 %) sowie Wirbelsäule (22,2 %) und Gesichtsverletzungen (18,3 %) und Weitere. Die Verletzungsmuster können entsprechend auch kombiniert auftreten [15].

Die häufigsten Blutungslokalisationen waren beim SHT in 47,5 % als subdurales Hämatom (SDH), in 35,6 % als Subarachnoidalblutung (SAB), in 19,2 % als ICB und in 9,8 % als Epiduralhämatom (EDH). Eine kombinierte Blutungslokalisation lag in 38,9 % der Fälle vor [15].

#### **1.4 Intrakranielle Blutungen**

Intrakranielle Blutungen können anhand ihrer Lokalisation unterschieden werden. Kommt es durch einen Sturz oder eine Gewalteinwirkung zu einer Blutung zwischen Schädelknochen und Dura mater, spricht man von einer epiduralen Blutung, welche operativ versorgt werden muss, vor allem wenn sie eine raumfordernde Qualität aufweist bzw. zu neurologischen Beeinträchtigungen führt [11, 16].

Zwischen Dura mater und Arachnoidea verlaufen Brückenvenen, die durch einen Einriss bzw. Ruptur zur Ausbildung eines Subduralhämatoms führen können [17]. Man spricht von einem akuten Subduralhämatom, wenn die ausgedehnte Blutung binnen weniger Stunden nach dem Unfall eintritt. Blutungen, die erst einige Wochen nach Unfall bzw. Ruptur des Gefäßes entstehen, werden als subakute Subduralhämatome bezeichnet [11].

Tritt die Blutung unterhalb der Arachnoidea auf, wird dies als subarachnoidale Blutung bezeichnet. Zudem können Einblutungen in den Ventrikeln auftreten (intraventrikuläre Blutung). Abschließend stellt die Gruppe der intrazerebralen Blutungen solche dar, die im Gehirnparenchym lokalisiert sind [18].

Patienten mit Verdacht auf eine raumfordernde Blutung bekommen in der klinischen Standardroutine eine kraniale Computertomographie (CCT). Eine akute Blutung tritt im nativen CT als hyperdense Raumforderung auf, welche ein perifokales Ödem der umgebenden Hirnareale hervorrufen kann. Dieses hat dann ebenfalls einen raumfordernden Effekt innerhalb des Schädels [3].

### **1.5 Intrakranielle Druckerhöhung**

Die zuvor beschriebenen Pathologien im Gehirn stellen eine Massenzunahme des begrenzten Schädelinneren dar, sodass der ICP ansteigen kann. Als physikalische Grundlage beschreibt die Kellie-Monroe-Doktrin ein simplifiziertes Modell, welches diesen Zustand erklärt. Kommt es aufgrund von Blutung oder Ödem zu einer Volumenzunahme im Schädelinneren, nimmt folglich der intrakranielle Druck zu, da die physiologischen drei Komponenten des intrakraniellen Volumens aus 85 % Hirnparenchym, 10 % Blutvolumen sowie 5 % Liquor bestehen und den Raum komplett ausfüllen [19]. Der ICP liegt physiologisch unter 15 mmHg [20] und wird allgemein als behandlungsbedürftig gewertet, sollte er über 20 mmHg sein.

Der ICP kann u.a. über eine Ventrikeldrainage oder intraparenchymatöse Drucksonden invasiv gemessen werden [21]. Dieses Monitoring ist bei Patienten mit einem Zustand nach SHT notwendig, da ein erhöhter ICP mit einem schlechteren Outcome bzw. einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet ist [22, 23].

### 1.5.1 Symptome des erhöhten Hirndrucks

Patienten mit erhöhtem ICP können sowohl unspezifische Symptome aufweisen als auch lange symptomlos bleiben oder mit wegweisenden Symptomen auffällig werden. Als typische Trias des erhöhten Hirndrucks stellt die Cushing-Triade mit Hypertension, Bradykardie und nicht adäquater Atmung ein *Red Flag* dar und sollte das behandelnde Personal aufmerksam machen [24, 25]. Zu wegweisenden Symptomen eines erhöhten ICP zählen unter anderem:

- Bewusstseinsverlust
- Psychische Wesensveränderung
- Pupillenanomalien, Stauungspapille
- Erbrechen
- Kopfschmerz
- Schwindel
- Krampfanfälle [26]

### 1.5.2 Diagnostik des gesteigerten Hirndrucks

Neben der Indikation der Traumaspirale bei Patienten mit Polytrauma bzw. SHT stellt eine isolierte Hirndrucksymptomatik mit entsprechenden klinischen Symptomen eine Indikation für eine CCT dar. Indirekte Zeichen des gesteigerten intrazerebralen Druckes sind:

- *„Verstreichen der Gyri und Sulci in den kranialsten CCT-Schichten*
- *Fehlende Abgrenzbarkeit der basalen Zisternen*
- *Kompression der Liquorräume*
- *Mittellinienverlagerung von mehr als 5mm*
- *Tiefstand der Kleinhirntonsillen mit Durchtritt durch das Foramen Magnum“ [27]*

### 1.5.3 Therapie des erhöhten ICP

Als Ziel der Therapie des erhöhten ICP gilt in den internationalen Leitlinien der *Brain Trauma Foundation*, einen Druck von 20 bis 25 mmHg intrakraniell zu kontrollieren [28, 29]. Insgesamt kann die intensivmedizinische Therapie des erhöhten ICP in drei Stufen eingeteilt werden, die nacheinander eskaliert werden. Zu den Basismaßnahmen in Stufe eins gehört die Versorgung des

intensivpflichtigen Patienten nach ABCDE-Schema. Dabei ist die Einstellung des Blutdrucks nötig, die Indikation zur Intubation und zum Monitoring aller wichtigen Vitalparameter zu stellen sowie eine angemessene Sedierung mit Schmerztherapie einzuleiten [26]. Eskalierend bietet Stufe zwei den Einsatz von intravenösen Osmodiuretika, welche ödematöse Flüssigkeiten aus dem Gewebe entziehen und so zusätzlich den intravasalen Volumenstatus verbessern. Die Perfusion des Gehirns kann sich unter dem Einsatz von Osmodiuretika bessern [26]. Zusätzlich kann das Erzeugen einer geringen Hypothermie (bis 34 °C) das Outcome des Patienten bessern, indem es neben vielen Wirkungen die Hirndurchblutung verbessert und den ICP senkt [30]. Es muss allerdings bedacht werden, dass die Hypothermie eine Koagulopathie, Immunsuppression, Hypotonie, Pneumonie, Niereninsuffizienz und verminderte Katecholaminempfindlichkeit hervorgerufen kann [29]. Eine reine prophylaktische Senkung der Körpertemperatur bei Patienten mit SHT kann nicht empfohlen werden [28]. Eine weitere Maßnahme zur ICP-Senkung ist die moderate Hyperventilation [26]. Wirken die konservativen Maßnahmen nur ungenügend, muss die Therapie u.U. eskaliert werden und invasive Maßnahmen in Betracht gezogen werden. Als Stufe der erhöhten ICP-Therapie gelten Liquordrainage und chirurgische Eröffnung des Schädels. Zunächst ist es möglich, den Seitenventrikel zu punktieren und zu entlasten. Wurde bereits eine Liquordrainage gelegt, kann das Ablassen von Liquor ergänzend durchgeführt werden. Ultima Ratio der ICP-Therapie stellt die dekompressive Kraniektomie dar [26, 31].

## **1.6 Die dekompressive Kraniektomie**

Die dekompressive Kraniektomie (DC) ist ein neurochirurgisches Verfahren, bei welchem ein Teil des knöchernen Schädels entfernt wird, um eine künstliche Öffnung zu schaffen, um einen unkontrollierbar erhöhten, intrakraniellen Druck zu senken (s. Abb. 1). Dieses Verfahren ist als Ultimo Ratio in der Behandlung von schweren Schädel-Hirn-Traumata, Ischämien mit Ödemausbildung oder intrakraniellen Blutungen etabliert. Folgende Lokalisationen der Kraniektomie gelten als typisch:

- Supratentorielle, fronto-temporo-parietale dekompressive Hemikraniektomie
- Infratentorielle dekompressive Kraniektomie
- Bifrontale Kraniektomie
- Bilaterale Kraniektomie [31, 32]



**Abb. 1: Artifizielles Modell eines menschlichen Schädels mit Zustand nach DHC.**  
*Der Defekt misst ca. 145mm im Durchmesser.*

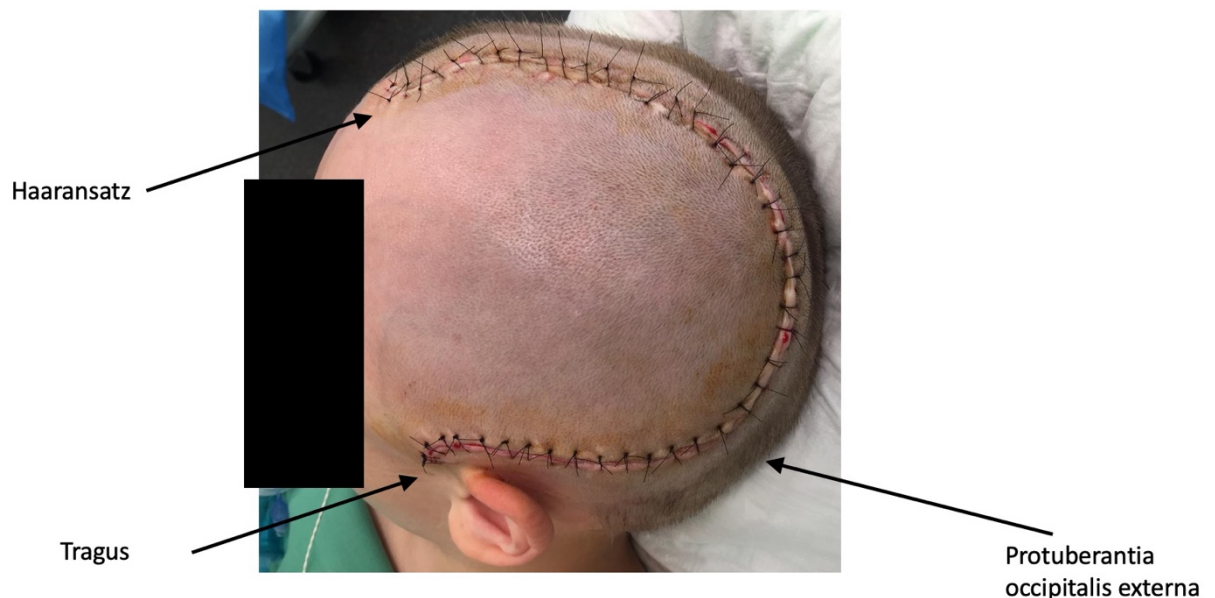
#### 1.6.1 Indikation zur dekompressiven Kraniektomie

Das Ziel der DC ist die Senkung der Mortalität und Verbesserung des Outcomes von Patienten, die an den Folgen eines SHT, einer intrakraniellen Blutung, eines Tumors mit Hirndrucksymptomatik oder eines malignen Infarktes leiden. Vor allem die Entscheidung zur frühen Kraniektomie binnen 48 h bei malignem Territorialinfarkt scheint das funktionelle Ergebnis der Patienten zu bessern und die Letalität zu senken [33]. Die Entscheidung zur dekompressiven Hemikraniektomie (DHC) sollte kritisch von einem multidisziplinären Team aus Neurologen, Neurochirurgen und Intensivmedizinern gemeinsam mit dem Patienten oder seinen Angehörigen getroffen werden, unter Berücksichtigung eines möglichen operativen Folgeeingriffs, seiner bestehender Komorbiditäten und potenzieller lebenslanger Einschränkungen. [34].

Eine bifrontale und bilaterale Kraniektomie wird dann ausgeführt, wenn keine fokale Hirnläsion, sondern ein massives, generalisiertes Hirnödem auftritt bzw. bilaterale Hirnläsionen auftreten [35].

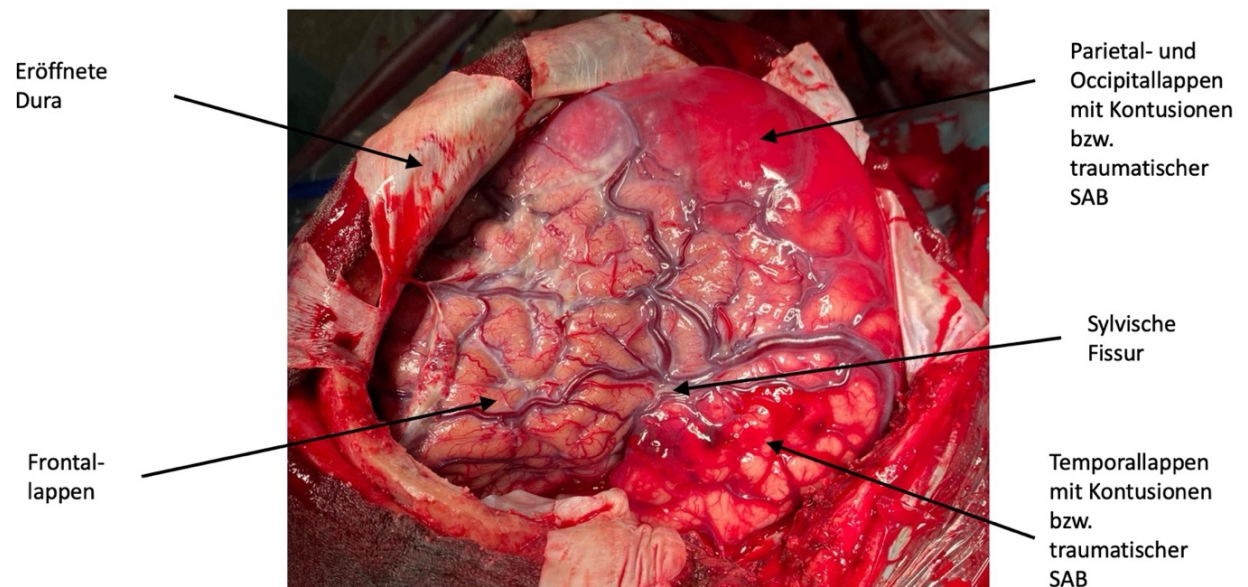
### 1.6.2 Die operative Prozedur der dekompressiven Kraniektomie

Die DC erfordert das Entfernen eines großen Teils des Schädelknochens in Form einer Entdeckung. Der Hautschnitt erfolgt in Form eines umgekehrten Fragezeichens meist beginnend median des Ohres (Tragus) in Richtung der Protuberantia occipitalis und von dort aus paramedian nach frontal-kranial ziehend bis zum Haaransatz (s. Abb. 2) [31].



**Abb. 2: Hautschnitt (typische „Trauma Flap“ Schnittführung).**  
*Genehmigt durch die Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf.*

Nach dem Zurückschlagen des Haut-Muskel-Lappens, werden multiple Bohrlöcher am Rand des geplanten Knochendeckels angelegt und diese dann mit dem Kraniotom verbunden [34]. Hierfür sollte der entnommene Knochendeckel mindestens einen Durchmesser von 12 cm bzw. eine Fläche von 105 cm<sup>2</sup> aufweisen, um den Effekt der Hindrucksenkung zu generieren [36-38]. Die Dura mater wird im Anschluss eröffnet, sodass der Zugang zur Pathologie möglich ist; eine Blutung kann so ausgeräumt werden (vgl. Abb. 3) [31]. Außerdem trägt die Eröffnung der Dura maßgeblich zum Dekompressionseffekt im Sinne der Hirndrucksenkung bei. Sodann wird eine Duraplastik eingenäht und der Defekt mit Duranaht verschlossen. Zuletzt erfolgt der schichtweise Wundverschluss [31]. Der entnommene, autologe Knochendeckel wird oftmals kryokonserviert oder seltener in das abdominelle subkutane Fettgewebe eingenäht, um für eine mögliche autologe Kranioplastik bewahrt zu werden [39].



**Abb. 3: Intraoperativer Situs nach DHC.**

*Kontusionsblutungen finden sich in den Bereichen des Parietal-, Occipital sowie Temporallappens. Genehmigt durch die Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf.*

## 1.7 Die Kranioplastik

Nach Abklingen der Hirndrucksymptomatik soll der Knochendefekt wieder rekonstruiert werden. Folgende Argumente und Indikationen rechtfertigen die Kranioplastik als zweiten operativen Eingriff, welcher ebenfalls mit Komplikationen behaftet ist:

- der neurologische, funktionale Outcome verbessert sich
- die Liquorverhältnisse normalisieren sich
- *Syndrome of the Trephined* wird verbessert
- der ICP normalisiert sich
- der Knochendeckel als Schutzbarriere
- die Ästhetik der Schädelform wird wiederhergestellt

Untersuchungen zeigen, dass die Kranioplastik das funktionale Outcome des Patienten verbessern kann [40, 41]. Gründe für die neurologische Besserung nach DHC durch die Kranioplastik scheinen normalisierte Liquorverhältnisse, Verbesserung der metabolischen Defizite in der verletzten Hemisphäre und der normalisierte cerebrale Blutfluss zu sein [42-45]. Das *Syndrome of the Trephined* (Grant & Norcross) bzw. *Sinking Flap Syndrome* (Yamaura & Makino) beschreibt einen vorkommenden Zustand bei kraniektomierten Patienten [46, 47]. Es handelt sich um



Kopfschmerzen, motorische Schwäche, fehlende neurologische Prognose, kognitive Einschränkungen, Depression, Unverträglichkeit für Vibrationen und Beeinträchtigungen in der Vigilanz [46-49]. Moderne Konzepte fassen die Begriffe des *Syndrome of the Trephined* und *Sinking Flap Syndrome* als *Neurological Susceptibility to a Skull Defect* zusammen, wobei alle Symptome, die in Zusammenhang mit der DC stehen, als Sammelbegriff gemeint sind [50]. Therapeutisch kann die CP diese Beschwerden beseitigen.

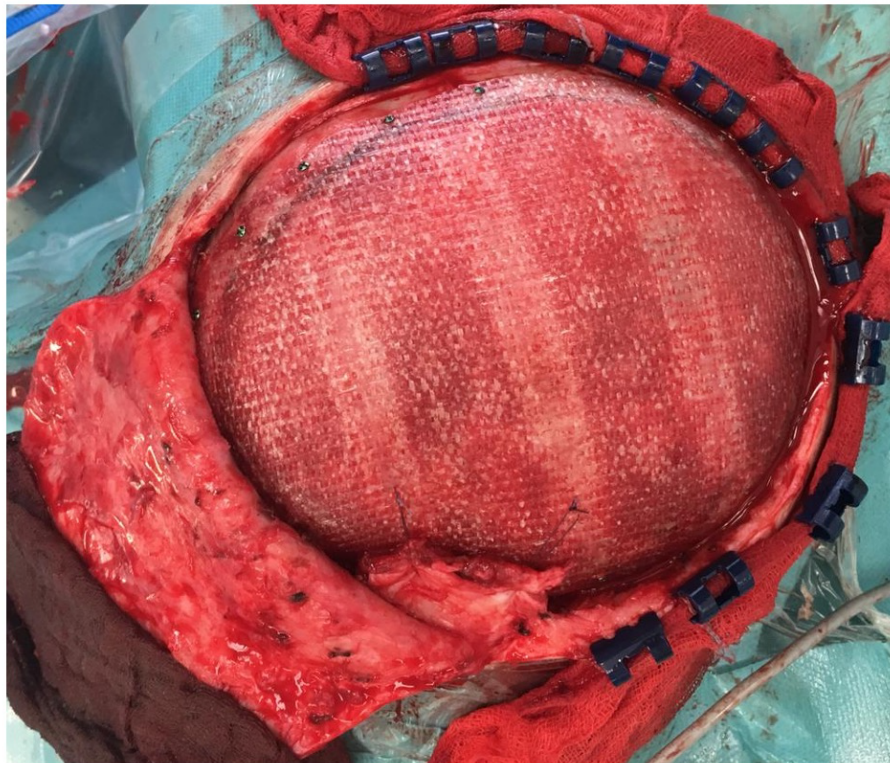
Nicht nur funktionale Besserungen, sondern auch mechanischer Schutz sind durch die abgeheilte CP gegeben [43]. Besonders für Patienten, die im Anschluss an die CP-Operation eine Rehabilitationsmaßnahme in Anspruch nehmen, bietet die CP einen Schutz für den unsicheren Patienten mit erhöhter Sturzneigung. Der autologe Knochen, aber auch mittels 3D-Technologie konstruierte Schädelimplantate im Computer-Aided-Design (CAD) und Computer-Aided-Manufacturing (CAM), geben dem Patienten ein möglichst ästhetisches Ergebnis zurück.

#### 1.7.1 Die operative Prozedur der Kranioplastik

Das operative Vorgehen der Kranioplastik erfolgt meist nach drei bis sechs Monaten nach erfolgter Hemikraniektomie. Über einen optimalen Zeitraum dieser zweiten Operation herrscht in der Literatur keine Einigkeit [51, 52]. Liegt die DC über 6 Monate zurück, sollte ein autologes Präparat zurückhaltend gewählt werden, da es gehäuft zu Resorptionsprozessen kommt [38]. Zu den präoperativen Vorkehrungen gehören ein CT oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels zur Bildgebung der aktuellen intrakraniellen Verhältnisse.

Erfolgt eine autologe Reimplantation des Knochendeckels, muss dieser zunächst aus dem subkutanen Fettgewebe explantiert werden bzw. aus der Kryokonservierung aufgetaut werden. Der Eingriff erfolgt in Allgemeinanästhesie. Der Hautschnitt am Schädel erfolgt entlang der Narbe, welche bei der DC entstanden ist. Es erfolgt die Darstellung der Knochenränder. Zur Blutstillung können Adrenalin, hämostatische Nähte oder Raney-Clips verwendet werden [53]. Mittels Platten wird das Knochenimplantat über der Dura am übrigen Schädel fixiert. Zentrale Durahochnähte werden am Knochendeckel angebracht und danach mit Einzelknopfnähten geknüpft. Der Temporalismuskel wird mit Nähten in seine ursprüngliche Position gebracht, um eine möglichst physiologische Morphologie und Funktionalität zu behalten [54]. In Abbildung 4 ist der intraoperative Situs nach Implantateinlage abgebildet. Alle übrigen Hautschichten werden wieder verschlossen und eine subgaleale Drainage wird eingebracht. Postoperativ erfolgt nach ca. 6 h eine CCT mit der Fragestellung nach Nachblutung und Lokalisation des Implantates.





**Abb. 4: CAD CAM Implantat nach Hemikraniektomie links (Skulle Glace Implantat, Skulle Implants Ltd., Turku, Finnland).**

*Intraoperatives Bild genehmigt durch die Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf.*

### 1.7.2 Interventionen am Liquorraum

Bei Patienten mit therapiebedürftigem Hirndruck wird die Indikation zum Legen einer externen Ventrikeldrainage (EVD) gestellt. Diese Intervention bietet nicht nur die Möglichkeit den ICP über eine Sonde invasiv zu monitoren, sondern auch den Liquorraum bei Zirkulations- oder Resorptionsstörungen zu entlasten [26].

Auch während der CP-Operation kann es nötig sein, den Liquorraum zu punktieren, um Volumen aus den Seitenventrikeln zu entlasten und so den Knochendeckel einpassen zu können. Interventionen am Liquorraum können ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen bedeuten [55]. Für eine dauerhafte Liquor-Ableitung bieten ventrikulo-peritoneale Shunt Systeme (VPS) oder ventrikulo-atrialen Ableitungen eine therapeutische Option [11].

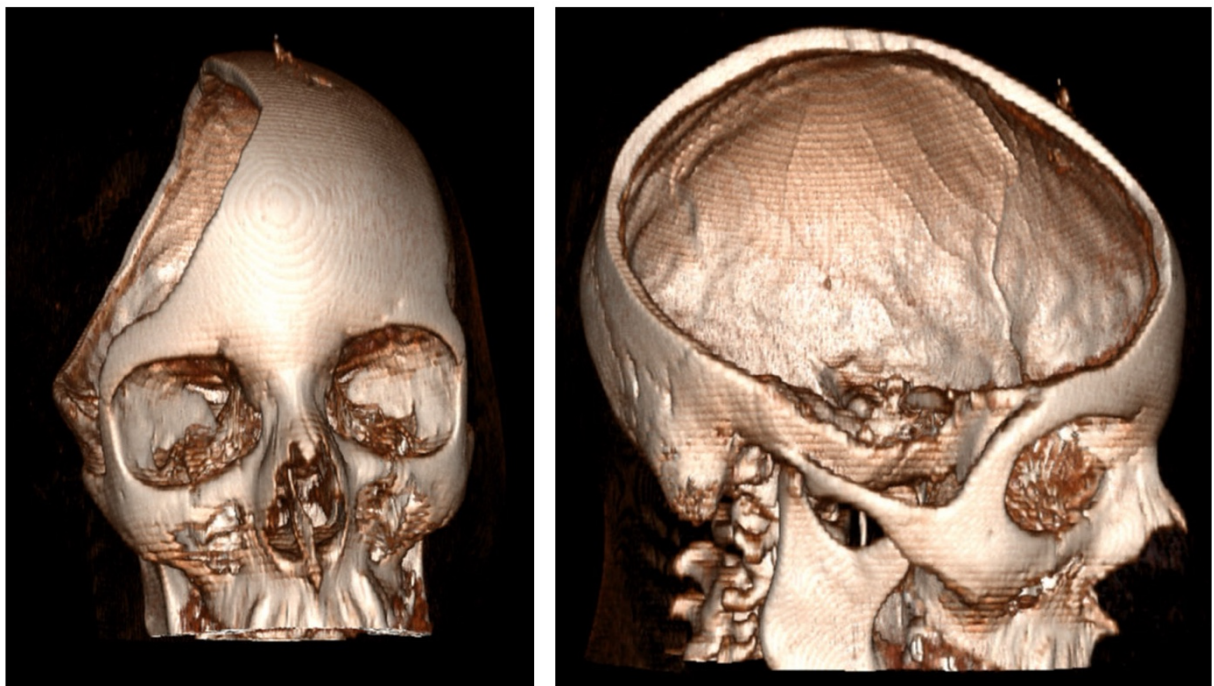
### 1.7.3 Durahochnähte

Zentrale Durahochnähte werden angelegt, wenn der Defekt entsprechend groß ist, und sollen das Auftreten einer postoperativen Epiduralblutung verhindern. Die Dura mater wird über Einzelknopfnähte an vier bis sechs zentralen Stellen am Implantat verbunden [56]. Neben den zentralen Nähten werden bei Implantation des Knochendeckels auch randständige Duranähte

verwendet. Spezielle CAD gefertigte Implantate besitzen Vorbohrungen, um das Legen der zentralen Durahochnähte zu erleichtern.

#### 1.7.4 Materialien zur Kranioplastik

Für die Wiederverschließung der Kraniektomie stehen mehrere Materialien zur Verfügung. Der autologe Knochen ist der patienteneigene, welcher bei der zuvor stattgefundenen DC entnommen und kryokonserviert wurde bzw. dem Patienten ins subkutane Fettgewebe implantiert wurde. Zudem stehen alloplastische Materialien zur Verfügung. Für alloplastische Implantate gibt es moderne Lösungen, bei denen der Knochendefekt mittels 3D-CCT technologischer Rekonstruktion patientenindividuell hergestellt wird (vgl. Abb. 5).



**Abb. 5:** 3D-Rekonstruktion einer Computertomografie nach Hemikraniektomie rechts.  
*Genehmigt durch die Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf.*

Voraussetzung für eine CP-Operation sind neben der Operabilität des Patienten, eine regrediente Schwellung des Hirnparenchyms in Bezug zur DHC, reine Wundverhältnisse und eine normalisierte Gerinnung.

Historisch gehen CP-Operationen bis 7000 v.Chr. zurück [57-59]. Aufgrund der langen Historie kamen verschiedene Materialien zum Einsatz und wurden zum Teil erprobt. Als älteste Materialien für die CP-Deckung gelten Metalle wie Gold und Silber [57, 59]. In der Neuzeit wurden diese

ebenfalls verwendet und weitere Materialien erprobt. Während Aluminium aufgrund von aufgetretenen Epilepsien und Infektionen als ungeeignet betrachtet wurde, war Gold kostenintensiv und Silber zu weich, um als Schädelersatz zu dienen [57]. Das Übergangsmetall Tantal wurde im zweiten Weltkrieg bei Soldaten mit SHT als Implantat genutzt. Doch auch hier wurde es aufgrund hoher Kosten, durch seltenes Vorkommen sowie Komplikationen nicht weiter etabliert [60, 61]. Eine der ersten Kunststoffverbindungen waren Zelluloidverbindungen, welche im 20. Jahrhundert für die CP eingesetzt wurden, jedoch aufgrund von Entzündungsreaktionen im umliegenden Gewebe Limitationen fand [61].

Während sich biologische Implantate von Leichenspenden (Allotransplantat) oder Tierspenden (Xenotransplantat) aufgrund von Resorption, Infektion und Abstoßungsreaktionen als nicht sinnvoll erwiesen, werden heute vermehrt synthetische Materialien aus Metallen oder Kunststoffen hergestellt [62]. Trotz der großen Variabilität der Implantat-Materialien gibt es kein ideales Material, welches alle wünschenswerten Bedingungen erfüllt [57, 58].



**Abb. 6: CAD-PMMA Präparat mit feinkörniger Oberflächenstruktur.**

*Die Oberflächenkörnigkeit soll osteointegrative Eigenschaften aufweisen. Das Implantat ist röntgendurchlässig.*

Grundsätzlich können plastische Materialien in Metalle, Keramik (Verbindung aus metallischen und nicht-metallischen Materialien), Zemente und Polymerverbindungen (z.B. Kunststoffe) unterschieden werden [63]. Die Wahl des Materials wird durch Einflüsse wie chirurgische Präferenz, Verfügbarkeit, Kosteneffizienz und klinikinterne Erfahrungen beeinflusst [64]. Viele neuere Materialien werden computergestützt hergestellt. Im Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) werden ebenfalls verschiedene gängige alloplastische Transplantatmaterialien verwendet, welche zur Übersicht in Tabelle 2 abgebildet sind und folgende Eigenschaften aufweisen:

**Tabelle 2: Übersicht der verwendeten alloplastischen Materialien.**

*In der ersten Spalte der Tabelle ist das Material der Kranioplastik erwähnt. Es folgen in Spalte zwei die Eigenschaften, welche das Material als Knochenimplantat aufweist. In Spalte drei und vier werden potenzielle Vor- und Nachteile des Materials aufgelistet. Diese Tabelle weist keinen Anspruch auf Vollständigkeit auf.*

<b>Material</b>	<b>Eigenschaft</b>	<b>Vorteile</b>	<b>Nachteile</b>
<b>Knochenzement aus PMMA (Polymethylmethacrylat)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zweikomponenten-System aus Pulver und Flüssigkeit</li> <li>• Glasartig</li> <li>• Fester Stoff</li> <li>• kaltpolymerisierend [65]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intraoperative Modulierbarkeit</li> <li>• Antibiotikum kombinierbar</li> <li>• Kostengünstig</li> <li>• Mit Kontrastmittel zur Darstellung in Röntgenaufnahmen [58, 65]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mögliche Freisetzung toxischer Materialien</li> <li>• Erwärmung beim Aushärten kann zu Nekrose führen [58, 66]</li> </ul>
<b>HTR-PMMA (Hard Tissue Replacement Polymethylmethacrylat)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Porös</li> <li>• 150 – 350 µm Porendurchmesser</li> <li>• Hydrophil [67, 68]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herstellung ca. 4 Wochen</li> <li>• Röntgendurchlässig</li> <li>• Oberfläche günstig für Osteointegration [68]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausbrechen der Schrauben bei Implantation</li> </ul>
<b>PEEK (Polyetherether-ke-ton)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polymer</li> <li>• Polyaromatisch</li> <li>• Halbkristallin</li> <li>• Thermoplastisch [69]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Röntgendurchlässig</li> <li>• Keine Wärmeleitung</li> <li>• Komfortabel, leicht</li> <li>• Resterilisieren möglich</li> <li>• Für größere Defekte geeignet</li> <li>• Aktuelles Forschungsinteresse [58, 62, 69]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kostenintensiv</li> <li>• CAD-Planung notwendig</li> <li>• Nicht Osteointegrativ ⇒ Risiko für Dislokation [58, 62]</li> </ul>
<b>Titan</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Übergangsmetall</li> <li>• Korrosionsbeständigkeit</li> <li>• Duktil [58, 63, 64]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geringe Infektionsrate</li> <li>• Biokompatibilität</li> <li>• Hohe Festigkeit</li> <li>• Resterilisieren möglich [57, 58, 70]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Röntgendicht; Artefakte im CT</li> <li>• Wärme-/ Kälteleitend</li> <li>• Kostenintensiv</li> <li>• Keine Osteointegration [58, 63, 64]</li> </ul>



### 1.7.5 Komplikationen der Kranioplastik

Neben dem Ziel auf Verbesserung von neurologischen Symptomen des Patienten und auf eine kosmetisch, sozial unauffällige Erscheinung des Kopfes, ist die Kranioplastik eine Operation mit weiteren Komplikationen, die häufig anzutreffen sind:

- Infektionen
- Nachblutungen
- zerebrale Krampfanfälle
- Resorption des autologen Implantates
- Schwellung des Hirnparenchyms nach Kranioplastik
- Postoperativer Hydrozephalus

Es gibt weitere Komplikationen, welche von Sahoo et al. in einem Review in intraoperative und postoperative Komplikationen eingeteilt wurden. Zu den intraoperativen Komplikationen zählen Blutung, duraler Einriss und der damit verbundene Austritt von Liquor sowie die iatrogene Schädigung von venösen Sinus. Postoperativ sind Komplikationen wie Blutungen, Liquorstau, Dehiszenz der OP-Wunde sowie Nekrosen und Abstoßungen des Implantates beschrieben. Bei den späteren postoperativen Komplikationen stellen Reaktionen auf das Implantat, losgelöste Implantate, Empfindungsstörungen gegenüber Wärme, Verformungen, Resorption des Transplantates, Hautverfärbungen und Alopezie eine Palette der Komplikationen dar [53]. Aufgrund dieser unterschiedlichen Herausforderungen wird die allgemeine Komplikationsrate je nach Untersuchung und je nach Fokus mit etwa 30 bis 50 % angegeben [71-74].

### 1.7.6 Postoperative Blutungen nach Kranioplastik

Postoperative Blutungen nach Kranioplastik sind eine gefürchtete Komplikation der Operation und bedürfen eine Nachbeobachtung des Patienten. Auch wenn für alle Patienten ein postoperatives CT nach 6 h zur Kontrolle dieser und zum Einsehen der Lokalisation des Implantates in unserer Klinik vorgesehen ist, sollte eine neurologische Befundänderung beim Patienten an die großzügige Indikationsstellung zur CCT denken lassen. Das Auftreten einer frühen Nachblutung innerhalb von 30 Tagen nach CP wird in einer multizentrischen Studie mit 19,5 % beschrieben. Epidurale und subdurale Blutungen waren in 40 % bzw. in 13,3 % der Fälle die häufigsten Gründe zur Revision der Kranioplastik [55]. Nach unseren Kenntnissen liegen derzeit keine genauen Daten zu dem

Risiko und Häufigkeiten einer frühen postoperativen Blutung innerhalb von 72 h bei einem großen Patientenkollektiv vor.

## **1.8 Ziele der Dissertation**

Auf die dekompressive Kraniektomie folgt in der Regel in der Postakutphase eine Kranioplastik. Wenngleich die Kraniektomie zunächst eine lebensrettende Maßnahme sein kann, müssen die Folgen und Komplikationen der konsekutiven Kranioplastik bedacht werden. In der Literatur wird die allgemeine Komplikationsrate bei einer CP-Operation mit ca. 22 bis 50 % angegeben, wobei bis zu 3,2 % der Patienten an den Folgen dieser sterben. Die Komplikationsrate ist damit als hoch einzuordnen [55, 73, 75]. So ist auch an unserer Klinik bekannt, dass dieses allgemeine Komplikationsrisiko bei ca. 27 % liegt [76].

In der Literatur wird die Wahl des am besten geeigneten Implantates diskutiert. Um den Operateuren eine empirische Grundlage zu bieten, welcher Implantattyp gewisse Risiken hervorrufen könnte bzw. bei welchem Patienten diese Risiken in Kauf genommen werden können, ist Evidenz notwendig.

Da die klinische Auswahl eines passenden Implantates an unserer Klinik von Verfügbarkeit und Einsetzbarkeit des autologen Patientenknochens, Verfügbarkeit, Lieferzeit und Handhabbarkeit der alloplastischen Materialien sowie Erfahrung mit den Implantattypen, Kostenfaktoren und Patientenfaktoren abhängig ist, gilt es auch in Zukunft diese Faktoren zu berücksichtigen und patientenspezifisch, auch im Hinblick auf die *Personalised Medicine*, anzuwenden. Detaillierte Prädiktoren, die mit dem Auftreten von frühen postoperativen Blutungen nach Kranioplastik assoziiert sind, sind nach unserem Kenntnisstand noch nicht genügend publiziert. Um das Auftreten von frühen postoperativen Nachblutungen zu vermindern, soll in dieser Arbeit untersucht werden, welche Patienten ein hohes Risiko für das Auftreten von Nachblutungen aufweisen.

Ein Risiko von über 30 % für Komplikationen gilt in der modernen Medizin als hoch und sollte deshalb stetig in Studien untersucht werden, um zukünftigen Patienten ein besseres Outcome bieten zu können.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign und Ethikvotum**

Bei dieser Studie handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Studie, welche ein Patientenkollektiv von n= 538 Patienten der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf analysiert.

Ein positives Ethikvotum über die Erhebung und Auswertung dieser patientenbezogenen Daten wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität am 28.06.21 mit der Studiennummer 2021-1420 schriftlich erteilt. Alle Daten wurden während der Erhebung pseudonymisiert und im Anschluss zur statistischen Auswertung anonymisiert.

### **2.2 Patientenkollektiv**

Dieses Patientenkollektiv wurde anhand des Operations- und Prozedurenschlüssel (OPS Ziffern) erhoben und inkludiert Patienten, welche im Zeitraum 01/2005 bis 12/2021 eine Kraniektomie mit anschließender Kranioplastik in diesem Zentrum erhalten haben.

#### **2.2.1 Einschlusskriterien**

Alle Patienten erhielten eine primäre Kranioplastik aus autologem oder alloplastischem Material. Zum Zeitpunkt der Kranioplastik-Operation mussten diese mindestens das 18. Lebensjahr vollendet haben. Vor der Kranioplastik wurden sie durch eine bestehende Indikation mit einer DC operativ nach klinikinternem Standard versorgt. Die Indikation zur DC basierten auf Diagnosen, welche in folgende Subgruppen (s. Tabelle 3) zusammengefasst wurden:

**Tabelle 3: Definitionen der Diagnosegruppen.**

Um in die Datenerhebung eingeschlossen zu werden, wurde der Fall entsprechend einer Diagnose zugeordnet. Diese verwendeten Diagnosen sind im Folgenden definiert.

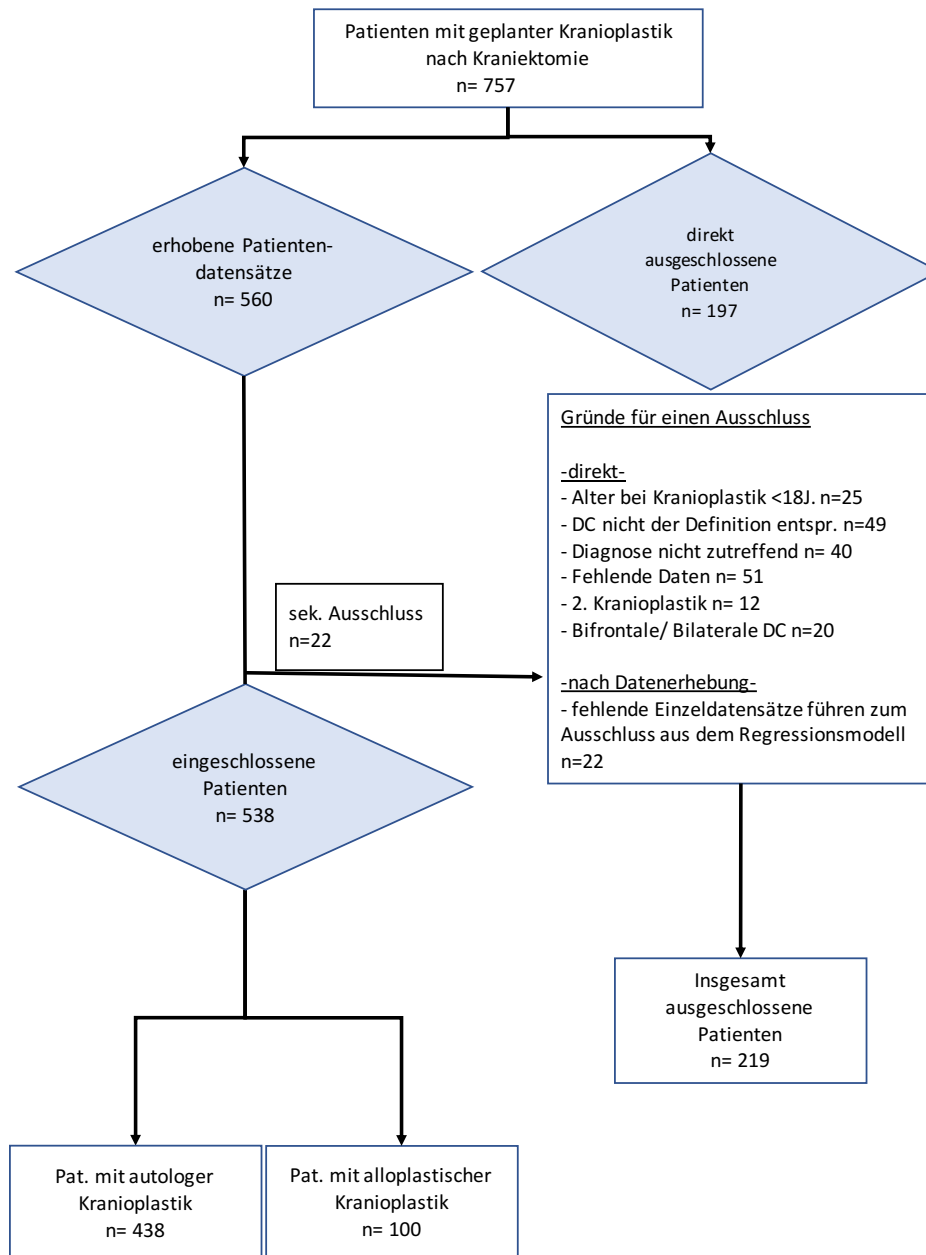
<b>SHT</b>	„Ein Schädelhirntrauma ist Folge einer Gewalteinwirkung, die zu einer Funktionsstörung und/oder Verletzung des Gehirns geführt hat und mit einer Prellung oder Verletzung der Kopfschwarte, des knöchernen Schädels, der Gefäße und/oder der Dura verbunden sein kann.“ [10]
<b>Infarkt</b>	„Ein ZNS-Infarkt ist ein auf Ischämie zurückzuführender Zelltod des Gehirns [...], basierend auf 1. Pathologischen, bildgebenden oder anderen objektiven Nachweisen einer fokalen ischämischen Schädigung des Gehirns, [...] in einer definierten Gefäßverteilung; oder 2. Klinischen Nachweisen einer fokalen ischämischen Schädigung des Gehirns [...] basierend auf Symptomen, die $\geq 24$ Stunden oder bis zum Tod andauern, und unter Ausschluss anderer Ätiologien.“ [77]
<b>ICB</b>	Unter intrazerebrale Blutungen fallen alle Blutungen, die innerhalb des Hirnparenchyms auftreten. ICB werden in spontane und sekundäre Blutungen unterteilt, wobei die sekundären Blutungen weiter aufgrund ihrer Ursachen unterteilt werden können (Gefäßmissbildungen, Substanzmissbrauch, Gerinnungsstörungen und weitere) [78].
<b>SDH</b>	Eine subdurale Blutung verläuft zwischen Dura Mater und Arachnoidea und geht i.d.R. von Brückenvenen aus [17].
<b>EDH</b>	Eine Blutungslokalisation zwischen Schädelknochen und Dura Mater wird als epidurales Hämatom bezeichnet. Häufig ist die A. meningea media die Blutungsquelle nach traumatischer Ursache [11, 16].

### 2.2.2 Ausschlusskriterien

Von den anfänglichen 757 Patienten mit der OPS-Codierung der Kranioplastik, wurden 197 Patienten von der Studie ausgeschlossen. Zu den häufigsten Ausschlusskriterien (n= 49) gehören Patienten, die eine Kraniotomie anstatt einer Entlastungskraniektomie erhielten. Bei 51 Patienten fehlten gravierend viele Daten, sodass keine Aussage über die postoperativen Nachblutungen möglich war. Zudem wurden Patienten nicht miteingeschlossen, bei denen aufgrund einer tumorösen Raumforderung der Knochendeckel entfernt werden musste (n= 40). Ebenfalls wurden 25 Patienten ausgeschlossen, die bei ihrer ersten Kranioplastik-Operation noch nicht das 18. Lebensjahr vollendet hatten. Bei 12 Patienten konnten nur Daten der Revisionsoperation (2. Kranioplastik) ermittelt werden, sodass diese ebenfalls ausgeschlossen wurden. In 20 Kasus lag eine bilaterale oder bifrontale Kraniektomie vor, was ebenfalls zum Ausschluss aus der Datenanalyse führte. Die übrigen 560 Patientendatensätze wurden zur statistischen Untersuchung freigegeben. Nach Prüfung der zu untersuchenden Prädiktoren wurden nach listenweisem Ausschluss (n= 22) Patienten exkludiert, um die Daten rein und vollständig zu halten. Insgesamt



wurden 538 Patienten in die deskriptive sowie induktive statistische Auswertung eingeschlossen. Die beschriebene Vorgehensweise ist in dem Flowchart (Abb. 7) veranschaulicht:



**Abb. 7: Flowchart über Ein- und Ausschlusskriterien des Patientenkollektives.**

Zunächst wurden durch die OPS-Ziffer  $n = 757$  Patienten mit einer Kranioplastik geplant. Davon konnten  $n = 560$  Patientensätze in die Auswertung einfließen (linker Flow) und  $n = 197$  Patientendatensätze direkt ausgeschlossen werden (rechter Flow). Im linken Flow konnten weitere  $n = 22$  Datensätze nicht in die stattfindende Auswertung einfließen, da sie unvollständig waren. Im rechten Flowchart finden sich Gründe für einen Ausschluss. Insgesamt wurden schließlich  $n = 538$  Patienten eingeschlossen sowie  $n = 219$  Patienten ausgeschlossen.

## 2.3 Methodik

### 2.3.1 Ermittlung der Patientendaten

Zunächst wurden alle Patientendaten in einer Excel-Tabelle (Microsoft® Excel für Mac, 2022, Version 16.67) zusammengetragen. Zur Auswahl der zu analysierenden Patienten wurde der OPS-Schlüssel verwendet. Im ersten Schritt wurde der zu untersuchende Patient in der klinikinternen Datenbank mittels Geburtsdatums aufgerufen und der passende Patientenfall wurde ausgewählt. Das Geschlecht des Patienten wurde aus seinem elektronischen Stamblatt entnommen. In der elektronischen Dokumentation wurde sodann der Operationstermin der DHC sowie der Termin der Kranioplastik aufgesucht und in die Tabelle übertragen. Mit Hilfe einer programmierten Formel  $[=(\text{JAHR}(\text{DCH\_Datum}))-(\text{JAHR}(\text{Geburtstag}))]$  wurde das Alter des Patienten bei Kraniektomie beziehungsweise bei Kranioplastik berechnet und automatisch in die Tabelle gefüllt.

### 2.3.2. Ermittlung des Krankheitsverlaufs und Epikrise

Die Diagnose, welche zur Operationsindikation führte, wurde dem Operationsbericht der Kraniektomie entnommen und in die passende Diagnosegruppe sortiert. Mittels programmierter Formel  $[=\text{RUNDEN}((\text{TAGE}(\text{Datum\_Kranioplastik};\text{Datum\_Kraniektomie})/7)]$  wurde der Zeitraum zwischen Kraniektomie und Kranioplastik in der Einheit Wochen berechnet und ebenfalls automatisch in die Tabelle eingefügt. Die operierte Seite des Neurocraniums wurde dem Operationsbericht entnommen und im nächsten Schritt mit dem CT-Bild abgeglichen und dokumentiert. Daraufhin wurden in der elektronischen Patientenakte alle Dokumentationen herausgesucht und gelesen, um zu ermitteln, ob der Patient seine erste Kranioplastik oder eine Revision erhält. Es wird die Erstoperation der Kranioplastik des Patienten ausgewählt. Aus dem Operationsbericht und/oder der OP-Pflegedokumentation wurde das Implantat aufgesucht und in einer dafür vorgesehenen Spalte dokumentiert. Als Implantattypen wurden der autologe patienteneigene Knochen sowie alloplastische Materialien differenziert.

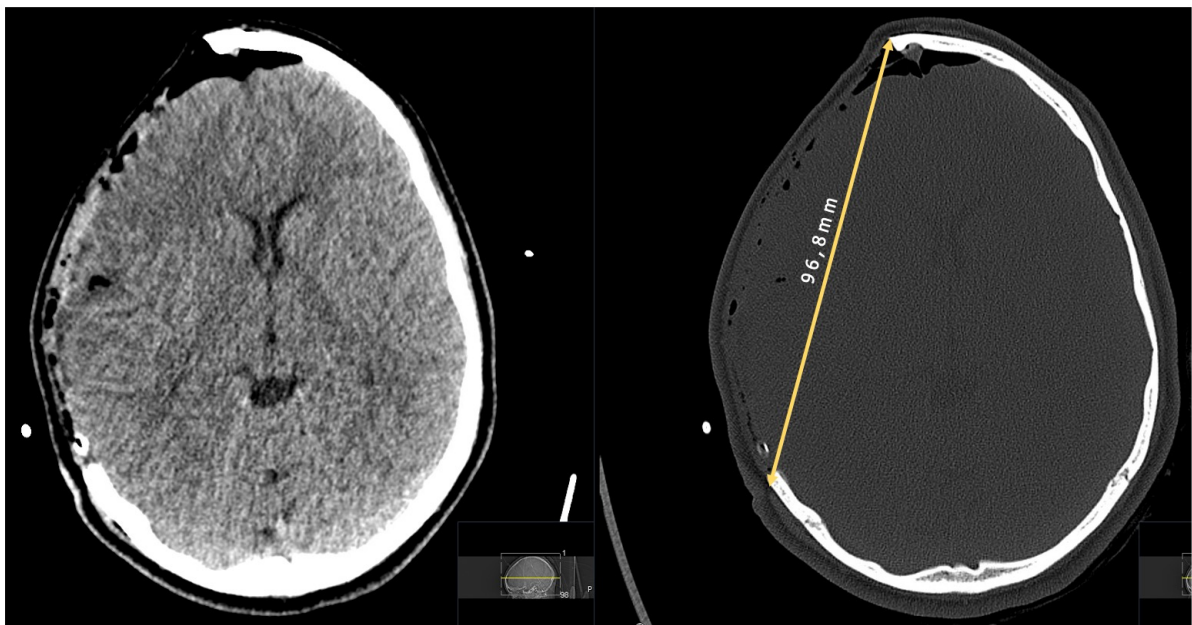
### 2.3.3. Dokumentation des OP-Berichtes

Aus den Operationsberichten wurde entnommen, ob eine Liquordrainage vor oder während der DC-Operation bei dem Patienten gelegt worden ist. Zudem wurde aus dem Operationsbericht der CP ermittelt, ob der Liquorraum während der Operation der Kranioplastik punktiert wurde. Des Weiteren wurde dokumentiert, ob der Patient bis zum Zeitpunkt der Kranioplastik einen VPS erhalten hat. Es wurde erhoben, wie viele Durahochnähte der Operateur für die Kranioplastik verwendet hat und ob Drainagen zur Wundsekretförderung eingelegt wurden.

Anschließend wurde der präoperative Laborbefund, welcher bis sieben Tage vor der Kranioplastik-Operation als solcher gewertet wird, aufgerufen. Die International Normalized Ratio (INR) sowie die Thrombozytenzahl werden in die Tabelle übernommen. Gibt es mehrere Laborbefunde, wird der aktuelle präoperative Befund verwendet.

#### 2.3.4 Messung der radiologischen Parameter

Daraufhin folgt das Aufrufen des Patienten im *Picture Archiving and Communication System* (PACS) (Secra AB. 2022. Secra Workstation IDS7. Version 24.1) mittels Geburtsdatum und der Abgleich der Patientendaten erfolgt. Zur Vermessung wurde ein maximal sechs Wochen altes präoperatives CT-Bild gewählt. Gibt es mehrere CT-Aufnahmen, wurde das aktuelle Bild genutzt. Zunächst wurde der Defekt des Schädels aufgesucht und überprüft, ob die Seite mit jener im Operationsbericht übereinstimmt. Das CT-Bild wurde axial ausgerichtet. Durch Scrollen durch die Schnittebenen wurde der maximale Durchmesser ausfindig gemacht und von der Tabula Externa diagonal in Millimeter gemessen (s. Abb. 8).



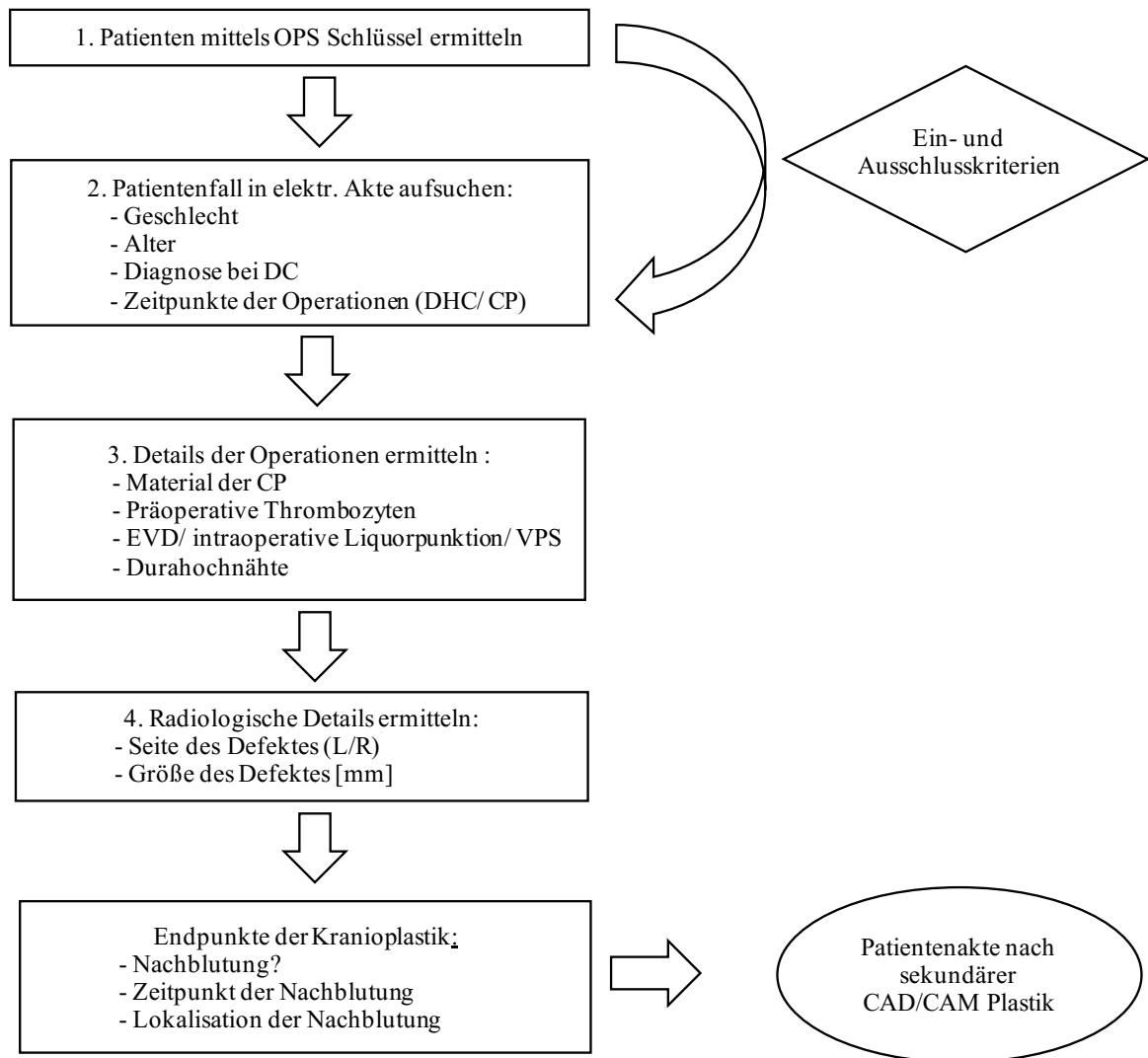
**Abb. 8: Axiales CCT einer DHC rechts.**

*Im linken Bild befindet sich das Weichteilfenster, rechts das Knochenfenster. Exemplarisch ist der DHC-Defekt im Durchmesser von der Tabula Externa ausgemessen (nicht maßstabsgetreu). Genehmigt durch die Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf.*

Abschließend wird im postoperativen CT-Bild evaluiert, ob eine Blutung nach der Kranioplastik aufgetreten ist. Dies wird mit den Befunden durch die Radiologen abgeglichen. Fälle, die Unstimmigkeiten im post-OP-CCT und dem radiologischen Befundbericht ergeben, werden durch neurochirurgische- fachärztliche Befundung reevaluiert. Das Routine-Kontroll-CT wird in der Regel 6 h nach Operationsende durchgeführt oder dann, wenn sich neurologische Auffälligkeiten

ergeben. Alle CT-Scans, welche innerhalb von 72 h nach der Kranioplastik-Operation durchgeführt wurden, werden bei der Evaluation nach postoperativer Nachblutung berücksichtigt. Sobald eine Blutung aufgetreten ist, wird diese in der Tabelle gekennzeichnet. Der Zeitpunkt der Feststellung durch das CT wird angegeben sowie die Lokalisation. Zudem wird erfasst, ob eine Revision bezüglich der Blutung erfolgt ist.

Zur weiteren Erhebung wird bei den Patienten mit autologen Implantaten untersucht, ob im weiteren Verlauf ein CAD-Implantat implantiert wurde. Eine Zusammenfassung der Vorgehensweise der Datenerhebung findet sich in Abbildung 9.



**Abb. 9: Flowchart zur Darstellung der Vorgehensweise der Datenerhebung.**

Mittels OPS-Ziffer wurden alle Patienten mit DC ermittelt. Nach Ein- und Ausschlusskriterien wurden die biographischen Daten der Patienten aus ihrer elektronischen Akte dokumentiert. Operationsberichte wurden im Anschluss studiert und Details der Operation erhoben. In der radiologischen Bildgebung wurden anschließend Parameter bzgl. der Defektausdehnung beschrieben. Als Endpunkte wurde der postoperative radiologische Befund und CT-Bild evaluiert und in die Tabelle dokumentiert. Abschließend wurde ermittelt, ob Patienten eine sekundäre CAD/CAM-Plastik im Verlauf erhalten haben.

## 2.4 Hypothesenerarbeitung

Für die Untersuchung von Prädiktoren und deren Zusammenhänge mit frühen postoperativen Nachblutungen wurden zunächst Hypothesen aufgestellt, die im klinischen Alltag aufgefallen waren und in der Fachliteratur üblich sind zu beleuchten. Primärer Endpunkt der Untersuchung war das Auftreten von frühen postoperativen Blutungen (< 72 h) nach einer primären Kranioplastik nach dekompressiver Hemikraniektomie.

### 1. Hypothese:

Das Geschlecht der Patienten steht in Zusammenhang mit frühen Nachblutungen nach der Kranioplastik.

### 2. Hypothese:

Das Patientenalter korreliert mit dem Auftreten von frühen postoperativen Nachblutungen. Ältere, potenziell multimorbide Patienten, haben dabei eine häufigere Assoziation mit Nachblutungen.

### 3. Hypothese:

Die Ätiologie der Diagnose (blutungsassoziiert vs. nicht-blutungsassoziiert), die zur Kraniektomie führte, steht in Zusammenhang mit dem Auftreten einer frühen postoperativen Blutung.

### 4. Hypothese:

Es besteht eine Assoziation zwischen der Zeitspanne (Wochen) zwischen Kraniektomie und Kranioplastik und dem Auftreten einer frühen Nachblutung nach der Kranioplastik.

### 5. Hypothese:

Es besteht ein Zusammenhang mit der Größe des knöchernen Defekts [in mm] und dem Risiko einer frühen Nachblutung nach der Kranioplastik. Größere Defekte bieten hierbei ein häufigeres Auftreten von postoperativen Hämorrhagien.

### 6. Hypothese:

Das zur Kranioplastik genutzte Material steht in Zusammenhang mit dem Auftreten einer frühen Nachblutung. Die Auftrittswahrscheinlichkeit der Blutungen unterscheidet sich dabei in der Verwendung von autologen und alloplastischen Materialien.

7. Hypothese:

Die Notwendigkeit der Nutzung einer Liquorpunktion, während der Kranioplastik Operation, erhöht das Auftreten einer frühen Nachblutung nach der Kranioplastik.

8. Hypothese:

Das Vorhandensein eines ventrikuloperitonealen Shunts beim Patienten ist mit einer erhöhten Nachblutungsrate nach CP-Operation assoziiert.

9. Hypothese:

Es besteht eine Korrelation zwischen der Thrombozytenzahl und dem Auftreten einer frühen Nachblutung. Eine erniedrigte Thrombozytenzahl ist ein Prädiktor für eine frühe Nachblutung.

## 2.5 Datenauswertung und Statistik

Zur Datenauswertung im Programm SPSS® Statistics (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Mac, Version 28.0) erfolgte nach Datenbereinigung der Import. Die anonymisierte Tabelle wurde zunächst durch deskriptive Analyse nach Häufigkeiten und Mittelwerten ausgewertet. Es wurde eine deskriptive Analyse des Patientenkollektives durchgeführt nach:

- Geschlecht
- Alter
- Diagnose-Ätiologie bei DHC
- Zeitintervall zwischen DHC und CP
- Größe des Defektes
- Seite der DHC
- CP-Material
  - Autolog
  - Alloplastisch
- Intervention am Liquorraum
  - EVD
  - Intraoperative Punktion
  - VPS
- Gerinnungsstatus
  - Thrombozytenzahl
  - INR
- Anzahl der Durahochnähte
- Subgaleale Drainage

Als primärer Endpunkt wurden alle im CT sichtbaren frühen Nachblutungen gewertet, welche bis 72 h postoperativ aufgetreten sind. In diesen Fällen wurde ermittelt:

- der Zeitpunkt der Blutung
- die Lokalisation der Blutung
- die Notwendigkeit einer Revision

Als Nächstes erfolgte im induktiven Teil der statistischen Auswertung die logistische Regressionsanalyse. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % wurde angenommen und als Schwelle der statistischen Signifikanz gewertet. Auf Signifikanz wurden neun Prädiktoren in Bezug auf den



primären Endpunkt der frühen postoperativen Nachblutung (Nachblutung nein= 0; Nachblutung ja= 1) mittels binär logistischer Regression untersucht:

- Geschlecht
- Alter
- Diagnose-Ätiologie bei DHC
- Zeitintervall zwischen DHC und CP
- Größe des Defekts
- Material der CP
- Intraoperative Liquorpunktion
- VPS
- Thrombozytenzahl

Als sekundärer Endpunkt wurde untersucht, ob die oben genannten Prädiktoren in Assoziation mit einer Revision durch frühe Blutung stehen. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % wurde als Signifikanzschwelle angenommen.

## **2.6 Verschriftlichung der Arbeit**

Die Verschriftlichung der gesamten Arbeit erfolgte mit Microsoft Word (Microsoft® Word für Mac, 2022, Version 16.67). Abbildungen wie Flowcharts wurden mit Excel erstellt und in Word importiert. Als Literaturverwaltungsprogramm wurde Endnote™ 20 (Version: 20.2) genutzt.

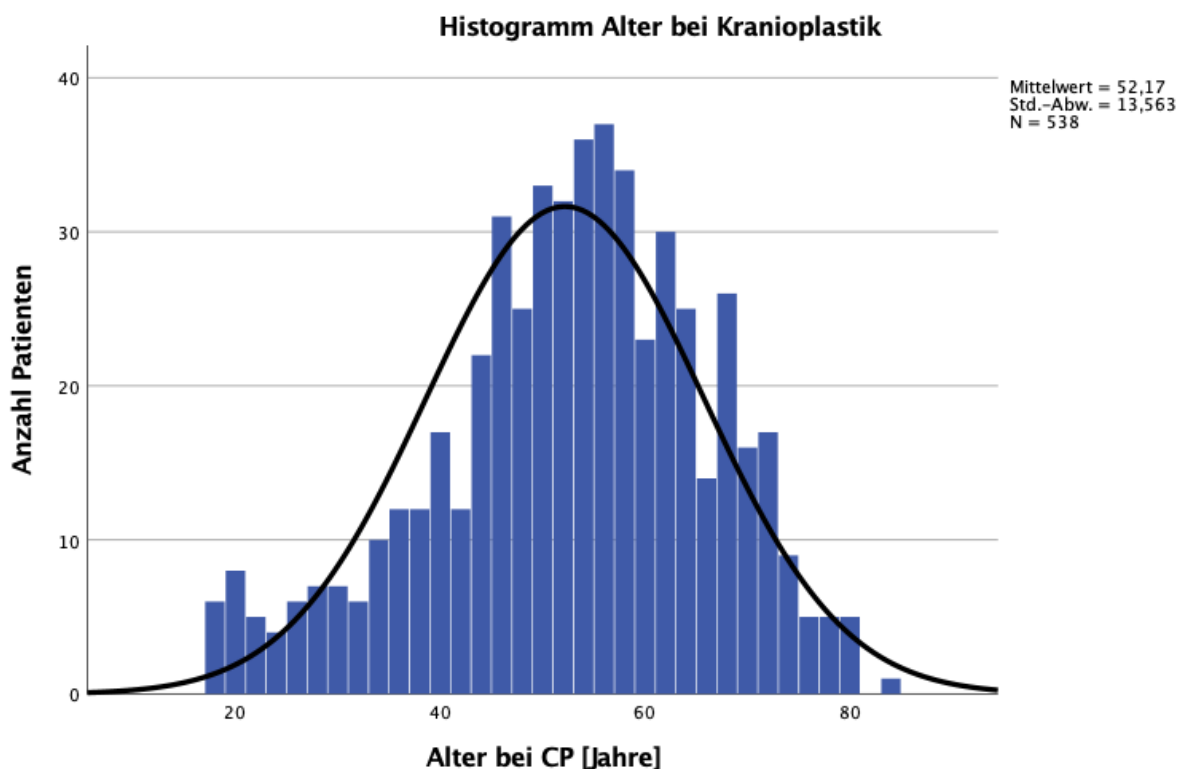
### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Deskriptive Auswertung Studienpopulation

Nach Ein- und Ausschlusskriterien flossen zunächst 560 Patientendatensätze, welche eine unilaterale Hemikraniektomie mit konsekutiver Kranioplastik erhalten hatten, mit in die Datenerhebung ein. Nach listenweisem Ausschluss im statistischen Regressionsmodell wurden 538 Patienten in die Studie einbezogen.

##### 3.1.1 Geschlecht und Alter

234 Patienten des Kollektivs sind weiblich (43,5 %) und 304 Patienten männlich (56,5 %). Das Alter liegt im Mittelwert bei 52 Jahren  $\pm$  13,6 Jahre. Der Altersmedian beträgt 53 Jahre. Der jüngste Patient war 18 Jahre alt und der älteste 84 Jahre. Eine graphische Darstellung über die Altersverteilung findet sich im Histogramm (Abb. 10).



**Abb. 10: Histogramm über die Altersverteilung bei Kranioplastik.**

Auf der x-Achse sind die Lebensjahre abgebildet, während auf der y-Achse die absolute Anzahl an Patienten in der jeweiligen Altersgruppe ablesbar ist. Eine annähernd normalverteilte Kurve ist durch die Grafik gelegt.

### 3.1.2 DHC-Details

Die unilaterale DHC wurde in 291 Fällen (54,1 %) auf der linken Seite durchgeführt und in 247 (45,9 %) auf der rechten Seite. In 100 % der Fälle handelte es sich bei der Kranioplastik um die erste Rekonstruktion nach DHC.

### 3.1.3 Diagnosen bei DHC

Die Diagnosen, welche zur initialen Hemikraniektomie-Operation führten, waren in folgenden Häufigkeiten aufgetreten (s. Tabelle 4). Dabei stellen der maligne Mediainfarkt, gefolgt von dem SHT, die häufigsten Ursachen zur Kraniektomie dar.

**Tabelle 4: Häufigkeit der Diagnosen bei DHC.**

*Den größten Anteil an der Population stellen Patienten mit infarktbedingter Genese ( $\approx 36\%$ ), gefolgt von Patienten mit SHT ( $\approx 34\%$ ) dar. Weitere Ursachen sind SAB ( $\approx 16\%$ ), ICB ( $\approx 13\%$ ) sowie Sonstige ( $\approx 1\%$ ).*

<b>Diagnose</b>	<b>Häufigkeit n =</b>	<b>Prozentualer Anteil (%)</b>
Infarkt	196	36,4
SHT	184	34,2
SAB	84	15,6
ICB	69	12,8
Sonstige	5	0,9
<b>Gesamt</b>	<b>538</b>	<b>100,0</b>

Im weiteren Verlauf der Auswertung wurden SHT, ICB sowie SAB in eine blutungsassoziierte und Infarkte sowie Sonstige in eine Gruppe nicht- blutungsassoziiert eingeteilt. Die Einteilung in die Gruppierungen wurde gewählt, um Unterschiede von den Auswirkungen einer Blutung gegen die eines großen, verdrängenden Ödems nach Infarkt zu untersuchen. Üblicherweise wird in der Literatur die Einteilung in SHT und non-SHT genutzt [79], was hier vermieden wurde, um die Ätiologie (Blutung vs. Ödem) in Hinblick auf zellbiologische Unterschiede zu gruppieren. Zudem ist die binäre Einteilung für die logistische Regression notwendig. Es fanden sich 337 Patienten (62,6 %) in der Gruppe blutungsassoziiert und 201 Patienten (37,4 %) in der Gruppe nicht-blutungsassoziiert (s. Tabelle 5).

**Tabelle 5: Übersicht der Diagnosegruppen.**

Patienten mit SHT, SAB und ICP wurden in der Gruppe Blutungsassoziiert und Patienten mit Infarkt bzw. Sonstige finden sich in der Gruppe Nicht-blutungsassoziiert. Angegeben sind die Anzahl der jeweiligen Subgruppen und ihre prozentualen Anteile.

Gruppe	Diagnosen	Fälle n =	Prozentualer Anteil (%)
Blutungsassoziiert	SHT	337	62,2
	SAB		
	ICB		
Nicht-blutungsassoziiert	Infarkt	201	37,4
	Sonstige		

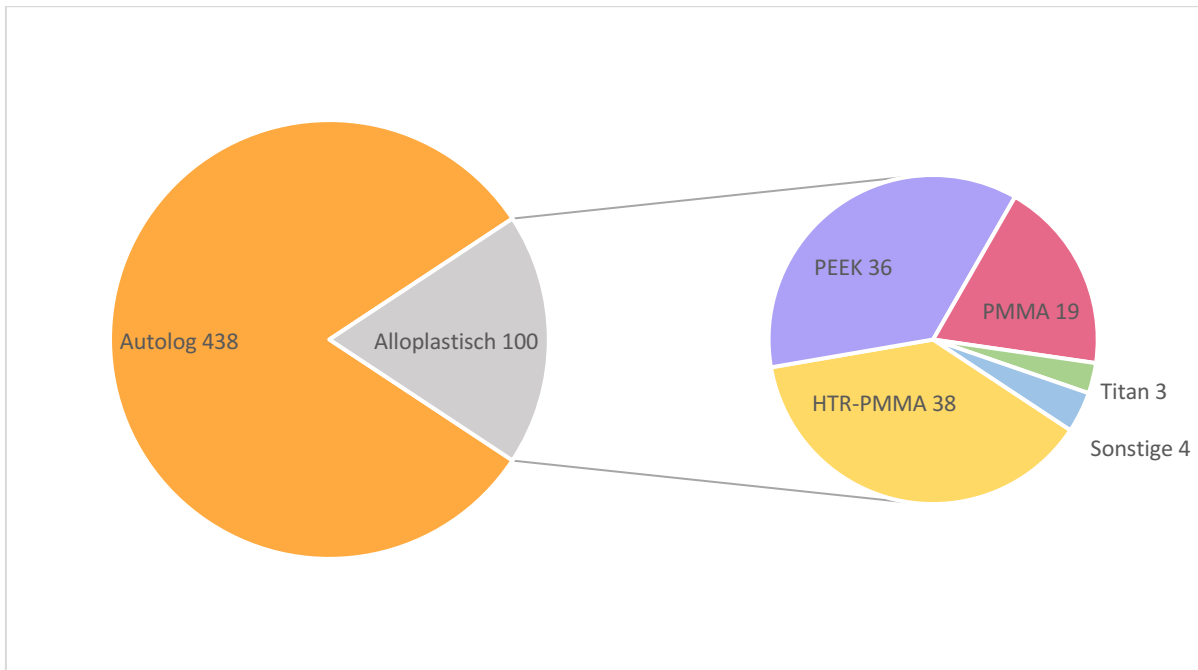
### 3.1.4 Zeitraum zwischen DHC und CP-Operation

Der Zeitraum zwischen der DHC und der CP-Operation betrug im Mittelwert 15,5 Wochen  $\pm$  14,2 Wochen. Die früheste konsekutive Operation erfolgte nach < 1 Woche und die späteste Operation erfolgte nach 110 Wochen.

### 3.1.5 Operative Details der CP

Der INR-Wert lag als Mittelwert bei  $1,04 \pm 0,12$  (Normwert 0,9- 1,1). Als zweiter Parameter der Blutgerinnbarkeit wurden die Thrombozytenzahl mit einem Mittelwert von  $320 \times 10^3/\mu\text{l} \pm 113,8 \times 10^3/\mu\text{l}$  Thrombozyten (Normwert 173- 390  $\times 10^3/\mu\text{l}$ ) im präoperativen Labor vor der Kranioplastik-Operation gemessen.

In 438 Fällen (81,4 %) handelte es sich bei dem Implantat der Kranioplastik um den patienteneigenen Knochen, während in 100 Fällen (18,6 %) ein alloplastisches Implantat verwendet wurde. Dabei wurde am häufigsten, in 38 Fällen HTR-PMMA (38,0 %) und in 36 Fällen PEEK (36,0 %) Implantate genutzt. PMMA wurden in 19 Fällen (19,0 %) verwendet, Titan in 3 Fällen (3,0 %), während in 4 Fällen (4,0 %) sonstige Implantate verwendet wurden (s. Abbildung 11).



**Abb. 11: Kreisdiagramm, welches die absolute Häufigkeit der Verwendung von Materialien zur Kranioplastik darstellt.**

*Im linken Kreis ist zu erkennen, dass in rund 80 % der CP der autologe Knochen verwendet wurde, während die restlichen ca. 20 % alloplastischen Material zuzuordnen sind. Diese sind im rechten Kreisdiagramm aufgeschlüsselt. In absteigender Häufigkeit wurden HTR-PMMA, PEEK, PMMA, sonstige Materialien und Titan verwendet.*

In 265 Fällen konnten die verwendeten Durahochnähte nachvollzogen werden (49,3 %). Im Median wurden 6 Durahochnähte verwendet. Die minimale Anzahl von Durahochnähten betrug 0 und die maximale Anzahl 15.

### 3.1.6 Defektgröße

Der vor der CP-Operation ausgemessene Durchmesser des Defektes beträgt gemessen in axialer CCT-Schnittführung im Durchschnitt  $131,21 \text{ mm} \pm 16,96 \text{ mm}$ . Der kleinste berücksichtigte Defekt hat eine Größe von 73,4 mm und der größte Defekt 178,2 mm.

### 3.1.7 Liquorinterventionen

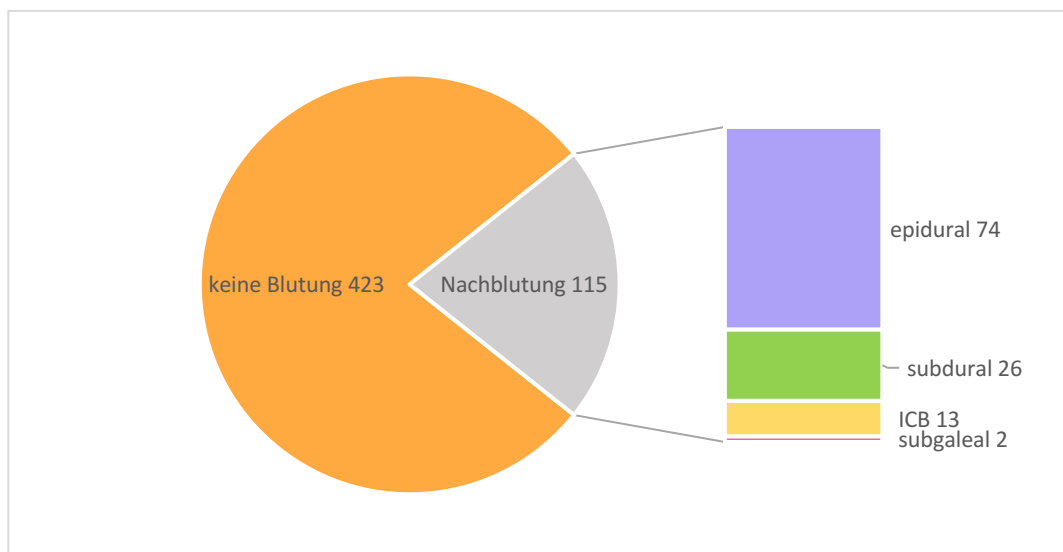
Ein Ventrikuloperitonealer Shunt (VPS) wurde in 111 Fällen (20,6 %) vor oder gleichzeitig zur Kranioplastik implantiert. Bei 120 Patienten (22,3 %) war es während der Kranioplastik-Operation notwendig, einen Seitenventrikel zur Entlastung zu punktieren.

### 3.1.8 Subgaleale Drainage

In 453 von 498 berücksichtigten Fällen (91,0 %) wurde eine subgaleale Drainage befestigt, wobei in 40 Fällen von der ursprünglichen Studiengruppe (7,4 %) keine Angabe dazu gefunden werden konnte. Zur Wundsekretförderung wurden in 9 % der Kasus keine, in 88,8 % eine und in 2,2 % zwei Drainagen verwendet.

### 3.1.9 Frühe Nachblutungen und Revisionen

Primärer Endpunkt der Studie stellte in 423 Fällen (78,6 %) die Situation dar, dass der Eingriff ohne die zu untersuchende Komplikation verlief. Allerdings fand sich in 115 Fällen (21,4 %) eine frühe Nachblutung. Sekundäre Endpunkte stellten die Lokalisation und der Zeitpunkt der frühen postoperativen Nachblutung dar sowie die Frage nach Revision. Nach  $13,3 \text{ h} \pm 15,1 \text{ h}$  trat die frühe Nachblutung durchschnittlich auf. Das mediane Auftreten der Blutungen lag bei 7h. Die Blutung lag bei 74 (64,4 %) Patienten epidural. In 26 Fällen (22,6 %) fand sich ein subdurales Hämatom, in 13 Fällen (11,3 %) eine ICB. In zwei Fällen (1,7 %) ergab sich ein subgaleales Hämatom von relevanter Größe. Die Blutungslokalisationen sind im Kreisdiagramm (Abb. 12) verdeutlicht.



**Abb. 12: Lokalisation der frühen postoperativen Nachblutungen.**

*In 435 Fällen kam es nicht zu einer postoperativen Nachblutung. In 121 Fällen gab es eine Nachblutung, welche in 79 Fällen epidural, in 27 subdural, in 13 Fällen als ICB und in 2 Fällen subgaleal lag.*

In 72 Fällen musste auch bei vorhandener Nachblutung keine Revision durchgeführt werden. Bei 43 frühen postoperativen Nachblutungen (37,4 % der Nachblutungen, 8,0 % aller ausgeführten Kranioplastiken) erfolgte eine Revision. Eine Übersicht der deskriptiven Daten der revisionsbedürftigen Subgruppe ist in Tabelle 6 erkenntlich. In 48 Fällen aller untersuchten Patienten konnte dokumentiert werden, dass nach unbestimmter Zeit eine zweite CAD-Implantat Rekonstruktion erfolgte.

### 3.1.10 Zusammenfassung der deskriptiven Ergebnisse

**Tabelle 6: Übersicht der deskriptiven Ergebnisse.**

Dargestellt sind die Subgruppen der Patienten ohne Nachblutung vs. Patienten mit früher postoperativer CP-Blutung in Bezug auf die in der ersten Spalte dargestellten Prädiktoren. Die Prädiktoren Alter, Zeitspanne, Thrombozyten und Durahochnähte stellen dabei den jeweiligen Mittelwert dar. Geschlecht, Diagnose, Material, Liquorinterventionen und subgaleale Drainage stellen prozentuale Angaben bezogen auf die Subgruppe dar.

\* Aufgrund von fehlenden Daten wurden bei diesen gekennzeichneten Prädiktoren n= 506 Patientendatensätze berücksichtigt. Die Daten sind so zu interpretieren, dass von n=395 Patienten ohne Nachblutung 91,6 % eine subgaleale Drainage hatten bzw. von 111 Patienten mit Nachblutung 90,1 % eine Drainage hatten.

\*\* Aufgrund von fehlenden Daten wurden bei diesen gekennzeichneten Prädiktoren n= 266 Patientendatensätze berücksichtigt. Die Daten sind so zu interpretieren, dass von n=204 Patienten ohne Nachblutung durchschnittlich 6 Durahochnähte angewandt wurden, während bei n=62 Patienten mit Nachblutung durchschnittlich 7 Hochnähte verwendet wurden.

Prädiktor	Patienten ohne Nachblutung n= 423	Patienten mit Nachblutung n= 115
<b>Alter <math>\bar{X}</math></b>	52 Jahre	53 Jahre
<b>Geschlecht</b>		
-Weiblich	45,2 %	37,9 %
-Männlich	54,4 %	60,3 %
<b>Zeitspanne <math>\bar{X}</math></b>	15,5 Wochen	15,5 Wochen
<b>Diagnose</b>		
nicht blutungsassoziiert	38,5 %	32,8 %
blutungsassoziiert	61,5 %	67,2 %
<b>Material</b>		
autolog	81,8 %	76,7 %
alloplastisch	18,2 %	23,3 %
<b>Defektgröße <math>\bar{X}</math></b>	130,7 mm	133,3 mm
<b>Liquorinterventionen</b>		
-Intraoperative Punktion	23,4 %	19,0 %
-VP-Shunt	21,5 %	15,7 %
<b>Thrombozyten <math>\bar{X}</math></b>	322 x1000	312 x1000
<b>Prädiktor</b>	<b>Patienten ohne Nachblutung n = 395</b>	<b>Patienten mit Nachblutung n = 111</b>
<b>Subgaleale Drainage(n)*</b>	91,6 %	90,1 %
<b>Prädiktor</b>	<b>Patienten ohne Nachblutung n= 204</b>	<b>Patienten mit Nachblutung n= 62</b>
<b>Durahochnähte <math>\bar{X}</math>**</b>	6	7

**Tabelle 7: Übersicht der deskriptiven Ergebnisse der Subgruppe der Patienten mit postoperativer Nachblutung.**

*Dargestellt sind die Subgruppen der Patienten ohne Revision vs. Patienten mit Revision durch Nachblutung. Die Prädiktoren Alter, Zeitspanne, Thrombozyten und Zeit bei der Feststellung der Blutung stellen dabei den jeweiligen Mittelwert dar. Geschlecht, Diagnose, Material, Liquorinterventionen und Blutungslokalisierung stellen prozentuale Angaben bezogen auf die Subgruppe dar.*

<b>Prädiktor</b>	<b>Nachblutung, 0= keine Revision n= 72</b>	<b>Nachblutung, 1= Revision n= 43</b>
<b>Alter <math>\bar{X}</math></b>	54 Jahre	51 Jahre
<b>Weiblich</b>	38,4 %	34,9 %
<b>Männlich</b>	57,5 %	65,1 %
<b>Zeitspanne</b>	15,7 Wochen	15,4 Wochen
<b>Diagnose</b>		
<b>nicht blutungsassoziiert</b>	38,4 %	23,3 %
<b>blutungsassoziiert</b>	61,6 %	76,7 %
<b>Material</b>		
<b>autolog</b>	79,5 %	72,1 %
<b>alloplastisch</b>	20,5 %	27,9 %
<b>Defektgröße <math>\bar{X}</math></b>	132,7 mm	133,9 mm
<b>Liquorinterventionen</b>		
<b>-Intraoperative Punktion</b>	20,5 %	16,3 %
<b>-VP-Shunt</b>	15,1 %	18,6 %
<b>Thrombozyten <math>\bar{X}</math></b>	312x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ l	311x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ l
<b>Postoperative Blutung</b>		
<b>-Zeit <math>\bar{X}</math></b>	12,6 h	15,8 h
<b>-Lokalisation</b>		
<b>-epidural</b>	58,3 %	74,4 %
<b>-subdural</b>	25,0 %	18,6 %
<b>-ICB</b>	15,3 %	4,7 %
<b>-subgaleal</b>	1,4 %	2,3 %

### 3.2 Inferenzstatistik

Die Studie prüft anhand von Hypothesen Korrelationen innerhalb der Forschungsfrage. Die abhängige Variable stellt die Frage nach dem Auftreten einer frühen postoperativen Blutung dar, während multivariate Beziehungen zwischen den neun zu untersuchenden kategorialen sowie metrischen Prädiktoren (s. Tabelle 8) mittels binärer logistischer Regressionsanalyse untersucht wurden. Die Teststärke der untersuchten Studie beträgt n= 538 Fälle. Im Anschluss wurde die multiple binäre Regression im Hinblick auf die Notwendigkeit einer Revision untersucht. N= 538 Fälle flossen auch hier in das Modell ein. Als Signifikanzniveau wurde ein  $\alpha = 0,05$  zur Hypothesentestung angewandt. In der Kollinearitätsstatistik lag in allen zu untersuchenden Prädiktoren eine Toleranz über 0,25, womit keine bedeutende Multikollinearität vorliegt.



Nach statistischer Auswertung konnte im logistischen Regressionsmodell zur frühen postoperativen Nachblutung keine Signifikanz berechnet werden (Chi-Quadrat= 10,84, df= 9,  $p= 0,287$ , Nagelkerke  $R^2= 0,031$ ).

**Tabelle 8: Darstellung der Prädiktoren im logistischen Regressionsmodell der postoperativen Nachblutungen.**

Abgebildet sind die jeweiligen Prädiktoren Geschlecht, Alter, Diagnose, Zeitspanne, Kranioplastikgröße, Kranioplastik Material, Intraoperative Liquorpunktion, VPS und Thrombozytenzahl des Regressionsmodells. In den Spalten abgebildet findet sich der Regressionskoeffizient  $\beta$ , Standardfehler  $\beta$ , die Odds Ratio, der Wald Chi-Squared Test und die Signifikanz  $p$ .

<b>Prädiktor</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>SE<math>\beta</math></b>	<b>OR</b>	<b>Wald <math>\chi^2</math></b>	<b><math>p</math></b>
Geschlecht	0,15	0,22	1,16	0,48	0,489
Alter bei CP	0,08	0,08	1,01	0,961	0,327
Diagnose	0,32	0,25	1,34	1,67	0,196
Zeitspanne	-0,01	0,01	0,99	0,36	0,547
Größe CP	0,01	0,01	1,01	1,43	0,231
Material	-0,44	0,31	0,64	2,03	0,155
Liquor Intra OP	0,18	0,28	1,19	0,41	0,521
VPS	0,40	0,30	1,49	1,73	0,188
Thrombozyten	0	0	1,0	0,74	0,390

Im zweiten Modell mit binär logistischer Regressionsanalyse in Bezug auf die Revisionen der Kranioplastik aufgrund von Blutungen ergab sich keine Signifikanz für die Prädiktoren (Chi-Quadrat= 10,35, df= 9,  $p= 0,323$ , Nagelkerke  $R^2= 0,045$ ). Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

**Tabelle 9: Darstellung der Prädiktoren im logistischen Regressionsmodell der Revision durch Blutung.** Abgebildet sind die jeweiligen Prädiktoren Geschlecht, Alter, Diagnose, Zeitspanne, Kranioplastikgröße, Kranioplastik Material, Intraoperative Liquorpunktion, VPS und Thrombozytenzahl des Regressionsmodells. In den Spalten abgebildet findet sich der Regressionskoeffizient  $\beta$ , Standardfehler  $\beta$ , die Odds Ratio, der Wald Chi-Squared Test und die Signifikanz  $p$ .

<b>Prädiktor</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>SE<math>\beta</math></b>	<b>OR</b>	<b>Wald <math>\chi^2</math></b>	<b><math>p</math></b>
Geschlecht	0,32	0,34	1,16	0,89	0,346
Alter bei CP	0	0,01	1,00	0	0,986
Diagnose	0,74	0,41	2,10	3,24	0,072
Zeitspanne	0	0,01	1,0	0,09	0,768
Größe CP	0,01	0,01	1,01	0,89	0,231
Material	-0,61	0,43	0,54	0,88	0,348
Liquor Intra OP	0,37	0,44	1,45	2,03	0,403
VPS	0,11	0,44	1,11	0,62	0,804
Thrombozyten	0	0	1,0	0,20	0,654

## 4. Diskussion

### 4.1 Allgemeines

Die dekompressive Kraniektomie gilt als etabliertes neurochirurgisches Verfahren, wenn auch als Ultima Ratio bei Patienten mit konservativ unkontrollierbaren erhöhten Hirndrücken. Diese Arbeit handelt von der Analyse potenzieller Prädiktoren, die mit postoperativen frühen Nachblutungen nach Kranioplastiken assoziiert sind.

In den drei randomisiert kontrollierten, multizentrischen, europäischen Studien DECIMAL, DESTINY und HAMLET wurde in den 2000er Jahren zusammenfassend untersucht, dass insbesondere junge Patienten (18 bis 60 Jahre) mit malignem Infarkt von einer DHC profitieren. Da aus ethischen Aspekten nur ca. 30 bis 70 Teilnehmer pro Studie randomisiert wurden, die Sterblichkeitssenkung aber deutlich durch eine DHC reduziert werden konnte, wurden diese Studien zum Teil noch während der Laufzeit bei eindeutigen Ergebnissen von einer untereinander ähnlichen absoluten Sterblichkeitsreduktion um etwa 50 % abgebrochen [80-82]. Die zusammenfassenden Ergebnisse dieser Studien wurden in einer multizentrischen Studie über die gemeinsamen 93 Patienten der drei Studien veröffentlicht. Das Ergebnis zeigt, dass die Sterblichkeit durch eine DHC signifikant gesenkt werden kann sowie den funktionalen Outcome der Patienten verbessert und eine DHC innerhalb von 48 h nach dem malignen Stroke Ereignis durchgeführt werden sollte [83].

Weil maligne Mediainfarkte jedoch besonders häufig in der > 60 Jahre Population vorkommen und es fraglich ist, ob auch ältere Patienten von der Maximaltherapie einer DHC profitieren würden, wurde die randomisierte DESTINY II Studie etabliert, in welcher Patienten > 60 Jahren miteingeschlossen werden sollen. Auch in dieser randomisierten Studie konnte geschlossen werden, dass diese Population von einer DHC bei malignem Mediainfarkt profitiert, auch wenn die meisten der Überlebenden im Verlauf an schweren Beeinträchtigungen litten [84, 85].

Die zweite große Gruppe der Patienten, die eine DHC erhalten, besteht aus Patienten mit SHT oder weiteren traumatischen, anders unkontrollierbaren Blutungen. Hier gelten die DECRA-Studie sowie die RESCUEicp-Studie als randomisierte Vergleichsstudien.

In dem RESCUEicp-Trial konnte gezeigt werden, dass von 408 Studienteilnehmern (10 bis 65 Jahre, aus 52 Zentren in 20 Ländern), die nach 6 Monaten nach der DHC untersucht wurden, signifikant weniger Patienten im chirurgischen Behandlungsarm verstarben, weniger schwere Behinderungen in der *Extended Glasgow Coma Scale* hatten, aber häufiger im vegetativen Status verblieben als Patienten, die in den konservativ intensivmedizinischen Arm randomisiert wurden [86].

Die DECRA Studie beleuchtete analog in den 2000er Jahren das Outcome der 155 untersuchten Patienten mit schwerem, diffusen SHT, welche in die Gruppen zu bitemporalen Kraniektomie bzw. zur konservativen, intensivmedizinischen Behandlung randomisiert wurden. Die Endpunkte der Studie waren Tod, schwere Behinderung und das Verbleiben im vegetativen Zustand, was nach sechs Monaten anhand des *Extended Glasgow Coma Scale* bewertet wurde. Die Autoren publizierten 2011, dass die Patienten aus dem chirurgischen Studienarm zwar weniger lange einen erhöhten Hirndruck durch die dekompressive Entlastung hatten und weniger Tage auf einer Intensivstation verbrachten als die konservativ Behandelten, sie allerdings mit einem schlechteren Outcome nach sechs Monaten assoziiert sind [87]. Die Studie wird aufgrund des Ergebnisses kontrovers in der Literatur diskutiert und für potenzielle Misinterpretationsquellen in der Durchführung kritisiert [88].

Unberührt bleibt die Ansicht, dass die maximale Therapie eines schweren SHT oder einer raumfordernden intrakraniellen Blutung die DHC bleibt. Die kontrollierten Studien legen zum Teil kontroverse Ergebnisse vor. Es bleibt ethisch problematisch Studien mit Randomisierung in der Zukunft zu etablieren.

Als konsekutive Operation folgt nach einigen Wochen bis Monate die Defektdeckung mittels Kranioplastik, nachdem die intrazerebrale Pathologie abgeschwollen ist und der Allgemeinzustand des Patienten dies zulässt. Wann der richtige Zeitpunkt für die Defektschließung mittels Kranioplastik ist, ist ein oft in der Literatur diskutiertes Thema [89-91]. Während die Gesamtkomplikationsrate unabhängig vom Zeitpunkt des CP Eingriffs zu sein scheint [90], sind Infektionsrate des Knochendeckels bei frühen CP Operationen minimiert, die Ausbildung eines postoperativen Hydrozephalus allerdings eher erhöht [90, 91]. Krampfanfälle, welche bei dem Patienten neu aufgetreten sind, kamen eher bei Patienten mit CP nach drei Monaten vor [91]. Nach sechs Monaten Übergangszeit zwischen DHC und CP ist es in unserer Klinik üblich ein autologes Implantat zu verwerfen und ein alloplastische CAD-Implantat zu planen, da die Zahl der vitalen Osteoblasten nach sechs Monate nicht nachweisbar ist und angenommen wird, dass diese biologischen Faktoren, einen Einfluss auf die Komplikationen der CP haben. Zu den Komplikationen gehören erhöhte Infektionsraten sowie Knochenresorption [56, 92].

Dass die Kraniektomie jedoch wieder mittels CP geschlossen werden sollte, bleibt unumstritten. Auch wenn diese chirurgisch simple Operation viele Komplikationen birgt, überwiegen die Vorteile für den Patienten. In kleinen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Patienten sich klinisch in ihrer neurologischen Funktion verbesserten [41, 93]. Auch der cerebrale Blutfluss scheint durch die

Defektdeckung stabilisiert zu werden [42]. Nicht nur die funktionellen, sondern auch die kosmetischen Aspekte der Defektdeckung sollten nicht vernachlässigt werden.

Für die Materialwahl zur Defektdeckung fehlt bis heute das ideale Material. Grundsätzlich kann in autologes, allogenes, xenogenes und alloplastisches Material unterschieden werden, wobei sich Materialien vor Körperspendern und Tieren aufgrund von Infektionen und Resorptionen als ungeeignet dargestellt haben [62]. Über die letzten Jahrzehnte haben sich einige Kunststoffe, die viele Vorteile eines knochenähnlichen Materials verbinden, auf dem Markt etabliert [58]. In Annahme, dass autologes Material am ehesten natürliche Bedingungen aufweist, wird es zunächst als Standardmaterial genutzt. Ist der Knochendeckel durch ein Trauma gesprungen, zerstückelt oder infiziert, wird er verworfen und ein alloplastisches Material wird je nach lokalen Gegebenheiten und patientenspezifischen Anforderungen für die CP-Operation genutzt [56, 58, 64].

#### **4.2 Ziele dieser Studie**

Diese Dissertation untersucht Prädiktoren, die mit dem Auftreten einer frühen postoperativen Blutung nach Kranioplastik-Operation assoziiert sind. Obwohl die CP-Operation ein eher kleiner neurochirurgischer Eingriff ist, wird die allgemeine Komplikationsrate in der Literatur zwischen 20 und 30 % angegeben [72, 73, 94, 95], sodass in 15 bis 18 % der Fälle eine Revisionsoperation notwendig wird [71, 96, 97], in ca. 9% innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage [55]. Die Angaben bezüglich Komplikationsraten nach CP-Operation variieren stark, da in der Literatur keine fest definierten Ereignisse als Komplikation definiert sind [73, 91, 98]. Ebenfalls sind Zeiteingrenzungen in Bezug auf das Auftreten einer Komplikation in der Literatur nicht einheitlich definiert.

Diese Dissertation zielt speziell darauf ab, die frühen Blutungskomplikationen innerhalb der ersten 72h postoperativ genauer zu analysieren. Der Zeitpunkt innerhalb der ersten 72 h ist definiert, da in vorherigen Studien postoperative Blutungen in den meisten Fällen keinem genauen Zeitraum zugeschrieben wurden bzw. innerhalb der ersten 30 Tage untersucht wurden. Im klinischen Alltag ist es üblich ein postoperatives CCT nach ca. sechs Stunden durchzuführen bzw. immer dann, wenn der Patient neurologische Auffälligkeiten aufweist und gehört zu dem *Standard Operation Procedure* (SOP) an der Neurochirurgischen Klinik Düsseldorf [56]. Direkt nach der CP auftretende Blutungskomplikationen gelten in der Literatur als unzureichend publiziert und sind häufig nur als Case Reports zu finden [99]. Eine genaue zeitliche Erfassung der frühen Blutungskomplikationen könnte differenziertere Aussagen über das Auftreten der Blutungskomplikation treffen und sollte deshalb einzeln untersucht werden.

Die Wichtigkeit der Untersuchung von Prädiktoren besteht darin, dem Operateur sowie dem Behandlungsteam einen Überblick darüber zu geben, welche Patienten als besonders gefährdet gelten. Prädiktoren über das Risiko einer Blutungskomplikation können in klinische Algorithmen einfließen, um die Patientensicherheit nach Operationen mit hohen Komplikationsraten zu erhöhen. Neben patientenspezifischen Faktoren wie Geschlecht, Alter, Gerinnungsstatus und Vorerkrankungen sollten ebenfalls operationsspezifische Faktoren wie Zeitpunkt zwischen DHC und CP, Anzahl der Hochnächte, und CP-Material berücksichtigt werden.

### **4.3 Einordnung der Studienpopulation in der Literatur**

Die primäre Forschungsfrage dieser Untersuchung handelt davon, welche Prädiktoren einen Einfluss auf das Auftreten früher postoperativer Nachblutungen bei Kranioplastiken haben, d.h. Blutungen, die innerhalb 72 h nach Ende des Eingriffs auftreten. Nach unserem Kenntnisstand gibt es bisher keine Studie, die dies in einer umfangreichen Studiengruppe untersuchte. Eine weitere Forschungsfrage stellt die Notwendigkeit einer Revisionsoperation dar. In der Literatur herrscht keine einheitliche Definition der Komplikationen von Nachblutungen, weshalb diese Arbeit die Endpunkte Nachblutung und Revision nach Blutung unterscheidet [55, 71-73, 90, 94, 95, 97].

#### Studiengröße

In der zu untersuchenden Studiengruppe wurden 538 Patientenfälle analysiert. Verglichen mit in der Literatur publizierten Studien, ist dies eine große Teststärke für eine unizentrische Untersuchung. Untersuchungen, welche Komplikationen nach Kranioplastik beleuchten, variieren in ihrer Populationsgröße stark zwischen 70 und 100 Teilnehmern [100, 101], 150 und 250 Teilnehmern [89, 98, 102-104] bis hin zu 500 Teilnehmern [55, 91].

#### Geschlecht

In der DHC und CP-Forschung ist es bekannt, dass männliche Teilnehmer in ihrer Anzahl leicht überwiegen. In der analysierten Gruppe machte das männliche Geschlecht einen Anteil von 56,7% aus. In vergleichbaren Studien zeigt sich diese Tendenz ebenfalls regional, national und intraeuropäisch, was mutmaßlich an der höheren Inzidenz an Traumata und ischämischen Ereignissen bei Männern liegt [55, 73, 105, 106].

### Alter

Der Mittelwert des Alters beträgt in dieser Kohorte 52 Jahre mit einer Standardabweichung von  $\pm 13,6$  Jahren. Auch in komparativen Studien liegt der Altersdurchschnitt in ähnlichen Bereichen [55, 101] bzw. liegt etwas jünger [89, 91].

### DHC-Diagnose

In dieser Arbeit ist die größte Subgruppe der Diagnosen, welche die Indikation zur DHC ergaben, die Gruppe der malignen Infarkte (ca. 36 %), gefolgt von SHT-Patienten (ca. 34 %). Bei den meisten vergleichbaren Studien war die häufigste Indikation zur DHC ein SHT [55, 72, 107].

### Blutungskomplikationen als primärer Endpunkt

Von 538 untersuchten Patienten erlitten in der Studie 115 Patienten eine postoperative Nachblutung nach Kranioplastik (21,4 %), die mittels CCT ermittelt wurde. In 43 Fällen (37 %) kam es aufgrund neurologischer Symptome oder Mittellinienverlagerung zu einer Revisionsoperation. Unser Studienkollektiv weist eine weitaus größere Rate an frühen postoperativen Nachblutungen auf als die, die in ähnlichen Studien zu finden sind. In einer Beobachtungsstudie von Lillemäe et. al. an einem unizentrischen Universitätskrankenhaus im Jahr 2017 erlitten 3,6 % der Patienten (4/112 Patienten) nach der CP-Operation eine postoperative Nachblutung mit Hämatomevakuierung [108]. Diese beschriebenen Nachblutungen wurden im Gegensatz zu unserer Studie klinisch diagnostiziert. Nur in Ausnahmefällen wurden in der finnischen Studie radiologische Bildgebungen als Kriterium für die Definition *Postoperative Nachblutung* bzw. *Blutungsevakuierung* herangezogen. In unserer Studie hingegen erfolgte eine Revision der frühen postoperativen Blutung in 43 Fällen der 115 frühen Nachblutungen, was bedeutet, dass etwas mehr als  $\frac{1}{3}$  der frühen Nachblutungen überhaupt revidiert werden mussten. Im Verhältnis erfolgte in 8,0 % von 538 Kranioplastiken eine frühe Revision. Diese Rate an Nachblutungen mit Revisionen bettet sich in der Literatur ein [55, 73, 91, 103]. Die genaue Vergleichbarkeit der Studien stellt sich diffizil dar, da postoperative Nachblutungen weder zeitlich noch in ihrer Ausprägung (radiologisch vs. klinisch auffällig) einheitlich definiert sind.

Während in einigen Studien Ereignisse wie Krampfanfälle [73], Resorption des Knochendeckels [91] und kosmetische Beeinträchtigungen [98] als Komplikationen definiert sind, schließen andere Studien diese Komplikationen nicht ein. Die retrospektive Studie von Zanaty et. al. analysierte beispielsweise Revision eines Hämatoms, Hydrozephalus, Krampfanfälle und Infektionen als Komplikationen der CP. In dieser Studie wurden das Geschlecht (männlich), ein vorbekannter Hypertonus sowie die ethnische Herkunft als assoziierte Prädiktoren für eine postoperative

Hämatomevakuierung ermittelt [73]. Ethnische Ermittlungen sind im deutschsprachigen Raum nicht üblich, weshalb sich die Prädiktoren der einzelnen Studien zusätzlich unterscheiden.

In einer unizentrischen Studie von Morton et. al. über einen Zeitraum von 10 Jahren, welche einen gleichlangen Zeitraum wie unsere Studie berücksichtigt, die 2017 publiziert wurde und die Komplikationen zwischen verschiedenen Zeitspannen der DHC und CP- Operation untersucht, wird die Nachblutungsrate nach CP mit 2,3 % angegeben und ist geringer als in unserem Vergleich. Auch hier wurden lediglich die komplikationsreichen Nachblutungen berücksichtigt, die zu einer Revisionsoperation führten [91].

Die Komplikationsrate in der Kohorte von Sauvigny et. al. (2021) ist ähnlich zu unserer Studie. Mit 9,0 % Gesamtrevisionsrate machen vor allem epidurale und subdurale Hämatome einen Großteil der Revisionen innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage aus [55].

## **4.4 Interpretation der Ergebnisse**

### **4.4.1 Das Geschlecht korreliert nicht mit dem Auftreten einer frühen Nachblutung**

Dass es geschlechterspezifische Unterschiede im Gerinnungs- und Koagulationsverhalten gibt, ist in der Literatur beschrieben und sollte in der modernen Medizin berücksichtigt werden. Eine große europäische Kohortenstudie zeigt beispielweise, dass Männer in derselben Altersgruppe ein höheres Auftreten von wiederkehrenden thrombotischen Ereignissen aufweisen als postmenopausale Frauen. [109]. Frauen haben hingegen in der reproduktiven Phase ein erhöhtes Risiko gegenüber gleichaltrigen Männern, ein thrombotisches Ereignis zu erleben [110]. Dieses Risiko ist unter hormonellem Einfluss während Schwangerschaft und Wochenbett deutlich weiter erhöht [111]. Es ist beschrieben, dass Frauen, mit reproduktiven Risikofaktoren eingeschlossen, eine höhere Vollblutgerinnbarkeit haben als Männer [112].

In unserer Kohorte zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen frühen Nachblutung nach CP und dem Geschlecht. Auch die Revisionsbedürftigkeit durch eine Nachblutung unterschied sich nicht geschlechterspezifisch.

In einer vergleichbar großen Beobachtungsstudie von Brandi et. al. (2022) finden sich ebenfalls bei Untersuchungen bezüglich früher postoperativer Komplikationen (24 h postoperativ) bei elektiven Kraniotomien keine geschlechterspezifischen Unterschiede [113]. Geschlechterspezifische Unterschiede in der Mortalität von SHT sind jedoch beschrieben [114]. Die Autoren postulieren, dass das elektive Setting im Gegensatz zu einem Notfallsetting durch hormonelle Differenzen, die geschlechterspezifisch sind, Unterschiede in der Komplikationsrate erklären könnte [113, 115].



In anderen Fachdisziplinen wie der Kardiologie sind geschlechterspezifische Unterschiede bezüglich Behandlungsalgorithmen und Risikoanalysen gut untersucht [116]. Für die Zukunft, auch im Sinne der *personalized medicine*, scheint die geschlechterspezifische Untersuchung der Einflussfaktoren auf Nachblutungen nach CP durchaus sinnvoll, auch wenn diese Studie bisher keine Signifikanz aufzeigen konnte.

#### 4.4.2 Das Patientenalter korreliert nicht mit dem Auftreten einer frühen Nachblutung

Es gibt Hinweise, dass typische Komplikationen der Kranioplastik, wie Infektionen oder Osteolysen, signifikant mit dem Patientenalter korrelieren [117]. Dabei ist das Phänomen der Resorption von autologen Implantaten, vor allem in der Population der pädiatrischen Patienten, als häufige und signifikante Komplikation beschreiben [95, 118-121].

Auch wenn sich in unserem logistischen Regressionsmodell kein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,327$ ) zwischen dem Patientenalter und dem Auftreten einer frühen postoperativen Nachblutung, respektive der Korrelation einer Revision und dem Patientenalter ( $p=0,986$ ) ergab, was sich ebenfalls mit den Ergebnissen der vergleichbaren Studien deckt [55, 89, 91, 101], bleibt das Patientenalter ein wichtiger zu untersuchender Prädiktor. Borger et. al. (2016) konnten in ihrer multivariaten Analyse das Alter ebenfalls nicht mit erhöhten CP-Komplikationen assoziieren [101]. In der Arbeit von Krause-Titz et. al. (2015) publizieren die Autoren, dass die Altersgruppe zwischen 51 und 70 Jahren mit einem schlechteren GCS nach CP-Operation signifikant korreliert [122]. Auch fand die multizentrische amerikanische Studie, die für das *American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program* die Daten publizierte nach Armstrong et. al. (2019), das höhere Patientenalter als einen signifikanten Risikofaktor für die 30-Tage Morbidität nach CP [123]. Entgegen der intuitiven Mutmaßung fanden Sauvigny et. al. (2021) in ihrer Multicenter Studie eine erhöhte Korrelation mit Revisionen der CP bei einem Patientenkollektiv, das im Durchschnitt jünger war als das Kollektiv, bei welchem keine Revision nötig war.

Wie eingangs erläutert, bleibt die CP ein mit Komplikationen behafteter Eingriff und Komorbiditäten sowie die Involution des Hirnparenchyms, die natürlicherweise mit dem Alter korrelieren, sollten stets individuell mit bedacht werden [124, 125]. Noch ist es zwischen den Studien nicht einheitlich, ob das Alter tatsächlich kein signifikanter Einflussfaktor für CP-Komplikationen darstellt, oder gelegentlich die Rolle eines Confounders trägt, sodass größer angelegte Studien gewinnbringend wären.

#### 4.4.3 Die Diagnose bei DHC

In dieser Studie fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Blutungen und solchen, die primäre maligne Infarkte erlitten in Bezug auf post-CP Nachblutungen.

Diese Erkenntnis lässt sich auch mit den Ergebnissen einer 2021 veröffentlichten Metaanalyse in Einklang bringen. Shepetovsky et. al. fanden heraus, dass sich keine Korrelationen der Gesamtkomplikationsraten bei den Patienten mit und ohne SHT ergaben [79]. Vergleichbar mit unserer Einteilung in die Gruppe mit Blutung (analog zu SHT) und ohne Blutung (analog zu non-SHT-Patienten) lässt sich mutmaßen, dass die Diagnose, welche initial zur DHC führt, womöglich keinen Einfluss auf die Gesamtkomplikationen nach der CP-Operation hat, und somit auch keinen Einfluss auf die postoperative Nachblutung.

Die binär logistische Regression hingegen ergab in dieser Arbeit eine Korrelation zwischen Post-CP-Revisionen und der Diagnosegruppierung. So korrelierte die blutungsassoziierte Gruppe (v.a. SHT) eher mit Revisionsoperationen als Patienten aus der nicht-blutungsassoziierten Gruppe (OR 2,10  $p=0,072$ ). Auch wenn das Ergebnis nicht signifikant ist, zeigt sich ein Trend. In der Metaanalyse von Shepetovsky et. al. zeigte sich ebenfalls der Hinweis, dass SHT-Patienten nach CP ein signifikant erhöhtes Risiko haben, von Infektionen und Resorptionen des autologen Knochendeckels betroffen zu sein [79].

Zwar sind die Einteilungen des Patientenkollektives nicht dieselben, dennoch ergeben sich Parallelen zwischen den Patienten, die den jeweiligen Gruppen zugehören. Chang et al. berichten in einem Review hingegen, dass Patienten mit SHT bessere Outcomes nach CP erzielten als solche mit Stroke-Ereignissen. Hierfür argumentierten sie, dass das Alter ein möglicher Bias in den beiden Populationen sein kann und jüngere Patienten mit SHT weniger an Hirnatrophie oder Enzephalomalazie leiden, wodurch ein potenziell geringer subduraler Raum für Nachblutungen bestünde [102].

Resümierend kann erkannt werden, dass Ursachen für der DHC einen Einfluss auf die CP-Komplikationen haben können. Wenn mehr Parameter wie Vorerkrankungen, Medikamente oder intraoperative Parameter erhoben würden, könnte man diese Hypothese genauer beleuchten.

#### 4.4.4 Der Zeitraum zwischen DHC und CP

In der vorliegenden Arbeit beträgt der durchschnittliche Zeitabstand zwischen DHC und CP 15 Wochen bzw. 3,75 Monate. Der bestmögliche Zeitabstand ist ein viel diskutiertes Thema und scheint bisher nicht definiert. Die Literatur unterscheidet sehr frühe (2 Wochen), frühe (innerhalb 3

Monaten) und späte CP (nach 3 Monaten) [91]. Die meisten Studien nutzen den *Cutoff* innerhalb der ersten drei Monate, sodass die sehr frühen CPs in die erste Gruppe einfließen würden [90, 95, 100, 102, 126-128].

In Hinblick auf eine Korrelation zwischen dem Zeitabstand der beiden Operationen und dem Auftreten früher postoperativer Nachblutungen konnte in dieser Arbeit kein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden ( $p=0,686$ ).

Dass es jedoch eine Heterogenität hinsichtlich der verschiedenen Komplikationen in Assoziation mit frühen bzw. späten Defektdeckungen gibt, zeigt sich in den zahlreich publizierten Arbeiten. Morton et. al. publizierten 2018 eine retrospektive Studie, in welcher 754 Patientenfälle in Hinblick auf den günstigsten Zeitpunkt der CP analysiert wurden. Die Infektionsrate war bei sehr frühen CP (nach 14 Tagen post-DHC) signifikant höher als bei späteren CP ( $p=0,007$ ). Ebenfalls traten in der frühen Kohorte mehr Fälle eines Hydrozephalus auf. Patienten mit frühen CP hatten ein geringeres Auftreten von Resorptionen des Knochendeckels [91].

Die Metaanalyse von Malcolm et. al. publizierte übereinstimmend, dass eine frühe CP mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Hydrozephalus assoziiert ist. Weitere Unterschiede in Bezug auf die Gesamtkomplikationen fanden sich im Gesamtkollektiv nicht [90]. Eine weitere Metaanalyse wurde von Zeng et. al. über Patienten mit Zustand nach DHC bei SHT publiziert. Diese demonstrierte, dass ein signifikanter Unterschied bezüglich eines postoperativen subduralen Ergusses zwischen den Gruppen frühe und späte CP, zugunsten der frühen CP-Gruppe, gab (RR=0,24, 95 % CI [0,07, 0,78]), auch wenn die Gesamtkomplikationsrate zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede darstellt [126]. Eine weitere Arbeit von Malcolm et. al. mit insgesamt 528 Patienten veröffentlichte, dass eine frühe Kranioplastik mit einem besseren neurologischen Outcome als die spätere CP verbunden ist [40]. Auch die Metaanalyse von De Cola et. al. kommt zu dem Resümee, dass motorische Funktionen bei früher CP (Cutoff 3 Monate) signifikant verbessert werden, während kein Unterschied in Bezug auf die Gedächtnisfunktion in Abhängigkeit des Zeitabstandes der beiden Operationen gefunden werden konnte [129]. Die unizentrische Beobachtungsstudie von Bender et. al. fand, dass Patienten, die innerhalb von 86 Tagen nach DHC die Defektdeckung erhielten, ein signifikant besseres funktionelles Ergebnis im Barthel-Index, welcher klinisch zur Einschätzung der neurologischen Funktionalität üblicherweise genutzt wird, aufwiesen, während die Studie keinen Unterschied zwischen den Gesamtkomplikationen zwischen den beiden Gruppen fand [130].

Auch wenn frühe CP mit dem Auftreten von Hydrozephalen und Infektionen assoziiert sind, sind dies zwar ernstzunehmende Komplikationen, die aber in den meisten Fällen behandelbar sind. Der neurologische Status nach der CP ist ein wichtiger Aspekt für das Patienten-Outcome, die

Morbidität und die gesellschaftliche Anteilnahme nach der Rehabilitation. Die Literatur bietet keinen optimalen Zeitpunkt an, zu dem die CP-Operation durchgeführt werden soll. Da die CP im Gegensatz zur DHC ein elektiver Eingriff ist, sollte der Eingriff für die Patientensicherheit gut geplant werden. Abhängig von der Ressourcenbereitschaft in der Klinik, sowie dem Zustand des Patienten sollte ein vom behandelnden Arzt mit den Angehörigen abgesprochener Zeitpunkt ausgewählt werden, der einen Kompromiss aus bestmöglichem neurologischem Outcome mit minimaler Komplikationswahrscheinlichkeit ergründet. Eine Assoziation mit dem Auftreten von postoperativen Blutungen und dem Zeitpunkt der CP scheint in der Literatur nicht aufgefallen zu sein, was sich mit den Ergebnissen unserer Arbeit deckt. Positiv ist zu nennen, dass es bereits einige retrospektive Datenanalysen zu der Thematik gibt, die Diskussion zulassen. Da es an randomisiert-kontrollierten Studien und evidenzbasierten Leitlinien bezüglich der Fragestellung nach Zeitpunkt der CP fehlt, bleibt die Entscheidung mit der verfügbaren Literatur zu validieren.

#### 4.4.5 Die Größe des Knochendeckeldefekts

Während Knochendeckel in ihrer Größe mit den postoperativen Risiken wie Resorption und schlechter Ossifikation bzw. Knochennekrosen bei autologen Knochen signifikant korrelieren, ist der Einfluss der Knochendeckelgröße auf ein Nachblutungsrisiko nach Kranioplastik nicht genügend untersucht [120]. Es finden sich kaum Studien, die diesen Prädiktor berücksichtigen. Beispielsweise konnten die Autoren Hill et. al. keinen Zusammenhang zwischen der Größe eines Titan-Knochendeckel und den postoperativen Komplikationen, inklusive der Nachblutungen, ermitteln [131]. In der pädiatrischen Population wird die Kraniektomiegröße häufig als Grund für eine erhöhte Knochenresorptionsrate verstanden [132, 133]. Auch Infektionen waren in der retrospektiven Analyse von Alkhaibary et. al. mit einem großen Schädeldefekt assoziiert [134], während andere retrospektive Studien diese Korrelation bei Titan Deckeln nicht bestätigen [131]. Obwohl ein großer Knochendefekt eine Erschwernis für die kosmetisch ästhetische Kranioplastik sein kann, ist es essenziell den Knochen groß genug zu entdeckeln, um einen protektiven, erwünschten Effekt zu erreichen.

In dieser Arbeit beträgt die durchschnittliche Defektgröße des Knochendeckels  $131,21 \text{ mm} \pm 16,96 \text{ mm}$ , wobei der kleinste berücksichtigte Defekt eine Größe von  $73,4 \text{ mm}$  und der größte Defekt  $178,2 \text{ mm}$  ausmaß. Methodisch wurde der Defekt in der axialen Schnittführung im präoperativen CP-CCT an seiner maximalen Ausdehnung ausgemessen (s. Abbildung 9). Es konnte keine statistisch signifikante Korrelation für das Auftreten einer postoperativen CP-Blutung oder Revision ermittelt werden. Methodisch bleiben die wenigen Studien ungenügend vergleichbar, da die Messung des größten Defekt-Durchmessers im axialen Schnitt nur ein Näherungswert ist und

die Messung störanfällig ist. Besser geeignet könnten CCT-Modelle sein, die die Oberfläche genau bestimmen. Multicenter Studien könnten mit einer standardisierten Methodik große Datensätze erheben, um die Korrelation von Defektgröße mit anderen Komplikations-Parametern zu bestätigen.

#### 4.4.6 Die Wahl des CP-Material

Auch wenn autologer Knochendeckel als Material viele Vorteile bietet, ist ein ideales Material für große kraniale Knochendefekte nicht verfügbar. Ist der autologe Knochendeckel fragmentiert, besteht langfristig eine stärkere Assoziation mit postoperativen Osteolysen, wie in der Literatur beschrieben ist. Einen Zusammenhang konnten Schwarz et. al (2016) in ihrer retrospektiven Untersuchung finden, in welcher junge Patienten unter 30 Jahren sowie ältere Patienten mit fragmentiertem Transplantat häufigeres Auftreten von Knochendeckelautolysen zeigten [119]. Fragmentierte autologe Knochendeckel werden unter anderem aus diesem Grund am UKD nicht implantiert, sodass stattdessen ein alloplastisches Implantat gewählt wird [56].

Da der autologe Knochen als Standardtransplantat in vielen Zentren gilt, soll diese Studie untersuchen, ob es Unterschiede im Auftreten von frühen postoperativen Nachblutungen gibt. In unserer logistischen Regression konnte keine Signifikanz (OR 0.64  $p=0.155$ ) für einen Zusammenhang zwischen Material (autolog vs. alloplastisch) und einer postoperativen Nachblutung gezeigt werden. In einer zweiten Regression konnte analog kein Zusammenhang zwischen der Wahl des Materials (autolog vs. alloplastisch) und dem Vorkommen einer Revision aufgrund dieser Nachblutung gezeigt werden (OR 0.54  $p=0.348$ ).

Für die Korrelation zwischen CP-Material und Gesamtkomplikationsrate stehen einige Studien zur Verfügung, für die Assoziation zwischen Material und CP-Nachblutung bleiben nur wenige Arbeiten zum Vergleich [73, 102, 104]. Während einige Autoren signifikante Verringerungen der Nachblutungsrate mit Titan assoziieren [135], gibt es andere Untersuchungen, in denen die Verwendung von Titanimplantaten in Zusammenhang mit einer höheren gesamten Komplikationsrate steht [136]. Ein Röntgenstrahlen-undurchlässiges Titanimplantat könnte eine Nachblutung maskieren, sodass dies ein Bias der Datenerhebung darstellen kann. In unserer Kohorte liegt die Nachblutungsrate in der Gruppe der Titanimplantate bei 40 % mit einer Revisionsrate von 100 % in diesen Fällen. Es ist anzumerken, dass es sich um  $n=5$  Patienten handelt, da Titan am UKD nicht häufig als Implantat angewendet wurde bzw. zu diesem Patientenkollektiv ungenügend viele Daten zur Verfügung standen und die Interpretation somit begrenzt ist. Höhne et. al. (2018) publizieren in ihrer Untersuchung, dass freihändig gefertigte

PMMA-Implantate signifikant häufiger (OR 8.46  $p < 0.03$ ) mit epiduralen Nachblutungen als Titan-Implantate aufgetreten sind [137].

Die aktuell publizierte Datenlage zu Nachblutungen und ihrer Komplikationen in Assoziation mit dem Material der CP-Implantate ist unzureichend, sodass Ergebnisse kontrovers diskutiert werden. Die Materialwahl scheint jedoch zurzeit kein entscheidender Faktor bzw. Prädiktor für CP-Nachblutungen zu sein.

#### 4.4.7 Intraoperative Punktion des Liquorraums / Intraoperative VPS-Anlage

Neurochirurgische Eingriffe und Fremdmaterialien wie Shuntsysteme stellen ein Risiko für postoperative Infektionen dar und können auch das Risiko für druckassoziierte Komplikationen erhöhen, auch wenn neuere Shunt Ventile dies zu verbessern scheinen [102, 138]. Eine intraoperative Punktion der Liquorräume kann notwendig sein, um den intrakraniellen Druck zunächst zu reduzieren und so die Kranioplastik für den Chirurgen möglich zu machen. Die Intervention am Ventrikel könnte durch die relative Abnahme des intrazerebralen Drucks auf der anderen Seite ermöglichen, dass subdurale Nachblutungen wahrscheinlicher auftreten.

Dass Patienten, die Liquorflussstörungen vor der CP haben, ein erhöhtes Risiko für postoperative Nachblutungen haben, berichten Goedemans et. al. [89]. In der Multicenter-Studie von Sauvigny et. al. wurde beschrieben, dass ein existierender VP-Shunt häufiger mit allgemeinen Komplikationen innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage nach CP-Operation auftritt [55]. Weitere Hinweise auf die Assoziation von Nachblutungen und Liquorinterventionen scheinen dürftig publiziert. In dieser Arbeit wurde die Intervention am Liquorraum als Prädiktor für die frühen postoperativen Nachblutungen untersucht. Zunächst wurden in der Erhebung der Daten Unterschiede bezüglich der Zeitpunkte dieser Intervention gemacht. Untersucht werden sollten EVD im Zuge der Maßnahmen zur Hindrucksenkung, Liquorpunktion intraoperativ während der CP-Operation, sowie VP-Shunts, welche perioperativ vor oder während der CP-Operation eingelegt wurden. Zur Wahrung der Datenreinheit bei möglichst großer Stichprobenanzahl, konnte abschließend nur der Prädiktor *Intraoperative Liquorpunktion* genauer untersucht werden, wobei sich kein signifikantes Resultat im Hinblick auf eine Assoziation mit einer frühen Nachblutung (OR 1.19  $p = 0.521$ ) bzw. Revisionen (OR 1.45  $p = 0.403$ ) ergab. Ebenfalls konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer VPS-Anlage und einer frühen post-CP-Nachblutung erkannt werden (OR 1.49  $p = 0.188$ ) bzw. einer konsekutiven Revision (OR 1.11  $p = 0.804$ ).

Es fehlt wie bei den vorherigen Prädiktoren eine strukturierte Datenerhebung über eine große Stichprobenanzahl. Diese Qualität kann optimalerweise in prospektiven Studien gewährt werden. Des Weiteren bleibt aus unserer Datenanalyse unklar, ob eine EVD-Anlage oder die Installation von Shunt-Systemen einen Einfluss auf die postoperative Nachblutungsquote hat.

#### 4.4.8 Die Gerinnungssituation

In unserer Arbeit wurden zur Ermittlung potenzieller Prädiktoren für die frühe postoperative Nachblutung nach CP lediglich die Thrombozytenzahlen und der INR präoperativ erhoben. Einflussfaktoren wie die Fixmedikation der Patienten bzw. ihre chronischen Vorerkrankungen wurden nicht erhoben. In der binären Regressionsanalyse konnte weder ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der Thrombozyten und dem Auftreten einer postoperativen CP-Blutung gezeigt werden (OR 1.0  $p=0.390$ ), noch für einen Zusammenhang zwischen Thrombozytenzahl und Revision nach CP (OR 1.0  $p=0.654$ ). Der INR floss aufgrund fehlender Datensätze nicht in die statistische Auswertung ein.

Die Autoren Sankey et. al. folgerten aus ihrer Untersuchung, dass die Risikofaktoren perioperative Antikoagulation sowie ein hyperkoagulabler Zustand des Patienten mit Komplikationen nach der Kranioplastik korrelieren. Die Autoren postulieren, dass bei antikoagulierten Patienten nicht selten Sickerblutungen nach CP auftreten und Infektionen bei diesen Szenarien potenziell häufiger auftreten könnten, da ein Hämatom ein Biotop für bakterielles Wachstum bietet. Die Studie untersuchte Einflussfaktoren wie hämostasiologische Vorerkrankungen und Antikoagulation der Patienten auf die allgemeine Komplikationsrate nach Kranioplastiken. Dabei wurden die Patienten in Hybridgruppen eingeteilt (nicht antikoaguliert, kein hyperkoagulabler Zustand versus antikoaguliert oder hyperkoagulabler Zustand versus antikoaguliert und hyperkoagulabler Zustand), was die Komplexität der Fragestellung beleuchtet [139, 140].

Für elektive Operationen ist es nicht unüblich Plättchenaggregationshemmer 7 bis 10 Tage vor Operation abzusetzen, um das Risiko einer Nachblutung zu minimieren, auch wenn dies ein viel diskutiertes Thema ist [141-143]. Neueste Review-Arbeiten von Rychen et. al. berichten über einen fehlenden Vorteil für das präoperative Absetzen von Thrombozytenaggregationshemmern vor einer Kraniektomie, bei jedoch unzureichender Datenlage [144]. Inwiefern sich diese Arbeit auch auf Kranioplastik Operationen übertragen lässt, bleibt unklar.

Laborchemisch ist der INR kein ausgereifter Parameter zur Abschätzung der Gerinnungssituation bei Patienten mit oralen Antikoagulantien in der Eigenmedikation. Während die bis 2016 am

häufigsten in Deutschland verschriebenen Vitamin K Antagonisten mit dem INR gemonitort werden können, ist der Gerinnungsstatus bei Einnahme von direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) mit speziellen Analysen, die nicht ubiquitär verfügbar sind, zu beurteilen. Gerade die DOAKs, welche seit Jahren eine immer zunehmende Bedeutung in der Häufigkeit ihrer Anwendung haben, sind unzureichend untersucht in Bezug auf ihre Wiederverordnung nach ICB/SHT und Infarkten [145, 146]. Es gibt keine größeren prospektiven Kohortenstudien, die hier eine Handlungsempfehlung für Intensivmediziner im präoperativen CP-Setting bringen [145]. Eine Kosten-Nutzen-Analyse lässt sich am ehesten individuell mittels der klinischen Scores CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score und HAS-BLED-Score abschätzen. Die amerikanische Studie von Puckett et. al. schlägt vor, mit der oralen Antikoagulation (beinhaltet ASS, Clopidogrel und Warfarin) nach frühestens 7 Tagen nach einem stattgefundenen SHT zu beginnen, um sekundäre Komplikationen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, venöse Thromboembolien und erneute Blutungen zu minimieren [145]. Der Beginn der plasmatischen Antikoagulation oder Thrombozyten Hemmung als primär oder sekundär thromboembolischer Prophylaxe wurde in unserer Studie nicht dokumentiert.

Ob und in welchem Maße Vorerkrankungen und Vormedikation sowie die perioperative Antikoagulation bei Kranioplastik einen Einfluss auf das Risiko einer postoperativen Nachblutung haben, bleibt unklar. Unsere Ergebnisse ergeben zunächst keinen Zusammenhang für die Thrombozytenzahl und dem Risiko der Nachblutung bzw. einer Revision durch diese, auch wenn der Parameter durch die diskutierten Argumente störanfällig ist bzw. als alleiniger Parameter nicht ausreicht, um den Gerinnungsstatus zu erläutern.



## 4.5 Limitationen

Die vorliegende Studie untersucht eine große Stichprobe mit retrospektiver Qualität. Diesen Umständen entsprechend konnten nicht alle Patienten mit in die Auswertung eingeschlossen werden, die laut OPS-Ziffer einen CP-Eingriff in der Klinik erhalten haben, da über den Zeitraum von >10 Jahren nicht immer alle vollständigen Datensätze der Patienten erhoben werden konnten. Ebenfalls handelt es sich um eine unizentrische Analyse, sodass Einflüsse wie verschiedene Operateure und die SOPs der Klinik einseitig sind. Die Besonderheit dieser Studie liegt in den klar definierten Zeitpunkten der primären Endpunkte und der großen retrospektiven Kohorte, welche eine robuste statistische Analyse erlaubt.

In einigen externen Studien zu dieser Thematik wurde ermittelt, dass arterielle Hypertension, Rauchen, Alkoholkonsum und Diabetes mellitus ebenfalls Prädiktoren für postoperative Komplikationen der Kranioplastik darstellen können [73, 123, 147]. Diese wurden in unserer Untersuchung nicht berücksichtigt, könnten aber im Hinblick als vaskuläre Einflussfaktoren eine Rolle, insbesondere bei Nachblutungen, spielen. Das Gleiche gilt für die vom Patienten eingenommene Fixmedikation, die in unserer Studie nicht berücksichtigt wurde, die durchaus einen Einfluss auf die Gerinnung und Nachblutungssituation haben kann. Limitierend ist ebenfalls anzumerken, dass die Stichprobe des Kranioplastikmaterials in n= 438 Fällen aus autologem Material und in n= 100 Fällen alloplastischen Materialien bestehen. Die Subgruppen der Metall- und Kunststoffpräparate werden dadurch noch geringer in der Anzahl der Fälle.

In dieser Studie wurde in axialer Schnittführung im präoperativen CCT die größte Ausdehnung im Durchmesser des Knochendefektes, stellvertretend als Defektgröße gewertet, und im logistischen Regressionsmodell als Prädiktor untersucht. Hierbei ist zu bedenken, dass diese Größe oft in der Literatur verwendet wird, da sie häufig und einfach verfügbar ist. Eine genauere Bestimmung der Oberfläche mittels 3D-Rekonstruktion des CT-Bildes kann hingegen ein realitätsnäheres Maß darstellen [120].

Nicht untersuchte Einflussfaktoren sind Durahochnähte und der Einsatz von subduraler Drainage aufgrund fehlender Datensätze. Durahochnähte bieten neben der besseren Fixierung des Implantates einen Schutz vor epiduralen Nachblutungen durch die Reduzierung des artifiziellen Epiduralraums. In unserer SOP werden 4-6 Durahochnähte für große Defekte genutzt. Dieser Standard kann je nach Klinik und Operateur variieren. Hier wäre es durch systematische Datenkollektion von Interesse, ob die Duranähte in ihrer Verwendung und Anzahl einen Einfluss auf das Blutungs- und Revisionsrisiko haben.

Subgaleale Drainagen bieten die Möglichkeit postoperative Wundflüssigkeit abzuleiten und austretenden Liquor zu entdecken. Als Komplikation einer übermäßigen Liquor-Ableitung durch eine Leckage in der Dura gilt die ICB, weswegen subgaleale Drainagen nach CP stets ohne Sog benutzt werden sollten. Ob die subgaleale Drainage epidurale Nachblutungen verhindert, konnte aufgrund ungenügender Daten nicht ausreichend analysiert werden. Auch bei dieser Fragestellung bleibt die Motivation zum prospektiven Design einer Folgestudie. In einer retrospektiven Analyse von Klinger et. al. konnte dieser Effekt nicht belegt werden [104].

## 4.6 Schlussfolgerung

Eine frühe Nachblutung erfolgte in unserer Studie deutlich häufiger als in der Literatur beschrieben, da alle radiologisch auffälligen Nachblutungen als Endpunkt definiert waren und in die Statistik einfließen und jeder Patient regulär ein postoperatives CCT bekommen hat. Es konnten trotz der häufigen Ereignisse jedoch keine einzelnen Prädiktoren gefunden werden, die für eine frühe postoperative Nachblutung prädestinieren. Die Komplikationsrate an frühen postoperativen Nachblutungen von ca. 22 % unterstreicht die Wichtigkeit für weitere Forschung in diesem Teilaspekt der postoperativen Herausforderungen von kraniektomierten Patienten.

Weitere Forschungen mit prospektiver Qualität könnten die vorgeschlagenen Ergebnisse dieser Studie validieren oder weiter spezifizieren. In einer potenziell prospektiv angelegten Studie sollten auch eine arterielle Hypertonie, Diabetes, Nikotinkonsum, Fixmedikation, Gerinnungsstatus und weitere Vorerkrankungen als Prädiktoren einfließen. Weitere wichtige Prädiktoren für zukünftige Untersuchungen könnten auch die Anzahl von Durahochnähten und die Verwendung von subgalealen Drainagen sein. Qualitativ würde die Studie verbessert durch ein *Follow-up* der Patienten mit einer Bewertung des neurologischen bzw. funktionellen Outcomes nach Kranioplastik, um die Nachblutung und Revision als Komplikation besser zu verstehen.

Ein prospektive Charakter einer Studie wäre in der Hinsicht vorteilhaft, um einen *Loss of track* der Patienten einzuschränken. Ein prospektives Studiendesign, welches auch in weiteren neurochirurgischen Kliniken angewandt werden kann, kann die Bias der klinikinternen Standards und Operateure minimieren.

Da das ideale Material für Kranioplastiken noch nicht bekannt ist, ist weitere Forschung unbedingt notwendig. Futuristische Techniken wie die Arbeit mit Stammzellen können das Potenzial haben, kompatible und knochenähnliche Materialien hervorzubringen oder bekannte Materialien zu ergänzen. Die Diagnosegruppierung scheint bei Revisions-OPs einen Trend zu zeigen, sodass SHT eher mit CP-Revisionen in Zusammenhang stehen. Da die Kranioplastik als einfach technischer Eingriff gilt, eine aber durchaus relevante Komplikationsrate aufweist, scheint das CCT postoperativ, was Standard in der hausinternen SOP ist, gerechtfertigt zu sein, da 90% der Nachblutungen innerhalb der ersten 29h radiologisch aufgefallen sind.

Ein etablierter Katalog an Prädiktoren, nicht nur für frühe Nachblutungen, sondern auch für allgemeine Komplikationen, sollte unkompliziert erhoben werden und in der klinischen Routine eingesetzt werden. Dafür bietet das Zeitalter der digitalen Datenverarbeitung Chancen besser interklinische Daten zu erheben, sofern dies ethisch bzw. datenschutztechnisch möglich ist. Diese

Arbeit soll einen detaillierten Beitrag zu dem Thema frühe Nachblutungen nach Kranioplastiken liefern, wenn auch alle untersuchten Prädiktoren keinen signifikanten Zusammenhang brachten. Die wachsende Literatur zeigt das Interesse an der Verbesserung der Patientenversorgung mit diesem schwerwiegenden Krankheitsbild und sollte stetig Motivation dazu sein, weitere Forschung zu veranlassen.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Poeck, K., *Raumfordernde intrakranielle Prozesse*, in *Neurologie*. 1994, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 185-213.
2. Trepel, M., *Neuroanatomie Struktur und Funktion*. Vol. 6. 2015, München: Elsevier GmbH.
3. Hofer, M., *CT-Kursbuch Ein Arbeitsbuch für den Einstieg in die Computertomographie*. 9 ed. 2016, Düsseldorf: Didamed Verlag GmbH. 54-58.
4. Hui, C., P. Tadi, and L. Patti, *Ischemic Stroke*, in *StatPearls*. 2022, StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
5. Mader, F.M. and R. Schwenke. *Schlaganfall S3-Leitlinie*. 2020 02/2020 [cited 2022 02-09-22].
6. Ringleb P., K.M., Jansen O., et al. *Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie*,. Version 1.1 2022 02.12.2022]; Available from: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien).
7. Simard, J.M., et al., *Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications*. *Lancet Neurol*, 2007. **6**(3): p. 258-68.
8. Hacke, W., *Neurologie*. Vol. 14. 2016, Heidelberg: Springer
9. Harscher, S., et al., *Outcome after decompressive craniectomy in patients with severe ischemic stroke*. *Acta Neurochir (Wien)*, 2006. **148**(1): p. 31-7; discussion 37.
10. R. Firsching, E.R., U.M. Mauer, O.W. Sakowitz, M. Messing-Jünger, K. Engelhard für DGAI, P. Schwenkreis für DGN, J. Linn für DGNR und K. Schwerdtfeger. . *Langfassung der Leitlinie "Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter*. 2015 02.05.2022]; Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/008-001.html>.
11. Schirmer, M., *Schädel-Hirn-Verletzungen*, in *Neurochirurgie*. 2021. p. 157-179.
12. Ghajar, J., *Traumatic brain injury*. *The Lancet*, 2000. **356**(9233): p. 923-929.
13. Teasdale, G. and B. Jennett, *Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale*. *Lancet*, 1974. **2**(7872): p. 81-4.
14. Koivikko, P., et al., *Potential of heart fatty-acid binding protein, neurofilament light, interleukin-10 and S100 calcium-binding protein B in the acute diagnostics and severity assessment of traumatic brain injury*. *Emerg Med J*, 2022. **39**(3): p. 206-212.
15. Maegele, M., et al., *The Incidence and Management of Moderate to Severe Head Injury*. *Dtsch Arztebl Int*, 2019. **116**(10): p. 167-173.
16. Bullock, M.R., et al., *Surgical management of acute epidural hematomas*. *Neurosurgery*, 2006. **58**(3 Suppl): p. S7-15; discussion Si-iv.
17. Schünke, M., et al., *Prometheus LernAtlas der Anatomie Kopf, Hals und Neuroanatomie*. Vol. 3. 2012, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
18. Linn, J., M. Wiesmann, and H. Brückmann, *Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns*. 2011, Springer: Berlin.
19. Oczenski, W., *Atmen- Atemhilfen*. 2008, Thieme: Stuttgart. p. 436-438.
20. Zweckberger, K., et al., *Intrakranielle Druck-Volumen-Beziehung*. *Der Anaesthesist*, 2009. **58**(4): p. 392-397.
21. al., H.H.e. *Intrakranieller Druckk (ICP), S1 Leitlinie 2018* 2022-05-17].
22. Cossu, G., et al., *Intracranial pressure and outcome in critically ill patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review*. *Minerva Anesthesiol*, 2016.
23. Zeiler, F.A., et al., *Patient-specific ICP Epidemiologic Thresholds in Adult Traumatic Brain Injury: A CENTER-TBI Validation Study*. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2021. **33**(1): p. 28-38.

24. Greenberg, M., *Handbook of Neurosurgery*. 9 ed. Vol. 9. 2020, New York: Thieme. 1781.
25. Dinallo, S. and M. Waseem, *Cushing Reflex*, in *StatPearls*. 2022, StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
26. Schwab, S., et al., *Neurointensiv*. 2015, Springer Medizin Heidelberg. p. 185-199.
27. Greiner, C., *Indikation und Durchführung der dekompressiven Kraniektomie*. 2008, Georg Thieme Stuttgart.
28. Carney, N., et al., *Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition*. Neurosurgery, 2017. **80**(1): p. 6-15.
29. Khellaf, A., D.Z. Khan, and A. Helmy, *Recent advances in traumatic brain injury*. J Neurol, 2019. **266**(11): p. 2878-2889.
30. Corbett, D. and J. Thornhill, *Temperature modulation (hypothermic and hyperthermic conditions) and its influence on histological and behavioral outcomes following cerebral ischemia*. Brain Pathol, 2000. **10**(1): p. 145-52.
31. Anton JV, W.P. *Dekompressive Kraniektomie in der Neurotraumatologie*. 2015 [cited 2022 2022-05-18]; Available from: <https://www.kup.at/kup/pdf/12695.pdf>.
32. Beez, T., et al., *Decompressive craniectomy for acute ischemic stroke*. Crit Care, 2019. **23**(1): p. 209.
33. Rochlin, D.H., et al., *Adult Cranioplasty and Perioperative Patient Safety: Does Plastic Surgery Facility Volume Matter?* J Craniofac Surg, 2021. **32**(1): p. 120-124.
34. Karasin, B., et al., *Decompressive Hemicraniectomy for Middle Cerebral Artery Stroke: Indications and Perioperative Care*. AORN J, 2021. **114**(1): p. 34-46.
35. Brown, D.A. and E.F. Wijdicks, *Decompressive craniectomy in acute brain injury*. Handb Clin Neurol, 2017. **140**: p. 299-318.
36. Jabbarli, R., et al., *Size does matter: The role of decompressive craniectomy extent for outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Eur J Neurol, 2021. **28**(7): p. 2200-2207.
37. Tagliaferri, F., et al., *Decompressive craniectomies, facts and fiction: a retrospective analysis of 526 cases*. Acta Neurochir (Wien), 2012. **154**(5): p. 919-26.
38. Steiger, H.-J., et al., *Manual Neurochirurgie*. 3 ed. 2006: ecomed Medizin. 576.
39. Ernst, G., F. Qeadan, and A.P. Carlson, *Subcutaneous bone flap storage after emergency craniectomy: cost-effectiveness and rate of resorption*. J Neurosurg, 2018. **129**(6): p. 1604-1610.
40. Malcolm, J.G., et al., *Early Cranioplasty is Associated with Greater Neurological Improvement: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Neurosurgery, 2018. **82**(3): p. 278-288.
41. Honeybul, S., et al., *The impact of cranioplasty on neurological function*. Br J Neurosurg, 2013. **27**(5): p. 636-41.
42. Halani, S.H., et al., *Effects of Cranioplasty on Cerebral Blood Flow Following Decompressive Craniectomy: A Systematic Review of the Literature*. Neurosurgery, 2017. **81**(2): p. 204-216.
43. Winkler, P.A., et al., *Influence of cranioplasty on postural blood flow regulation, cerebrovascular reserve capacity, and cerebral glucose metabolism*. J Neurosurg, 2000. **93**(1): p. 53-61.
44. Hutchinson, P.J., et al., *Consensus statement from the International Consensus Meeting on the Role of Decompressive Craniectomy in the Management of Traumatic Brain Injury : Consensus statement*. Acta Neurochir (Wien), 2019. **161**(7): p. 1261-1274.

45. Kuo, J.R., et al., *Neurological improvement after cranioplasty - analysis by transcranial doppler ultrasonography*. J Clin Neurosci, 2004. **11**(5): p. 486-9.
46. Grant, F.C. and N.C. Norcross, *REPAIR OF CRANIAL DEFECTS BY CRANIOPLASTY*. Ann Surg, 1939. **110**(4): p. 488-512.
47. Yamaura, A. and H. Makino, *Neurological deficits in the presence of the sinking skin flap following decompressive craniectomy*. Neurol Med Chir (Tokyo), 1977. **17**(1 Pt 1): p. 43-53.
48. Ozoner, B., *Cranioplasty Following Severe Traumatic Brain Injury: Role in Neurorecovery*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2021. **21**(11): p. 62.
49. Picard, N., *The syndrome of the trephined*. J Neurosci Rural Pract, 2015. **6**(3): p. 298-9.
50. Honeybul, S., *Neurological susceptibility to a skull defect*. Surg Neurol Int, 2014. **5**: p. 83.
51. Tora, M.S., et al., *Complication Rates in Early Versus Late Cranioplasty-A 14-Year Single-Center Case Series*. Oper Neurosurg (Hagerstown), 2021. **20**(4): p. 389-396.
52. Aloraidi, A., et al., *Effect of cranioplasty timing on the functional neurological outcome and postoperative complications*. Surg Neurol Int, 2021. **12**: p. 264.
53. Sahoo, N.K., et al., *Complications of Cranioplasty*. J Craniofac Surg, 2018. **29**(5): p. 1344-1348.
54. Alexander König, U.S., *Neurochirurgische Therapie Des Schädel-Hirn-Traumas*. 2019.
55. Sauvigny, T., et al., *A multicenter cohort study of early complications after cranioplasty: results of the German Cranial Reconstruction Registry*. J Neurosurg, 2021: p. 1-8.
56. Beseoglu, K. and J. Cornelius, *SOP Kranioplastie 2018 Verfahrensanweisung Kranioplastie beim Erwachsenen*. 2018: Düsseldorf.
57. Aydin, S., et al., *Cranioplasty: Review of materials and techniques*. J Neurosci Rural Pract, 2011. **2**(2): p. 162-7.
58. Shah, A.M., H. Jung, and S. Skirboll, *Materials used in cranioplasty: a history and analysis*. Neurosurg Focus, 2014. **36**(4): p. E19.
59. Sanan, A. and S.J. Haines, *Repairing holes in the head: a history of cranioplasty*. Neurosurgery, 1997. **40**(3): p. 588-603.
60. Aydin, H.E., et al., *Importance of Three-Dimensional Modeling in Cranioplasty*. J Craniofac Surg, 2019. **30**(3): p. 713-715.
61. Flanigan, P., V.R. Kshetry, and E.C. Benzel, *World War II, tantalum, and the evolution of modern cranioplasty technique*. Neurosurg Focus, 2014. **36**(4): p. E22.
62. Alkhaibary, A., et al., *Cranioplasty: A Comprehensive Review of the History, Materials, Surgical Aspects, and Complications*. World Neurosurg, 2020. **139**: p. 445-452.
63. Khader, B.A. and M.R. Towler, *Materials and techniques used in cranioplasty fixation: A review*. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2016. **66**: p. 315-322.
64. Zanotti, B., et al., *Cranioplasty: Review of Materials*. J Craniofac Surg, 2016. **27**(8): p. 2061-2072.
65. Breusch, S.J. and K.D. Kühn, *[Bone cements based on polymethylmethacrylate]*. Orthopade, 2003. **32**(1): p. 41-50.
66. Chiang, C.C., et al., *Cytotoxicity and cell response of preosteoblast in calcium sulfate-augmented PMMA bone cement*. Biomed Mater, 2021. **16**(5).
67. Biomet, Z. *HTR-PMMA Patient-Matched Implant*. 2023 [cited 2023 16.01.23]; Available from: <https://www.zimmerbiomet.eu/en/products-and-solutions/specialties/cmf/htr-pmma-patient-matched-implant.html#indications>.

68. Eppley, B.L., M. Kilgo, and J.J. Coleman, 3rd, *Cranial reconstruction with computer-generated hard-tissue replacement patient-matched implants: indications, surgical technique, and long-term follow-up*. *Plast Reconstr Surg*, 2002. **109**(3): p. 864-71.
69. Panayotov, I.V., et al., *Polyetheretherketone (PEEK) for medical applications*. *J Mater Sci Mater Med*, 2016. **27**(7): p. 118.
70. Kuttenberger, J.J. and N. Hardt, *Long-term results following reconstruction of craniofacial defects with titanium micro-mesh systems*. *J Craniomaxillofac Surg*, 2001. **29**(2): p. 75-81.
71. Hanco, M., et al., *Analysis of clinical efficiency and early postoperative complications after cranioplasty*. *Bratisl Lek Listy*, 2021. **122**(7): p. 461-468.
72. Wachter, D., et al., *Cranioplasty after decompressive hemicraniectomy: underestimated surgery-associated complications?* *Clin Neurol Neurosurg*, 2013. **115**(8): p. 1293-7.
73. Zanaty, M., et al., *Complications following cranioplasty: incidence and predictors in 348 cases*. *J Neurosurg*, 2015. **123**(1): p. 182-8.
74. Honeybul, S. and K.M. Ho, *Cranioplasty: morbidity and failure*. *Br J Neurosurg*, 2016. **30**(5): p. 523-8.
75. Lindner, D., et al., *Cranioplasty using custom-made hydroxyapatite versus titanium: a randomized clinical trial*. *J Neurosurg*, 2017. **126**(1): p. 175-183.
76. Chaled, A.F. *Ergebnisse und Komplikationen der Kranioplastik nach dekompensiver Kraniektomie*. 2021 03-06-2022]; Available from: <https://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DerivateServlet/Derivate62630/Chaled%2C%20Alexander%20Farid.pdf>.
77. Sacco, R.L., et al., *An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. *Stroke*, 2013. **44**(7): p. 2064-89.
78. Steiner T., U. A., and e. al. *Behandlung von spontanen intrazerebralen Blutungen, S2k-Leitlinie, 2021*. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2021; Available from: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) aufgerufen am 02.06.2022
79. Shepetovsky, D., G. Mezzini, and L. Magrassi, *Complications of cranioplasty in relationship to traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis*. *Neurosurg Rev*, 2021. **44**(6): p. 3125-3142.
80. Vahedi, K., et al., *Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial)*. *Stroke*, 2007. **38**(9): p. 2506-17.
81. Hofmeijer, J., et al., *Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial*. *Lancet Neurol*, 2009. **8**(4): p. 326-33.
82. Jüttler, E., et al., *Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial*. *Stroke*, 2007. **38**(9): p. 2518-25.
83. Vahedi, K., et al., *Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials*. *Lancet Neurol*, 2007. **6**(3): p. 215-22.
84. Jüttler, E., et al., *DESTINY II: DEcompressive Surgery for the Treatment of malignant INfarction of the middle cerebral artery II*. *Int J Stroke*, 2011. **6**(1): p. 79-86.



85. Jüttler, E., et al., *Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke*. N Engl J Med, 2014. **370**(12): p. 1091-100.
86. Hutchinson, P.J., et al., *Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension*. N Engl J Med, 2016. **375**(12): p. 1119-30.
87. Cooper, D.J., et al., *Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury*. N Engl J Med, 2011. **364**(16): p. 1493-502.
88. Kitagawa, R.S. and M.R. Bullock, *Lessons from the DECRA study*. World Neurosurg, 2013. **79**(1): p. 82-4.
89. Goedemans, T., et al., *Complications in cranioplasty after decompressive craniectomy: timing of the intervention*. J Neurol, 2020. **267**(5): p. 1312-1320.
90. Malcolm, J.G., et al., *Complications following cranioplasty and relationship to timing: A systematic review and meta-analysis*. J Clin Neurosci, 2016. **33**: p. 39-51.
91. Morton, R.P., et al., *Timing of cranioplasty: a 10.75-year single-center analysis of 754 patients*. J Neurosurg, 2018. **128**(6): p. 1648-1652.
92. Bhaskar, I.P., et al., *Autogenous skull flaps stored frozen for more than 6 months: do they remain viable?* J Clin Neurosci, 2011. **18**(12): p. 1690-3.
93. Zhao, Y.H., et al., *Earlier cranioplasty following posttraumatic craniectomy is associated with better neurological outcomes at one-year follow-up: a two-centre retrospective cohort study*. Br J Neurosurg, 2020: p. 1-11.
94. Honeybul, S., et al., *A randomised controlled trial comparing autologous cranioplasty with custom-made titanium cranioplasty: long-term follow-up*. Acta Neurochir (Wien), 2018. **160**(5): p. 885-891.
95. Piedra, M.P., A.N. Nemecek, and B.T. Ragel, *Timing of cranioplasty after decompressive craniectomy for trauma*. Surg Neurol Int, 2014. **5**: p. 25.
96. Malcolm, J.G., et al., *Autologous Cranioplasty is Associated with Increased Reoperation Rate: A Systematic Review and Meta-Analysis*. World Neurosurg, 2018. **116**: p. 60-68.
97. Belzberg, M., et al., *Cranioplasty Outcomes From 500 Consecutive Neuroplastic Surgery Patients*. J Craniofac Surg, 2022.
98. Coulter, I.C., et al., *Routine but risky: a multi-centre analysis of the outcomes of cranioplasty in the Northeast of England*. Acta Neurochir (Wien), 2014. **156**(7): p. 1361-8.
99. Kato, A., H. Morishima, and G. Nagashima, *Unexpected complications immediately after cranioplasty*. Acute Med Surg, 2017. **4**(3): p. 316-321.
100. Chaturvedi, J., et al., *Complications of cranioplasty after decompressive craniectomy for traumatic brain injury*. Br J Neurosurg, 2016. **30**(2): p. 264-8.
101. Borger, V., et al., *Decompressive Craniectomy for Stroke: Early Cranioplasty Is a Predictor for Postoperative Complications*. World Neurosurg, 2016. **92**: p. 83-88.
102. Chang, V., et al., *Outcomes of cranial repair after craniectomy*. J Neurosurg, 2010. **112**(5): p. 1120-4.
103. Brommeland, T., et al., *Cranioplasty complications and risk factors associated with bone flap resorption*. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2015. **23**: p. 75.
104. Klinger, D.R., et al., *Autologous and acrylic cranioplasty: a review of 10 years and 258 cases*. World Neurosurg, 2014. **82**(3-4): p. e525-30.
105. Nam, H.H., et al., *Complications of Cranioplasty Following Decompressive Craniectomy: Risk Factors of Complications and Comparison Between Autogenous and Artificial Bones*. Korean J Neurotrauma, 2022. **18**(2): p. 238-245.

106. Rickels, E., K. von Wild, and P. Wenzlaff, *Head injury in Germany: A population-based prospective study on epidemiology, causes, treatment and outcome of all degrees of head-injury severity in two distinct areas*. *Brain Inj*, 2010. **24**(12): p. 1491-504.
107. Broughton, E., L. Pobereskin, and P.C. Whitfield, *Seven years of cranioplasty in a regional neurosurgical centre*. *Br J Neurosurg*, 2014. **28**(1): p. 34-9.
108. Lillemäe, K., et al., *Incidence of Postoperative Hematomas Requiring Surgical Treatment in Neurosurgery: A Retrospective Observational Study*. *World Neurosurg*, 2017. **108**: p. 491-497.
109. Roach, R.E., et al., *Sex difference in the risk of recurrent venous thrombosis: a detailed analysis in four European cohorts*. *J Thromb Haemost*, 2015. **13**(10): p. 1815-22.
110. Martinez, C., et al., *Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer*. *Thromb Haemost*, 2014. **112**(2): p. 255-63.
111. Pabinger, I. and H. Grafenhofer, *Thrombosis during pregnancy: risk factors, diagnosis and treatment*. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2002. **32**(5-6): p. 322-4.
112. Gorton, H.J., et al., *Thromboelastography identifies sex-related differences in coagulation*. *Anesth Analg*, 2000. **91**(5): p. 1279-81.
113. Brandi, G., et al., *Sex-related differences in postoperative complications following elective craniotomy for intracranial lesions: An observational study*. *Medicine (Baltimore)*, 2022. **101**(27): p. e29267.
114. Albrecht, J.S., et al., *Sex differences in mortality following isolated traumatic brain injury among older adults*. *J Trauma Acute Care Surg*, 2016. **81**(3): p. 486-92.
115. Raine, R., et al., *Influence of patient gender on admission to intensive care*. *J Epidemiol Community Health*, 2002. **56**(6): p. 418-23.
116. Goto, Y., et al., *Sex-specific differences in survival after out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide, population-based observational study*. *Crit Care*, 2019. **23**(1): p. 263.
117. Paredes, I., et al., *Cranioplasty after decompressive craniectomy. A prospective series analyzing complications and clinical improvement*. *Neurocirugia (Astur)*, 2015. **26**(3): p. 115-25.
118. Schuss, P., et al., *Bone flap resorption: risk factors for the development of a long-term complication following cranioplasty after decompressive craniectomy*. *J Neurotrauma*, 2013. **30**(2): p. 91-5.
119. Schwarz, F., et al., *Cranioplasty after decompressive craniectomy: is there a rationale for an initial artificial bone-substitute implant? A single-center experience after 631 procedures*. *J Neurosurg*, 2016. **124**(3): p. 710-5.
120. Johnson, W.C., et al., *Surface Area of Decompressive Craniectomy Predicts Bone Flap Failure after Autologous Cranioplasty: A Radiographic Cohort Study*. *Neurotrauma Rep*, 2021. **2**(1): p. 391-398.
121. Dobran, M., et al., *Clinical and radiological risk factors of autograft cranioplasty resorption after decompressive craniectomy for traumatic brain injury*. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020. **196**: p. 105979.
122. Krause-Titz, U.R., et al., *Factors influencing the outcome (GOS) in reconstructive cranioplasty*. *Neurosurg Rev*, 2016. **39**(1): p. 133-9.
123. Armstrong, R.E. and M.F. Ellis, *Determinants of 30-day Morbidity in Adult Cranioplasty: An ACS-NSQIP Analysis of 697 Cases*. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2019. **7**(12): p. e2562.
124. Gonoj, W., et al., *Age-related changes in regional brain volume evaluated by atlas-based method*. *Neuroradiology*, 2010. **52**(10): p. 865-73.

125. Courchesne, E., et al., *Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers*. Radiology, 2000. **216**(3): p. 672-82.
126. Zheng, F., et al., *Early or late cranioplasty following decompressive craniotomy for traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis*. J Int Med Res, 2018. **46**(7): p. 2503-2512.
127. Archavlis, E. and M.C. Nievas, *[Cranioplasty after supratentorial decompressive craniectomy: when is the optimal timing]*. Nervenarzt, 2012. **83**(6): p. 751-8.
128. Walcott, B.P., et al., *Predictors of cranioplasty complications in stroke and trauma patients*. J Neurosurg, 2013. **118**(4): p. 757-62.
129. De Cola, M.C., et al., *Timing for cranioplasty to improve neurological outcome: A systematic review*. Brain Behav, 2018. **8**(11): p. e01106.
130. Bender, A., et al., *Early cranioplasty may improve outcome in neurological patients with decompressive craniectomy*. Brain Inj, 2013. **27**(9): p. 1073-9.
131. Hill, C.S., et al., *Titanium cranioplasty and the prediction of complications*. Br J Neurosurg, 2012. **26**(6): p. 832-7.
132. Martin, K.D., et al., *Autologous bone flap cranioplasty following decompressive craniectomy is combined with a high complication rate in pediatric traumatic brain injury patients*. Acta Neurochir (Wien), 2014. **156**(4): p. 813-24.
133. Lee, S.H., et al., *Resorption of Autogenous Bone Graft in Cranioplasty: Resorption and Reintegration Failure*. Korean J Neurotrauma, 2014. **10**(1): p. 10-4.
134. Alkhaibary, A., et al., *Predictors of Surgical Site Infection in Autologous Cranioplasty: A Retrospective Analysis of Subcutaneously Preserved Bone Flaps in Abdominal Pockets*. World Neurosurg, 2020. **133**: p. e627-e632.
135. Zhu, S., et al., *Complications following titanium cranioplasty compared with nontitanium implants cranioplasty: A systematic review and meta-analysis*. J Clin Neurosci, 2021. **84**: p. 66-74.
136. Bader, E.R., et al., *Factors predicting complications following cranioplasty*. J Craniomaxillofac Surg, 2022. **50**(2): p. 134-139.
137. Hohne, J., et al., *Outcomes of Cranioplasty with Preformed Titanium versus Freehand Molded Polymethylmethacrylate Implants*. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2018. **79**(3): p. 200-205.
138. Hasbun, R., *Healthcare-associated ventriculitis: current and emerging diagnostic and treatment strategies*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2021. **19**(8): p. 993-999.
139. Sankey, E.W., et al., *Anticoagulation for Hypercoagulable Patients Associated with Complications after Large Cranioplasty Reconstruction*. Plast Reconstr Surg, 2016. **137**(2): p. 595-607.
140. Wagner, K.R., et al., *Heme and iron metabolism: role in cerebral hemorrhage*. J Cereb Blood Flow Metab, 2003. **23**(6): p. 629-52.
141. Filipescu, D.C., et al., *Perioperative management of antiplatelet therapy in noncardiac surgery*. Curr Opin Anaesthesiol, 2020. **33**(3): p. 454-462.
142. Plümer, L., et al., *Aspirin Before Elective Surgery-Stop or Continue?* Dtsch Arztebl Int, 2017. **114**(27-28): p. 473-480.
143. Kristensen, S.D., et al., *2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA)*. Eur Heart J, 2014. **35**(35): p. 2383-431.

144. Rychen, J., et al., *Risks and benefits of continuation and discontinuation of aspirin in elective craniotomies: a systematic review and pooled-analysis*. Acta Neurochir (Wien), 2023. **165**(1): p. 39-47.
145. Puckett, Y., et al., *Safest Time to Resume Oral Anticoagulation in Patients with Traumatic Brain Injury*. Cureus, 2018. **10**(7): p. e2920.
146. Schwabe U, P.D., Ludwig W-D, Klauber J, *Arzneiverordnungs-Report 2019*. 2019, Springer: Berlin.
147. Wang, H., et al., *Seizure After Cranioplasty: Incidence and Risk Factors*. J Craniofac Surg, 2017. **28**(6): p. e560-e564.

## 6. Danksagung

Ich möchte meinen herzlichen Dank an meinen Doktorvater Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Beez und meinen Betreuer Prof. Dr. med. Kerim Beseoglu aussprechen. Sie haben mir das Thema übertragen und mich stets zuverlässig bei Fragen und Anregungen unterstützt. Ebenfalls danke ich den Kollegen und Kolleginnen der neurochirurgischen Abteilung sowie der Leitung unter Prof. Dr. med. Jan Frederick Cornelius.

Für die statistische Beratung in diesem Projekt möchte ich Armin Halbach danken.

Für die germanistische, fachkundige Beratung möchte ich meinen Freunden Pia Zimmermann und Dr. Alexander Willich danken. Ihre Expertise hat zu einer Optimierung der sprachlichen Ausführung der Arbeit beigetragen.

Für ermutigende Worte und kognitiven Input bei der Fertigstellung der Dissertation möchte ich mich bei Florian Kollmeier bedanken. Dein Vertrauen und Unterstützung geben mir stetig die Freiheit neue Fähigkeiten und Ziele zu meistern.

Vielen Dank möchte ich ebenfalls Theresia Vienken, Laura Lahu und Jannis Schaaf aussprechen für Diskussionen über die Fortschritte der Arbeit und organisatorische Gespräche. Vielen Dank, dass Ihr mit mir die letzten Meilensteine des Studiums abgeschlossen habt. Mein Dank gilt ebenfalls Paul Hassenjürgen für Deinen technischen Support, freundlichen Rat und Motivation zur Fertigstellung. Meinen sehr geschätzten Mitbewohner Dr. med. Jens Hahn und Simon Sommer möchte ich genauso danken für interessante Diskussionen über die Promotion.

Abschließend danke ich meinen Eltern Magdalena und Andreas Hepner und meinem Bruder Niklas Hepner. Eure fortwährende Unterstützung, während meines gesamten Studiums, war für mich von unschätzbarem Wert. Eure Ermutigung und Hilfe haben mir geholfen, Ziele zu verfolgen und mich weiterzuentwickeln. Ich bin dankbar für den guten Zuspruch, Geduld und Unterstützung auf diesem Weg.