

Aus dem Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie  
und der Klinik für Neurochirurgie der  
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Charakteristika und Outcome von Infektionen nach intrakraniellen  
neurochirurgischen Eingriffen – eine prospektive Kohortenstudie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Burçin Özdirik  
aus Frankfurt am Main

Datum der Promotion: 02.03.2018

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>3</b>
<b>Abstrakt</b>	<b>5</b>
<b>Abstract (Englisch)</b>	<b>7</b>
<b>1 Einführung</b>	<b>9</b>
1.1 <i>Neurochirurgische Eingriffe</i>	9
1.1.1 Kraniotomie	9
1.1.2 Dekompressive Hemikraniektomie	11
1.1.3 Kranioplastik	12
1.1.4 Bohrlochtrepanation	13
1.2 <i>Inzidenz von Infekten nach intrakraniellen neurochirurgischen Eingriffen</i>	14
1.3 <i>Fremdkörper und Biofilm</i>	14
1.4 <i>Infektionen</i>	16
1.4.1 Einteilung der postoperativen Infektionen in der Neurochirurgie	16
1.4.2 Erregerspektrum	17
1.4.3 Intra- und extrazerebrale Infektionen nach Kraniotomie und Kranioplastik	18
1.4.4 Device-assoziierte Infektionen: Shuntinfektionen	22
1.4.5 Device-assoziierte Infektionen: Tiefe Hirnstimulator-assoziierte Infektionen	24
1.5 <i>Risikofaktoren für Infektionen nach intrakraniellen neurochirurgischen Eingriffen</i>	24
1.5.1 Patientenassoziierte Risikofaktoren	24
1.5.2 Prozedurassoziierte Risikofaktoren	25
1.6 <i>Prävention</i>	26
1.7 <i>Fragestellung</i>	27
<b>2 Methoden</b>	<b>28</b>
2.1 <i>Studiendesign</i>	28
2.2 <i>Studienpopulation</i>	28
2.3 <i>Datenerhebung</i>	29
2.3.1 Erhebung der Patientendaten	29
2.3.2 Volumenmessungen der entfernten Knochendeckel	32
2.4 <i>Definitionen</i>	33
2.4.1 Postoperative Weichteilinfektion, Knochendeckelinfektion, Epiduralemypem, Subduralemypem, intrazerebraler Abszess	33
2.4.2 Postoperative Meningitis	34
2.4.3 Shunt- /tiefe Hirnstimulator-assoziierte Infektion	35
2.4.4 Therapieerfolg	35

2.4.5	Einteilung	36
2.5	<i>Chirurgische Therapie (inkl. Vorbereitung, Prophylaxe) in unserer Institution</i>	36
2.6	<i>Antibiotische Therapie in unserer Institution</i>	37
2.7	<i>Statistische Analyse</i>	40
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>40</b>
3.1	<i>Patientencharakteristika</i>	40
3.2	<i>Indexoperationen</i>	41
3.3	<i>Infektionscharakteristika</i>	45
3.4	<i>Therapie</i>	50
3.4.1	Chirurgische Therapie	50
3.4.2	Antibiotische Therapie	51
3.5	<i>Outcomeanalyse</i>	53
3.5.1	Outcome	53
3.5.2	Therapieversageranalyse	54
3.5.3	Kaplan-Meier Analyse	58
3.5.4	Univariatanalyse zu Risikofaktoren für ein Therapieversagen	60
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>62</b>
4.1	<i>Zusammenfassung der Ergebnisse</i>	62
4.2	<i>Charakteristika der Patienten, Indexoperationen und Infektionen</i>	63
4.2.1	Patientencharakteristika	63
4.2.2	Charakteristika der Indexoperation	64
4.2.3	Infektionscharakteristika	66
4.3	<i>Evaluation des angewendeten Therapiekonzeptes</i>	73
4.4	<i>Outcomeanalyse</i>	75
4.5	<i>Neue Erkenntnisse und ihre Bedeutung für den klinischen Alltag</i>	75
4.6	<i>Stärken und Schwächen der Studie</i>	76
<b>5</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>77</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>79</b>
<b>7</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>91</b>
<b>8</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>92</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung</b>	<b>93</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AB-Therapie	Antibiotikatherapie
ASA	American Society of Anesthesiologists
CAD/CAM	Computer aided design/computer aided manufacturing
CDC	Centers for Disease Control
CRP	C-reaktive Protein
CT	Computertomographie
3-D	Dreidimensional
DP	Duraplastik
E.coli	Escherichia coli
E.cloacae	Enterobacter cloacae
FC	Falx cerebri
EVD	Externe ventrikuläre Drainage
ELD	Externe lumbale Drainage
FK	Fremdkörper
GNB	Gramnegative Bakterien
KD	Knochendeckel
KNS	Koagulase-negative Staphylokokken
LL	Liquorleck
M	Männlich
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSE	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus epidermidis</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MSSA	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSE	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus epidermidis</i>
NHSN	National Healthcare Safety Network
P.acnes	<i>Propionibacterium acnes</i>
P.mirabilis	<i>Proteus mirabilis</i>
PEEK	Polyetheretherketone
PMMA	Polymethylmethacrylat
RT	Radiotherapie
RV	Revision

S.aureus	<i>Staphylococcus aureus</i>
S.capitis	<i>Staphylococcus capitis</i>
S.marcescens	<i>Serratia marcescens</i>
TC	Tentorium cerebelli
THS	Tiefes-Hirnstimulator-System
TED	Transiente externe Drainage
VA-Shunt	Ventrikulo-atrialer Shunt
VP-Shunt	Ventrikulo-peritonealer Shunt

## Abstrakt

**Einführung:** Intrakranielle neurochirurgische Eingriffe gewinnen immer mehr an Bedeutung und gehen oftmals mit dem Einbau von Implantaten einher. Die daraus folgenden Fremdkörper-assoziierten postoperativen Infektionen bedürfen eines aufeinander abgestimmten interdisziplinären Konzepts mit gezielter chirurgischer sowie Biofilm-aktiver antimikrobieller Therapie.

**Methoden:** Alle konsekutiven Patienten, welche das infektiologische Team der septischen Chirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum Februar 2015 bis Juli 2016 aufgrund von postoperativen Infektionen nach intrakraniellen neurochirurgischen Eingriffen konsiliarisch beurteilt hat, wurden in dieser prospektiven Kohortenstudie erfasst und nachverfolgt. Die Outcomeanalyse wurde mittels Kaplan-Meier sowie einer Univariateanalyse mittels Fisher Exakttest durchgeführt.

**Ergebnisse:** Die analysierten 103 Patienten (59 Männer, 44 Frauen) mit einem medianen Alter von 56 (22-84) Jahren durchliefen 77 Kraniotomien, 19 Bohrlochtrepationen und 7 Kranioplastiken. Die häufigste Operationsindikation stellten Tumore (54%) dar. Die postoperative Infektionsrate wurde insgesamt auf 4,1% geschätzt (Bohrlochtrepationen: 2,2%, Kraniotomien: 4,9%, Kranioplastiken: 9%). Es wurden 58 extrazerebrale Infektionen (vornehmlich Weichteil- und Knochendeckelinfektionen), 33 intrazerebrale Infektionen (insbesondere Meningitiden) sowie 12 Device-assoziierte Infektionen untersucht. Die Infektionen traten im Median nach 33 Tagen auf, wobei die Device-assoziierten Infektionen deutlich später auftraten (124 Tage). Bei extrazerebralen Infektionen dominierten lokale Infektionszeichen, während intrazerebrale sowie Device-assoziierte Infektionen mit Kopfschmerzen, Fieber und Bewusstseinsstörungen einhergingen. 68% der Infektionen waren monobakteriell (vornehmlich Staphylokokken) und 25% wurden durch mehrere Erreger ausgelöst. Sieben Patienten verblieben kulturnegativ. Erhöhte Laborparameter wie das C-reaktive Protein (CRP) im Serum und Leukozyten im Blut wurden nur in der Hälfte der Fälle nachgewiesen. Die Entnahme von Gewebekulturen ging mit einer Sensitivität von 91% einher, gefolgt von der Sonikation mit 86%. Nahezu alle Patienten (92%) wurden chirurgisch behandelt, wobei in einer Mehrheit der Fälle (60%) eine Entfernung oder ein Austausch des Fremdmaterials stattfand. Die Dauer der antibiotischen Therapie betrug im Median sechs (2-16) Wochen. Nach einem Nachverfolgungszeitraum von 130 (9-

506) Tagen im Median konnte bei allen Infektionstypen eine ähnlich gute Heilungsrate ermittelt werden (88%-92%). Eine Patientin verstarb an einem infektionsassoziierten Tod, während fünf Patienten eine Infektionspersistenz, vier ein Rezidiv und zwei eine Reinfektion aufwiesen. Die im Zuge der Outcomeanalyse untersuchten Risikofaktoren für ein Therapieversagen wiesen keine Signifikanzen auf.

**Schlussfolgerung:** Die antibiotische Biofilmbekämpfung spielt insbesondere nach Fremdkörperimplantation bei intrakraniellen neurochirurgischen Eingriffen eine entscheidende Rolle. Erstmals wurde eine Outcomeanalyse von postoperativen intrakraniellen Infektionen beschrieben, in welcher eine hohe Heilungsrate (88%) nach einem Nachverfolgungszeitraum von mehr als vier Monaten dargestellt wurde. Zugleich wurde in der Studie das Verfahren der Sonikation zur Erregergewinnung bei neurochirurgischen Implantaten genutzt und dessen Stellenwert untersucht.

## Abstract (Englisch)

**Background:** Infections after cranial neurosurgical interventions represent a severe complication, as increasingly foreign materials are implanted often causing persistence or recurrence of infections. Hence, an interdisciplinary concept of surgical and antimicrobial anti-biofilm therapy is crucial.

**Methods:** We performed a prospective study on consecutive patients with infections after cranial neurosurgery evaluated by infectious disease specialists in our hospital from February 2015 to July 2016. The outcome analysis was performed with Kaplan-Meier and univariate analysis with Fisher test.

**Results:** The included 103 patients (59 male, 44 female) with a median age of 56 (22-84) years underwent 77 craniotomies, 19 burr hole trepanations and 7 cranioplasties, with tumors (54%) as the most frequent indication. The postoperative infection rate was estimated to be 4,1%. Extracerebral infections (mostly soft tissue and skin and bone flap infection) were diagnosed in 58 patients (56%), cerebral infections (mostly meningitis) in 33 (32%) and device-associated infection in 12 (12%) patients. The median infection-free interval was 33 days, whereas device-associated infections occurred later (124 days). Local infection signs were predominant in extracerebral infections, whereas headache, fever and mental status changes dominated in cerebral and device-associated infections. 68% were monobacterial infections, with staphylococci as the predominant pathogen, 25% were polymicrobial and 7% remained culture-negative. Elevated laboratory parameters (C-reactivated protein and blood leucocyte count) were only detected in 50% of the cases. Intraoperative tissue cultures showed the highest sensitivity (91%), followed by sonication (86%). Most patients (92%) were treated surgically and in 60% foreign material was removed or exchanged. Antibiotic treatment was administered for a median duration of six (2-16) weeks.

After a median follow up of 130 (9-506) days, 88% of the patients were infection free with a similar treatment success in all infection types (88-92%). One of the patients died due to infection-associated death, whereas five patients suffered from infection persistence, four from a relapse and two from a reinfection. No significance could be shown for risk factors causing a therapy failure.

**Conclusion:** The application of biofilm-active therapy is crucial in infections after cranial neurosurgery with present implants. To our knowledge, this study is the first study

showing a high cure rate (88%) in patients treated with a concerted surgical and antimicrobial treatment after a follow-up of more than 4 months. Furthermore, sonication of neurosurgical implants was analyzed and evaluated as a valuable procedure to detect pathogens.

# 1 Einführung

## 1.1 Neurochirurgische Eingriffe

Intrakranielle neurochirurgische Eingriffe gewinnen immer mehr an Bedeutung und sind in der Behandlung von zerebrovaskulären Erkrankungen wie Tumoren, Traumata sowie Bewegungsstörungen unerlässlich. Jährlich werden an der Charité - Universitätsmedizin Berlin rund 2000 intrakranielle neurochirurgische Prozeduren durchgeführt. Zu diesen gehören Kraniotomien/Kraniektomien (ca. 1200 pro Jahr), Bohrlochtrepanationen (ca. 700 pro Jahr) sowie Kranioplastiken (ca. 100 pro Jahr). Im Folgenden wird auf diese Operationsverfahren und die postoperative Infektion als wichtige und schwerwiegende Komplikation eingegangen.

### 1.1.1 Kraniotomie

Als Kraniotomie, auch osteoplastische Trepanation genannt, wird das operative Verfahren bezeichnet, bei welchem ein Bereich des Schädels, ein sogenannter Knochendeckel („bone flap“), temporär entfernt und nach der chirurgischen Intervention wieder reimplantiert wird. Die häufigste Indikation stellen intrazerebrale Raumforderungen dar. Weitere Gründe zur Durchführung einer Kraniotomie sind Traumata, erhöhter Hirndruck, intrakranielle Blutungen, Infektionen (z.B. Abszesse, Osteomyelitis), vaskuläre Malformationen oder auch therapieresistente Epilepsieformen (3).

In der Abbildung 1a sind die einzelnen Schritte einer Kraniotomie dargestellt. Nach der Durchführung der Hautinzision wird der gestielte Muskel-Hautlappen retrahiert (A) und eines oder mehrere Bohrlöcher angelegt (B). Die Anzahl dieser variiert nach Zugangsweg und Durchführungstechnik. Diese Bohrlöcher werden mittels Kraniotom, einer chirurgischen Säge, miteinander verbunden (C), um den zugeschnittenen Knochendeckel („bone flap“) zu entfernen (D). Darauf folgt die Eröffnung der Dura, sodass die notwendige Intervention im intrazerebralen Kompartiment erfolgen kann. Nach Beendigung dieser wird die Dura wieder wasserdicht verschlossen und der zuvor

entnommene Knochendeckel mit nicht resorbierbaren Schädel-fixiersystemen wie Klemmen (z.B. „Kraniofix“), Mikroplatten oder Schrauben aus Titan reimplantiert (F).

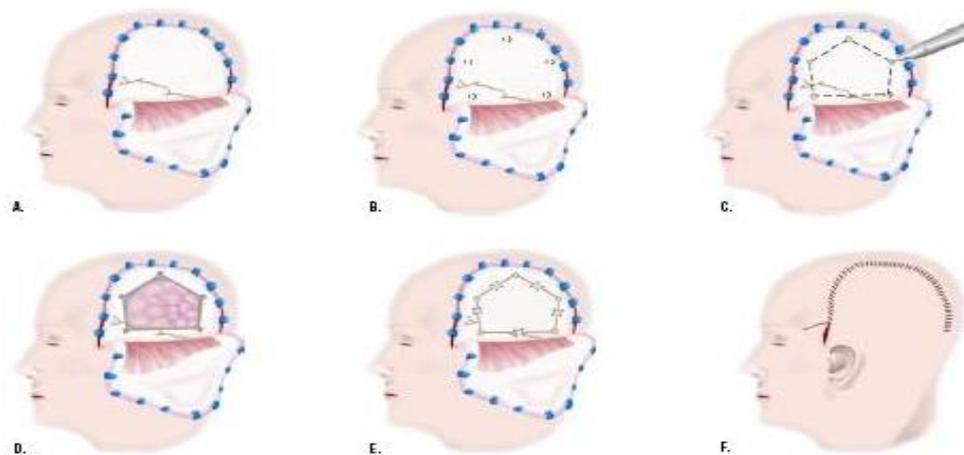


Abbildung 1a: Die einzelnen Schritte einer Kraniotomie (4)

Eine früher verwendete Refixierung mittels Nähten ist heutzutage bei hohen Lockerungsraten obsolet (4, 5). Eine intraoperative Ansicht ist in Abbildung 1b zu erkennen.



Abbildung 1b: Intraoperative Ansicht eines mit Mikroplatten befestigten Knochendeckels (2)

Je nach Zugangsweg werden supratentorielle und infratentorielle Kraniotomien unterschieden. Die supratentoriellen Kraniotomien umfassen all jene Kraniotomien, die oberhalb des Tentorium cerebelli erfolgen (z.B. frontal, temporal, okzipital, pterional, supraorbital etc.) (6). Beim Tentorium cerebelli handelt es sich um eine Duraduplikatur, welche die mittlere von der hinteren Schädelgrube trennt. Kaudal befinden sich das Kleinhirn sowie der Hirnstamm (siehe Abbildung 2) (1). Zu den infratentoriellen Kraniotomien gehören die zerebellären und retrosigmoidalen Kraniotomien, welche bei

Pathologien im Bereich des Kleinhirns oder im Bereich des Kleinhirn-Brückenwinkels genutzt werden (6).

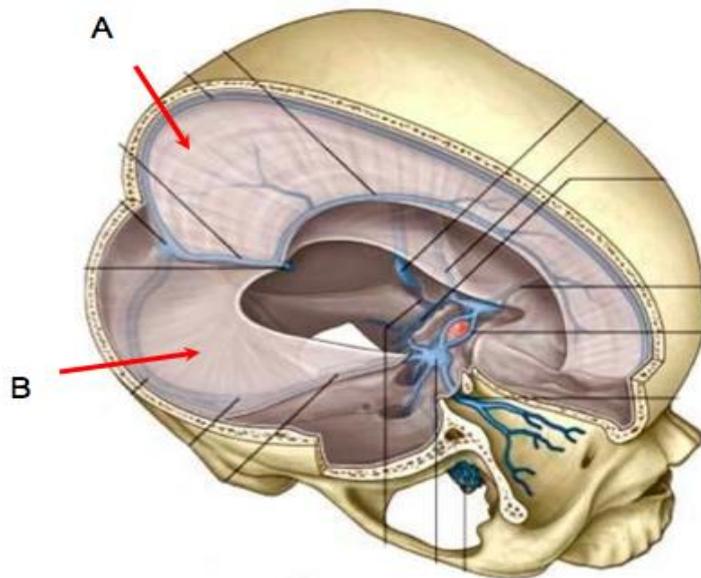


Abbildung 2: Abbildung der Falx cerebri (A) und des Tentorium cerebelli (B) (1)

Zu den Komplikationen einer Kraniotomie gehören Blutungen (intrazerebrale Blutungen, Epiduralblutungen, Subarachnoidalblutungen), arterielle und venöse zerebrale Infarkte, postoperative epileptische Anfälle, Hydrozephalus, Pneumatozephalus, Ödembildung, Vasospasmen, postoperative Kopfschmerzen und Infektionen (6).

### 1.1.2 Dekompressive Hemikraniektomie

Die dekompressive Hemikraniektomie, auch osteoklastische Trepanation genannt, wurde 1905 von Harvey Cushing beschrieben. Ziel der Kraniektomie ist die Entlastung nach Traumata, Blutungen, malignen Mediainfarkten mit konsekutivem Hirnödem und bei intrakranieller Hypertension. Die Entfernung von infizierten Knochendeckeln stellt eine weitere Indikation dar (7, 8). Hierbei stellen das Trauma sowie der maligne Mediainfarkt die häufigsten Indikationen dar (9). Im Zuge der dekompressiven Hemikraniektomie wird der Knochendeckel entfernt und nicht sofort wieder reimplantiert. Zu den Komplikationen der dekompressiven Hemikraniektomie gehören postoperative Flüssigkeitsansammlungen wie Hygrome und Hämatome, Blutungen, das „Syndrome of trephined“, welches mit erheblichen neurologischen Defiziten einhergeht,

sowie Herniation, Kompression und Lazeration des Gehirns entlang der Knochenränder, wenn die Kraniektomie zu kleinflächig durchgeführt wurde (6, 10).

### 1.1.3 Kranioplastik

Eine Kranioplastik, die chirurgische Deckung von Schädeldefekten, findet durchschnittlich nach einem Zeitraum von 7,3 Monaten nach Entfernung des Knochendeckels statt (8, 11). Der Einbau dient nicht nur kosmetischen Zwecken, sondern auch dem Schutz und der Verbesserung neurologischer Strukturen sowie der Dynamik der Zerebralperfusion und der Liquorzirkulation (8, 12). Im Zuge der Kranioplastik wird eine Reimplantation des autologen Knochendeckels oder Neuimplantation von allogenen Material durchgeführt. Hierbei werden autologe Knochendeckel oftmals aufgrund der perfekten Passform, der niedrigeren Kosten sowie des geringen Krankheitsübertragungsrisikos vorgezogen (7, 8, 12). Die kryokonservierten oder extrakorporal aufbewahrten Knochendeckel werden mittels Titaniumplatten, Schrauben sowie Klemmen befestigt (8, 12). Falls der ursprüngliche Knochendeckel nicht mehr verwertbar ist, wird synthetisches Material wie PEEK (Polyetheretherketone), PMMA (Polymethylmethacrylate) oder Titanium eingesetzt (siehe Abbildung 3) (13). Diese Materialien können intraoperativ geformt (PMMA, Titanium) als auch vorgefertigt geliefert werden (PEEK, PMMA, Titanium) (6).

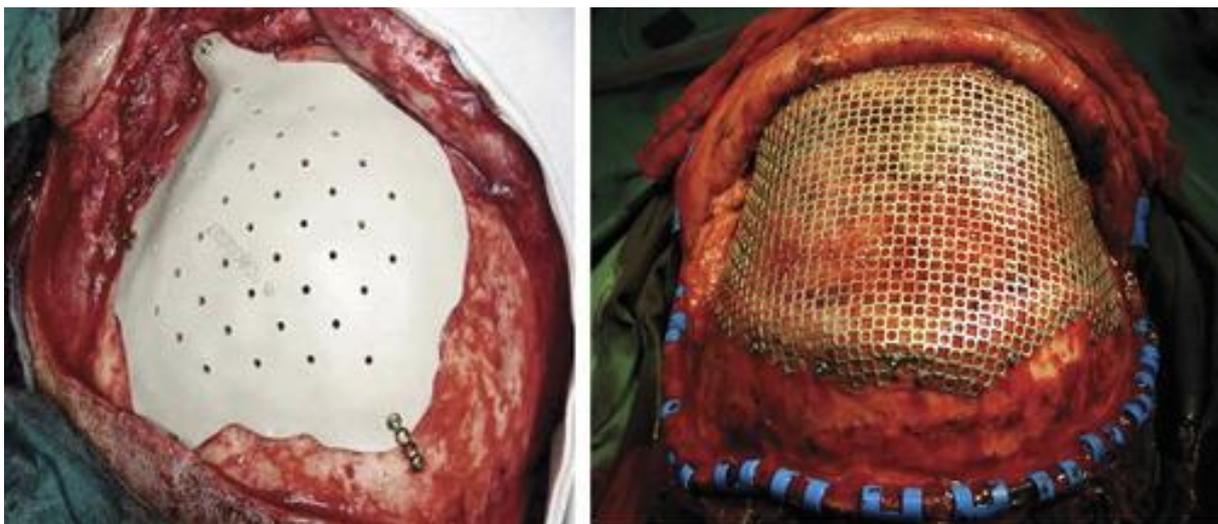


Abbildung 3: a) Intraoperative Bilder einer präformierten PEEK Kranioplastik und b) einer intraoperativ modulierten Titanium Kranioplastik (14)

Zusätzlich wurde 1998 die CAD/CAM – Plastik (computer aided design/computer aided manufacturing) eingeführt. Es handelt sich hierbei um Schädeldecken-Prothesen, welche mittels eines 3D-Computers hergestellt und direkt auf die individuelle Schädelform angepasst werden. Einige Autoren sind davon überzeugt, dass die Implantation der CAD/CAM-Plastik nicht nur das ästhetische Ergebnis verbessert, sondern auch mit einer geringeren Infektionsrate einhergeht (15). Nichtsdestotrotz ist PMMA das am häufigsten verwendete allogene Material bei Kranioplastiken (16).

Als spezielle Komplikation der Kranioplastik ist die Knochendeckelresorption zu erwähnen, welche in 2-32% auftritt und eine aseptische Knochennekrose des autologen Deckels darstellt (7). Sie tritt häufiger bei jüngeren Patienten und bei Patienten mit multiplen Schädelfragmenten auf (17-19).

#### **1.1.4 Bohrlochtrepanation**

Die Bohrlochtrepanation ist der einfachste intrakranielle neurochirurgische Zugang. Mit einem Trepan wird ein Loch in der Calvaria angelegt. Indikationen für eine Bohrlochtrepanation sind Abszesse, Hämatome und ein Hydrozephalus. Eine Bohrlochanlage erfolgt im Rahmen der chirurgischen Therapie bei invasiver Diagnostik einer Epilepsie, für den Einbau von Shunts, tiefen Hirnstimulatoren und Druckmesssonden sowie intrazerebralen Chemotherapiereservoirs (Rickham Reservoirs) (6, 20).

##### **1.1.4.1 Implantation von Shunts und tiefen Hirnstimulatoren**

Der Einbau von Shunt- und Hirnstimulationssystemen gehört zu den dominierenden Indikationen für Bohrlochtrepanationen. Laut Bondurant et al. (21) kommt es in den USA jährlich zu 70.000 Hospitalisationen aufgrund eines Hydrozephalus mit konsekutiver Shuntimplantation. Der Einbau von ventrikulo-peritonealen (VP) sowie ventrikulo-atrialen (VA) Shunts stellt eine elementare und effektive Methode zur Hydrozephalusbehandlung dar. So verbindet der VP-Shunt die Ventrikel mit dem Peritonealraum und der VA-Shunt erlaubt den Liquorabfluss über die Vena jugularis in den rechten Vorhof (22).

Die Hirnstimulation dient der Behandlung von Bewegungsstörungen bei Morbus Parkinson, Dystonie, Epilepsie und bestimmten psychiatrischen Erkrankungen (z.B. Depressionen, Zwangsstörungen u.a.). Das tiefe Hirnstimulator-System (THS) besteht aus drei Komponenten: dem Impulsgenerator, der subkutan im Bereich des Thorax oder des Abdomens implantiert wird, den intrazerebralen Elektroden sowie einer Kabelverbindung zwischen beiden Komponenten. Zu den Komplikationen des Eingriffes gehören neben Infektionen, Materialdislokationen sowie Materialbrüchen auch je nach Implantationsort neurologische Defizite. In seltenen Fällen verursacht die Implantation auch eine tiefe intrazerebrale Blutung (6, 23).

## **1.2 Inzidenz von Infekten nach intrakraniellen neurochirurgischen Eingriffen**

Die Angaben in der Literatur bezüglich der Inzidenz von Infektionen nach Kraniotomie unterscheiden sich erheblich und werden mit 0,5-6,6% angegeben, während nach Kranioplastiken Infektionsraten von 1-26% beschrieben werden (7, 8, 24-26). Die divergierenden Ergebnisse resultieren vermutlich aus den unterschiedlichen Vorbereitungsmöglichkeiten (Elektiveingriff versus Notoperation), den prophylaktischen Maßnahmen sowie den verschiedenen Infektionseinschlusskriterien bzw. dem Ausschluss von Meningitiden und/oder Wundinfektionen in gewissen Studien (3, 27-29). In der Literatur existieren keine Angaben bezüglich der Inzidenz von Infektionen nach Bohrlochtrepationen. Allerdings werden Infektionsraten von 2.5-15% nach Shuntimplantationen und 0-15% nach Einbau von tiefen Hirnstimulatoren beschrieben (30-34).

## **1.3 Fremdkörper und Biofilm**

Jährlich werden in den USA ca. 450.000 neurochirurgische Implantate eingebaut. Hierzu zählen allogene Knochendeckel, knochenfixierende Materialien wie Klemmen und Mikroplatten, synthetische Duraplastiken sowie der Einbau von Shunts und tiefen Hirnstimulatoren (35). Zusätzlich ist der Einbau von externen ventrikulären und

lumbalen (Tuohy-) Drainagen von Bedeutung. Diese nehmen jedoch aufgrund der transienten Verweildauer eine besondere Stellung ein (13).

Der Biofilm stellt im Hinblick auf Diagnostik und Therapie von Implantat-assoziierten Infektionen eine Herausforderung dar. Bakterien heften sich nach Kontakt mit Fremdmaterial über selbst produzierte Proteine an die Oberfläche und existieren in einer Matrix (36-41). Ein reifer Biofilm besteht zu 25-30% aus Bakterien und zu 70-75% aus einer amorphen Matrix, welche die Mikroorganismen vor der körpereigenen Immunabwehr sowie exogener Antibiotikatherapie schützt. Die Bakterien regulieren ihren Metabolismus herunter, befinden sich in einer Ruhephase und sind daher im Vergleich zu planktonischen Bakterienformen weitaus resistenter gegenüber Antibiotika (siehe Abbildung 4) (42, 43). Dem liegt die Tatsache zu Grunde, dass die Wirkung von Antibiotika auf dem Proliferationsverhalten der Bakterien beruht (20).

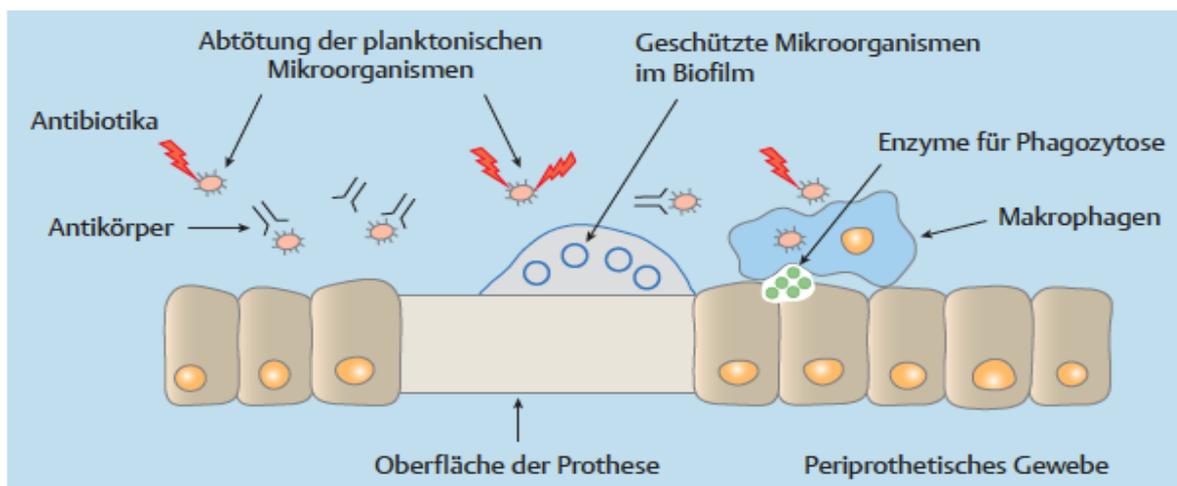


Abbildung 4: Das Verhalten von planktonischen und Biofilm-Bakterien gegenüber Antibiotika und Antikörper (43)

Die Mehrheit der neurochirurgischen Implantate wird durch exogene Kolonisation mit Bakterien der Haut- und Mundflora infiziert. Diese Kolonisation des Implantats durch Bakterien wird durch Hautdefekte oder offene Wunden ermöglicht. Dies geschieht durch Kontamination des Implantats in der intraoperativen Phase oder während der Wundheilung und ihm Rahmen einer persistierenden Wundsekretion in der postoperativen Phase (44-47). Eine Infektion durch hämatogene Streuung ist im Gegensatz zu periprothetischen Infektionen (30% der Fälle) bei neurochirurgischen

Implantaten selten (48). Allerdings stellen VA-Shunts in dieser Hinsicht eine Ausnahme dar, da sie durch ihre intravaskuläre Lage bei Bakteriämien direkt exponiert sind (13).

## 1.4 Infektionen

### 1.4.1 Einteilung der postoperativen Infektionen in der Neurochirurgie

Laut CDC (Centers for Disease Control) werden die postoperativen Infektionen in der Neurochirurgie in oberflächliche, intrazerebrale und tiefe Infektionen unterteilt. Zu den oberflächlichen Infektionen gehören Haut- und Weichteilinfektionen, während die Knochendeckelinfectionen zu den tiefen Infektionen zählen. Zu den intrazerebralen Infektionen gehören das epidurale und subdurale Emyem, intrazerebrale Abszesse sowie die Meningitis (49).

Diese Einteilung ist jedoch umstritten, da postoperativ die verschiedenen anatomischen Kompartimente nicht klar abgegrenzt werden können, sondern eher ein Kontinuum darstellen. Im Hinblick auf die antibiotische Therapie erscheint es sinnvoller die Infektionen aufgrund ihrer anatomischen Lokalisation in extrazerebrale und intrazerebrale Infektionen zu unterteilen (siehe Tabelle 1), wobei die Dura mater als Grenzstruktur fungiert.

Tabelle 1: Einteilung Extra- und Intrazerebrale Infektionen

<b>Extrazerebrale Infektionen</b>	<b>Intrazerebrale Infektionen</b>
Weichteilinfektion	Subduralempyem
Knochendeckelinfection	Intrazerebraler Abszess
Epiduralempyem	Meningitis/ Shuntinfektion

Postoperative Infektionen nach neurochirurgischen Eingriffen werden aufgrund ihres zeitlichen Auftretens in akute und chronische Infektionen eingeteilt. Diese Einteilung hat im Hinblick auf die Behandlungsstrategie einen großen Einfluss, insbesondere wenn Fremdkörper und somit Biofilme vorhanden sind (Tabelle 2). Akute Infektionen treten innerhalb von vier Wochen postoperativ auf und manifestieren sich meistens mit

deutlichen Infektionssymptomen wie lokaler Entzündung, putrider Sekretion, Fieber und Schmerzen. Vorwiegend werden sie durch hochvirulente Erreger wie *Staphylococcus aureus* oder *Escherichia coli* verursacht. In diesen Fällen ist der Biofilm noch nicht ausgereift und eine Infektionseradikation mit einer Biofilm-aktiven antimikrobiellen Therapie ohne Entfernung des betroffenen Implantates ist möglich. Später im Verlauf auftretende Infektionen werden meistens durch niedrigvirulente Erreger wie Koagulase-negative Staphylokokken und *Propionibacterium acnes* verursacht. Diese Infektionen präsentieren sich oft mit einem weniger eindrücklichen klinischen Bild (sogenannte „Low-Grade“ Infektionen) oder mit einer Fistel. In diesen Fällen handelt es sich um einen reifen Biofilm, wobei ein Wechsel bzw. Ausbau des Fremdmaterials notwendig ist (13).

Tabelle 2: Klassifizierung der Implantat-assoziierten Infektionen in frühe und späte Infektionen (adaptiert aus (13))

	<b>Frühe Infektion</b>	<b>Späte Infektion</b>
Zeitpunkt	< 4 Wochen nach Implantation	> 4 Wochen nach Implantation
Symptomatik	<b>Akut;</b> Fieber, lokale Entzündungszeichen (Rötung, Schwellung, Pus etc.)	<b>Chronisch;</b> persistierende Wundsekretion, Fistel
Biofilmreife	unreif	reif
Chirurgische Therapie	Débridement mit Fremdkörpererhalt	Entfernung des Fremdkörpers (ein- oder zweizeitig)

#### 1.4.2 Erregerspektrum

Die häufigsten verursachenden Mikroorganismen sind Staphylokokken (vor allem *Staphylococcus aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken), gefolgt von weiteren Vertretern der Hautflora (*Propionibacterium acnes*) und gramnegativen Erregern (3, 7, 8, 25, 27, 29, 47, 50, 51). Während in frühen Infektionen typische Vertreter der Hautflora (Koagulase-negative Staphylokokken, *Staphylococcus aureus* und

*Propionibacterium acnes*) dominieren, kommt es bei späten Infektionen vor allem zu polymikrobiellen Infektionen mit einschließlich gramnegativen Erregern. Diese entstehen meist auf dem Boden einer Wunddehiszenz und -im Falle von VP-Shuntinfektionen- durch eine Darmperforation (47).

### **1.4.3 Intra- und extrazerebrale Infektionen nach Kraniotomie und Kranioplastik**

Im Folgenden wird auf die Charakteristika sowie diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen der intra- und extrazerebralen Infektionen nach Kraniotomie und Kranioplastik eingegangen.

#### **1.4.3.1 Infektionscharakteristika**

Postkraniotomie-Infektionen treten durchschnittlich 1,5 Monate (4 Tage-5 Jahre) nach dem Eingriff auf, während sich Infektionen nach Kranioplastik später, im Durchschnitt nach 6,5 Monaten (<1 Woche bis 27 Monate), manifestieren (3, 8). Die Symptome und klinischen Befunde sind abhängig von der Lokalisation der Infektion. Während Bewusstseinsstörungen, Fieber, Kopfschmerzen, Krampfanfälle sowie fokalneurologische Defizite auf eine intrazerebrale Infektion hinweisen, sind Schmerzen im Operationsgebiet, Wunddehiszenz sowie putride Sekretion Ausdruck einer extrazerebralen Infektion (3, 50, 52).

#### **1.4.3.2 Diagnostik**

Neben typischen Infektionssymptomen und -zeichen stellt die Bestimmung von Entzündungsparametern im Blut wie das C-reaktive Protein (CRP) und die Leukozytenzahl ein Grundpfeiler der Diagnostik bei Infektionen nach neurochirurgischen Eingriffen dar (51). Beide Parameter sind weder ausreichend sensitiv noch spezifisch und dienen lediglich der Orientierung und als Verlaufsparemeter. Insbesondere bei intrazerebralen Abszessen oder anderen abgekapselten Prozessen werden oft normale Entzündungswerte verzeichnet (53). Die Laborwerte des postoperativen Gehirnabszesses sind laut einigen Autoren nicht

zwangsläufig verändert. Für den intrazerebralen Abszess generell wird eine leichte Leukozytenerhöhung über 10.000 G/l in 60-70% sowie eine CRP Sensitivität von 90% und Spezifität von 77% angegeben (6).

Bei der postoperativen Meningitis stellt die Lumbalpunktion die diagnostische Standardmethode dar. Eine erhöhte Leukozytenzahl in Kombination mit einem hohen Anteil an Granulozyten, niedrigen Glukosewerten sowie hohen Laktatwerten spricht für eine bakterielle Meningitis (siehe Werte Abbildung 6). Allerdings sind im Rahmen der postoperativen Heilung die Leukozyten im Liquor stets erhöht. Da der Erregernachweis bei der postoperativen Meningitis nur in 50-66% gelingt, ist die Abgrenzung gegenüber dem entzündlichen Liquorsyndrom bzw. der aseptischen postoperativen Meningitis nicht einfach (54, 55).

Die mikrobiologische Diagnostik von repräsentativem Gewebe (und ggf. Liquor) ist im Hinblick auf die gezielte antibiotische Therapie von großer Relevanz. Mittels Ultraschallbehandlung von explantiertem Fremdmaterial (sogenannte Sonikation) ist es möglich die Erreger von der Fremdkörperoberfläche abzulösen und sie mittels Kultivierung der Sonikationsflüssigkeit nachzuweisen. Neben der Anwendung bei periprothetischen Infektionen ist die Anwendung bei Shuntsystemen, Kranioplastiken, EVD-Katheterspitzen sowie Osteosynthesen von großer Bedeutung (56-58). Die Sensitivität ist mit 80-90% signifikant höher als die von Gewebskulturen mit einer Sensitivität von 60% (59).

Die Bildgebung stellt einen weiteren wichtigen Pfeiler in der Diagnostik von postoperativen Infektionen nach neurochirurgischen Eingriffen dar. Jedoch muss beachtet werden, dass aufgrund der postoperativen Hyperperfusion die bilddiagnostische Diagnosestellung erschwert ist (60, 61). Einen großen Stellenwert nimmt die Computertomographie ein, welche neben der Knochendarstellung auch Abszessformationen detektiert (6). Guzman et al. empfehlen zur sicheren Diagnostik bei Verdacht auf postoperative intrazerebrale Abszesse die Anwendung eines Diffusions-MRT (61). Knochenszintigraphien liefern die beste Darstellungsmöglichkeit. Diese werden aufgrund der Kosten und Verfügbarkeit sowie der falsch-positiven Resultate unmittelbar postoperativ jedoch selten genutzt (62).

### 1.4.3.3 Therapie

In den meisten Fällen von Infektionen nach neurochirurgischen Eingriffen ermöglicht nur eine Kombination aus chirurgischer Sanierung und antibiotischer Therapie eine erfolgreiche Heilung, insbesondere bei Vorliegen von Implantaten (48, 63). Eine Ausnahme stellt die Meningitistherapie dar, welche zumeist aus einer intravenösen antimikrobiellen Therapie über zwei bis drei Wochen besteht. Allerdings wird oftmals aufgrund einer Liquorabflussstörung zu einem späteren Zeitpunkt eine chirurgische Intervention zur Gewährleistung des Abflusses des Liquors notwendig. Bezüglich der Therapiekonzepterstellung sind bei Vorliegen von Fremdmaterial zwei Faktoren von essentieller Bedeutung: zum einen die Empfindlichkeit der Erreger gegenüber Biofilm-aktiven Substanzen sowie die Tatsache, ob es sich um einen jungen oder reifen Biofilm handelt (siehe Abbildung 5). Hierbei ist anzumerken, dass sich das folgende Therapiekonzept hauptsächlich auf den Einbau von Fremdkörpern wie Shuntsystemen, tiefen Hirnstimulatoren sowie allogenen Knochendeckeln bezieht. Die Anwendung auf den Einbau von Kraniofixen und Mikroplatten ist eher von geringer Bedeutung, da diese unabhängig von der Biofilmreife bei jeder Revision ausgewechselt werden.

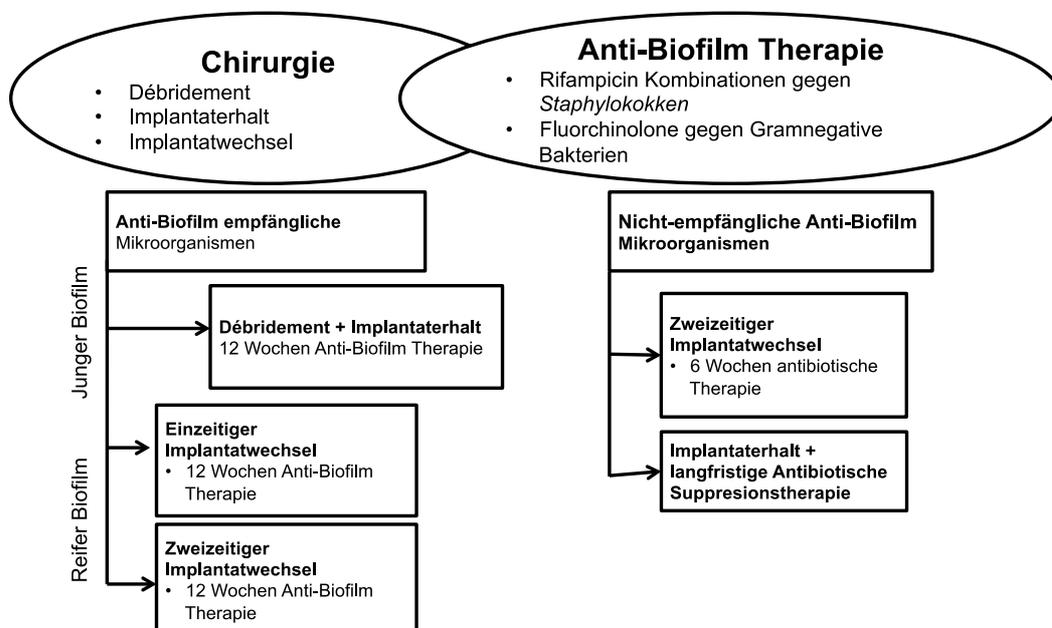


Abbildung 5 : Behandlungskonzept der Fremdkörper assoziierten Infektionen in Abhängigkeit der Empfindlichkeit der Erreger bezüglich der Biofilm-wirksamen Therapie (adaptiert aus (13))

Die Empfindlichkeit der Erreger auf die Biofilm-aktive Therapie ist von grundlegender Bedeutung. Um die gewünschte Konzentration im Liquor zu erhalten, muss die Liquorpenetrationsrate des Antibiotikums bei intrazerebralen Infektionen berücksichtigt und die Dosierung entsprechend erhöht werden. Rifampicin wirkt bakterizid auf Staphylokokken in der Stagnationsphase und geht mit einer Liquorgängigkeit von 56% einher. Aufgrund der schnellen Resistenzbildung bei einer Rifampicin-Monotherapie ist stets eine Kombinationstherapie mit Cotrimoxazol (Liquorpenetration von 40-50%), Levofloxacin (Liquorpenetration von 30-50%) oder Doxycyclin (Liquorpenetration von 26%) zu verabreichen. Ciprofloxacin ist die einzige Substanz mit Biofilm-Aktivität bei gramnegativen Bakterien und geht ebenfalls mit einer Liquorpenetration von 26% einher (64, 65). Fosfomycin, mit einer ausreichenden Liquorpenetration mit Wirkspiegeln im therapeutischen Bereich bei entzündeten Meningen, könnte eine Alternative für grampositive und gramnegative aerobe Erreger darstellen (66).

Wenn eine Empfindlichkeit der Erreger gegenüber der Biofilm-aktiven Therapie besteht, ist im Falle eines jungen Biofilms (Symptombdauer weniger als vier Wochen) ein Débridement mit Entfernung von nekrotischem Gewebe ausreichend. Hierdurch wird u.a. die Bakterienzahl reduziert. Hingegen macht ein reifer Biofilm (Symptombdauer mehr als vier Wochen) einen einzeitigen Wechsel des Fremdkörpers während der Revisionsoperation bzw. einen zweizeitigen Wechsel nach einem fremdkörperfreien Intervall notwendig (siehe Abbildung 6).

Als Problemerreger werden Rifampicin-resistente Staphylokokken, Chinolon-resistente gramnegative Bakterien, *Enterococcus spp.* und *Candida spp.* bezeichnet (67). Beim Nachweis von Problemerregern ist eine Heilung nur dann möglich, wenn eine Entfernung des Implantates mit Reimplantation nach Ausheilung der Infektion, d.h. sechs bis acht Wochen später, durchgeführt wird. Alternativ kann eine Langzeit-Antibiotikatherapie zur Suppression der Infektion in Erwägung gezogen werden. In diesem Fall werden bei Involvierung des Liquors Cotrimoxazol und Doxycyclin empfohlen sowie zusätzlich Clindamycin, wenn der Liquor nicht betroffen ist (13).

#### 1.4.4 Device-assoziierte Infektionen: Shuntinfektionen

Besonders die Shuntinfektionen spielen eine bedeutende Rolle im Zuge von Biofilm-Infektionen, da der Einbau dieses in der Neurochirurgie sehr häufig eingesetzten Devices mit einer hohen Infektionsrate assoziiert ist (6, 22).

##### 1.4.4.1 Infektionscharakteristika

Shuntinfektionen entstehen hauptsächlich aufgrund von intraoperativer Shuntkontamination (72%), während eine durch Wundinfektionen verursachte postoperative Infektion durchaus seltener auftritt (27%) (47). Die proximale Shuntinfektion geht zumeist mit einer Ventrikulitis, Meningitis oder Shunt dysfunktion einher. Sie präsentiert sich mit den daraus resultierenden Symptomen wie Fieber, Lethargie, Irritabilität sowie Kopfschmerzen, Übelkeit und Bewusstseinsstörungen. Eine Beteiligung des distalen Shuntelementes kann bei VP-Shunts zu Gedeihstörungen (Kinder) sowie Peritonitis (Erwachsene) führen. Hingegen können sich bei VA-Shunts Fieber, eine Endokarditis oder ggf. eine Shuntnephritis ausprägen (6, 22, 68).

##### 1.4.4.2 Diagnostik

Für die Diagnosestellung sind die Liquorpunktion und mikrobiologische Untersuchung der proximalen Bestandteile des explantierten Shunts von essentieller Relevanz (22). Zugleich ist die Sonikation des Shuntsystems eine evidenzbasierte Anwendungsmöglichkeit, um den Erreger zu isolieren (56). Conen et al. (47) stellten in ihrer retrospektiven Analyse zu Shuntinfektionen in 80% der Fälle erhöhte Leukozytenwerte im Liquor und in 66% der Fälle positive Liquorkulturen fest. Demgegenüber ist bei VA-Shuntinfektionen die Abnahme von Blutkulturen zur Erregeridentifikation von großer Bedeutung.

Für die bildgebende Diagnostik können CT und MRT Aufnahmen des Gehirns hilfreich sein. Zusätzlich können durch die Infektion des distalen Elementes eines VP-Shunts verursachte abdominelle Pathologien im CT-Abdomen detektiert werden (6).

### 1.4.4.3 Therapie

Bezüglich der Therapie von Shuntinfektionen wurde kürzlich ein Algorithmus publiziert (siehe Abbildung 6). Bei Nachweis eines pathologischen Befundes im Punktat aus dem Shuntventil soll eine intravenöse empirische Therapie mit Vancomycin und einem Cephalosporin (Ceftriaxon oder Cefepim) gestartet werden. Sofern keine Ventrikulitis, kein Abszess, keine Dysfunktion, Hauterosion oder Darmperforation vorliegen, kann im Falle einer frühen Infektion mit empfindlichen Erregern gegenüber Biofilm-aktiven Antibiotika ein Shunterhalt oder ein einzeitiger Wechsel in Betracht gezogen werden. Anschließend sollte eine zwölfwöchige liquorgängige gezielte Therapie erfolgen. Falls es sich um eine späte bzw. chronische Infektion handelt oder eine der oben genannten Konditionen vorliegt, sollte ein zweizeitiger Wechsel durchgeführt werden. Hierzu wird im Intervall nach Explantation des Shunts bis zur Re-Implantation eine passagere externe Liquordrainage (EVD, externe ventrikuläre Drainage) eingelegt, um den Liquorfluss zu gewährleisten (47). Der Zeitpunkt für die Re-Implantation hängt vom Erreger ab und soll an einer anderen anatomischen Stelle erfolgen (13, 55). Bei positiver Liquorkultur zum Zeitpunkt der Re-Implantation wird analog dem einzeitigen Wechsel eine zwölfwöchige Biofilm-aktive Therapie empfohlen. Wohingegen eine vierwöchige Biofilmtherapie bei negativer Liquorkultur ausreichend ist (47).

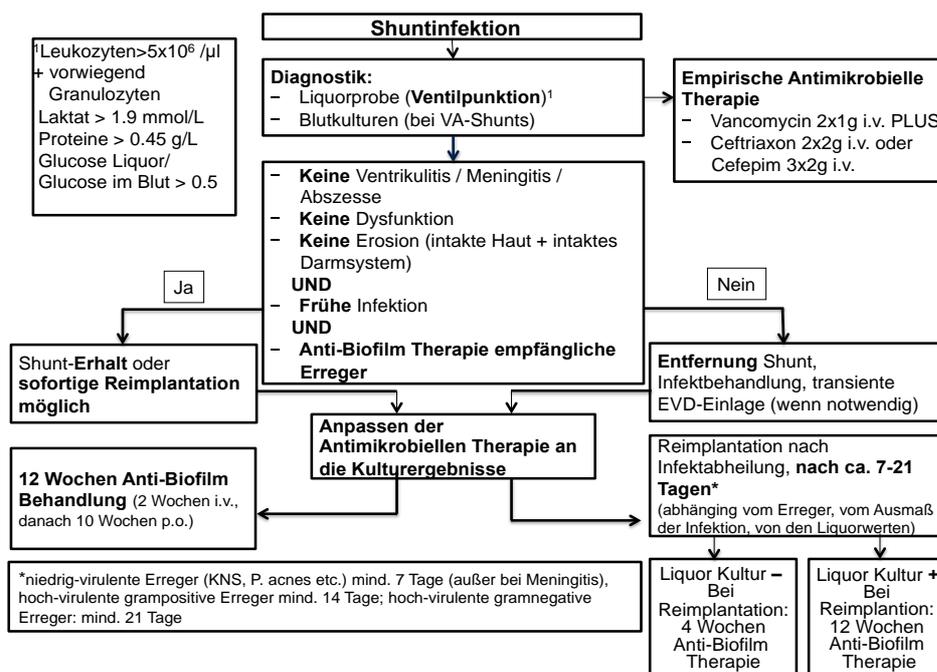


Abbildung 6: Therapiealgorithmus der Shuntinfektionen (adaptiert aus (47))

#### **1.4.5 Device-assoziierte Infektionen: Tiefe Hirnstimulator-assoziierte Infektionen**

Die Mehrheit der Infektionen nach Implantation eines tiefen Hirnstimulators treten innerhalb eines Monats nach Implantation auf (23). Sie präsentieren sich überwiegend als Infektion des Impulsgenerators mit lokaler Rötung, Schwellung, Überwärmung und Wundsekretion. Die Infektion der Kabel und Elektroden ist seltener und führt häufig zu Hirnabszessen (23, 69).

Die Therapie ist vom befallenen Element des Stimulators, von der Empfindlichkeit der Erreger gegenüber einer Biofilm-aktiven Therapie sowie von der Reife des Biofilms abhängig. Sofern eine Biofilm-aktive Behandlung zur Verfügung steht, wird bei einer Infektion des Impulsgenerators ein einzeitiger Wechsel mit Einbau auf der kontralateralen Seite unter Erhalt der Verbindungsdrähte mit zwölfwöchiger darauffolgender Biofilm-aktiver Antibiotikatherapie empfohlen. Indessen sollte eine Infektion mit sogenannten Problemerregern mittels zweizeitigem Wechsel mit mindestens sechs Wochen infektionsfreiem Intervall wie auch einer anschließenden sechswöchigen antibiotischen Therapie behandelt werden. Wird der Stimulator nicht entfernt, ist eine lebenslängliche antibiotische Suppressionstherapie notwendig (13).

### **1.5 Risikofaktoren für Infektionen nach intrakraniellen neurochirurgischen Eingriffen**

Die Risikofaktoren für Infektionen nach intrakraniellen neurochirurgischen Eingriffen können in prozedurassoziierte sowie patientenassoziierte Faktoren unterteilt werden. Während letztere oft nicht veränderbar und bei allen Eingriffsarten vergleichbar sind, kann auf die prozedurassoziierten Risikofaktoren Einfluss genommen werden. Diese variieren auch entsprechend der vorgenommenen Operation.

#### **1.5.1 Patientenassoziierte Risikofaktoren**

Zu den patientenbezogenen Risikofaktoren gehören das Nicht-Einhalten der hygienischen Vorschriften unmittelbar postoperativ, Adipositas Grad 3,

immunsupprimierende Erkrankungen oder Therapien (z. B. systemische Steroidtherapie, Chemotherapie) und respiratorisches Versagen (70, 71). Weitere Quellen geben das männliche Geschlecht, Alter über 70 Jahre, nichttraumatische Gründe für den Eingriff sowie einen hohen ASA (American Society of Anesthesiologists) -Score als Risikofaktoren an (29, 72-74). Zugleich weisen diese Faktoren in zahlreichen Studien keine signifikanten Unterschiede auf (50, 70, 71).

### **1.5.2 Prozedurassoziierte Risikofaktoren**

Bei den prozedurassoziierten Risikofaktoren stehen der temporäre Einsatz von externen Liquordrainagen sowie das postoperative Vorliegen eines Liquorlecks im Vordergrund (50, 70, 71). Weitere prozedurbezogene Faktoren sind ein präoperativer Krankenhausaufenthalt von mehr als einem Tag, Notfalloperationen, frühe Reoperationen sowie die Operationsdauer (29, 70, 73, 75). Hierbei bezeichnet Valentini (28) eine Operationsdauer von über zwei Stunden als Risikofaktor, während laut Korinek (29) eine Dauer von mehr als vier Stunden als prädisponierend für eine Infektion gilt. Ferner werden die fehlende Anwendung einer prophylaktischen Antibiotikagabe, der Hautschnitt vor dem Trocknen des Antiseptikums sowie die Gliadelwaferimplantation nach Glioblastom-Resektion als Risikofaktor hervorgehoben (29, 50).

Zusätzlich zu den eben erwähnten allgemeinen Komplikationen zeigen sich bei der Kranioplastik weitere spezielle Komplikationen auf. Hier wird bereits der Zeitpunkt der Implantation der Knochendeckelplastik kontrovers diskutiert. Während ältere Studien einer späteren Reimplantation einen Vorteil beimessen, wird dieser Zusammenhang in den neusten Studien widerlegt (7, 76-81). Darüber hinaus zeigen Cheng et al. (82) signifikant niedrigere Infektionsraten bei Kranioplastiken innerhalb der ersten drei Monaten nach dekompressiver Kraniektomie auf (9% vs. 26% nach sechs Monaten), wobei dies möglicherweise auf die verkürzte Kryokonservierung zurückzuführen ist. Morton et al. (26) empfehlen die Durchführung der Kranioplastik mindestens 14 Tage nach Kraniektomie, während Rosseto et al. (24) aufgrund eines längeren infektionsfreien Intervalls sowie eines höheren Hämoglobin und GCS-Wertes die Durchführung der Kranioplastik im Zuge eines zweiten Krankenhausaufenthalts

befürworten. Abgewogen werden muss der Zeitpunkt der Reimplantation ebenfalls vor dem Hintergrund anderer potentieller Komplikationen. So wurde ein Zusammenhang zwischen früher Reimplantation bei Patienten mit malignen Mediainfarkten und einer erhöhten Rate an Hydrozephalusentwicklung beschrieben (83).

Das Kranioplastikmaterial stellt in der Literatur keinen Risikofaktor dar, da sich die Infektionsraten von autologen und allogenen Kranioplastiken kaum unterscheiden (9, 26, 84). Einzig die Herstellung der allogenen Plastiken scheint relevant zu sein. Während die Infektionsrate von mittels CAD präfabrizierten PMMA-Plastiken genauso hoch ist wie die von autologen Plastiken, ziehen intraoperativ modellierte PMMA-Plastiken nahezu doppelt so häufig Infektionen nach sich. Dies ist möglicherweise auf den Staub, welcher bei der intraoperativen Modulation aufkommt und für eine Kontamination sorgt, zurückzuführen (82).

Ferner gibt es Angaben zu einem höheren Infektionsrisiko bei Kranioplastiken nach Trauma, welche den entstehenden Frakturen, Platzwunden sowie der damit einhergehenden potentiellen Verschmutzung des Knochendeckels zu Grunde liegen (84, 85). Allerdings wurde dieser Zusammenhang nicht in allen Studien erfasst (8, 26).

Zu den Risikofaktoren von Shuntinfektionen gehören vorangehende Shuntinfektionen, postoperative Liquorlecks sowie die intraoperative Nutzung von Neuroendoskopen (86, 87).

## **1.6 Prävention**

Eine grundlegende Maßnahme in der Infektionsprävention ist die Verwendung einer präoperativen Antibiotika-Prophylaxe 30-60 Minuten vor Hautschnitt. Ihr Nutzen wurde in der Neurochirurgie erstmals 1979 von Malis (88) demonstriert und in den Folgejahren mittels randomisierten prospektiven Studien bestätigt (89-97). Zuletzt zeigten Korinek et al. (29) in ihrer prospektiven Studie eine Senkung der Infektionen nach Kraniotomien von 9,7% auf 5,8% nach prophylaktischer Antibiotikagabe auf. Entgegen der Meinung anderer Autoren empfiehlt Korinek die Gabe auch bei Patienten mit niedrigem Risiko (6, 29, 75). Laut dem Handbook of Neurosurgery (6) sollte die einmalige Antibiotika-

Prophylaxe 60 Minuten vor der Hautinzision mit einem auf das häufigste Erregerspektrum abgestimmten Schmalbandantibiotikum erfolgen. Während langen Prozeduren über drei Stunden erfolgt eine wiederholte Gabe. Eine weitere einfache präoperative Maßnahme zur Vorbeugung von Infektionen stellt die Dekolonisation der Haut mittels antiseptischer Ganzkörperwaschung ein bis fünf Tage vor der geplanten Operation dar. In Studien zu orthopädischen und thoraxchirurgischen Eingriffen konnte hierdurch eine Reduktion der Infektionsrate auf die Hälfte gezeigt werden (98, 99). Neben diesen gibt es weitere Ansätze zur Prävention von postoperativen Infektionen: Choux et al. (100) haben ein ganzheitliches modifiziertes Therapieprogramm zur Senkung von Shuntinfektionsraten erstellt und eine Senkung der Infektionen von 15,7% auf 0,3% pro Person sowie 7,8 auf 0,2% pro Prozedur aufgezeigt. Zu dem modifizierten Therapieprogramm gehören folgende Punkte:

- Verwendung von einteiligen Shuntsystemen ohne Konnektoren (vor allem bei Patienten unter zwei Jahren) (101, 102)
- Durchführung der Operationen durch erfahrene Neurochirurgen (103)
- Durchführung von maximal einer Shuntoperation pro Tag und als erste Operation im Saal am frühen Morgen (100)
- eine Operationslänge von 20-40 Minuten mit einer maximalen Anzahl von vier Personen im Operationssaal (100)
- das Weglassen der Rasur (außer bei jüngeren Kindern) (100)
- Beschränkung der Hospitalisationsdauer auf vier Tage bei der ersten Shuntimplantation und zwei Tage bei einer Shuntrevision (100)
- Verwendung einer intravenösen Antibiotika-Prophylaxe (Cloxacillin oder Oxacillin) 30 Minuten vor Schnitt

## **1.7 Fragestellung**

Das infektiologische Team der septischen Chirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin steht seit zwei Jahren in enger Kooperation mit der Neurochirurgie. Durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit und den direkten Austausch konnten neue Erkenntnisse und Erfahrungen über Infektionen nach intrakraniellen neurochirurgischen Eingriffen gesammelt werden. Erste Erkenntnisse sind dahingehend, dass

Fremdkörper-assoziierte Infektionen einen großen Teil dieser Infektionen darstellen. Dies ist durch den stetig steigenden Einbau von Implantaten in der Neurochirurgie (zurzeit 450.000/Jahr in den USA) begründet. Der Bedarf an einer tiefergehenden Erforschung dieses Themengebiets resultiert zum einen durch die geringe Anzahl an Veröffentlichungen sowie durch die stark divergierenden und teilweise hohen Angaben an Infektionsquoten nach intrakraniellen Operationen.

Ziel dieser Arbeit ist es, die epidemiologischen, klinischen, diagnostischen sowie therapeutischen Charakteristika von postoperativen Infektionen nach intrakraniellen neurochirurgischen Eingriffen zu untersuchen und zu beschreiben. Zusätzlich soll ihr Ergebnis nach Anwendung eines standardisierten interdisziplinären Therapiekonzeptes analysiert werden. Darüber hinaus wird eine Analyse hinsichtlich Risikofaktoren für ein Therapieversagen angestrebt.

## **2 Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Es handelt sich um eine prospektive, nicht-interventionelle Kohortenstudie. Die Daten wurden in einem eigens für die Studie erstellten Fragebogen festgehalten (siehe Abbildung 7a,b). Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin begutachtet und angenommen.

### **2.2 Studienpopulation**

Es wurden alle konsekutiven Patienten mit Infektion nach intrakraniellen neurochirurgischen Eingriffen eingeschlossen, welche im Zeitraum von Februar 2015 bis Juli 2016 in der neurochirurgischen Abteilung der Charité - Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden. Alle Patienten wurden vom infektiologischen Konsiliardienst gesehen, beurteilt und nach einem einheitlichen Behandlungskonzept therapiert. Patienten mit unvollständigem Datensatz wurden ausgeschlossen.

## **2.3 Datenerhebung**

### **2.3.1 Erhebung der Patientendaten**

Die Datenerhebung mittels Patientendatenerhebungsbogen (Abbildung 7a,b) wurde über das Patientendokumentationssystem SAP der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Hierfür wurde jeder Patient einzeln ermittelt und jegliche Arztbriefe, Operationsberichte, Laborwerte, mikrobiologischen Befunde sowie die infektiologischen Konsile berücksichtigt. Die Daten über das Outcome erhielten wir durch persönliche telefonische Befragung der Patienten im Zeitraum zwischen Juli und August 2016. Zur Nachverfolgung wurden den Patienten folgende vier Fragen gestellt:

- Kam es nochmal zu einem Rezidiv der Infektion mit Bedarf an einer erneuten Operation bzw. einer erneuten Antibiotikatherapie?
- Sind oder waren Sie Raucher?
- Sind Sie Brillenträger?
- Klagen Sie über Narbenschmerzen?

**Postoperative Intrakranielle Infektionen - Patientendatenerhebungsbogen**

Patientendaten	Name, Vorname:										
	Geburtsdatum: _____ Geschlecht: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> W										
	Krankenhausaufenthalt: Aufnahme: _____ Entlassung: _____										
	<b>Nebenerkrankungen:</b> <input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus <input type="checkbox"/> Vaskuläre Erkrankungen <input type="checkbox"/> Karzinom <input type="checkbox"/> Leberzirrhose <input type="checkbox"/> Chronisches Nierenversagen <input type="checkbox"/> Hydrozephalus/Shunt <input type="checkbox"/> HIV <input type="checkbox"/> Immunsuppression <input type="checkbox"/> anderes: _____										
	Indexoperation Datum:										
Indexkraniotomie:	Ursache: <input type="checkbox"/> Vaskulär/Aneurysma <input type="checkbox"/> Tumor <input type="checkbox"/> Dekompression <input type="checkbox"/> Trauma <input type="checkbox"/> Blutung <input type="checkbox"/> Infektion <input type="checkbox"/> anderes: _____										
	Chirurgischer Zugangsweg: <input type="checkbox"/> Supratentorial <input type="checkbox"/> Infratentorial										
	Lokalisation der Kraniotomie: <input type="checkbox"/> okzipital <input type="checkbox"/> temporal <input type="checkbox"/> frontal <input type="checkbox"/> pterional <input type="checkbox"/> supraorbital <input type="checkbox"/> retrosigmoidal <input type="checkbox"/> transsphenoidal <input type="checkbox"/> zerebellär <input type="checkbox"/> anderes: _____										
	Zugang via <input type="checkbox"/> Sinus frontalis <input type="checkbox"/> Mastoidzellen										
	OP- Art : <input type="checkbox"/> elektive Operation <input type="checkbox"/> Notfalloperation										
	Operationsdauer: _____										
Interventionen im Intervall	Implantat: <input type="checkbox"/> Knochendeckel ( <input type="checkbox"/> autolog <input type="checkbox"/> allogene <input type="checkbox"/> Palacos) <input type="checkbox"/> Kraniofixe <input type="checkbox"/> Mikroplatten <input type="checkbox"/> Duraplastik <input type="checkbox"/> anderes: _____ <input type="checkbox"/> keines										
	Materialien: <input type="checkbox"/> Tachosil <input type="checkbox"/> Spongostan										
	Knochendeckelvolumen: _____										
Infektion	Revisions – OP <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja; Datum der letzten Revision: _____ Radiotherapie <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein AB-Therapie <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja; bei Aufnahme?: _____										
	Infekt- Risikofaktoren: <input type="checkbox"/> Shunt <input type="checkbox"/> ELD <input type="checkbox"/> EVD <input type="checkbox"/> Liquorleck										
	<table border="0"> <tr> <td><u>Extrazerebral:</u></td> <td><u>Intrazerebral:</u></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Weichteilinfektion</td> <td><input type="checkbox"/> Subduralempyem</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Knochendeckelinfektion</td> <td><input type="checkbox"/> Intrazerebraler Abszess</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Epiduralempyem</td> <td><input type="checkbox"/> Meningitis</td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Shuntinfektion</td> </tr> </table>	<u>Extrazerebral:</u>	<u>Intrazerebral:</u>	<input type="checkbox"/> Weichteilinfektion	<input type="checkbox"/> Subduralempyem	<input type="checkbox"/> Knochendeckelinfektion	<input type="checkbox"/> Intrazerebraler Abszess	<input type="checkbox"/> Epiduralempyem	<input type="checkbox"/> Meningitis		<input type="checkbox"/> Shuntinfektion
<u>Extrazerebral:</u>	<u>Intrazerebral:</u>										
<input type="checkbox"/> Weichteilinfektion	<input type="checkbox"/> Subduralempyem										
<input type="checkbox"/> Knochendeckelinfektion	<input type="checkbox"/> Intrazerebraler Abszess										
<input type="checkbox"/> Epiduralempyem	<input type="checkbox"/> Meningitis										
	<input type="checkbox"/> Shuntinfektion										
	Datum der Revision:										

Abbildung 7a: Patientendatenerhebungsbogen Seite 1



### 2.3.2 Volumenmessungen der entfernten Knochendeckel

Mittels des Planungsprogramms „iPlannet“ wurden die Volumina der entnommenen Knochendeckel im Nachgang zur Operation ermittelt. Für die Berechnung wurden 76 CT-Bilder und vier MRT Darstellungen genutzt, welche regulär im Anschluss an die Indexoperationen aufgenommen wurden. Im Falle einer externen Indexoperation wurden externe Aufnahmen oder eine Bildgebung im Zeitraum vor der Revisionsoperation an der Charité – Universitätsmedizin Berlin genutzt. Im Zuge der Berechnungen wurde für jeden Patienten der Knochendeckel in einzelnen Darstellungen markiert. Hierfür standen pro Aufnahme im Schnitt insgesamt 60-128 Bilder zur Verfügung (siehe Abbildung 8a,b und 9a,b).

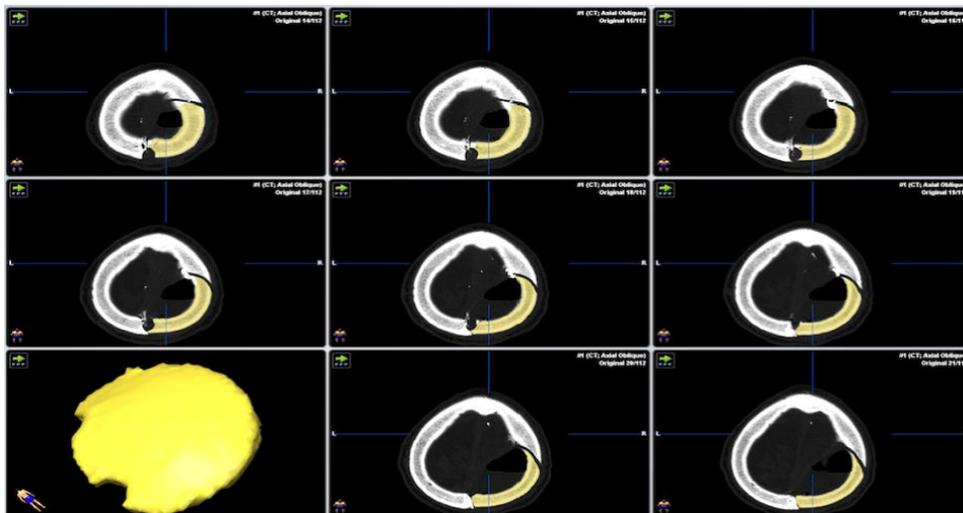


Abbildung 8a: Volumenmessung anhand CT- Bildgebung von Patient Nr. 100

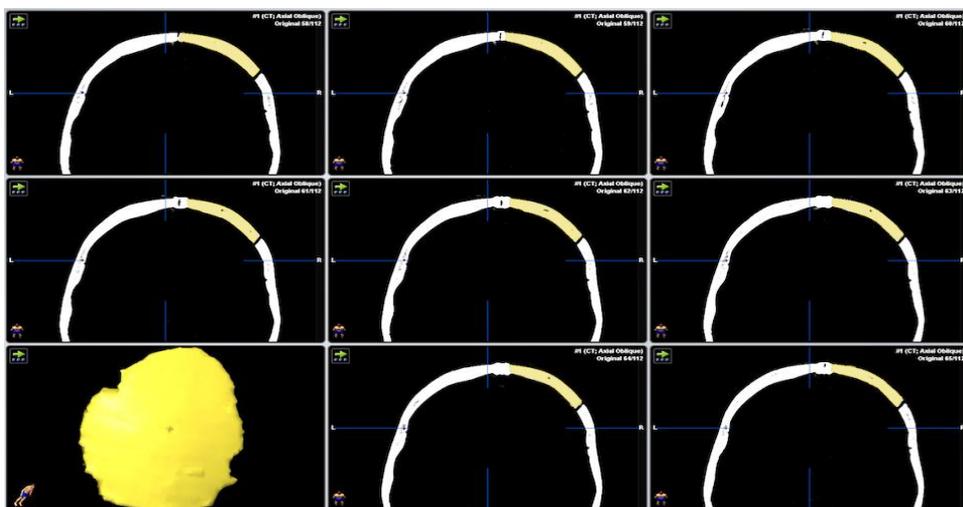


Abbildung 8b: Volumenmessung anhand von CT-Bildgebung von Patient Nr. 100

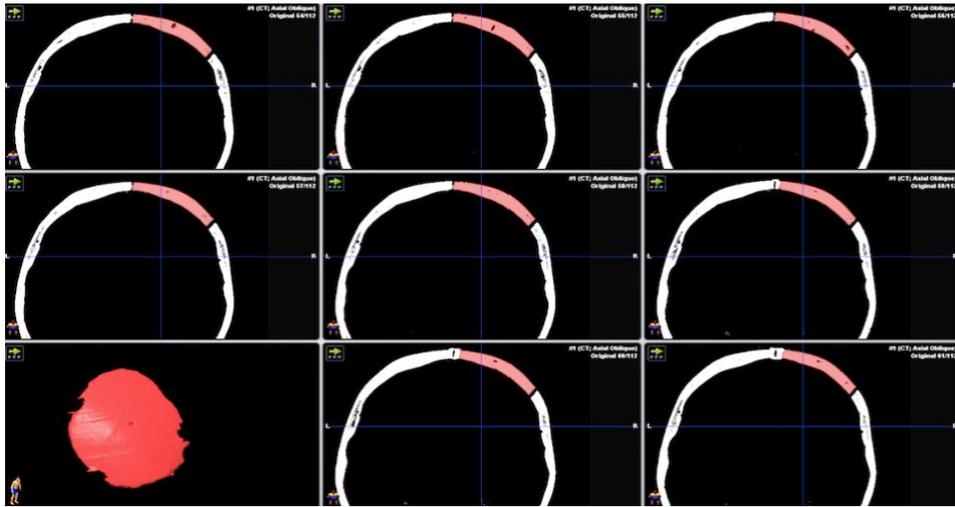


Abbildung 9a: Volumenmessung anhand CT-Bildgebung von Patient Nr.92

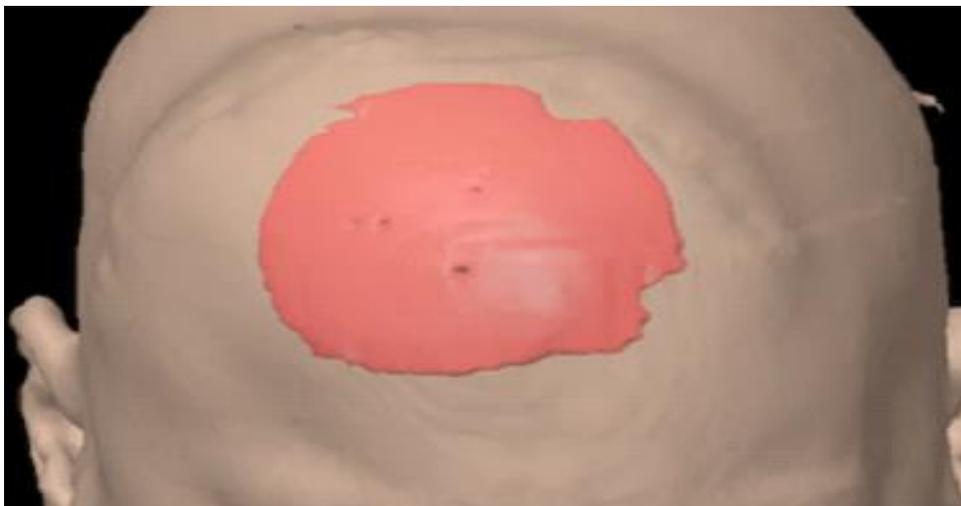


Abbildung 9b: Knochendeckel von Patient Nr. 92

## 2.4 Definitionen

### 2.4.1 Postoperative Weichteilinfektion, Knochendeckelinfektion, Epiduralemypem, Subduralemypem, intrazerebraler Abszess

Weichteil-, Knochendeckelinfektionen, Epi- und Subduralempyeme sowie intrazerebrale Abszesse wurden wie folgt definiert:

- Vorausgegangener intrakranieller neurochirurgischer Eingriff

PLUS

- Mindestens eines der folgenden Kriterien:
  - eitriges Sekretion aus dem Wundgebiet (Drainage, Inzisionsstelle)
  - signifikanter mikrobiologischer Erregernachweis aus Wundsekret oder Gewebe
  - Histologischer Nachweis einer Infektion
  - lokale Entzündungszeichen (Druckschmerz, Schwellung, Rötung, Überwärmung)
  - Bildgebende Darstellung eines Infektionsfokus (Abszess, Empyem, Osteomyelitis) makroskopisch intraoperativ oder bildgebend (MRT oder CT)

#### **2.4.2 Postoperative Meningitis**

Die postoperative Meningitis wurde wie folgt definiert:

- Vorausgegangener intrakranieller neurochirurgischer Eingriff

PLUS

- Mindestens eines der folgenden Kriterien:
  - mikrobiologischer Erregernachweis im Liquor
  - Klinisches Bild einer Meningitis mit Fieber, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, meningeale Reizung, Dysfunktion der Hirnnerven oder Irritabilität
  - erhöhte Leukozytenzahl im Liquor

### 2.4.3 Shunt- /tiefe Hirnstimulator-assoziierte Infektion

Shunt- und tiefe Hirnstimulator-assoziierte Infektionen sind wie folgt definiert (47):

- Mindestens eines der folgenden Kriterien:
  - Mikrobiologischer Erregernachweis im Liquor, auf der Shunt-/Elektroden spitze oder im das Fremdmaterial umgebenden Gewebe

ODER

- Klinisches Bild einer Meningitis mit Fieber, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, meningeale Reizung, Kranialnervendysfunktionen oder Irritabilität ohne anderweitigen Grund

PLUS

- einer der folgenden Laborwerte vorliegend:
  - erhöhte Leukozytenzahl im Liquor ( $>15 \times 10^6/l$ )
  - Protein im Liquor  $> 10.45g/l$
  - Liquor/Blut-Glucose-Quotient von  $<0.5$
  - Erregernachweis in Liquor- oder Blutkultur

### 2.4.4 Therapieerfolg

Das Ergebnis der Therapie wurde als erfolgreich bewertet, wenn der Patient nach Entlassung keine weiteren septischen Revisionseingriffe, keine über das festgelegte Therapiekonzept hinausgehende Antibiotikatherapie sowie reizlose Wundverhältnisse zum Zeitpunkt der Nachverfolgung hatte.

## **2.4.5 Einteilung**

Die Einteilung der Infektionen wurde nach oben genannten Kriterien vorgenommen (siehe 1.4.1 Einteilung der Infektionen nach intrakraniellen neurochirurgischen Eingriffen). Zu der Einteilung der Infektionen muss erwähnt werden, dass bei Vorhandensein mehrerer Infektionen die schwerwiegendere Infektion erfasst wurde. Hierbei wurde folgende Definition mit abnehmendem Schweregrad verwendet: Meningitis > Abszess (intrazerebral > subdural > epidural) > Knochendeckelinfektion > Weichteilinfektion.

## **2.5 Chirurgische Therapie (inkl. Vorbereitung, Prophylaxe) in unserer Institution**

Alle Patienten, die ihre Indexoperation sowie Revisionsoperationen an der Charité - Universitätsmedizin Berlin erhielten, durchliefen ein einheitliches Vorbereitungsprogramm. Die Haare wurden am Morgen der Operation mit einem aseptischen Haarwaschmittel gewaschen; bei pflegebedürftigen Patienten fand dies am Vorabend der Operation statt. Den Patienten wurde 30 Minuten vor dem chirurgischen Eingriff einmalig 2 g Cefazolin intravenös als antibiotische Prophylaxe verabreicht. Vor Beginn der Operation wurden die Haare im Bereich der Inzisionsstelle kleinflächig mit einem Elektrorasierer entfernt. Anschließend wurde die Fläche mit alkoholischer Povidon-Iod Lösung desinfiziert, während bei Patienten mit Iodallergie Softasept, ein schnell wirksames Hautdesinfektionsmittel, eingesetzt wurde.

Die chirurgische Therapiestrategie wurde entsprechend der oben geschilderten Therapiekonzepte abhängig von der Reife des Biofilms sowie der Empfindlichkeit der Erreger gewählt (siehe Abbildung 6). Bei Vorliegen eines „jungen“ Biofilms wurde ein Erhalt des Knochendeckels bzw. des Fremdmaterials in Kombination mit einem Débridement bzw. einer Abszessdrainage durchgeführt. Im Gegensatz dazu kam es bei chronischen Infektionen zu einem Wechsel des Fremdmaterials. Bei allen Revisionsoperationen wurden die mobilen Teile (Klemmen/Mikroplatten) ausgewechselt.

## 2.6 Antibiotische Therapie in unserer Institution

Das antibiotische Therapieregime wurde gemäß den Antibiotikaempfehlungen des infektiologischen Teams der septischen Chirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin individuell an jeden Patienten angepasst (Tabellen 3-5). Unmittelbar postoperativ wurde mit einer empirischen Therapie begonnen und nach der Erregerisolation auf eine zunächst intravenöse und später auf eine resistenzgerechte orale Therapie deeskaliert. Die empirische Therapie wurde in Abhängigkeit von der Infektionslokalisation und den betroffenen Strukturen (extra- versus intrazerebrale Infektion) sowie vom Vorhandensein von Fremdmaterial (siehe Tabelle 3) gewählt.

Tabelle 3: Empirische Therapie bei extrazerebralen und intrazerebralen Infektionen mit und ohne Fremdmaterial

Konstellation	1. Wahl	Alternative
<b>Extrazerebral (Knochendeckel, Epiduralempyem etc)</b>	Ampicillin/Sulbactam 3x3g i.v.	Cefuroxim 3x1.5g i.v.
<b>- mit Fremdmaterial</b>	plus Vancomycin 15mg/kg i.v.	plus Daptomycin 1x8mg/kg i.v.
<b>Intrazerebral (Abszess, Meningitis, Subduralempyem etc.)</b>	Cefepime 3x2g i.v.	Meropenem 3x2g i.v.
<b>- mit Fremdmaterial</b>	plus Vancomycin 15mg/kg i.v.	plus Vancomycin 15mg/kg i.v.

Die gezielte intravenöse und orale Therapie ist abhängig von der Empfindlichkeit des Erregers. Nähere Details hierzu können aus den folgenden Tabellen 4 und 5 entnommen werden.

**Tabelle 4:** Gezielte intravenöse Therapie

Gezielt intravenös			
Erreger	Extrazerebral ohne Fremdmaterial	Extrazerebral mit Fremdmaterial	Intrazerebral
<b>Staphylokokken - methicillin-empfindlich</b>	Flucloxacillin 4x2g oder	Flucloxacillin 4x2g i.v. plus Rifampicin 2x450 p.o. oder	Flucloxacillin 6x2 g oder Cefepim 3x2g
<b>Penicillinallergie - methicillin-resistent oder Penicillinallergie Typ 1</b>	Cefazolin 3x2g  Vancomycin 2x1g oder Daptomycin 1x8mg/kg oder Cotrimoxazol 3x1920mg	Cefazolin 3x2g plus Rifampicin 2x450 mg p.o.  Vancomycin 2x1g plus Rifampicin 2x450 mg p.o.	Cotrimoxazol 3x1920mg  alle plus Rifampicin 2x600mg i.v. falls Fremdmaterial
<b>Streptokokken (S. pneumoniae, S. pyogenes, S. agalactiae)</b>	Penicillin 4x 5Mio E oder Ceftriaxon 1x2g	Penicillin 4x 5Mio E oder Ceftriaxon 1x2g	Ceftriaxon 2x2g
<b>P. acnes</b>	Penicillin G 4x5 Mio IE oder Ceftriaxon 1x2g	Penicillin G 4x5 Mio IE oder Ceftriaxon 1x2g plus Rifampicin 2x450mg p.o.	Ceftriaxon 2x2g plus Rifampicin 2x450mg p.o. falls Fremdmaterial
<b>Enterobacteriaceae</b>	Ceftriaxon 1x2g	Ceftriaxon 1x2g	Ceftriaxon 2x2g
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>	Tobramycin 1x35mg/kg plus Ceftazidim 3x2g oder Cefepime 3x2g oder Meropenem 3x2g	Tobramycin 1x3-5mg/kg plus Ceftazidim 3x2g oder Cefepime 3x2g oder Meropenem 3x2g	Tobramycin 1x3-5mg/kg plus Ceftazidim 3x2g oder Cefepime 3x2g oder Meropenem 3x2g
<b>Enterokokken</b>	Ampicillin 4x2g i.v. plus Gentamicin 1x3mg/kg	Ampicillin 4x2g plus Gentamicin 1x3mg/kg	Ampicillin 6x2g oder Linezolid plus Gentamicin 1x3mg/kg

**Tabelle 5:** Gezielte orale Therapie

Gezielt orale Folgetherapie			
Erreger	Extrazerebral ohne Fremdmaterial	Extrazerebral mit Fremdmaterial	Intrazerebral
<b>Staphylokokken</b>	Cotrimoxazol 3x960mg oder Clindamycin 3x600mg  Cotrimoxazol 3x960mg oder Clindamycin 3x600mg	Rifampicin 2x450mg plus Levofloxacin 2x500mg oder Cotrimoxazol 3x960mg oder Doxycyclin 2x100mg	Cotrimoxazol 3x1920mg plus Rifampicin 2x600mg
<b>Streptokokken (S. pneumoniae, S. pyogenes, S. agalactiae)</b>	Amoxicillin 3x1g	Amoxicillin 3x1g	Moxifloxacin 1x400mg (nach 2-4 Wochen iv- Therapie)

<i>P. acnes</i>	Amoxicillin 3x1g	Levofloxacin 2x500mg plus Rifampicin 2x450mg	Levofloxacin 2x500mg plus Rifampicin 2x450mg
<b>Enterobacteriaceae</b>	Ciprofloxacin 2x750mg	Ciprofloxacin 2x750mg	Cotrimoxazol 960mg 2-2-2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ciprofloxacin 2x750mg	Ciprofloxacin 2x750mg	Keine orale Therapie verfügbar
<b>Enterokokken</b>	Amoxicillin 3x1g	Amoxicillin 3x1g	i.v. Therapie länger, in ausgewählten Patienten Linezolid

Die Therapiedauer ist abhängig von der Infektionsart und dem eingebauten Fremdmaterial (Tabelle 6). Bei extrazerebralen Infektionen wie Epiduralempyemen und Osteomyelitiden ohne Fremdmaterial betrug die Therapiedauer sechs Wochen, während diese bei Weichteilinfektionen und stattgefundenen Knochendeckelresection vier Wochen betrug. Entsprechend dem eingebauten Fremdmaterial wurden extrazerebrale Infektionen sechs (Fixierungsmaterial, Duraplastiken) bis zwölf Wochen (PMMA-Deckel) lang antibiotisch behandelt. Die Therapiedauer von intrazerebralen Infektionen variiert je nach erfolgter chirurgischer Sanierung. Bei Shunterhalt oder einzeitigem Wechsel wurde in der Regel zwölf Wochen lang therapiert.

Tabelle 6: Therapiedauer bei extrazerebralen Infektionen mit und ohne Fremdmaterial sowie intrazerebralen Infektionen

<b>Extrazerebral ohne Fremdmaterial</b>	<b>Extrazerebral mit Fremdmaterial</b>	<b>Intrazerebral</b>
4-6 Wochen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epiduralempyem, Osteomyelitis: 6 Wochen</li> <li>• Weichteile, Knochendeckel : 4 Wochen</li> </ul>	6-12 Wochen <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 Wochen (Kraniofix, Duraplastik)</li> <li>• 12 Wochen (allogener Knochendeckel)</li> </ul>	Individuell <ul style="list-style-type: none"> <li>• Falls Abszess/Empyem chirurgisch entleert: 6 Wochen</li> <li>• Sonst bis Abszess/Empyem bildgebend nicht mehr darstellbar</li> <li>• Mit Shunt (Erhalt oder 1-zeitiger Wechsel): 12 Wochen</li> </ul>

Die Antibiotikatherapie wurde bei der Outcomeanalyse als adäquat eingestuft, sofern sie unter Berücksichtigung der Infektionslokalisation und somit Knochen- und Liquor- bzw. Hirngewebegängigkeit, oraler Bioverfügbarkeit und Biofilmaktivität sowie der empfohlenen Therapiedauer durchgeführt wurde.

## **2.7 Statistische Analyse**

Die Untersuchung von demographischen, klinischen sowie therapeutischen Faktoren, welche eine Therapieversagen begünstigen, erfolgte mittels Fisher Exakttest. Die Wahrscheinlichkeit des infektionsfreien Überlebens und das 95% Konfidenzintervall (95% CI) wurden mithilfe der Kaplan-Meier Überlebensanalyse evaluiert. Die Überlebenskurven zwischen den Gruppen wurden mittels Survival Log-rank (Mantel-Cox) Test verglichen. Ein zweiseitiger p-Wert  $< 0.05$  wurde als signifikant betrachtet. Für die statistische Analyse wurden das Programmpaket R (neueste Version zum Zeitpunkt der Analyse) sowie die graphische Software Prism (Version 7.01; GraphPad, La Jolla, CA) angewendet.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Patientencharakteristika**

Im Studienzeitraum wurden 103 Patienten mit postoperativen intrakraniellen Infektionen analysiert, deren demographische Charakteristika in Tabelle 7 zusammengefasst sind. Dabei handelte es sich um 59 Männer (57%) und 44 Frauen (43%) im Alter von 22 bis 84 Jahren mit einem Medianwert von 56 Jahren. 40% der Patienten waren Raucher und 59% Brillenträger. An Nebenerkrankungen wurden in 56% der Fälle eine Tumorerkrankung, in 39% der Fälle eine vaskuläre Erkrankung, in 16% Diabetes Mellitus, in 13% eine Immunsuppression aufgrund einer Radio- und/oder Chemotherapie sowie in 6% eine chronische Niereninsuffizienz verzeichnet. Je ein Patient (1%) war HIV-positiv oder stand unter Steroidtherapie. Der Median der Hospitalisierungsdauer während der Indexoperation dieser Patienten betrug 16 Tage.

**Tabelle 7:** Charakteristika der Patienten mit postoperativen intrakraniellen Infektionen

<b>Charakteristika</b>	<b>Alle Patienten (n =103)</b>
Alter (Median, Spannweite) – Jahre	56 (22 - 84)
Geschlecht, weiblich	44 (43%)
Nikotinabusus <sup>1</sup>	36/90 (40%)
Brillenträger <sup>2</sup>	52/88 (59%)
<b>Nebenerkrankungen</b>	
Malignome	58 (56%)
Vaskuläre Erkrankungen	40 (39%)
Diabetes Mellitus	16 (16%)
Radio- und/oder Chemotherapie	13 (13%)
Chronische Niereninsuffizienz	6 (6%)
Immunsuppression <sup>3</sup>	2 (2%)
Hospitalisationsdauer (Median, Spannweite)- Tage	16 (6-182)

**Notiz:** Bei den Daten handelt es sich um die Anzahl (%) der Patienten. Die Prozentzahlen werden aufgerundet, sodass die Summe eventuell nicht 100% beträgt. Wenn der Nenner in der Tabelle verzeichnet ist, konnten nicht alle Patienten miteingeschlossen werden.

<sup>1</sup> aktive Raucher (n=26), ehemalige Raucher (n=10)

<sup>2</sup> Alltagsbrille (n=38), Lesebrille (=14)

<sup>3</sup> Steroidtherapie (n = 1), HIV (n=1)

### 3.2 Indexoperationen

Die Infektionen traten in der Folge von 77 Kraniotomien (davon drei Hemikraniektomien), 19 Bohrlochtrepanationen und sieben Kranioplastiken auf. Die Charakteristika der Indexoperationen sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Mehr als die Hälfte der Operationen wurde aufgrund einer Tumorerkrankung durchgeführt (n = 56, 54%). Dies widerspiegelt vor allem die Indikationen für Kraniotomien, wohingegen Bohrlochtrepanationen zumeist aus vaskulären Gründen durchgeführt wurden. Die

Indexoperationen wurden vorwiegend (in 93%) elektiv durchgeführt, wobei 26% der Bohrlochtrepationen Notfalloperationen darstellten.

Der Median der Operationsdauer betrug 134 Minuten mit einer Spannweite von 27 bis 337 Minuten und variierte stark im Vergleich der verschiedenen Operationsmethoden. Während die Operationsdauer von Kraniotomien im Mittel 147 Minuten betrug, lag die Dauer von Bohrlochtrepationen bei 51 Minuten. Somit dauerten 61% der Operationen länger als zwei Stunden, wogegen dies bei Bohrlochtrepationen nur in 7% der Fälle war. Der chirurgische Zugang wurde überwiegend (in 83%) supratentoriell gewählt. Zwei Kraniotomien wurden supraorbital durchgeführt und gingen mit einer Eröffnung des angrenzenden Sinus frontalis einher. Die infratentoriellen chirurgischen Zugänge (17%) wurden alle im Zuge von Kraniotomien durchgeführt und erfolgten mehrheitlich im Bereich des Kleinhirns.

In 95% wurde im Rahmen der Indexoperation ein Fremdkörper eingebracht, vorwiegend (in 80%) autologe Knochendeckel. In 79% der Fälle wurden Knochendeckelrefixierungsutensilien, d.h. Klemmen und/oder Mikroplatten genutzt. Der Median des Knochendeckelvolumens betrug  $14,9 \text{ cm}^3$  mit einem Minimum von  $1,1 \text{ cm}^3$  und einem Maximum von  $133,2 \text{ cm}^3$ . Hierbei betrug die Volumina für Implantationen im Zuge von Kraniotomien  $12,9 \text{ cm}^3$  und  $66,8 \text{ cm}^3$  für Knochendeckelimplantationen im Verlauf einer Kranioplastik. Eine Duraplastik wurde in 42% der Fälle implantiert. Hierbei handelte es sich in 88% um autologe Galeaperiost- oder Muskelperiostplastiken und in 13% um Duraplastiken aus synthetischem Material, wie z.B. einer sogenannten synthetischen „Luer“-Dura. In fünf Fällen wurden keine genaueren Angaben zur Duraplastik gemacht. Im Rahmen der Indexoperation erfolgte in 12% der Fälle eine Shuntimplantation, während der Einbau einer transienten externen Drainage (TED), d.h. einer externen ventrikulären Drainage (EVD) oder externen lumbalen Drainage (ELD, Tuohy Drainage), in 17% der Fälle durchgeführt wurde. Weitere eingebaute funktionelle Fremdkörper waren ein tiefer Hirnstimulator in zwei Fällen sowie ein Rickham Reservoir für die intrathekale Chemotherapie eines Patienten. Als blutstillendes Material wurde in 36% der Indexoperationen „Tachosil®“ und in 84% Spongostan® genutzt. Bei Tachosil® handelt es sich um aus menschlichem Fibrin und Thrombin bestehendes und sich im Körper auflösendes Material. Spongostan® setzt sich aus Schweinegelatine und Natriumlaurylsulfat zusammen und ist ebenfalls resorbierbar.

In 22% der Patienten erfolgte nach der Indexoperation mindestens eine Revisionsoperation (16 Patienten mit aseptischen Revisionseingriffen, sechs mit septischen und aseptischen Revisionen sowie bei einem Patienten ein septischer Eingriff mit Erregernachweis auswärts). Als weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Infektion wurden die Durchführung einer postoperativen Radiotherapie (12%) und das Vorliegen eines Liquorlecks (18%, mehrheitlich nach Kraniotomien) verzeichnet.

Tabelle 8: Charakteristika der Indexoperation

Charakteristika	Alle Patienten (n =103)	Patienten mit Kraniotomie <sup>1</sup> (n=77)	Patienten mit Bohrloch- trepanation (n=19)	Patienten mit Kranioplastik (n=7)
<b>Operationsindikation</b>				
Tumor	56 (54%)	56 (73%)	-	-
Vaskuläre Gründe	12 (12%)	11 (14%)	1 (5%)	-
Shuntimplantation	8 (8%)	-	8 (42%)	-
Rekallotierung	7 (7%)	-	-	7 (100%)
Dekompression	6 (6%)	6 (8%)	-	-
Blutung	5 (5%)	1 (1%)	4 (21%)	-
Trauma	3 (3%)	-	3 (16%)	-
Anderes <sup>2</sup>	6 (6%)	3 (4%)	3 (16%)	-
<b>Operationsdringlichkeit</b>				
Elektive Operation	93 (90%)	72 (94%)	14 (74%)	7 (100%)
Notall-Operation	10 (10%)	5 (6%)	5 (26%)	-
<b>Operationsdauer</b>				
Median (Minuten- Spannweite)	134 (27- 337)	147 (45-377)	51 (27- 304)	120 (88-139)
>2 Stunden	55/90 (61%)	52/71 (61%)	1/14 (7%)	2/5 (40%)

## Chirurgischer Zugang

Supratentoriell	85 (83 %)	59 (77%)	19 (100%)	7 (100%)
Frontal	47	30	17	0
Temporal	24	17	2	5
Okzipital	7	5	0	2
Pterional	5	5	-	-
Supraorbital	2	2	-	-
Infratentoriell	18 (17%)	18 (23%)	-	-
Zerebellär	16	16	-	-
Retrosigmoidal	2	2	-	-
Implantat/Fremdkörper	98 (95%)	76 (99%)	15 (79%)	7 (100%)
Knochendeckel <sup>3</sup>	78 (80%)	71 (93%)	-	7 (100%)
Volumen (Median- Spannweite)- cm <sup>3</sup>	14,9 (1,1-133,2)	12,9 (1,1-48,4)	-	66,8 (26,1-133,2)
Knochenfixierung <sup>4</sup>	77 (79%)	70 (92%)	-	7 (100%)
Duraplastik <sup>5</sup>	41 (42%)	39 (51%)	-	2 (29%)
Shunt <sup>6</sup>	12 (12%)	1 (1%)	10 (67%)	1 (14%)
TED <sup>7</sup>	17 (17%)	13 (17%)	3 (20%)	1 (14%)
Andere <sup>8</sup>	3 (3%)	1 (1%)	2 (13%)	-
Blutstillendes Material				
Tachosil	34/94 (36%)	34/72 (47%)	-	-
Spongostan	79/94 (84%)	71/72 (99%)	3/17 (18%)	5/5 (100%)
Revisionsoperation nach der Indexoperation <sup>9</sup>				
0	79 (77%)	63 (82%)	11 (58%)	5 (71%)
1	17 (17%)	10 (13%)	5 (26%)	2 (29%)
>1	6 (6%)	4 (5%)	2 (11%)	-

Radiotherapie (Intervall)	12 (12%)	11 (14%)	1 (5%)	-
Liquorleck (Intervall)	19 (18%)	17 (22%)	2 (11%)	-

**Notiz:** Bei den Daten handelt es sich um die Anzahl (%) der Patienten. Die Prozentzahlen werden aufgerundet, sodass die Summe eventuell nicht 100% beträgt. Wenn der Nenner in der Tabelle verzeichnet ist, konnten nicht alle Patienten miteingeschlossen werden.

<sup>1</sup> davon Hemikraniektomien (n=3)

<sup>2</sup> THS-Implantation (n=2), Strahlennekrose (n=1), Liquorkissenrevision (n=1), Stereotaktische Biopsie (n =1), erweiterte Biopsie und Ventrikulozisternotomie (n=1)

<sup>3</sup> autologer Knochendeckel (n=67), allogener Knochendeckel (n=11)

<sup>4</sup> Klemmen (n=56), Mikroplatten (n= 15), Klemmen und Mikroplatten (n=5)

<sup>5</sup> autolog (n=35), allogon (n=5), Material unbekannt (n=1)

<sup>6</sup> während der Indexoperation (n=9) und zwischenzeitlich (n=3)

<sup>7</sup> EVD (n=11) und ELD (Tuohy) (n=6) davon während der Indexoperation EVD (n=8) und ELD (n=2) und zwischenzeitlich EVD (n=3) Tuohy (n=4)

<sup>8</sup> THS (n=2), Rickham-Reservoir (n=1)

<sup>9</sup> aseptisch (n=16), septisch (n=1), aseptisches und septisch (n=6)

### 3.3 Infektionscharakteristika

Während der untersuchten Zeitspanne wurde die Inzidenz einer Infektion nach intrakraniell neurochirurgischem Eingriff in unserem Zentrum auf 4.1% geschätzt (in der Annahme, dass alle Infektionen sich in der Neurochirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin vorstellten und dem infektiologischen Konsiliardienst gemeldet wurden). Die Inzidenz einer Infektion nach Kranioplastik lag mit 9% rund doppelt so hoch wie nach Kraniotomie (4.9%) und erreichte das Vierfache der Inzidenz von Infektionen nach Bohrlochtrepanationen (2.2%).

Die verzeichneten und bei uns im Zentrum behandelten Infektionen wurden, wie in Tabelle 9 dargestellt, in extrazerebrale Infektionen (n=58, 56%), intrazerebrale Infektionen (n=33, 32%) und Device-assoziierte Infektionen (n=12, 12%; zehn Shuntinfektionen, zwei infizierte tiefe Hirnstimulatoren) aufgeteilt. Zu den extrazerebralen Infektionen gehören 31 Weichteilinfektionen, 15 Knochendeckelinfektionen und zwölf Epiduralempyeme. Die intrazerebralen Infektionen setzen sich aus 14 Meningitiden, 13 intrazerebralen Abszessen und sechs Subduralempyemen zusammen. Das infektionsfreie Intervall zwischen der Indexoperation und dem Auftreten der Infektion in Bezug auf alle Infektionsarten betrug im Mittel 33 Tage (6-2742 Tage). Dieser Infektionsauftrittszeitpunkt betrug nach extra- und intrazerebralen Infektionen 31 bzw. 33 Tagen, wohingegen nach Device-assoziierten Infektionen ein infektionsfreies Intervall von 124 Tagen erfasst wurde.

Die klinische Symptomatik verhielt sich vielseitig: Insgesamt wurden bei 70% der Patienten lokale Zeichen der Infektion wie Rötung, Schwellung, (eitrige) Sekretion, Wunddehiszenz sowie Schmerzen verzeichnet. Kopfschmerzen sowie Bewusstseinsstörungen traten in je 14%, Fieber in 13% und Nackensteifigkeit sowie Epilepsie jeweils in 4% auf. In 16% gingen diverse andere Symptome wie Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Hydrozephalus, neurologische Symptome u.a. mit der Infektion einher. Während lokale Zeichen der Infektion bei extrazerebralen sowie Device-assoziierten Infektionen im Vordergrund standen, waren bei intrazerebralen Infektionen Fieber, Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen sowie Erbrechen und Übelkeit häufiger zu verzeichnen.

Bei Erstbeurteilung war das im Serum gemessene C-reaktive Protein (CRP) nur diskret erhöht und betrug im Mittel 13,9 mg/l (0,3 - 234,7 mg/l, oberer Normwert 10 mg/l). Hierbei wurde festgestellt, dass intrazerebrale Infektionen mit einem nahezu um das Dreifache höheren CRP als Device-assoziierte Infektionen einhergingen (17,2 mg/l versus 5,8 mg/l). Insgesamt waren in 51% der Fälle pathologisch erhöhte Werte über 10mg/l zu verzeichnen. Hingegen traten intrazerebrale Infektionen in 60% und Device-assoziierte Infektionen in 40% mit erhöhten Werten auf.

Die Leukozytenzahl im Blut betrug im Median 9,4 G/l mit einem Minimum von 4,1 G/l und einem Maximum von 53,7 G/l (oberer Normwert: 10 G/l). Device-assoziierte Infektionen verzeichneten im Median 8,3 G/l Leukozyten, wohingegen bei intrazerebralen Infektionen im Durchschnitt 11 G/l Leukozyten im Blut erfasst wurden. Insgesamt sind in 46% der Fälle pathologisch erhöhte Werte aufgetreten, wobei sich die Leukozytenzahl im Blut bei intrazerebralen Infektionen in 55%, bei extrazerebralen Infektionen in 44% und bei Device-assoziierten Infektionen in 36% pathologisch erhöht darstellten.

In 29 erhobenen Liquorbefunden konnten in 24% eine normale Leukozytenzahl (oberer Normwert 5/ $\mu$ l), in 14% Leukozytenwerte zwischen 5 und 100/ $\mu$ l sowie in 62% der Fälle eine Leukozytenzahl über 100/ $\mu$ l verzeichnet werden. Hierbei gingen 84% der intrazerebralen Infektionen und 50% der Device-assoziierten Infektionen mit erhöhten Werten einher. Dabei handelte es sich zumeist um Meningitiden und Shuntinfektionen,

wogegen nur einer von drei Patienten mit extrazerebraler Infektion Werte über 100/ $\mu$ l aufwies.

In 93% der Fälle gelang ein Erregernachweis. Wie in Abbildung 10 dargestellt, ergab die Mikrobiologie in 25% eine polymikrobielle und in 68% der Fälle eine monobakterielle Infektion. Im Falle einer monobakteriellen Infektion wurden in 28 Patienten *Staphylococcus aureus*, in 22 Patienten Koagulase-negative Staphylokokken, in elf Patienten *Propionibacterium acnes* und in acht Patienten gramnegative Bakterien (*Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* sowie *Serratia marcescens*) erfasst. Diese Angaben und Reihenfolge widerspiegelt hauptsächlich das Erregerspektrum von extra- und intrazerebralen Infektionen. Bei Device-assoziierten Infektionen bzw. Shuntinfektionen dominierten Koagulase-negative Staphylokokken (n=3; 43%). Ebenfalls gingen diese Infektionen mit einem weitaus höheren Anteil an polymikrobiellen Infektionen einher (n=5, 42%). Erwähnenswert an dieser Stelle ist, dass es sich bei keinem der oben genannten Erreger um einen „Problemerreger“ (Rifampicin-resistente Staphylokokken, Chinolon-resistente gramnegative Bakterien) handelte, welcher Resistenzen gegenüber der Biofilm-wirksamen Therapie aufwies.

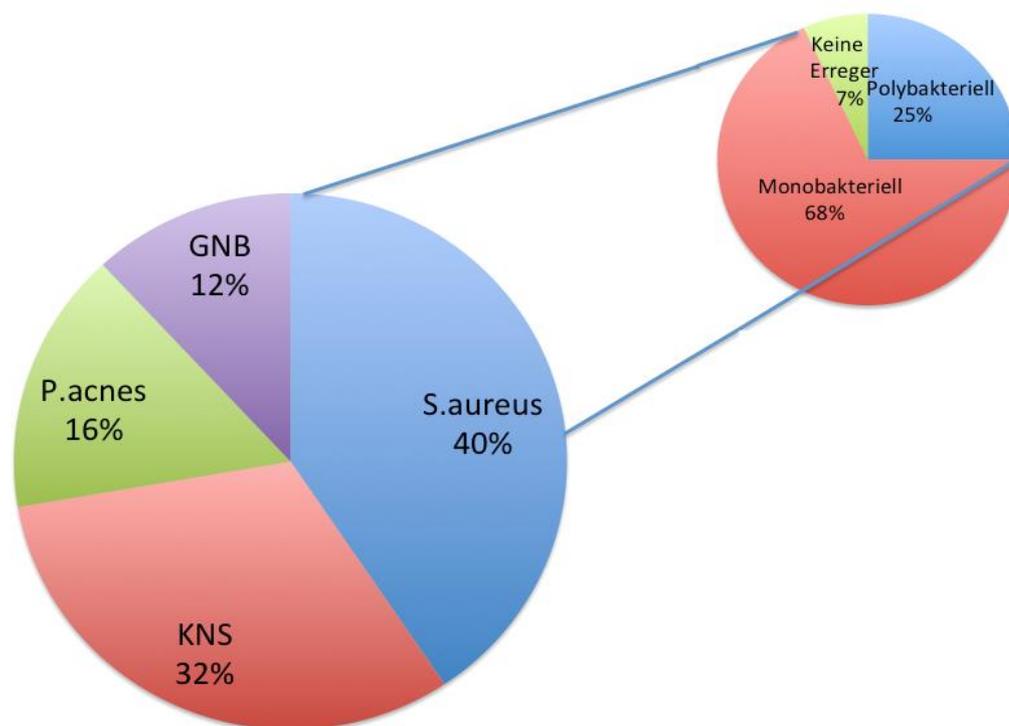


Abbildung 10: Mikrobiologisches Spektrum der 95 Infektionen mit Erregernachweis  
GNB= gramnegative Bakterien; KNS= Koagulase-negative Staphylokokken, P.acnes= *Propionibacterium acnes*, S.aures= *Staphylococcus aureus*

Der Nachweis des Pathogens erfolgte mittels Gewebekultur in 90%, mittels Sonikation in 86%, mittels Liquorkultur in 29% sowie mittels Abstrichen in 73%. In den wenigen kulturnegativen Infektionen ohne Erregernachweis (7%) handelte es sich in fünf Fällen um Meningitiden mit negativen Liquorkulturen sowie in jeweils einem Fall um einen intrazerebralen Abszess und eine Weichteilinfektion mit negativer Gewebekultur.

**Tabelle 9:** Klinische, laborchemische und mikrobiologische Charakteristika der Infektionen

Charakteristika	Alle Infektionen <sup>1</sup> (n =103)	Extrazerebrale Infektionen (n=58)	Intrazerebrale Infektionen (n=33)	Device-assoziierte Infektionen <sup>2</sup> (n=12)
Infektionsfreies Intervall (Median, Spannweite)	33 Tage (6- 2742)	31 Tage (6-2742)	33 Tage (7-287)	124 Tage (21-664)
<b>Klinische Symptome</b>				
Lokale Zeichen der Infektion	71/102 (70%)	51/57 (89%)	11 (33%)	9 (75%)
Kopfschmerzen	14/102 (14%)	6/57 (11%)	8 (24%)	-
Bewusstseinsstörung	14/102 (14%)	4/57 (7%)	8 (24%)	2 (17%)
Fieber	13/102 (13%)	2/57 (4%)	9 (27%)	2 (17%)
Nackensteifigkeit	4/102 (4%)	-	4 (12%)	-
Epilepsie	4/102 (4%)	1/57 (2%)	3 (9%)	-
Andere <sup>3</sup>	16/102 (16%)	1/57 (2%)	12 (36%)	3 (25%)
<b>Laborwerte bei Einweisung</b>				
CRP im Serum (Median, Spannweite)- mg/l	14 (0,3-235)	13 (0,3-235)	17 (0,3 -177)	6 (0,4-100)
Erhöhte Werte >10mg/l	53/97 (51%)	31/57 (54%)	18/30 (60%)	4/10 (40%)
Leukozyten im Blut (Median, Spannweite) - G/l	9,4 (4,1-53,7)	9,3 (4,1-53,7)	11 (4,3-26,3)	8,3 (4,3-13,5)
Leukozyten im Blut >10 G/l	46/99 (46%)	25/57 (44%)	17/31 (55%)	4/11 (36%)
<b>Leukozyten im Liquor</b>				
< 5/µl	7/29 (24%)	2/3 (67%)	3/19 (16%)	2/8 (25%)
5-10/µl	4/29 (14%)	-	-	2/8 (25%)
> 100/µl	18/29 (62%)	1/3 (33%)	16/19 (84%)	4/8 (50%)

Mikrobiologie				
Kein Erregernachweis <sup>4</sup>	7/102 (7%)	1/57 (2%)	6 (18%)	-
Monobakteriell	69/95 (73%)	41/56 (73%)	21/27 (78%)	7 (58%)
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>5</sup>	28 (41%)	20 (49%)	6 (29%)	2 (29%)
Koagulase negative Staphylokokken <sup>6</sup>	22 (32%)	13 (32%)	6 (29%)	3 (43%)
<i>P. acnes</i>	11 (16%)	6 (15%)	5 (24%)	-
Gramnegative Bakterien <sup>7</sup>	8 (12%)	2 (5%)	4 (19%)	2 (29%)
Polymikrobiell	26/95 (27%)	15/56 (27%)	6/27(22%)	5 (42%)
Quelle Erregernachweis				
Gewebekultur	77/86 (90%)	50/53 (94%)	18/23 (78%)	9/10 (90%)
Sonikation von Fremdmaterial	19/22 (86%)	9/10 (90%)	5/5 (100%)	5/7 (71%)
Abstriche	16/22 (73%)	10/14 (71%)	4/5 (80%)	2/3 (67%)
Liquorkultur	12/42 (29%)	-	11/24 (46%)	1/7 (14%)

**Notiz:** Bei den Daten handelt es sich um die Anzahl (%) der Patienten. Die Prozentzahlen werden aufgerundet, sodass die Summe eventuell nicht 100% beträgt. Wenn der Nenner in der Tabelle verzeichnet ist, konnten bei dem Test nicht alle Patienten miteingeschlossen werden.

<sup>1</sup> Patienten mit >1 Infektionslokalisation/typ (n=11)

<sup>2</sup> THS-Infekt (n=2)

<sup>3</sup> Erbrechen, Übelkeit (n=6), Hydrozephalus (n=2), Lidheberparese/Orbitaphlegmone (n=1), Delir (n=1), Kloni der Extremitäten (n=1), schleierhaftes Sehen (n=1), fluktuierende neurologische Symptomatik (n=2), Bauchschmerzen (n=1)

<sup>4</sup> Meningitis mit negativer Liquorkultur (n=5), intrazerebraler Abszess mit negativer Gewebekultur (n=1), Weichteilinfektion mit negativer Gewebekultur (n=1)

<sup>5</sup> davon MRSA (n=2)

<sup>6</sup> *S. epidermidis* (n=18), *S. hämolyticus* (n=2), *S. capitis* (n=1), *S. lugdunensis* (n=1) davon mit Oxacilin-Resistenz (n=12)

<sup>7</sup> *Enterobacter spp.* (n=3), *Escherichia coli* (n=2), *Proteus mirabilis* (n=1), *Serratia marcescens* (n=1), *Hämophilus influenzae* (n=1),

## 3.4 Therapie

### 3.4.1 Chirurgische Therapie

Wie aus Tabelle 10 ersichtlich, wurde in 8% der Fälle eine konservative Therapie durchgeführt. Hierbei handelte es sich in sieben Fällen um Patienten mit Meningitis und in einem Fall um eine Weichteilinfektion mit perkutaner Hämatompunktion. Im Mittel erfolgte zur Behandlung der Infektion eine Revisionsoperation pro Patient und maximal

drei Revisionsoperationen. Jede chirurgische Therapie beinhaltete ein gründliches Débridement sowie individuell und je nach Bedarf eine Abszessdrainage. Bei liegendem Fremdkörper oder Knochendeckel wurden unterschiedliche chirurgische Strategien verfolgt. Beim größten Teil der Patienten wurde der Knochendeckel bzw. das Implantat entfernt (56%), wohingegen in 4% ein einzeitiger Wechsel stattfand. In einem Viertel der Fälle wurde ausschließlich ein gründliches Débridement mit Erhalt des Fremdmaterials (nur Wechsel der Fixierungsinstrumente als mobile Teile) durchgeführt. Bei fünf Patienten beinhaltete die chirurgische Infektionssanierung die Implantation eines Fremdkörpers (vier Shunteinlagen bei Meningitis, eine Deckung des Knochendefekts mittels Zement). In der Gruppe der Device-assoziierten Infektionen fand in allen Fällen eine Revisionsoperation statt. Hierbei wurden in 58% die Shunt- (n=5) und Tiefen Hirnstimulator-Systeme (n=2) entfernt und in 33% ausgewechselt. In einem Fall wurde der Shunt in situ behalten und nur ein Débridement durchgeführt.

#### **3.4.2 Antibiotische Therapie**

Die im infektiologischen Konsil empfohlene antibiotische Therapie konnte größtenteils umgesetzt werden und wurde somit in 93 von 101 Patienten (92%) als adäquat eingestuft. Diese dauerte im Median sechs Wochen (2 - 16 Wochen).

**Tabelle 10:** Chirurgische und antibiotische Therapie der Infektionen

Charakteristika	Alle Infektionen (n =103)	Extrazerebrale Infektionen (n=58)	Intrazerebrale Infektionen (n=33)	Device-assoziierte Infektionen (n=12)
<b>Chirurgische Therapie</b>				
Keine Operation	8 (8%)	1 (2%)	7 (21%)	-
Operation	95 (92%)	57 (98%)	26 (79%)	12 (100%)
Abszessdrainage	31 (33%)	13 (23%)	18 (69%)	-
Austausch FK <sup>1</sup>	4 (4%)	-	-	4 (33%)
Entfernung FK/KD <sup>2</sup>	53 (56%)	33 (58%)	13 (50%)	7 (58%)
Erhalt FK/KD <sup>3</sup>	24 (25%)	14 (25%)	9 (35%)	1 (8%)
Implantation FK/KD <sup>4</sup>	5 (5%)	1 (2%)	4 (15%)	-
<b>Antibiotische Therapie</b>				
Adäquate Therapie	93/101 (92%)	53/58 (91%)	29/32 (91%)	11/11 (100%)
Dauer (Median-Spannweite) - Wochen	6 (2-16)	6 (2-14)	6 (2-16)	4 (2-12)
i.v.- Therapie (Median-Spannweite) – Wochen	2 (0-12)	2 (0-6)	2 (0-12)	2 (0-3)
orale Therapie (Median- Spannweite) - Wochen	4 (0-12)	4 (0-12)	4 (0-12)	3 (0-10)

**Notiz:** Bei den Daten handelt es sich um die Anzahl (%) der Patienten. Die Prozentzahlen werden aufgerundet, sodass die Summe eventuell nicht 100% beträgt. Wenn der Nenner in der Tabelle verzeichnet ist, konnten nicht alle Patienten miteingeschlossen werden. FK/KD: Fremdkörper/Knochendeckel.

<sup>1</sup> Shuntwechsel (n=4)

<sup>2</sup> Entfernung Knochendeckel (n=46); Entfernung Shunt (n=5); Entfernung THS (n=2) davon vollständige Entfernung (n=1) partielle Entfernung (n=1)

<sup>3</sup> Knochendeckelerhalt (n=23); Shunterhalt (n=1)

<sup>4</sup> Knochendeckelimplantation (Zement) (n=1), Shuntimplantation (n=4)

## 3.5 Outcomeanalyse

### 3.5.1 Outcome

Die mittlere Nachuntersuchungszeit betrug 130 Tage (Spannweite 9-506 Tage). Insgesamt waren 91 von 103 Patienten (88%) zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung infektionsfrei. Zu diesem Zeitpunkt waren zehn Patienten eines nicht infektionsbedingten Todes verstorben. Dabei handelte es sich in 90% um Patienten, die an den Folgen eines Tumorleidens verstarben (Glioblastome, Hirnmetastasen und anaplastisches Meningeom). Drei Patienten konnten nicht kontaktiert werden (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11 : Nachuntersuchung (Follow-Up) und Outcome der Therapie

Charakteristika	Alle Infektionen (n =103)	Extrazerebrale Infektionen (n=58)	Intrazerebrale Infektionen (n=33)	Device- assoziierte Infektionen (n=12)
Nachuntersuchungszeit (Median, Spannweite) - Tage	130 (9-506)	208 (15-506)	86 (9-382)	155 (75-447)
Therapieerfolg (Infektionsheilung)	91 (88%)	51 (88%)	29 (88%)	11 (92%)
Therapieversagen	12 (12%)	7 (12%)	4 (12%)	1 (8%)
Rezidiv/Persistenz	11	7	3	1
Infektion-assoziiertes Tod	1	-	1	-

**Notiz:** Bei den Daten handelt es sich um die Anzahl (%) der Patienten. Die Prozentzahlen werden aufgerundet, sodass die Summe eventuell nicht 100% beträgt. Wenn der Nenner in der Tabelle verzeichnet ist, konnten nicht alle Patienten miteingeschlossen werden.

## 3.5.2 Therapieversageranalyse

### 3.5.2.1 Allgemeine Therapieversageranalyse

Bei den zwölf Patienten (12%) mit Therapieversagen wurde eine genaue Versagensanalyse gemacht (Tabelle 12).

Diese sechs Männer und sechs Frauen waren im Median 64 Jahre alt (30-84 Jahre). Der Krankenhausaufenthalt während der Indexoperation dauerte 15 Tage. Die Indikationen für die Indexoperation waren Tumore (n=7), Dekompressionen (n=2), ein maligner Mediainfarkt, eine Rekallotierung sowie eine Shuntimplantation. In zehn Fällen wurde eine Kraniotomie (davon zwei Hemikraniektomien), in je einem Fall eine Kranioplastik sowie eine Bohrlochreparation durchgeführt. Zwei dieser Patienten unterliefen Notoperationen. Im Mittel dauerten die Indexoperationen 152 Minuten und die Knochendeckelfläche betrug im Median 7 cm<sup>3</sup>.

Nach einem medianen infektionsfreien Intervall von 43 Tagen erkrankte die Mehrheit der Patienten an extrazerebralen Infektionen (n=7), vier an intrazerebralen Infektionen sowie ein Patient an einer Shuntinfektion. In elf von zwölf Infektionen erfolgte ein monobakterieller Nachweis. Hierbei handelte es sich in vier Fällen um einen *Staphylococcus aureus* (MSSA), in zwei Fällen um einen *Staphylococcus epidermidis* (je ein MRSE und MSSE), in zwei Fällen um *Propionibacterium acnes* sowie in drei Fällen um gramnegative Bakterien (*Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*). In keinem Fall wurde ein Problemerreger erfasst.

Im Zuge der chirurgischen Therapie dieser Patienten wurde in sieben Fällen der Knochendeckel entfernt, in zwei Fällen der Fremdkörper erhalten (Shunt (n=1), Knochendeckel (n=1)) und in fünf Fällen eine Abszessdrainage durchgeführt. Nur drei Patienten verließen das Krankenhaus nach Entlassung mit einem Fremdkörper in situ. Hierbei handelte es sich jeweils in einem Fall um einen Shunt, um Fixierungsmaterial sowie um eine synthetische Duraplastik bei einem Patienten mit Hemikraniektomie.

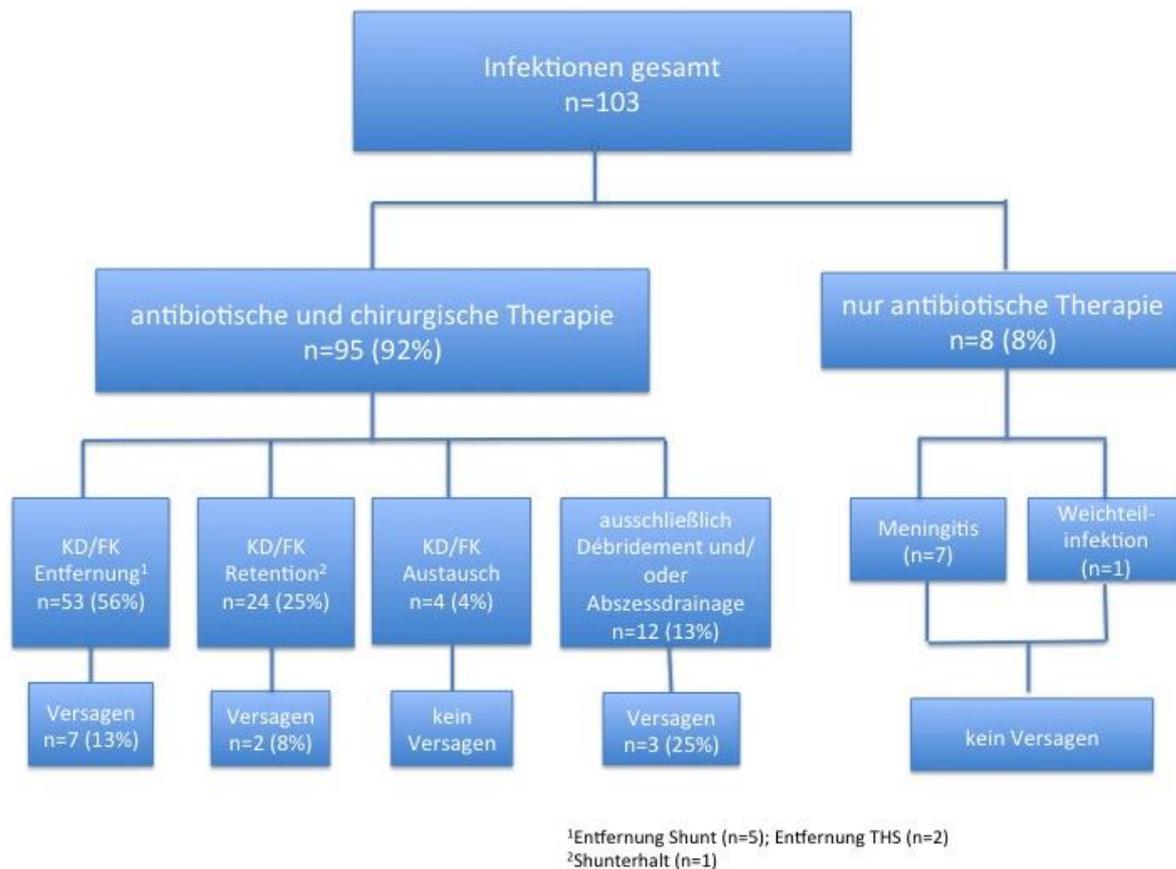
Elf Patienten wurden mit einer medianen Dauer von sechs Wochen antibiotisch adäquat therapiert. Im Mittel erfolgte die Nachverfolgung nach 69 Tagen. In fünf Patienten (42%) wurde eine Infektionspersistenz verzeichnet, d.h. es wurde bei der Revision nach Therapieversagen erneut der gleiche Erreger nachgewiesen wie bei der ursprünglichen Infektion. Zwei Patienten (17%) erlitten eine Reinfektion mit Nachweis eines anderen Pathogens, während bei vier Patienten (25%) ein Rezidiv ohne Erregernachweis vorlag. Eine Patientin mit Nachweis einer Meningitis durch *Escherichia Coli* verstarb an den Folgen der Infektion.

Tabelle 12: Analyse der zwölf Patienten mit Therapieversagen

Nr.	Alter	Geschlecht	Index-OP	OP-Indikation	OP-Dringlichkeit	OP-Dauer (min)	Fremdkörper	Ereignis im Intervall	Infektionsfreies Intervall (Tage)	Infektionstyp	Erreger	Chirurgische Therapie und Anzahl Revisionen	Fremdkörper nach Revision	Adäquate AB-Therapie	Versagen	Erreger	Nachverfolgungzeitpunkt (Tage)
8	74	W	Kraniotomie	Tumor	Elektiv	168	KD	RT	41	Meningitis	E.coli (BK)	KD-Entfernung,1	-	Ja	Tod		52
34	64	M	Kraniotomie	Tumor	Elektiv	77	KD	LL	62	Weichteilinfektion	MSSA	KD-Entfernung,1	-	Ja	Reinfekt	S. capitis	46
36	30	W	Kraniotomie	Dekompression	Elektiv	205	DP	RV	49	Weichteilinfektion	P. acnes	Débridement,	DP	Ja	Reinfekt		69
41	56	M	Kraniotomie	Tumor	Elektiv	170	KD	RT	29	Epiduralabszess	MSSA	KD-Entfernung, 1	-	Ja	Persistenz	MSSA	91
54	73	M	Kraniotomie	Tumor	Elektiv	148	KD	-	32	Hirnabszess	P. acnes	KD-Entfernung, 3	-	Ja	Rezidiv	-	382
56	43	W	Kraniotomie	Tumor	Elektiv	209	KD, DP	-	25	Weichteilinfektion	MRSE	KD-Entfernung, 2	-	Ja	Rezidiv	-	82
69	84	M	Kraniotomie	Tumor	Elektiv	271	KD	LL	20	Epiduralabszess	MSSA	KD-Erhalt, 1	KD-Fixation	Ja	Persistenz	MSSA	15
79	70	W	Kraniotomie	Tumor	Elektiv	98	KD	-	51	Epiduralabszess	MSSE	KD-Entfernung, 1	-	Ja	Rezidiv	-	41
80	36	M	Kranioplastik	Rekallo- tierung	Elektiv	139	KD, EVD, Shunt	RV	30	KD-Infektion	E. cloacae	KD-Entfernung, 1	-	Ja	Persistenz	E. cloacae	89
90	82	W	Bohrloch- trepanation	Shunt- implant	Elektiv	57	Shunt	-	277	Shuntinfektion	S.marces- cens	Shunterhalt, 1	Shunt	Ja	Rezidiv	-	175
101	65	M	Kraniotomie	Vaskulär	Notfall	133	DP, EVD	-	72	Subduralabszess	MSSA	Abszessdrainage 1	-	Ja	Persistenz	MSSA	56
104	63	W	Kraniotomie	Dekom- pression	Notfall	155	-	-	44	Hirnabszess	MSSA, MRSE, P.mirabilis	Débridement, Abszessdrainage, 1	-	N/A	Persistenz	MRSE, P.mirabilis	42

M=männlich, W=weiblich, KD=Knochendeckel (autolog), DP=Duraplastik, AB=Antibiotiktherapie, EVD=externe ventrikuläre Drainage, RT=Radiotherapie, RV=Revision, LL=Liquorleck, MSSA=Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus*, E.cloacae=*Enterobacter cloacae*, MSSE=Methicillin-sensibler *Staphylococcus epidermidis*, S.capitis=*Staphylococcus capitis*, E.coli=*Escherichia coli*, P.acnes=*Propionibacterium acnes*, P.mirabilis=*Proteus mirabilis*, S.marcescens=*Serratia marcescens*

### 3.5.2.2 Therapieversageranalyse der chirurgischen Maßnahmen

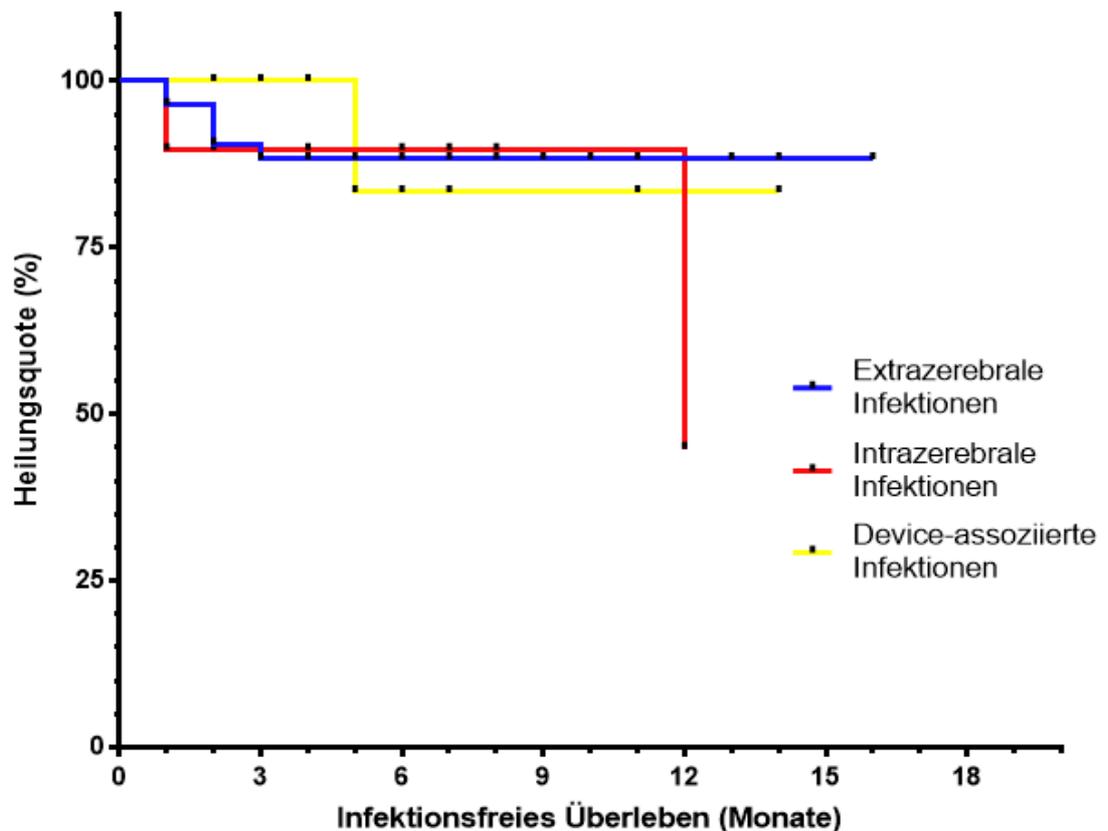


**Abbildung 11:** Chirurgische Maßnahmen und Therapieversagen

KD=Knochendeckel, FK=Fremdkörper, THS=tiefes Hirnstimulator-System

In Abbildung 11 ist die Therapie mit dem Anteil der Versager nach den chirurgischen Maßnahmen dargestellt. Aus dieser ist ersichtlich, dass die Therapie von 25% der Patienten, welche ausschließlich ein Débridement oder eine Abszessdrainage erhielten, scheiterte. Bei diesen befand sich außer einer synthetischen Duraplastik in einem Fall kein Fremdkörper in situ (Hemikraniektomie n=2, Dekompressionkraniotomie n=1). Zugleich war ein Therapieversagen bei 13% der Patienten nach Entfernung des Knochendeckels sowie bei 8% nach jeweils einem Shunterhalt und einem Knochendeckelerhalt zu verzeichnen. Es kam weder unter den Patienten, die einen Fremdkörperaustausch erhielten, noch unter den konservativ behandelten Patienten zu einem Therapieversagen.

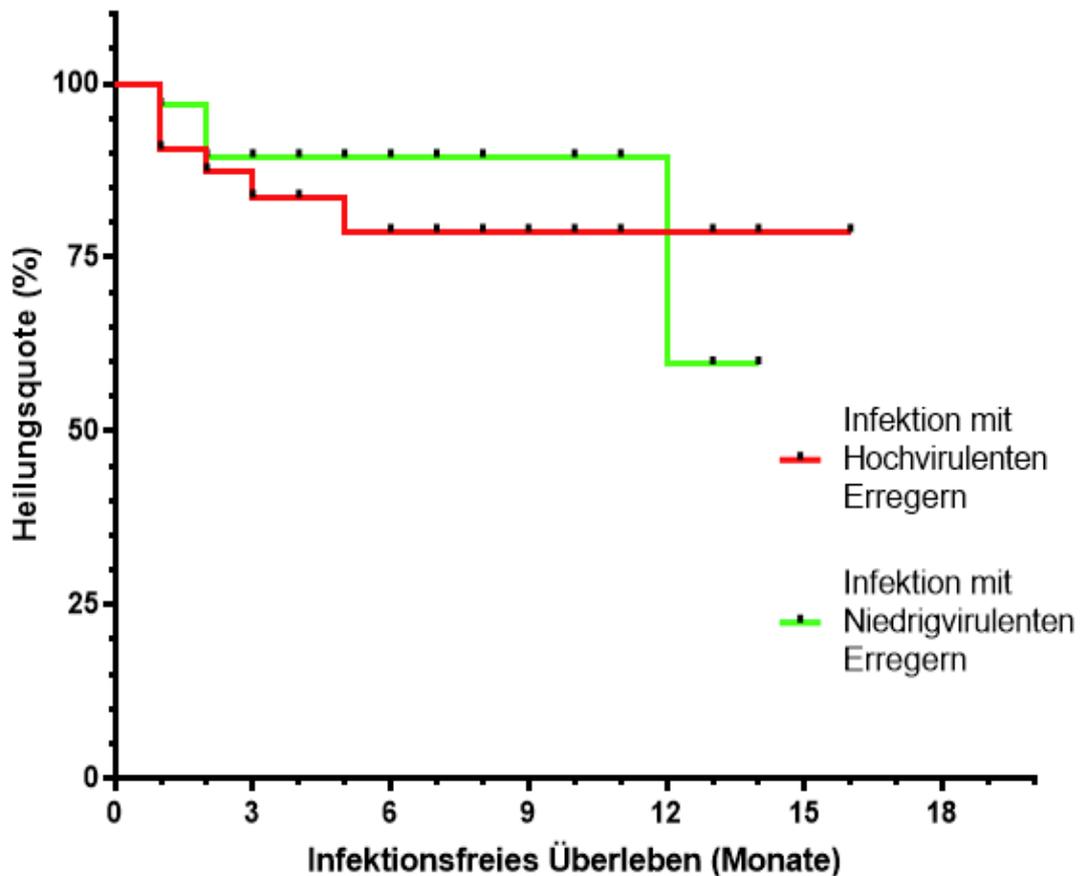
### 3.5.3 Kaplan-Meier Analyse



Patienten unter Risiko	58	40	33	16	10	2
Patienten unter Risiko	33	15	7	3	2	
Patienten unter Risiko	12	9	4	3	2	1

Abbildung 12: Vergleich des infektionsfreien Überlebens zwischen extrazerebralen, intrazerebralen sowie Device-assoziierten Infektionen mittels Kaplan-Meier-Analyse

Die extrazerebralen Infektionen gingen wie in der Graphik (Abbildung 12) dargestellt, ausschließlich in den ersten drei Monaten mit einem Therapieversagen einher. Dieser Verlauf weist Ähnlichkeit zu dem Verlauf von Infektionen mit hochvirulenten Erregern auf (siehe Abbildung 13). Allerdings gingen nur drei von sieben extrazerebralen Infektionen mit hochvirulenten Erregern einher. Bei den intrazerebralen Infektionen wurde im ersten sowie im zwölften Monat ein Therapieversagen verzeichnet, während bei den Device-assoziierten Infektionen (Shuntinfektion) ein Versagen im vierten Monat beschrieben wurde. Die Kurven weisen keine Signifikanzen auf ( $p$ -Wert=0,75).



Patienten unter Risiko	36	23	16	8	6	2
Patienten unter Risiko	33	20	15	11	3	1

**Abbildung 13:** Vergleich von Infektionen durch hochvirulente Erreger und niedrigvirulente Erreger mittels Kaplan-Meier-Analyse

Aus der Graphik in Abbildung 13 ist ersichtlich, dass mit hochvirulenten Erregern (*Staphylococcus aureus*, gramnegative Erreger) infizierte Patienten vornehmlich in den ersten drei Monaten jedoch bis in den fünften Monat hinein ein Therapieversagen aufwiesen. Im Gegensatz hierzu traten in der Gruppe mit niedrigvirulenten Erregern (Koagulase-negative Staphylokokken, *Propionibacterium acnes*) die Therapieversager mehrheitlich später auf, d.h. bis ein Jahr nach der Revisionsoperation. Somit widerspiegelt die Kaplan-Meier Kurve die Charakteristika der niedrig- sowie hochvirulenten Infektionen, indem sie bei hochvirulenten Erregern einen schnellen fulminanteren Verlauf und bei niedrigvirulenten Erregern einen langsamen konstanten Verlauf der Infektion darstellt. Trotz dessen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kurven verzeichnet (p-Wert=0,57).

### **3.5.4 Univariatanalyse zu Risikofaktoren für ein Therapieversagen**

In der von uns mittels Fisher Exakt-Test durchgeführten Univariatanalyse (Tabelle 13) wurden sowohl Patienten-assoziierte Risikofaktoren (Nikotinabusus, Brillenträger, Tumore) als auch Prozedur-assoziierte Risikofaktoren (Kraniotomien vs. Bohrlochtrepationen, Implantation eines Fremdkörpers, Einbau TED) sowie Infektions-assoziierte Risikofaktoren (extrazerebral vs. intrazerebral, hochvirulente vs. niedrigvirulente Erreger, poly- vs. monobakterielle Infektion, Erregernachweis vs. kein Erregernachweis u.a.) untersucht. Interessanterweise wies die Analyse von monobakteriellen vs. polybakteriellen Infektionen den niedrigsten p-Wert auf (p-Wert=0,17). Es wurde jedoch bei keinem Vergleich das Signifikanzniveau ( $p=0,05$ ) erreicht.

**Tabelle 13:** Univariate Risikofaktor-Outcomeanalyse mittels Fisher Exakttest

Charakteristika	Anzahl (%) von Therapieversagern in Anwesenheit vs. Abwesenheit der Charakteristik	p-Wert
Nikotinabusus	2/36 (%) vs. 7/54 (%)	0,31
Brillenträger	5/48 (10%) vs. 4/35 (11%)	1
Tumorindikation bei Indexoperation	7/56 (13%) vs. 5/47 (11%)	1
Kraniotomie/-ektomie (vs. alle anderen Verfahren)	10/77 (13%) vs. 2/26 (8%)	0,73
Kraniotomie (vs. Bohrloch)	10/77 (13%) vs. 1/19 (5%)	0,69
Bohrlochtrepanation (vs. alle anderen Verfahren)	1/19 (5%) vs. 11/84 (13%)	0,46
Fremdkörper bei Indexoperation	12/98 (12%) vs. 0/0	1
Knochendeckelretention (vs. Knochendeckelentfernung)	1/23 (4%) vs. 7/44 (16%)	0,25
Fremdkörperentfernung	7/46 (15%) vs. 5/45 (11%)	0,76
TED während/nach Revisionsoperation	3/31 (10%) vs. 9/72 (13%)	1
Extrazerebral (vs. Intrazerebral inkl. Device-assoziierte Infektionen)	7/58 (12%) vs. 5/45 (11%)	1
Erregernachweis	12/95 (13%) vs. 0/0	1
Monobakteriell (vs. Polybakteriell)	11/69 (16%) vs. 1/26 (4%)	0,17
Hochvirulent (vs. Niedrigvirulent)	7/36 (19%) vs. 4/33 (12%)	0,52
Anzahl Revisionsoperationen >1	2/15 (13%) vs. 10/80 (13%)	1

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Diese 103 Patienten (59 Männer, 44 Frauen) mit einem Medianalter von 56 Jahren durchliefen zunehmend elektive Indexoperationen (Kraniotomien, Bohrlochtrepanationen, Kranioplastiken), bei denen Tumore, gefolgt von vaskulären Ursachen die häufigste Operationsindikation darstellten. Im Zuge dieser Operationen wurden allogene Knochendeckel und Duraplastiken, Fixierungsmaterial (Klemmen, Mikroplatten) sowie Shunt- und tiefe Hirnstimulator-Systeme implantiert.

Unter den in extrazerebral, intrazerebral sowie Device-assoziiert aufgeteilten Infektionen wurden mehrheitlich Weichteil- und Knochendeckelinfektionen sowie Meningitiden erfasst. Das infektionsfreie Intervall von Device-assoziierten Infektionen betrug im Vergleich zu extra- und intrazerebralen Infektionen deutlich länger. Bezüglich der Symptomatik dominierten lokale Infektionszeichen bei extrazerebralen Infektionen, während Kopfschmerzen, Fieber und Bewusstseinsstörungen mehrheitlich im Verlauf von intrazerebralen sowie Device-assoziierten Infektionen auftraten. Im Falle einer monobakteriellen Infektion stellten Staphylokokken den häufigsten Erreger, wobei *Staphylococcus aureus* bei extrazerebralen Infektionen und Koagulase-negative Staphylokokken bei Device-assoziierten Infektionen überwiegen. In diesem Zusammenhang ging die Entnahme von Gewebekulturen mit der höchsten Sensitivität einher, gefolgt von der Sonikation.

Nahezu alle Patienten wurden chirurgisch behandelt, wobei in einer Mehrheit der Fälle eine Entfernung oder ein Austausch des Fremdmaterials stattfand. Zugleich erhielten beinahe alle Patienten eine adäquate antibiotische Therapie, welche im Median sechs Wochen andauerte.

Die Patienten wurden im Mittel nach mehr als vier Monaten nachverfolgt. Bei allen Infektionstypen konnte eine ähnlich gute Heilungsrate ermittelt werden (88-92%). Eine Patientin verstarb an einem infektionsassoziierten Tod, während fünf Patienten eine Infektionspersistenz, vier ein Rezidiv und zwei Patienten eine Reinfektion aufwiesen.

Weder mittels Univariateanalyse noch mittels Kaplan-Meier-Analyse des infektionsfreien Überlebens konnten signifikante Risikofaktoren für ein Therapieversagen ermittelt werden.

## **4.2 Charakteristika der Patienten, Indexoperationen und Infektionen**

Im Folgenden werden die Charakteristika der Patientenkohorte, der Indexoperation sowie der postoperativen Infektionen diskutiert und mit der aktuellen Literatur verglichen.

### **4.2.1 Patientencharakteristika**

Die Patientencharakteristika unserer Kohorte sind vergleichbar mit denen der bisher publizierten Studien bezüglich Kraniotomie-, Kranioplastik- sowie Device-assoziierten Infektionen. Analog unserer Resultate dominiert in vielen Arbeiten das männliche Geschlecht in der Studienpopulation in einer Spanne zwischen 52% und 63% (3, 27, 47, 50, 104). In Sneh-Arbibs (71) Studie wurde die geringste männliche Patientenbeteiligung mit 50% verzeichnet, wobei sich diese Angabe auf eine Patientenkohorte bestehend aus 28 Patienten bezieht. Folglich wird das männliche Geschlecht von vielen Autoren als Risikofaktor für postoperative Infektionen in der Neurochirurgie bezeichnet, wohingegen Riordan et al. (8) dies in ihrer Studie widerlegten (29, 72, 105). Allerdings lässt sich auch in Kohorten von Patienten nach Kraniotomie ohne Infektion eine Mehrheit an männlichen Patienten aufzeigen (50). Dies ist möglicherweise auf den erhöhten Männeranteil bei Hirntumorpatienten zurückzuführen.

Das mediane Alter unserer Kohorte (56 Jahre) ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien, die dieses zwischen 51 und 54 Jahren beschreiben (3, 47, 50). Diese Angaben korrelieren mit der Dominanz von Tumorpatienten (v.a. Patienten mit Glioblastom und Meningeom), welche vorwiegend in der Altersgruppe von 50 bis 60 Jahren einzuordnen sind. Zugleich wird dieser Zusammenhang durch die Tatsache gestützt, dass einige Studien ein ähnliches durchschnittliches Alter der Infektionskohorte und der Kontrollkohorte aufweisen (7, 50). In der Literatur sticht die

Arbeit von Riordan (8) heraus, welcher ein Durchschnittsalter von 36 Jahren in seiner Kohorte von Patienten mit Kranioplastiken beschreibt. Dies kann sich aus der Tatsache ergründen, dass die häufigste Indikation für die Indexoperation in dieser Kohorte die dekompressive Kraniektomie nach Trauma darstellt. Demgegenüber wurden nur 2,1% der Kranioplastiken nach Tumorresektion durchgeführt.

#### **4.2.2 Charakteristika der Indexoperation**

In unserer Analyse wurden alle intrakraniellen neurochirurgischen Eingriffsarten berücksichtigt und die drei Gruppen Kraniotomien, Bohrlochtrepanationen und Kranioplastiken zum Vergleich der Charakteristika der Indexoperation einander gegenüber gestellt.

##### **4.2.2.1 Indikation, Operationsdringlichkeit und Operationsdauer**

Die Hauptindikation für die Indexoperation wird in der Literatur unterschiedlich dargestellt und variiert in Abhängigkeit von der vorgenommenen Operation. Tumore stellen in Chiangs (50) sowie in unserer Analyse die Hauptindikation für Kraniotomien dar, wohingegen in Dashtis (3) Studie zu Infektionen nach Kraniotomie sowie Riordans (8) Studie zu Infektionen nach Kranioplastiken das Trauma dominiert. In Sundseths (7) Analyse zu dekompressiven Kraniektomien hingegen überwiegt der Mediainfarkt (64%) als Hauptindikation.

Der überwiegende Anteil an elektiven Eingriffen ist in den bisher publizierten Studien ähnlich hoch wie in unserer Kohorte (93%). Der höchste Anteil an Notfalloperationen hingegen konnte in der Gruppe der Bohrlochtrepanationen (26%) evaluiert werden (3, 75).

Die Operationsdauer wird im Hinblick auf das Infektionsrisiko von Seiten vieler Autoren thematisiert. Im Gegensatz zu Chiangs (50) Studie, in welcher die Operationsdauer durchschnittlich mit 211 Minuten beschrieben wurde, sowie Sneh-Arbibs (71) Studie, mit einer Durchschnittsdauer von 192 Minuten (n=25), wurden in unserer Studie durchaus geringere Operationsdauern verzeichnet (Median 134 Minuten). Diese

Tatsache ist möglicherweise auf die 19 Bohrlochtrepanationen unserer Studie zurückzuführen, die im Vergleich zu Kranioplastiken und Kraniotomien/-ektomien mit einer deutlich kürzeren Operationsdauer einhergehen (Bohrlochtrepanation 51 Minuten vs. Kraniotomie/-ektomie 147 Minuten und Kranioplastik 120 Minuten) und bei den erwähnten Analysen nicht berücksichtigt wurden.

#### 4.2.2.2 Knochendeckelvolumen

In unserer Studie wurde eine große Divergenz zwischen dem Medianvolumen von Kraniotomien (12,9 cm<sup>3</sup>) und Kranioplastiken (66,8 cm<sup>3</sup>) verzeichnet. Dies ist auf die unterschiedlichen Operationsarten und -indikationen zurückzuführen und erscheint folglich schlüssig. Ein Vergleich mit anderen Ergebnissen ist nicht möglich, da zum Zeitpunkt der Verschriftlichung dieser Arbeit keine weiteren Studien über intrakranielle postoperative Infektionen bekannt sind, in welchen Volumenberechnungen der Knochendeckel angefertigt wurden. Riordan et al. (8) untersuchten in ihrer Studie den in der Literatur propagierten Zusammenhang zwischen steigender Knochendeckelfläche und der Infektionsinzidenz. Dieser beruht auf der Überlegung, dass der Einbau von großflächigen Knochendeckeln mit einer höheren Wahrscheinlichkeit mit einer Wunddehiszenz sowie einer erhöhten Operationsdauer einhergeht. Diese These kann weder durch Riordan et al. (8), in dessen Studie in 31% Patienten als groß (> 10 cm<sup>2</sup>) definierte Knochendeckelflächen aufweisen, noch durch Rocque et al. (106) bestätigt werden.

#### 4.2.2.3 Zwischenzeitliche Ereignisse im Intervall

In unserer Studie wurden Angaben zu möglichen beeinflussenden Faktoren (Auftreten von Liquorlecks, zwischenzeitliche Revisionsoperationen) für die Entwicklung einer Infektion im Intervall zwischen der Indexoperation und der Infektionsmanifestation untersucht. Allerdings erlauben die Daten keine Aussage bezüglich der Begünstigung einer Infektion, zumal keine Kontrollgruppe ohne Infektionen beigezogen wurde.

Die Frage nach der Einstufung von Liquorlecks als Risikofaktor ist in der Literatur stark umstritten. Während einige Autoren dies bestärken, konnte diese Korrelation von

Kourbeti et al. (74) nicht bestätigt werden (50, 70, 71). Chiang et al. (50) berichten vom Auftreten von Liquorlecks in 12% der Fälle im Vergleich zu einem Aufkommen von 18% in unserer Studie. Diese traten mehrheitlich nach Kraniotomien aufgrund eines Tumorleidens auf. Die geringe Anzahl an Liquorlecks nach Bohrlochtrepationen (2/19) unserer Studie scheint nicht überraschend, da invasive Eingriffe und Trauma zu den Hauptursachen für das Auftreten dieser Komplikation zählen. Interessanterweise traten diese nur bei extrazerebralen Infektionen auf, obwohl Liquorlecks von Kulkarni et al. (87) als Risikofaktor für Shuntinfektionen beschrieben wurden.

Die Anzahl der zwischenzeitlichen Revisionsoperationen ist im Zuge der Analyse von postoperativen Infektionen ebenfalls von Bedeutung und stellt den Fokus in Dashtis (3) Studie dar. In dieser fand in nahezu der Hälfte der Fälle mehr als eine Revisionsoperation statt, während von Chiang (50) festgestellt wurde, dass Patienten mit zwei oder mehr Reoperationen eher unter postoperativen Infektionen leiden. Darüber kann in unserer Analyse mangels Kontrollgruppe keine Aussage gemacht werden. Dennoch wurde bei der Mehrheit (77%) unserer Patienten mit Infektion keine Revisionsoperation im Intervall durchgeführt.

### **4.2.3 Infektionscharakteristika**

Die Infektionscharakteristika wurden in Inzidenz, Auftrittszeitpunkt, Infektionsart, Erregerspektrum, Erregernachweismethoden, klinische Symptomatik sowie Laborwerte aufgeteilt und diskutiert.

#### **4.2.3.1 Infektionsinzidenz**

Eine präzise Aussage über die Infektionsinzidenz in unserer Institution konnte nicht gemacht werden. Unsere Angabe stützt sich auf die Annahme, dass alle Patienten, welche sich ihrer Indexoperation in unserer Klinik unterzogen, bei Auffälligkeiten wieder bei uns vorstellten.

Eine postoperative Infektionsinzidenz zu allen intrakraniellen neurochirurgischen Eingriffen wurde nur in McClellands (27) Studie beschrieben (0,8%). Diese weist einen

erheblichen Unterschied zu der von uns geschätzten Inzidenz von 4,1% auf. Allerdings wird eine Vergleichbarkeit mit der Studie vor allem aufgrund der ausschließlich elektiven Indexoperationen sowie der Tatsache, dass nur ein Neurochirurg („single-surgeon“) die Operationen durchführte, erschwert. Um die Divergenzen im Hinblick auf unser Ergebnis erläutern zu können, ist es notwendig die Angaben zu den einzelnen Operationstypen separat zu analysieren.

Die von uns berechnete Inzidenz für Kraniotomien (4,9%) befindet sich im in der Literatur angegebenen Bereich zwischen 0,5% und 6,6% (3, 27, 50, 71, 75). Diese beträgt jedoch durchaus mehr als die in Dashtis (3) multizentrischer Studie verzeichnete Inzidenz von 0,5%. Diese hohe Differenz ist darauf zurückzuführen, dass Dashti konservativ behandelte Meningitiden sowie Zellulitiden und Infektionen, welche lediglich eine leichte Wundrevision mit Abszessdrainage erforderten, aus seiner Analyse ausschließt. Somit wird ein Vergleich verunmöglicht. Korinek et al. (75) beschreiben in ihrer Studie eine Inzidenz von 4%. Es wurden zwar alle Infektionsarten miteingeschlossen, doch wurden nur diejenigen Patienten nachverfolgt, welche sich innerhalb von 30 Tagen nach Operation aufgrund einer Infektion vorstellten. Zugleich bestand in der Studie eine Inhomogenität bezüglich der präoperativen Maßnahmen (antibiotische Prophylaxe, Haarpräparation, antiseptische Maßnahmen u.ä.). Aus dieser resultiert eine Abschwächung der Aussagekraft der Inzidenz, welche einen Vergleich erschwert. Interessanterweise erzielten Chiang et al. (50) in ihrer Studie trotz Anwendung ähnlicher Einschlusskriterien (NHSN (National Healthcare Safety Network) und einer längeren Operationsdauer (Median 211 Minuten) eine geringere Inzidenz an Infektionen. Diese Differenz könnte auf die immense Bedeutung von prophylaktischen Maßnahmen zurückzuführen sein (29, 100) (siehe Abschnitt 1.6 Prävention). Unglücklicherweise wurde zu prä- und postoperativen sowie präventiven Maßnahmen keine Angabe in der Studie gemacht.

Die Infektionsinzidenz von 9% nach Kranioplastik-Eingriffen befindet sich in dem in der Literatur beschriebenen Bereich zwischen 1 bis 26% (7, 8, 24-26). Diese beträgt allerdings durchaus weniger als Angaben aus den Analysen von Sundseth (7), Riordan (8) und Rossetto (24). Aufgrund der geringen Anzahl (n=7) an durchgeführten Kranioplastiken ist die Aussagekraft unserer Inzidenz jedoch sehr gering und muss mit einer größeren Patientenzahl untersucht werden.

Im Vergleich zu den Infektionsraten nach Kraniotomien und Kranioplastiken wurde in unserer Studie eine durchaus geringe Infektionsinzidenz nach Bohrlochtrepationen (2,2%) ermittelt. Derzeit gibt es keine Studien, die sich auf Infektionen nach Bohrlochtrepationen fokussieren, sodass kein Vergleich mit anderen Autoren möglich ist. Es lässt sich jedoch vermuten, dass diese vergleichbar tiefe Inzidenz mit der kurzen Operationsdauer sowie der geringen Invasivität des Eingriffes korreliert. Das Überwiegen dieser Einflussfaktoren erklärt möglicherweise das Zustandekommen einer (im Vergleich zu Kraniotomien) geringeren Inzidenz trotz des Einbaus von großflächigen Fremdkörpern wie VP-Shuntsystemen und tiefen Hirnstimulator-Systemen in knapp mehr als der Hälfte (63%) der Bohrlochtrepationen. Denn in der Regel gilt: Je größer die Fläche des Fremdkörpers, desto größer ist die Fläche, auf der sich ein Biofilm bilden kann und somit steigt die Infektionsgefahr. Folglich wäre in Abwesenheit weiterer Einflussfaktoren das Risiko für die Infizierung von Fixierungsmaterial nach Implantation eines autologen Knochendeckels geringer als das Infektionsrisiko nach Implantation eines Shunt-Systems.

#### 4.2.3.2 Infektionsauftrittszeitpunkt

Obgleich die Infektionsauftrittszeitpunkte der verschiedenen Studien stark untereinander divergieren, lässt sich unser Ergebnis (Median 33 Tage) in diese Spanne einordnen. Während Dashti et al. (3) von einem infektionsfreien Intervall von 1,5 Monaten berichten, verzeichneten Chiang et al. (50) einen Auftrittszeitpunkt der Infektion im Mittel nach 20 Tagen. Diese Angaben lassen sich, wie bereits von Korinek et al. (75) in ihrer Risikofaktoranalyse nach Kraniotomie verdeutlicht, vor allem anhand der Infektionsarten besser analysieren. Während Abszesse/Empyeme im Median 15 Tage postoperativ auftreten, wird das infektionsfreie Intervall bei der postoperativen Meningitis in ihrer Studie mit sieben Tagen beschrieben. Somit lässt sich das im Vergleich zu Chiangs (sowie unserer) Studie längere infektionsfreie Intervall bei Dashti (3) durch das Aufkommen von Abszessen und Empyemen als häufigste Infektionsart (54%) sowie den gleichzeitigen Ausschluss von Meningitiden in ihrer Studie erklären.

In unserer Studie wiesen Patienten mit extrazerebralen sowie intrazerebralen Infektionen nahezu identische infektionsfreie Intervalle auf (Median 31 vs. 33 Tage). Dies resultiert wohlmöglich aus der Tatsache, dass Meningitiden das infektionsfreie

Intervall von intrazerebralen Infektionen zwar verkürzten (Median 28 Tage), intra- sowie subdurale Abszesse dieses jedoch verlängerten. Zugleich wurden extrazerebrale Infektionen aufgrund der Mehrheit an früh manifesten Weichteilinfektionen im Mittel früher verzeichnet. Weiter stellte sich eine Patientin mit Auftritt einer Meningitis nach mehr als 200 Tagen vor. In diesem Fall erhielt die Patientin drei Monate nach Nachresektion eines Glioblastoms eine Radio- sowie Avastin-Therapie. Auf diese folgte zwei Monate später eine Weichteilinfektion mit Meningitis. Die Kolonisation entstand somit am ehesten perioperativ im Rahmen des aseptischen Revisionseingriffes.

Es gibt viele Ansatzmöglichkeiten um den durchaus späten Eintrittszeitpunkt von Device-assoziierten Infektionen zu erklären. Hierzu ist jedoch eine differenzierte Betrachtung der infektionsfreien Intervalle von Shunt- und tiefen Hirnstimulator-assoziierten Infektionen notwendig. Im Gegensatz zu Conens (47) Studie, in welcher 62% der Shuntinfektionen innerhalb von 30 Tagen auftraten, betrug das infektionsfreie Intervall von Shuntinfektionen in unserer Studie durchschnittlich nahezu das Doppelte. In der Regel ist eine spätere Manifestation der Infektion häufig mit niedrigvirulenten Erregern wie *Staphylococcus epidermidis* und *Propionibacterium acnes* als verursachendes Pathogen assoziiert. Diese gehen mit einem schleichenden Beginn sowie subtiler Symptomatik einher. Da in der Studie von Conen ebenfalls *Staphylococcus epidermidis* der häufigste isolierte Erreger war, müssen weitere Faktoren wie die strikte Beobachtung der Wunde, die Hemmschwelle für ärztliche Vorstellung sowie die persönliche Wahrnehmung der Intensität der Symptomatik für die Infektionslatenz eine Rolle spielen.

Ähnlich verhielt es sich mit den Infektionsauftrittszeitpunkten von tiefen Hirnstimulator-assoziierten Infektionen. Im Gegensatz zu unserer Studie (Infektion nach 663 und 664 Tagen) traten bei Bjerknes et al. (23) 79% der tiefen Hirnstimulator-assoziierten Infektionen innerhalb der ersten drei Monate auf, davon 52% während des ersten Monats. Beide Patientinnen unserer Studie durchliefen aufgrund einer Wundheilungsstörung jeweils mindestens eine zwischenzeitliche Revisionsoperation in externen Krankenhäusern ohne Adressierung des tiefen Hirnstimulators. Folglich ist die große Latenz wenig aussagekräftig, da die Infektion wahrscheinlich verkannt und die Diagnosestellung somit herausgezögert wurde.

#### 4.2.3.3 Infektionsarten

Bei Dashti (3) stellen Epiduralempyeme mit 54%, gefolgt von Weichteilinfektionen mit 52% und Knochendeckelinfektionen mit 44% die häufigsten Infektionsarten dar. Allerdings wurden in Dashtis Analyse mehrere Infektionen pro Patient miteinbezogen, während wir in unserer Studie nur die schwerwiegendste Infektion berücksichtigten (siehe Abschnitt 2.4.5 Einteilung). Zugleich wurde unsere dritthäufigste Infektionsart, die Meningitis, bei einigen Autoren aus der Studie ausgeschlossen, da sie einer nicht-chirurgischen Behandlung bedarf (3, 27). Ungleich zahlreicher Analysen wurde von uns keine Unterteilung in tiefe und oberflächliche Infektionen vorgenommen (3, 50, 75), wodurch ein Vergleich hinsichtlich der Anteile der Infektionstypen nur beschränkt möglich ist.

#### 4.2.3.4 Erregerspektrum und Erregernachweismethoden

Insgesamt wurden in unserer Studie mit 27% mehr polymikrobielle Infektionen erfasst als in der Vergleichsliteratur, in welcher für dieses Aufkommen eine Spanne von 4,4%-15% angegeben wurde (3, 8, 27, 29, 47). Auffällig ist hierbei, dass nahezu die Hälfte (45%) der Device-assoziierten Infektionen unserer Studie polymikrobielle Infektionen darstellten. Dies geht mit den von uns festgestellten späten Infektionsauftrittszeitpunkten einher, da späte Infektionen vornehmlich durch eine Mischflora verursacht werden. Zugleich stellen offene Wunden sowie Wunddehiszenzen ein Risiko für polymikrobielle Infektionen dar. Dies erklärt, wieso beide tiefe Hirnstimulator-assoziierten Infektionen, mit chronischen Wundheilungsstörungen sowie freiliegendem Material, polymikrobiellen Ursprungs sind. Im Gegensatz hierzu wurde in Bjerknes (23) Studie mit kurzem infektionsfreien Intervall ausschließlich von monobakteriellen Erregern berichtet (Ausnahme: vier Patienten (12%) mit der Angabe „Hautflora“ als Erreger). Nicht zuletzt kann der hohe Anteil an polymikrobiellen Infektionen auf die verbesserte Diagnostik durch die Anwendung der Sonikation zurückzuführen sein. Besonders bei der Detektion von polymikrobiellen Infektionen wies die Sonikation eine hohe Sensitivität auf (100% (8/8)). Diese Tatsache wurde bereits bei anderen Implantat-assoziierten Infektionen nachgewiesen (59).

Wie bereits aus den einstimmigen Angaben aus der Literatur vorhersehbar, gehörten im Hinblick auf die monobakteriellen Infektionen Staphylokokken zu den häufigsten Erregern nach intrakraniellen neurochirurgischen Eingriffen (*Staphylococcus aureus* bei extra- und intrazerebralen Infektionen; Koagulase-negative Staphylokokken bei Device-assoziierten Infektionen). Während einige Autoren von *Staphylococcus aureus* als dominierenden Erreger berichten, stellen Koagulase-negative Staphylokokken in Riordans (8) Analyse von Infektionen nach Kranioplastik sowie in Conens (47) Studie über Shuntinfektionen die Mehrheit der Erreger dar (3, 27, 75). In Conens Studie betrug ungleich unserer (43% vs. 29%) der Anteil von Koagulase-negativen Staphylokokken nahezu doppelt so viel wie der von *Staphylococcus aureus*. Dies geht mit den Angaben aus der Literatur einher, welche eine Dominanz von Koagulase-negativen Staphylokokken bei Shuntinfektionen von bis zu 60-70% angeben (6). *Propionibacterium acnes* stellte in unserer Studie den dritthäufigsten Erreger dar, während in der Literatur zumeist gramnegative Bakterien verzeichnet wurden (3, 8, 50). Die verbesserte mikrobielle Diagnostik mittels Sonikation und 14-tägiger Bebrütung der Kulturmedien in unserer Institution ermöglicht den Nachweis dieses stark am Implantat adhären und langsam wachsenden Bakteriums. Somit lässt sich auch der mit 7% geringe Anteil an kulturnegativen Infektionen in unserer Studie erklären, welcher in der Literatur zwischen 4,4% und 16,3% beschrieben wurde (3, 8, 23, 27, 29, 47, 50). Interessanterweise handelte es sich in fünf von diesen sieben Fällen um nicht erfolgte Erregernachweise mittels Liquorkultur im Zuge von Meningitiden. Ob diese Patienten zum Zeitpunkt der Liquorasservierung bereits unter Antibiotikatherapie waren, ließ sich nicht eruieren.

Die Liquorkultur ging mit einer sehr geringen Gesamtsensitivität (29%) einher. Diese setzt sich aus der mit der Literatur (50-66%) vergleichbaren Sensitivität der Liquoranalysen bei intrazerebralen Infektionen (46%) und der sehr tiefen Sensitivität bei Device-assoziierten Infektionen (14%) zusammen (55). Möglicherweise ist letztere durch den erschwerten Nachweis dieser niedrigvirulenten und langsam wachsenden Mikroorganismen erklärt, welche eine ausgeprägte Adhärenz am Fremdmaterial und einen geringen Anteil an planktonischen Formen im Gewebe bzw. in Flüssigkeiten aufweisen. Weiter ist die geringe Sensitivität von 14% bei Device-assoziierten Infektionen aufgrund der kleinen Anzahl von untersuchten Proben (n=7) von geringer Aussagekraft.

Im Gegensatz hierzu handelte es sich bei der Gewebekultur mit 91% um die sensitivste mikrobiologische Methode, gefolgt von der Sonikation des explantierten Fremdmaterials (86%). Dies erstaunt insofern, da bei osteoartikulären Infektionen die Sonikation die sensitivste Methode darstellt und insbesondere bei polymikrobiellen Infektionen und vorangegangener Antibiotikatherapie eine bessere Ausbeute aufweist. Vermutlich ist dies auf die Tatsache zurückzuführen, dass es sich bei intrakraniellen Infektionen oft um abgekapselte Abszesse bzw. Empyeme mit hoher Bakterienzahl handelt, während Knocheninfektionen seltener mit Abszedierungen einhergehen.

#### 4.2.3.5 Klinische Symptomatik

Die Tatsache, dass in unserer Studie ähnlich wie in anderen die lokalen Infektionszeichen (70%) das häufigste Symptom darstellten, korreliert mit den dominierenden Anteilen von extrazerebralen Infektion (3, 50). Conen et al. (47) beschreiben in ihrer Studie über Shuntinfektionen Fieber (78%), gefolgt von lokalen Infektionszeichen (49%) und Nackensteifigkeit (45%) als häufigste Symptome. Dieses Spektrum an klinischen Zeichen korreliert mit der Symptomatik der intrazerebralen Infektionen unserer Studie, wobei die lokalen Infektionszeichen seltener (33%) ausgeprägt waren. Dies ist nicht verwunderlich, da extrazerebrale Infektionen wie Empyeme und Weichteilinfektionen aufgrund ihrer Lokalisation eher mit lokalen Infektionszeichen wie Sekretion, Schwellung sowie Schmerzen einhergehen. Hingegen weisen tiefe intrazerebrale Infektionen wie auch Shuntinfektionen, die in Verbindung zum Liquorraum stehen, die Symptomatik einer Ventrikulitis, Meningitis oder Shundysfunktion auf. Zusätzlich ist anzumerken, dass im Zuge von postoperativen Infektionen nach neurochirurgischen Eingriffen systemische Infektionszeichen wie Malaise und Fieber in der Regel schwächer ausgeprägt sind als bei hämatogenen intrazerebralen Infektionen ohne vorangehenden chirurgischen Eingriff.

#### 4.2.3.6 Laborwerte

Da 49% der Patienten normale Werte des C-reaktiven Proteins im Serum und 54% der Patienten normale Leukozytenwerte im Blut aufwiesen, können wir daraus schlussfolgern, dass diese Parameter keine geeigneten Screening- oder

Ausschlusskriterien für postoperative Infektionen darstellen. In der Literatur stehen besonders die Unveränderlichkeit dieser Parameter bei Hirnabszessen und anderen abgekapselten Prozessen im Fokus (53, 60, 107). Zudem zeigte sich, dass vor allem bei Patienten mit Device-assoziierten Infektionen, die vorwiegend durch niedrigvirulente Erreger verursacht wurden und oft spät im Verlauf auftraten, in einem Drittel normale Laborparameter nachgewiesen wurden. Bei intrazerebralen Infektionen hingegen waren die Laborparameter prozentual am häufigsten erhöht. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass intrazerebrale Abszesse sowie Meningitiden ohne liegendes Fremdmaterial mehrheitlich durch hochvirulente Erreger hervorgerufen wurden.

Die Leukozytenzahl im Liquor verhielt sich ähnlich zu Conens (47) Analyse. Hierbei wiesen ein Viertel der Patienten (20% bei Conen) mit Shuntinfektionen normale Leukozytenwerte auf. Somit stellt eine normale Liquoranalyse kein Ausschlusskriterium für Shuntinfektionen dar.

### **4.3 Evaluation des angewendeten Therapiekonzeptes**

Zurzeit gibt es unseres Wissens keine veröffentlichte Literatur zu den Therapieerfolgen bei postoperativen Infektionen nach intrakraniellen neurochirurgischen Eingriffen, sodass keine Vergleiche mit der Literatur möglich sind. Die einzige Ausnahme stellt Conens (47) Studie über Shuntinfektionen dar. Zusätzlich wird im Folgenden mehrheitlich auf die Evaluation der chirurgischen Therapie eingegangen, da in den meisten Fällen eine adäquate antibiotische Therapie erfolgte.

#### **4.3.1.1 Konservative Therapie**

Wie der Abbildung 11 zu entnehmen ist, erfolgte in acht Fällen keine chirurgische Therapie, wobei es sich dabei in sieben Fällen um Patienten mit Meningitis handelte. Somit ist nicht verwunderlich, dass alle diese Patienten geheilt wurden, zumal es sich bei der rein antibiotischen Behandlung um die Standardtherapie einer Meningitis handelt. Erwähnenswert hierbei, dass im Gegensatz zu Conens (47) Studie (19%) keine einzige Shuntinfektion ausschließlich konservativ behandelt wurde.

#### 4.3.1.2 Chirurgische Maßnahmen

Im überwiegenden Anteil der Patienten erfolgte die Entfernung des Fremdkörpers, während nur in 13% ein reines Débridement, ein Wechsel der mobilen Teile sowie ein Erhalt des Implantates durchgeführt wurde. Dies verdeutlicht, welche essenzielle und häufig angewendete Therapieintervention die Entfernung bei Implantat-assoziierten Infektionen darstellt. Dennoch versagte prozentual gesehen ein größerer Anteil von Patienten nach Entfernung als bei Erhalt des Fremdkörpers (13% vs. 8%). Bei Patienten ohne Fremdkörper in situ wie Hämatomausräumungen mittels Bohrlochtrepationen, dekompressiven Kraniektomien sowie Hemikraniektomien, welche nach Auftreten der Infektion mittels Wundrevisionen oder Abszessdrainagen behandelt wurden, kam es in einem Viertel der Fälle zu einem Therapieversagen.

Bei den Shuntinfektionen bietet sich ein Vergleich mit Conens (47) Kohorte an. Während in unserer Studie alle Patienten eine chirurgische Behandlung durchliefen (in 58% Entfernung, in 33% Wechsel, in 8% Erhalt), wurden in Conens Analyse nur 81% chirurgisch therapiert (in 47% Entfernung, in 33% Wechsel, 19% Erhalt ohne Débridement). Interessanterweise wies der Patient mit Shunterhalt in unserer Analyse als einziger ein Therapieversagen auf. Hieraus lässt sich eine immense Bedeutung der Entfernung dieser Fremdkörper vermuten, welche in nachfolgenden Studien noch genauer untersucht werden muss. In Bjerknes (23) Studie wurden nur 21% der Patienten mit Erhalt des tiefen Hirnstimulator-Systems vollständig geheilt. Bei den restlichen Patienten musste das THS nach erstmaligem Erhalt in weiteren Operationen vollständig oder teilweise entfernt werden.

Mittels Univariat- und Kaplan-Meier-Analyse konnte keine Aussage über Risikofaktoren für ein Therapieversagen gemacht werden. Allerdings ist die Aussagekraft unserer Ergebnisse aufgrund der geringen Anzahl an Therapieversagern limitiert.

## **4.4 Outcomeanalyse**

Unseres Wissens handelt es sich bei dieser Arbeit um die erste Outcomeanalyse von Patienten, welche aufgrund von intrakraniellen Infektionen nach neurochirurgischen Eingriffen behandelt wurden. Einzig Conen (47) analysierte das Outcome von Shuntinfektionen und zeigte nach einem medianen Nachverfolgungszeitraum von 4,5 Jahren einen Therapieerfolg von 96%. Mit einer Infektionseradikation bei 88% der behandelten Patienten scheint das angewandte interdisziplinäre Therapiekonzept einen guten Erfolg zu haben. Es ließen sich keine Unterschiede bezüglich der Infektionstypen zeigen. Ebenso konnten bei den chirurgischen Therapiestrategien und bezüglich der Mikrobiologie keine Prädiktoren für einen Therapieerfolg herauskristallisiert werden. Ansatzweise stellte sich ein besseres Outcome von polymikrobiellen Infektionen heraus. Der Unterschied erreichte jedoch kein Signifikanzniveau.

## **4.5 Neue Erkenntnisse und ihre Bedeutung für den klinischen Alltag**

Unsere Ergebnisse haben eine Grundlage sowie weitere Ansatzpunkte zu zusätzlichen Studien in diesem Themenbereich geliefert: Erstmals wurde die geringe Infektionsrate von Bohrlochtrepationen festgestellt, die wohlmöglich aus der geringen Invasivität und geringen Operationsdauer des Verfahrens resultiert. In Zukunft sollte versucht werden letzteren Faktor auch auf andere Operationstypen wie der Kraniotomie anzuwenden, da die Operationsdauer bereits von einigen Autoren als Risikofaktor beschrieben wurde (28, 29).

Außerdem müssen zukünftig Nachforschungen bezüglich weiterer Faktoren, welche die Infektionsinzidenz beeinflussen, angestellt und dementsprechend optimiert werden. Denn trotz Anwendung präventiver Maßnahmen (Antibiotika-Prophylaxe, Rasur, antiseptisches Duschbad) und eines einheitlichen Therapieprogrammes wurde eine Infektionsinzidenz von 4,1% erzielt.

Zumal es sich beim größten Teil unserer Patienten mit postoperativen Infektionen um Tumorpatienten handelte, wird diese Patientengruppe in den besonderen Fokus gestellt und motiviert zu zukünftig strengeren Kontrollen, um Infektionen zu minimieren.

Eine weitere wichtige Erkenntnis unserer Studie stellt dar, dass Laborwerte nicht als Screeninguntersuchung bzw. Ausschlusskriterium im Hinblick auf postoperative Infektionen genutzt werden sollten. Vielmehr sollten die klinische Symptomatik sowie diagnostische Methoden wie der mikrobiologische Erregernachweis und bei Hohlrauminfektionen die Bildgebung im Fokus stehen.

Die Tatsache, dass nahezu alle (95%) Infektionen in unserer Kohorte mit einem einliegenden Fremdmaterial assoziiert waren, ist eine wichtige Erkenntnis und hebt die Wichtigkeit von auf Biofilme ausgerichteten diagnostischen Verfahren (Sonikation) und Therapieansätzen (Biofilm-aktive Antibiotika) sowie deren Weiterentwicklung und Erforschung hervor.

Interessanterweise wurde die vielversprechende neue Erregernachweismethode, die Sonikation, in unserer Studie in nur 22 Fällen genutzt. Diese vor allem in der Orthopädie vielfach erprobte Technik geht mit einer höheren Sensitivität (86%) als Abstrich- sowie Liquorkulturen einher und ist insbesondere bei der Detektion von polymikrobiellen Infektionen sehr erfolgreich (Sensitivität 100%). Folglich sollte von dieser Methode in Zukunft stärker profitiert werden, zumal durch die Nutzung die Zahl der kulturnegativen Infektionen sinken sollte.

#### **4.6 Stärken und Schwächen der Studie**

Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine prospektive Kohortenstudie handelt, geht diese mit dem Vorteil eines einheitlichen standardisierten prä- bis postoperativen therapeutischen Konzeptes und Vorgehens einher. Durch die sehr gut geführten und detailreichen infektiologischen Konsile konnten die notwendigen Patientendaten abgedeckt und ein Mangel an Information minimiert werden. Zusätzlich konnten prospektiv neben der Outcomebefragung weitere Untersuchungen zu Index-, Revisionseingriffen sowie der Anwendung der antibiotischen Therapie im Nachhinein angestellt werden.

Alle Interventionen (Indexoperationen und Revisionen) wurden trotz prospektivem Kohortendesign von verschiedenen Operateuren mit unterschiedlichem Ausbildungsstand und mittels verschiedener Operationstechniken durchgeführt. Dies entspricht mehr der klinischen Realität als interventionelle Studien mit einer selektionierten Subpopulation. Somit sind die Ergebnisse auf die klinische Routine extrapolierbar und Basis für die Erstellung von Behandlungsrichtlinien.

Eine Schwäche unserer Studie stellt der Nachverfolgungszeitraum von einem Median von 130 Tagen dar, da bei Implantat-assoziierten Infektionen aufgrund der niedrigvirulenten Pathogene ein Rezidiv auch nach mehreren Monaten bis Jahren auftreten kann. Zudem erlaubt die geringe Anzahl der Therapieversager (n=12) nur eingeschränkte Aussagen bezüglich Risikofaktoren für ein Therapieversagen. Hierzu ist jedoch zu erwähnen, dass der Umfang unserer Studienpopulation insgesamt (n=103) im Vergleich mit der Literatur als gut einzustufen ist.

Die Größe der implantierten Fremdkörper (Shunts vs. Knochendeckel vs. Fixierungsutensilien) variiert bei neurochirurgischen Patienten stark. Dieser Faktor wurde nicht untersucht und erlaubt deshalb keinen Rückschluss als Risikofaktor für Therapieversagen.

## **5 Schlussfolgerung**

Die meisten postoperativen Infektionen nach intrakranieller Neurochirurgie sind mit dem Einbau von Implantaten assoziiert, wodurch die antibiotische Biofilmbekämpfung eine entscheidende Rolle einnimmt. In dieser Studie wurde die immense Bedeutung dieses Therapiekonzeptes hervorgehoben und bezüglich Infektionssanierung analysiert. Erstmals wurde eine Studie mit Outcomeanalyse zu postoperativen intrakraniellen Infektionen beschrieben, in welcher eine hohe Heilungsrate (88%) nach einem Nachverfolgungszeitraum von mehr als vier Monaten in postoperativen extra-, intrazerebral und Device-assoziierten Infektionen dargestellt wurde. Zugleich wurde das Verfahren der Sonikation zur Erregergewinnung bei neurochirurgischen Implantaten genutzt und dessen Stellenwert untersucht. Trotz des Nichtauftreffens signifikanter

Risikofaktoren wurde mittels dieser Studie eine essenzielle Grundlage für weitere Nachforschungen auf diesem Gebiet gelegt.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. Gray's Anatomy for Students International Edition. 3 ed. Philadelphia [u.a.]: Elsevier Churchill Livingstone; 2014. p. 887.
2. Liu JK, Gottfried ON, Cole CD, Dougherty WR, Couldwell WT. Porous polyethylene implant for cranioplasty and skull base reconstruction. *Neurosurg Focus*. 2004;16(3):Ecp1. Epub 2004/06/17. PubMed PMID: 15198501.
3. Dashti SR, Baharvahdat H, Spetzler RF, Sauvageau E, Chang SW, Stiefel MF, Park MS, Bambakidis NC. Operative intracranial infection following craniotomy. *Neurosurg Focus*. 2008;24(6):E10. doi: 10.3171/FOC/2008/24/6/E10. PubMed PMID: 18518740.
4. Gulli LF, Mallory N, Ramirez R. *Encyclopedia of Surgery* o.O.: Advameg, Inc; 2016. (Accessed August 18, 2016 at <http://www.surgeryencyclopedia.com/Ce-Fi/Craniotomy.htm>.)
5. Connolly ES, McKhann GM, Komoter, Ricardo J. *Fundamentals of operative Techniques in Neurosurgery*. 2 ed. New York ; Stuttgart: Thieme; 2010. p. 6-11.
6. Greenberg MS. *Handbook of Neurosurgery*. 7 ed. New York [u.a.]: Thieme; 2010. p. 144-73, 342-88, 532-6.
7. Sundseth J, Sundseth A, Berg-Johnsen J, Sorteberg W, Lindegaard KF. Cranioplasty with autologous cryopreserved bone after decompressive craniectomy: complications and risk factors for developing surgical site infection. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014;156(4):805-11; discussion 11. doi: 10.1007/s00701-013-1992-6. PubMed PMID: 24493001; PMCID: PMC3956933.
8. Riordan MA, Simpson VM, Hall WA. Analysis of Factors Contributing to Infections After Cranioplasty: A Single-Institution Retrospective Chart Review. *World Neurosurg*. 2016;87:207-13. doi: 10.1016/j.wneu.2015.11.070. PubMed PMID: 26721616.
9. Yadla S, Campbell PG, Chitale R, Maltenfort MG, Jabbour P, Sharan AD. Effect of early surgery, material, and method of flap preservation on cranioplasty infections: a systematic review. *Neurosurgery*. 2011;68(4):1124-9; discussion 30. Epub 2011/01/19. doi: 10.1227/NEU.0b013e31820a5470. PubMed PMID: 21242830.

10. Ashayeri K, Jackson E, Huang J, Brem H, Gordon C. Syndrome of the Trephined: A Systematic Review. *Neurosurgery*. 2016. Epub 2016/08/05. doi: 10.1227/neu.0000000000001366. PubMed PMID: 27489166.
11. Gladstone HB, McDermott MW, Cooke DD. Implants for cranioplasty. *Otolaryngol Clin North Am*. 1995;28(2):381-400. Epub 1995/04/01. PubMed PMID: 7596618.
12. Lee SC, Wu CT, Lee ST, Chen PJ. Cranioplasty using polymethyl methacrylate prostheses. *J Clin Neurosci*. 2009;16(1):56-63. doi: 10.1016/j.jocn.2008.04.001. PubMed PMID: 19046734.
13. Conen A, Fux CA, Vajkoczy P, Trampuz A. Management of infections associated with neurosurgical implanted devices. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016. Epub 2016/12/03. doi: 10.1080/14787210.2017.1267563. PubMed PMID: 27910709.
14. Lee L, Ker J, Quah BL, Chou N, Choy D, Yeo TT. A retrospective analysis and review of an institution's experience with the complications of cranioplasty. *Br J Neurosurg*. 2013;27(5):629-35. doi: 10.3109/02688697.2013.815313. PubMed PMID: 23879443.
15. van Gool AV. Prefomed polymethylmethacrylate cranioplasties: report of 45 cases. *J Maxillofac Surg*. 1985;13(1):2-8. Epub 1985/02/01. PubMed PMID: 3856619.
16. Sanan A, Haines SJ. Repairing holes in the head: a history of cranioplasty. *Neurosurgery*. 1997;40(3):588-603. PubMed PMID: 9055300.
17. Iwama T, Yamada J, Imai S, Shinoda J, Funakoshi T, Sakai N. The use of frozen autogenous bone flaps in delayed cranioplasty revisited. *Neurosurgery*. 2003;52(3):591-6; discussion 5-6. Epub 2003/02/20. PubMed PMID: 12590683.
18. Moreira-Gonzalez A, Jackson IT, Miyawaki T, Barakat K, DiNick V. Clinical outcome in cranioplasty: critical review in long-term follow-up. *J Craniofac Surg*. 2003;14(2):144-53. Epub 2003/03/07. PubMed PMID: 12621283.
19. Schwarz F, Dunisch P, Walter J, Sakr Y, Kalff R, Ewald C. 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):710-5. Epub 2015/09/26. doi: 10.3171/2015.4.jns159. PubMed PMID: 26406796.
20. Winn HR. *Youmans Neurological Surgery*. 6 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 557-8, 60-69.

21. Bondurant CP, Jimenez DF. Epidemiology of cerebrospinal fluid shunting. *Pediatr Neurosurg*. 1995;23(5):254-8; discussion 9. Epub 1995/01/01. PubMed PMID: 8688350.
22. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 1186-94.
23. Bjerknes S, Skogseid IM, Saehle T, Dietrichs E, Toft M. Surgical site infections after deep brain stimulation surgery: frequency, characteristics and management in a 10-year period. *PLoS One*. 2014;9(8):e105288. Epub 2014/08/15. doi: 10.1371/journal.pone.0105288. PubMed PMID: 25122445; PMCID: PMC4133346.
24. Rosseto RS, Giannetti AV, de Souza Filho LD, Faleiro RM. Risk Factors for Graft Infection After Cranioplasty in Patients with Large Hemicranial Bony Defects. *World Neurosurg*. 2015;84(2):431-7. doi: 10.1016/j.wneu.2015.03.045. PubMed PMID: 25841754.
25. Le C, Guppy KH, Axelrod YV, Hawk MW, Silverthorn J, Inacio MC, Akins PT. Lower complication rates for cranioplasty with peri-operative bundle. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;120:41-4. Epub 2014/04/16. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.02.009. PubMed PMID: 24731574.
26. Morton RP, Abecassis IJ, Hanson JF, Barber J, Nerva JD, Emerson SN, Ene CI, Chowdhary MM, Levitt MR, Ko AL, Dellit TH, Chesnut RM. Predictors of infection after 754 cranioplasty operations and the value of intraoperative cultures for cryopreserved bone flaps. *J Neurosurg*. 2016:1-5. Epub 2016/01/16. doi: 10.3171/2015.8.jns151390. PubMed PMID: 26771856.
27. McClelland S, Hall WA. Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures. *Clin Infect Dis*. 2007;45(1):55-9. doi: 10.1086/518580. PubMed PMID: 17554701.
28. Valentini LG, Casali C, Chatenoud L, Chiaffarino F, Uberti-Foppa C, Broggi G. Surgical site infections after elective neurosurgery: a survey of 1747 patients. *Neurosurgery*. 2008;62(1):88-95; discussion -6. doi: 10.1227/01.NEU.0000311065.95496.C5. PubMed PMID: 18300895.
29. Korinek AM, Golmard JL, Elcheick A, Bismuth R, van Effenterre R, Coriat P, Puybasset L. Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a critical reappraisal of antibiotic prophylaxis on 4,578 patients. *Br J Neurosurg*. 2005;19(2):155-62. doi: 10.1080/02688690500145639. PubMed PMID: 16120519.

30. Korinek AM, Fulla-Oller L, Boch AL, Golmard JL, Hadiji B, Puybasset L. Morbidity of ventricular cerebrospinal fluid shunt surgery in adults: an 8-year study. *Neurosurgery*. 2011;68(4):985-94; discussion 94-5. Epub 2011/01/12. doi: 10.1227/NEU.0b013e318208f360. PubMed PMID: 21221037.
31. Borgbjerg BM, Gjerris F, Albeck MJ, Hauerberg J, Borgesen SV. A comparison between ventriculo-peritoneal and ventriculo-atrial cerebrospinal fluid shunts in relation to rate of revision and durability. *Acta Neurochir (Wien)*. 1998;140(5):459-64; discussion 65. Epub 1998/09/05. PubMed PMID: 9728246.
32. Fenoy AJ, Simpson RK, Jr. Management of device-related wound complications in deep brain stimulation surgery. *J Neurosurg*. 2012;116(6):1324-32. Epub 2012/03/13. doi: 10.3171/2012.1.jns111798. PubMed PMID: 22404671.
33. Bhatia S, Zhang K, Oh M, Angle C, Whiting D. Infections and hardware salvage after deep brain stimulation surgery: a single-center study and review of the literature. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2010;88(3):147-55. Epub 2010/04/02. doi: 10.1159/000303528. PubMed PMID: 20357522.
34. Stenehjem E, Armstrong WS. Central nervous system device infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26(1):89-110. Epub 2012/01/31. doi: 10.1016/j.idc.2011.09.006. PubMed PMID: 22284378.
35. Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med*. 2004;350(14):1422-9. Epub 2004/04/09. doi: 10.1056/NEJMra035415. PubMed PMID: 15070792.
36. Zhang YQ, Ren SX, Li HL, Wang YX, Fu G, Yang J, Qin ZQ, Miao YG, Wang WY, Chen RS, Shen Y, Chen Z, Yuan ZH, Zhao GP, Qu D, Danchin A, Wen YM. Genome-based analysis of virulence genes in a non-biofilm-forming *Staphylococcus epidermidis* strain (ATCC 12228). *Mol Microbiol*. 2003;49(6):1577-93. Epub 2003/09/03. PubMed PMID: 12950922.
37. Nilsson M, Bjerketorp J, Guss B, Frykberg L. A fibrinogen-binding protein of *Staphylococcus lugdunensis*. *FEMS Microbiol Lett*. 2004;241(1):87-93. Epub 2004/11/24. doi: 10.1016/j.femsle.2004.10.008. PubMed PMID: 15556714.
38. Hartford O, O'Brien L, Schofield K, Wells J, Foster TJ. The Fbe (SdrG) protein of *Staphylococcus epidermidis* HB promotes bacterial adherence to fibrinogen. *Microbiology*. 2001;147(Pt 9):2545-52. Epub 2001/09/06. doi: 10.1099/00221287-147-9-2545. PubMed PMID: 11535794.

39. Gill SR, Fouts DE, Archer GL, Mongodin EF, Deboy RT, Ravel J, Paulsen IT, Kolonay JF, Brinkac L, Beanan M, Dodson RJ, Daugherty SC, Madupu R, Angiuoli SV, Durkin AS, Haft DH, Vamathevan J, Khouri H, Utterback T, Lee C, Dimitrov G, Jiang L, Qin H, Weidman J, Tran K, Kang K, Hance IR, Nelson KE, Fraser CM. Insights on evolution of virulence and resistance from the complete genome analysis of an early methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain and a biofilm-producing methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* strain. *J Bacteriol.* 2005;187(7):2426-38. Epub 2005/03/19. doi: 10.1128/jb.187.7.2426-2438.2005. PubMed PMID: 15774886; PMCID: PMC1065214.
40. Bowden MG, Visai L, Longshaw CM, Holland KT, Speziale P, Hook M. Is the GehD lipase from *Staphylococcus epidermidis* a collagen binding adhesin? *J Biol Chem.* 2002;277(45):43017-23. Epub 2002/09/10. doi: 10.1074/jbc.M207921200. PubMed PMID: 12218064.
41. Bowden MG, Heuck AP, Ponnuraj K, Kolosova E, Choe D, Gurusiddappa S, Narayana SV, Johnson AE, Hook M. Evidence for the "dock, lock, and latch" ligand binding mechanism of the staphylococcal microbial surface component recognizing adhesive matrix molecules (MSCRAMM) SdrG. *J Biol Chem.* 2008;283(1):638-47. Epub 2007/11/10. doi: 10.1074/jbc.M706252200. PubMed PMID: 17991749.
42. Ceri H, Olson ME, Stremick C, Read RR, Morck D, Buret A. The Calgary Biofilm Device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. *J Clin Microbiol.* 1999;37(6):1771-6. Epub 1999/05/15. PubMed PMID: 10325322; PMCID: PMC84946.
43. Trampuz A, Perka C, Borens O. [Prosthetic joint infection: new developments in diagnosis and treatment]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013;138(31-32):1571-3. Epub 2013/07/26. doi: 10.1055/s-0033-1343280. PubMed PMID: 23884740.
44. Zimmerli W, Waldvogel FA, Vaudaux P, Nydegger UE. Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. *J Infect Dis.* 1982;146(4):487-97. Epub 1982/10/01. PubMed PMID: 7119479.
45. James RC, Macleod CJ. Induction of staphylococcal infections in mice with small inocula introduced on sutures. *Br J Exp Pathol.* 1961;42:266-77. Epub 1961/06/01. PubMed PMID: 13789320; PMCID: PMC2082474.
46. Elek SD, Conen PE. The virulence of *Staphylococcus pyogenes* for man; a study of the problems of wound infection. *Br J Exp Pathol.* 1957;38(6):573-86. Epub 1957/12/01. PubMed PMID: 13499821; PMCID: PMC2083292.

47. Conen A, Walti LN, Merlo A, Fluckiger U, Battegay M, Trampuz A. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. *Clin Infect Dis.* 2008;47(1):73-82. doi: 10.1086/588298. PubMed PMID: 18484878.
48. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med.* 2004;351(16):1645-54. Epub 2004/10/16. doi: 10.1056/NEJMra040181. PubMed PMID: 15483283.
49. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36(5):309-32. doi: 10.1016/j.ajic.2008.03.002. PubMed PMID: 18538699.
50. Chiang HY, Kamath AS, Pottinger JM, Greenlee JD, Howard MA, Cavanaugh JE, Herwaldt LA. Risk factors and outcomes associated with surgical site infections after craniotomy or craniectomy. *J Neurosurg.* 2014;120(2):509-21. doi: 10.3171/2013.9.JNS13843. PubMed PMID: 24205908.
51. Hall WA. Cranioplasty infections--adding insult to injury. *World Neurosurg.* 2014;82(3-4):e435-7. Epub 2013/03/19. doi: 10.1016/j.wneu.2013.03.005. PubMed PMID: 23500342.
52. Bhaskar IP, Inglis TJ, Lee GY. Clinical, radiological, and microbiological profile of patients with autogenous cranioplasty infections. *World Neurosurg.* 2014;82(3-4):e531-4. Epub 2013/01/10. doi: 10.1016/j.wneu.2013.01.013. PubMed PMID: 23298668.
53. Schmidek HH. Schmidek & Sweet: Operative Neurosurgical Techniques. Indications, Methods, and Results. 4 ed. New York: W.B. Saunders Company; 2000. p. 1685- 709.
54. Zarrouk V, Vassor I, Bert F, Bouccara D, Kalamarides M, Bendersky N, Redondo A, Sterkers O, Fantin B. Evaluation of the management of postoperative aseptic meningitis. *Clin Infect Dis.* 2007;44(12):1555-9. doi: 10.1086/518169. PubMed PMID: 17516398.
55. Wilkins RH, Rengachary SS. *Neurosurgery.* 2 ed. New York [u.a.]: McGraw-Hill; 1996. p. 3269-319.
56. Jost GF, Wasner M, Taub E, Walti L, Mariani L, Trampuz A. Sonication of catheter tips for improved detection of microorganisms on external ventricular drains and ventriculo-peritoneal shunts. *J Clin Neurosci.* 2014;21(4):578-82. Epub 2013/12/12. doi: 10.1016/j.jocn.2013.05.025. PubMed PMID: 24326253.

57. Yano MH, Klautau GB, da Silva CB, Nigro S, Avanzi O, Mercadante MT, Salles MJ. Improved diagnosis of infection associated with osteosynthesis by use of sonication of fracture fixation implants. *J Clin Microbiol.* 2014;52(12):4176-82. Epub 2014/09/19. doi: 10.1128/jcm.02140-14. PubMed PMID: 25232155; PMCID: PMC4313283.
58. Thomaidis PC, Pantazatou A, Kamariotis S, Vlachos K, Roussos G, Panagiotou P, Stylianakis A. Sonication assisted microbiological diagnosis of implant-related infection caused by *Prevotella disiens* and *Staphylococcus epidermidis* in a patient with cranioplasty. *BMC Res Notes.* 2015;8:307. Epub 2015/07/18. doi: 10.1186/s13104-015-1274-x. PubMed PMID: 26183701; PMCID: PMC4504397.
59. Trampuz A, Piper KE, Hanssen AD, Osmon DR, Cockerill FR, Steckelberg JM, Patel R. Sonication of explanted prosthetic components in bags for diagnosis of prosthetic joint infection is associated with risk of contamination. *J Clin Microbiol.* 2006;44(2):628-31. Epub 2006/02/04. doi: 10.1128/jcm.44.2.628-631.2006. PubMed PMID: 16455930; PMCID: PMC1392705.
60. Vogelsang JP, Wehe A, Markakis E. Postoperative intracranial abscess--clinical aspects in the differential diagnosis to early recurrence of malignant glioma. *Clin Neurol Neurosurg.* 1998;100(1):11-4. PubMed PMID: 9637198.
61. Guzman R, Barth A, Lovblad KO, El-Koussy M, Weis J, Schroth G, Seiler RW. Use of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in differentiating purulent brain processes from cystic brain tumors. *J Neurosurg.* 2002;97(5):1101-7. Epub 2002/11/27. doi: 10.3171/jns.2002.97.5.1101. PubMed PMID: 12450032.
62. Grossman R, Loftus CM. *Principles of Neurosurgery.* 2 ed. Philadelphia: Lippincott- Raven; 1999. p. 221-37.
63. Kleber C, Schaser KD, Trampuz A. [Complication management of infected osteosynthesis: Therapy algorithm for peri-implant infections]. *Chirurg.* 2015;86(10):925-34. Epub 2015/08/25. doi: 10.1007/s00104-015-0073-1. PubMed PMID: 26296510.
64. Nau R, Sorgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(4):858-83. Epub 2010/10/12. doi: 10.1128/cmr.00007-10. PubMed PMID: 20930076; PMCID: PMC2952976.
65. Gilbert DN. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy.* 44 ed. o.O.: Antimicrobial Therapy, Inc; 2015. 82-90 p.

66. Friedrich H, Engel E, Potel J. [Fosfomycin levels in the cerebrospinal fluid of patients with and without meningitis]. *Immun Infekt.* 1987;15(3):98-102. Epub 1987/05/01. PubMed PMID: 3610209.
67. Renz N, Perka C, Trampuz A. [Management of periprosthetic infections of the knee]. *Orthopade.* 2016;45(1):65-71. Epub 2016/01/06. doi: 10.1007/s00132-015-3217-6. PubMed PMID: 26728392.
68. Burstrom G, Andresen M, Bartek J, Jr., Fytagoridis A. Subacute bacterial endocarditis and subsequent shunt nephritis from ventriculoatrial shunting 14 years after shunt implantation. *BMJ Case Rep.* 2014;2014. Epub 2014/06/26. doi: 10.1136/bcr-2014-204655. PubMed PMID: 24962489; PMCID: PMC4069696.
69. Follett KA, Boortz-Marx RL, Drake JM, DuPen S, Schneider SJ, Turner MS, Coffey RJ. Prevention and management of intrathecal drug delivery and spinal cord stimulation system infections. *Anesthesiology.* 2004;100(6):1582-94. Epub 2004/05/29. PubMed PMID: 15166581.
70. Lieber BA, Appelboom G, Taylor BE, Lowy FD, Bruce EM, Sonabend AM, Kellner C, Connolly ES, Jr., Bruce JN. Preoperative chemotherapy and corticosteroids: independent predictors of cranial surgical-site infections. *J Neurosurg.* 2016;125(1):187-95. Epub 2015/11/07. doi: 10.3171/2015.4.jns142719. PubMed PMID: 26544775.
71. Sneh-Arbib O, Shiferstein A, Dagan N, Fein S, Telem L, Muchtar E, Eliakim-Raz N, Rubinovitch B, Rubin G, Rappaport ZH, Paul M. Surgical site infections following craniotomy focusing on possible post-operative acquisition of infection: prospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(12):1511-6. doi: 10.1007/s10096-013-1904-y. PubMed PMID: 23754309.
72. Shinoura N, Yamada R, Okamoto K, Nakamura O. Early prediction of infection after craniotomy for brain tumours. *Br J Neurosurg.* 2004;18(6):598-603. PubMed PMID: 15799191.
73. Sanchez-Arenas R, Rivera-Garcia BE, Grijalva-Otero I, Juarez-Cedillo T, Martinez-Garcia Mdel C, Rangel-Frausto S. Factors associated with nosocomial surgical-site infections for craniotomy in Mexico City hospitals. *Cir Cir.* 2010;78(1):5-13. Epub 2010/03/17. PubMed PMID: 20226123.
74. Kourbeti IS, Jacobs AV, Koslow M, Karabetsos D, Holzman RS. Risk factors associated with postcraniotomy meningitis. *Neurosurgery.* 2007;60(2):317-25; discussion 25-6. Epub 2007/02/10. doi: 10.1227/01.neu.0000249266.26322.25. PubMed PMID: 17290182.

75. Korinek AM. Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a prospective multicenter study of 2944 patients. The French Study Group of Neurosurgical Infections, the SEHP, and the C-CLIN Paris-Nord. *Service Epidemiologie Hygiene et Prevention. Neurosurgery.* 1997;41(5):1073-9; discussion 9-81. Epub 1997/11/15. PubMed PMID: 9361061.
76. Gooch MR, Gin GE, Kenning TJ, German JW. Complications of cranioplasty following decompressive craniectomy: analysis of 62 cases. *Neurosurg Focus.* 2009;26(6):E9. Epub 2009/06/03. doi: 10.3171/2009.3.focus0962. PubMed PMID: 19485722.
77. Piedra MP, Ragel BT, Dogan A, Coppa ND, Delashaw JB. Timing of cranioplasty after decompressive craniectomy for ischemic or hemorrhagic stroke. *J Neurosurg.* 2013;118(1):109-14. Epub 2012/11/13. doi: 10.3171/2012.10.jns121037. PubMed PMID: 23140156.
78. Walcott BP, Kwon CS, Sheth SA, Fehnel CR, Koffie RM, Asaad WF, Nahed BV, Coumans JV. Predictors of cranioplasty complications in stroke and trauma patients. *J Neurosurg.* 2013;118(4):757-62. Epub 2013/02/12. doi: 10.3171/2013.1.jns121626. PubMed PMID: 23394335.
79. Hammon WM, Kempe LG. Methyl methacrylate cranioplasty. 13 years experience with 417 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 1971;25(1):69-77. Epub 1971/01/01. PubMed PMID: 5135756.
80. Rish BL, Dillon JD, Meirowsky AM, Caveness WF, Mohr JP, Kistler JP, Weiss GH. Cranioplasty: a review of 1030 cases of penetrating head injury. *Neurosurgery.* 1979;4(5):381-5. Epub 1979/05/01. PubMed PMID: 111153.
81. Tokoro K, Chiba Y, Tsubone K. Late infection after cranioplasty--review of 14 cases. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1989;29(3):196-201. Epub 1989/03/01. PubMed PMID: 2477724.
82. Cheng YK, Weng HH, Yang JT, Lee MH, Wang TC, Chang CN. Factors affecting graft infection after cranioplasty. *J Clin Neurosci.* 2008;15(10):1115-9. doi: 10.1016/j.jocn.2007.09.022. PubMed PMID: 18656363.
83. Finger T, Prinz V, Schreck E, Pinczolits A, Bayerl S, Liman T, Woitzik J, Vajkoczy P. Impact of timing of cranioplasty on hydrocephalus after decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;153:27-34. Epub 2016/12/25. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.12.001. PubMed PMID: 28012353.

84. Klinger DR, Madden C, Beshay J, White J, Gambrell K, Rickert K. Autologous and acrylic cranioplasty: a review of 10 years and 258 cases. *World Neurosurg.* 2014;82(3-4):e525-30. Epub 2013/09/17. doi: 10.1016/j.wneu.2013.08.005. PubMed PMID: 24036124.
85. Cheng CH, Lee HC, Chen CC, Cho DY, Lin HL. Cryopreservation versus subcutaneous preservation of autologous bone flaps for cranioplasty: comparison of the surgical site infection and bone resorption rates. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;124:85-9. Epub 2014/07/16. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.06.029. PubMed PMID: 25019457.
86. McGirt MJ, Zaas A, Fuchs HE, George TM, Kaye K, Sexton DJ. Risk factors for pediatric ventriculoperitoneal shunt infection and predictors of infectious pathogens. *Clin Infect Dis.* 2003;36(7):858-62. Epub 2003/03/26. doi: 10.1086/368191. PubMed PMID: 12652386.
87. Kulkarni AV, Drake JM, Lamberti-Pasculli M. Cerebrospinal fluid shunt infection: a prospective study of risk factors. *J Neurosurg.* 2001;94(2):195-201. Epub 2001/02/24. doi: 10.3171/jns.2001.94.2.0195. PubMed PMID: 11213954.
88. Malis LI. Prevention of neurosurgical infection by intraoperative antibiotics. *Neurosurgery.* 1979;5(3):339-43. Epub 1979/09/01. PubMed PMID: 503294.
89. Blomstedt GC, Kytta J. Results of a randomized trial of vancomycin prophylaxis in craniotomy. *J Neurosurg.* 1988;69(2):216-20. Epub 1988/08/01. doi: 10.3171/jns.1988.69.2.0216. PubMed PMID: 3292719.
90. Geraghty J, Feely M. Antibiotic prophylaxis in neurosurgery. A randomized controlled trial. *J Neurosurg.* 1984;60(4):724-6. Epub 1984/04/01. doi: 10.3171/jns.1984.60.4.0724. PubMed PMID: 6368765.
91. Young RF, Lawner PM. Perioperative antibiotic prophylaxis for prevention of postoperative neurosurgical infections. A randomized clinical trial. *J Neurosurg.* 1987;66(5):701-5. Epub 1987/05/01. doi: 10.3171/jns.1987.66.5.0701. PubMed PMID: 3553455.
92. van Ek B, Dijkmans BA, van Dulken H, van Furth R. Antibiotic prophylaxis in craniotomy: a prospective double-blind placebo-controlled study. *Scand J Infect Dis.* 1988;20(6):633-9. Epub 1988/01/01. PubMed PMID: 3222676.
93. Djindjian M, Lepresle E, Homs JB. Antibiotic prophylaxis during prolonged clean neurosurgery. Results of a randomized double-blind study using oxacillin. *J Neurosurg.* 1990;73(3):383-6. Epub 1990/09/01. doi: 10.3171/jns.1990.73.3.0383. PubMed PMID: 2117055.

94. Shapiro M, Wald U, Simchen E, Pomeranz S, Zagzag D, Michowiz SD, Samuel-Cahn E, Wax Y, Shuval R, Kahane Y. Randomized clinical trial of intra-operative antimicrobial prophylaxis of infection after neurosurgical procedures. *J Hosp Infect.* 1986;8(3):283-95. PubMed PMID: 2878034.
95. Gaillard T, Gilsbach JM. Intra-operative antibiotic prophylaxis in neurosurgery. A prospective, randomized, controlled study on cefotiam. *Acta Neurochir (Wien).* 1991;113(3-4):103-9. Epub 1991/01/01. PubMed PMID: 1799151.
96. Mindermann T, Zimmerli W, Gratzl O. Randomized placebo-controlled trial of single-dose antibiotic prophylaxis with fusidic acid in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien).* 1993;121(1-2):9-11. Epub 1993/01/01. PubMed PMID: 8475816.
97. Bullock R, van Dellen JR, Ketelbey W, Reinach SG. A double-blind placebo-controlled trial of perioperative prophylactic antibiotics for elective neurosurgery. *J Neurosurg.* 1988;69(5):687-91. Epub 1988/11/01. doi: 10.3171/jns.1988.69.5.0687. PubMed PMID: 3054011.
98. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, Bogaers D, Vandembroucke-Grauls CM, Roosendaal R, Troelstra A, Box AT, Voss A, van der Tweel I, van Belkum A, Verbrugh HA, Vos MC. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2010;362(1):9-17. Epub 2010/01/08. doi: 10.1056/NEJMoa0808939. PubMed PMID: 20054045.
99. Schweizer M, Perencevich E, McDanel J, Carson J, Formanek M, Hafner J, Braun B, Herwaldt L. Effectiveness of a bundled intervention of decolonization and prophylaxis to decrease Gram positive surgical site infections after cardiac or orthopedic surgery: systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2013;346:f2743. Epub 2013/06/15. doi: 10.1136/bmj.f2743. PubMed PMID: 23766464; PMCID: PMC3681273.
100. Choux M, Genitori L, Lang D, Lena G. Shunt implantation: reducing the incidence of shunt infection. *J Neurosurg.* 1992;77(6):875-80. Epub 1992/12/01. doi: 10.3171/jns.1992.77.6.0875. PubMed PMID: 1432129.
101. Haase J, Bang F, Tange M. Danish experience with the one-piece shunt. A long-term follow-up. *Childs Nerv Syst.* 1987;3(2):93-6. Epub 1987/01/01. PubMed PMID: 3621233.
102. Raimondi AJ, Robinson JS, Kuwawura K. Complications of ventriculo-peritoneal shunting and a critical comparison of the three-piece and one-piece systems. *Childs Brain.* 1977;3(6):321-42. Epub 1977/01/01. PubMed PMID: 590045.

103. George R, Leibrock L, Epstein M. Long-term analysis of cerebrospinal fluid shunt infections. A 25-year experience. *J Neurosurg.* 1979;51(6):804-11. Epub 1979/12/01. doi: 10.3171/jns.1979.51.6.0804. PubMed PMID: 501424.
104. Chiang HY, Steelman VM, Pottinger JM, Schlueter AJ, Diekema DJ, Greenlee JD, Howard MA, 3rd, Herwaldt LA. Clinical significance of positive cranial bone flap cultures and associated risk of surgical site infection after craniotomies or craniectomies. *J Neurosurg.* 2011;114(6):1746-54. Epub 2011/03/08. doi: 10.3171/2011.1.jns10782. PubMed PMID: 21375380.
105. Korinek AM, Baugnon T, Golmard JL, van Effenterre R, Coriat P, Puybasset L. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery.* 2006;59(1):126-33; discussion -33. Epub 2006/07/11. doi: 10.1227/01.neu.0000220477.47323.92. PubMed PMID: 16823308.
106. Rocque BG, Amancherla K, Lew SM, Lam S. Outcomes of cranioplasty following decompressive craniectomy in the pediatric population. *J Neurosurg Pediatr.* 2013;12(2):120-5. Epub 2013/06/25. doi: 10.3171/2013.4.peds12605. PubMed PMID: 23790219.
107. Rousseaux M, Lesoin F, Clarisse J, Lozes G, Jomin M. [Postoperative abscesses and empyemas. Apropos of 13 cases]. *Neurochirurgie.* 1986;32(4):304-10. Epub 1986/01/01. PubMed PMID: 2884580.

## 7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Burcin Özdirik, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Charakteristika und Outcome von Infektionen nach intrakraniellen neurochirurgischen Eingriffen – eine prospektive Kohortenstudie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **8 Lebenslauf**

## 9 Danksagung

In erster Linie danke ich PD Dr. Andrej Trampuz und Dr. Nora Renz für die Überlassung dieses spannenden Themas und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes. Das kontinuierliche Feedback, die Anregungen und Denkanstöße sowie die fortdauernde Hilfsbereitschaft haben einen grundlegenden Beitrag für das Zustandekommen und das Abschließen des Projektes geleistet. An dieser Stelle möchte ich vor allem meine Dankbarkeit an Frau Dr. Nora Renz äußern, die mir durch die Durchsicht der Arbeit, eine sehr große Hilfe stellte.

Bei Dr. Tobias Finger bedanke ich mich für die Einführung in die Fragestellungen der Neurochirurgie sowie für die Unterstützung bei Problematiken in dem Fachbereich. Zugleich haben seine fachlichen Anregungen das Projekt stark bereichert.

Meiner Familie und Freunden danke ich für die kontinuierliche Unterstützung und Motivation. Insbesondere danke ich meiner Schwester, Burcu Özdirik, die mir bei vielen Themen jederzeit als Ansprechpartnerin zur Seite stand.