

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt
Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss der perioperativen Antibiotikaprophylaxe auf die Besiedlungsrate von Wunddrainagen bei Patienten nach elektiver Korrektur von Kraniosynostosen

The Influence of Perioperative Antibiotic Prophylaxis on the
Colonization Rate of Wound Drains in Patients After Elective
Correction of Craniosynostosis

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Lugonja

aus Waldkirch

Inhaltsverzeichnis

TABELLEN UND ABBILDUNGEN	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	II
ZUSAMMENFASSUNG	III
ABSTRACT	V
1 EINLEITUNG	1
1.1 Epidemiologie der Kraniosynostosen	2
1.2 Ätiologie	2
1.3 Klassifikation	5
1.3.1 Isolierte nicht-syndromale Kraniosynostosen.....	5
1.3.2 Auswahl der häufigsten syndromalen Kraniosynostosen	7
1.4 Symptome	10
1.5 Diagnostik	10
1.6 Therapie	11
1.6.1 Endoskopische operative Therapie	11
1.6.2 Offene operative Therapie	11
1.7 Komplikationen	13
1.8 Postoperative Wundinfektionen	14
1.9 Perioperative Antibiotikaphylaxe (PAP)	15
1.9.1 Risiken der PAP	16
1.9.2 Rationaler Antibiotika-Einsatz und PAP-Empfehlungen	17
1.10 Sonikationsverfahren	18
1.11 Ziele und wissenschaftliche Bedeutung dieser Arbeit	20
1.11.1 Arbeitshypothese.....	21
2 METHODIK	22
2.1 Studiendesign	22
2.2 Studienpopulation	22
2.2.1 Einschlusskriterien	22
2.2.2 Ausschlusskriterien.....	22
2.3 PAP-Protokolle	22

2.4	Studienabbrüche	24
2.5	Studienablauf	25
2.6	Mikrobiologie	27
2.7	Zielgrößen	28
2.7.1	primärer Endpunkt	28
2.7.2	sekundärer Endpunkt	28
2.8	Datenerhebung	29
2.8.1	Klinische Angaben zur Wunddrainage und mikrobiologische Daten	29
2.8.2	Epidemiologische und patientenbezogene Daten	30
2.8.3	Akutparameter	30
2.8.4	Laborparameter	31
2.8.5	Therapiebedarf	32
2.9	Ethik	32
2.10	Statistik	33
3	ERGEBNISSE	34
3.1	Patientenkollektiv	34
3.2	Mikrobiologische Untersuchungsergebnisse der Wunddrainagen	37
3.3	Mikrobiologische Untersuchungsergebnisse der Drainagen-Eintrittsstellen	39
3.4	Wundinfektionen	39
3.5	Mikrobiologische Untersuchungsergebnisse auf multiresistente Erreger	40
3.6	Perioperative Behandlungsaspekte	42
3.7	Verkaufskontrolle	43
3.8	Inflammation und Infektion	44
3.8.1	Temperatur-Verläufe	44
3.8.2	Leukozyten-Verläufe	46
3.8.3	CRP-Verläufe	48
3.8.4	Procalcitonin-Verläufe	50
3.9	Vitalparameter	52
3.10	SIRS- und Sepsis-Parameter	53
3.10.1	Weitere Laborparameter	53
3.11	Antibiotikaeinsatz	53
3.12	Ökonomische Auswirkungen	54
4	DISKUSSION	56

4.1	Patientencharakteristik	56
4.2	Besiedlungsraten der Wunddrainagen.....	59
4.3	Besiedlungsraten der Drainagen-Eintrittsstellen	60
4.4	Komplikationsraten	61
4.5	Wundinfektionsrate	62
4.6	Besiedlungsrate mit multiresistenten Erregern.....	63
4.7	Behandlungsverläufe	64
4.7.1	Inflammations- und Infektionsparameter.....	65
4.7.2	Vitalparameter und weitere Laborparameter	66
4.8	Ökonomische Auswirkungen	66
4.9	ABS-Initiative und PAP-Umstellung.....	66
4.10	Stärken und Limitationen der Studie.....	71
4.11	Schlussfolgerung und Ausblick.....	73
	LITERATURVERZEICHNIS	74
	ANHANG	82
	Elterninformation	82
	Einwilligungserklärung	86
	SOP.....	88
	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	92
	LEBENS LAUF	93
	DANKSAGUNG.....	94
	BESCHEINIGUNG DES AKKREDITIERTEN STATISTIKERS	95

Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1: Übersicht der Genmutationen bei Kraniosynostosen	3
Tabelle 2: Patientencharakteristik	36
Tabelle 3: Mikrobiologische Untersuchungsergebnisse der Wunddrainagen	38
Tabelle 4: Wundinfektionen	40
Tabelle 5: Mikrobiologische Untersuchungsergebnisse auf multiresistente Erreger	41
Tabelle 6: Übersicht der perioperativen Behandlung	42
Tabelle 7: Antibiotikaeinsatz.....	54
Abbildung 1: Einteilung der Nahtsynostosen.....	5
Abbildung 6: Pansynostose bei Synostosierung sämtlicher Schädelnähte	6
Abbildung 4: Trigonocephalus durch Synostosierung der Frontalnaht.....	6
Abbildung 3: Plagiocephalus linksseitig bei einseitiger Koronarnahtsynostose	6
Abbildung 2: Skaphocephalus durch vorzeitige Verknöcherung der Sagitalnaht	6
Abbildung 5: Kind mit beidseitiger Lambdanaht-Synostose	6
Abbildung 9: Verfahren zur Therapie der lamdoidalen Synostose	13
Abbildung 8: Operative Korrektur der Sagitalnahtsynostose.....	13
Abbildung 7: Das fronto-orbitale Advancement	13
Abbildung 10: Übersicht der PAP-Protokolle.....	24
Abbildung 11: Perioperativer Behandlungsablauf aller Kraniosynostosen-Patienten.....	26
Abbildung 12: Kinderneurochirurgischen Patienten auf der Kinderintensivstation 25i	35
Abbildung 13: Temperaturverlaufskurve während des stationären Aufenthalts	44
Abbildung 14: Laborparameter-Verlaufskurve für Leukozyten.....	47
Abbildung 15: Laborparameter-Verlaufskurve für das CRP (C-reaktives Protein)	49
Abbildung 16: Laborparameter-Verlaufskurve für das PCT (Procalcitonin)	51
Abbildung 17: Vergleich des Cefuroxim-Gesamtverbrauchs	55
Abbildung 18: Kostenvergleich für die Antibiotika-Verabreichungen	55

Abkürzungsverzeichnis

ABS	Antibiotic-Stewardship
aPPT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AT3	Antithrombin 3
BG	Behandlungsgruppe
BMP2	Bone morphogenetic protein 2 coding gene (knochenmorphogenetisches Protein 2-kodierendes Gen)
CRP	C-reaktives Protein
EFNB1	Ephrin-B1 coding gene (Ephrin-B1-kodierendes Gen)
EVD	externe Ventrikeldrainage
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor (Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptoren)
FOA	Fronto-orbitales Advancement
Hb	Hämoglobin
INR	International Normalized Ratio
KBE	Koloniebildende Einheit
KG	Körpergewicht
MALL	MAL-like protein coding gene (MAL-like-protein-kodierendes Gen)
NPHP1	Nephrocystin-1 coding gene (Nephrocystin-1-kodierendes Gen)
PAP	Perioperative Antibiotikaphylaxe
PCT	Procalcitonin
Quick	Thromboplastinzeit
SIRS	Systemic-Inflammatory-Response-Syndrom (systemische Inflammationsreaktion)
SMAD6	SMA (Small body size (kleine Körpergröße)) Mothers Against Decapentaplegic 6 coding gene
SOP	Standard-Operating-Procedure
TGF	Transforming Growth Factor (transformierende Wachstumsfaktoren)
TCF12	Transcription factor 12 coding gene (transkriptionsfaktor-12-kodierendes Gen)
TWIST1	Twist-basic-helix-loop-helix transcription factor coding gene (transkriptionsfaktor-kodierendes Gen)

Zusammenfassung

Einleitung

Um postoperative Wundinfektionen bei Kraniosynostosen-Korrekturen zu vermeiden wird im Allgemeinen die perioperative Antibiotikaphylaxe (PAP) empfohlen. Es fehlen allerdings evidenzbasierte PAP-Leitlinien. Zunehmend wird die intraoperative antibiotische Single-Shot-Gabe durchgeführt, da kein Vorteil prolongierter Gaben nachgewiesen wurde. Im Rahmen der Antibiotic-Stewardship-Initiative wurde die PAP bei Kraniosynostosen-Korrekturen in unserer Klinik auf eine Single-Shot-Gabe reduziert. Erstmals wurde eine solche Umstellung durch eine Pilotstudie für ein spezifisches Operationsverfahren mit einem definierten Patientenkollektiv begleitet, um Auswirkungen auf die Besiedlungsraten von Wunddrainagen und Wundinfektionsraten zu erfassen.

Methodik

Im Rahmen der monozentrisch, gemischt retro- und prospektiven Pilotstudie wurden zwischen August 2017 und März 2019 auf der Kinderintensivstation zwei verschiedene PAP-Protokolle nach Kraniosynostosen-Korrektur angewendet. Die Behandlungsgruppe (BG)1 wurde von August 2017 bis Mai 2018 nach dem prolongierten Protokoll behandelt. Für die BG2 war von Mai 2018 bis März 2019 die Behandlung nach dem reduzierten Protokoll vorgesehen. Die Wunddrainagen wurden nach der Entfernung per Sonikation aufbereitet und mikrobiologisch untersucht. Die Besiedlungsrate der Wunddrainagen stellt den primären Endpunkt dar. Die sekundären Endpunkte umfassen u.a. die Besiedlungsrate der Drainagen-Eintrittsstellen, die Wundinfektionsrate, den Behandlungsverlauf, die Auswirkungen auf Vital-/Laborparameter und den Antibiotikaverbrauch.

Ergebnisse

In die Studie wurden 187 Patienten eingeschlossen. Davon wurden 95 nach dem prolongierten Protokoll behandelt (BG1). Das reduzierte Protokoll war für 92 Patienten vorgesehen, wurde jedoch nur bei 72 adäquat angewendet (BG2a). Die Auswertung berücksichtigt daher ausschließlich die BG1 und 2a. Eine statistische Signifikanz konnte weder für die Unterschiede in den Besiedlungsraten der Wunddrainagen mittels Sonikationsverfahren (BG1: 4,8%, BG2a: 10,5%, $p=0,269$) noch in den Wundinfektionsraten (BG1: 1,1%, BG2a: 0,0%, $p=0,383$) nachgewiesen werden. Die Drainagen-Eintrittsstellen waren in keinem Fall besiedelt. Die Behandlungsverläufe sowie die Entwicklungen der Vital-/Laborparameter waren in beiden BGs ähnlich. Der Antibiotikaverbrauch

war in der BG2a (50mg/kg KG (48-50)) signifikant niedriger ($p < 0,01$) als in der BG1 (173mg/kg KG (148-245)).

Schlussfolgerung

Wir konnten zeigen, dass die PAP-Reduktion keine Auswirkungen auf die Besiedlungsrate der Wunddrainagen, die Wundinfektionsrate und den Behandlungsverlauf hat. Auf Grundlage dieser Ergebnisse wird das reduzierte Protokoll in unserer Klinik nun dauerhaft bei Operationen von Patienten mit Kraniosynostosen angewendet und soll zukünftig auch für andere kinderneurochirurgische Eingriffe evaluiert werden. Um die fehlenden Leitlinien zum optimalen PAP-Regime in der Kinderneurochirurgie zu entwickeln, sind jedoch multizentrische Studien nötig.

Abstract

Introduction

To avoid surgical site infections after the correction of craniosynostosis, perioperative antibiotic prophylaxis (PAP) is generally recommended. Proven guidelines are missing, especially with regard to the duration. Recently, intraoperative antibiotic single-shot administration is preferred as the prolonged administration has no benefits. In our hospital we reduced the PAP to a single-shot-administration following the Antibiotic-Stewardship. For the first time, such a change was accompanied by a pilot study for a specific surgical procedure with a defined patient-clientele to assess the effects on the colonization rates of wound drains and wound infection rates.

Methods

In this monocentric, mixed retrospective and prospective pilot trial, two PAP-protocols were applied. From August 2017 to May 2018 treatment group (TG)1 was treated using the prolonged PAP-protocol. Between May 2018 and March 2019 the reduced PAP-protocol was prescribed for TG2. After removal, the wound drains were prepared using the sonication procedure and examined microbiologically. The primary endpoint is the colonization rate of the wound drains. The secondary endpoints include the colonization rate of the wound drain entry point, the wound infection rate, the course of treatment, the effects on vital and laboratory parameters, and the total antibiotic consumption.

Results

A total of 187 patients were included. 95 of these were treated according to the prolonged PAP-protocol (TG1). The reduced PAP-protocol was actually intended for 92 patients, but only adequately applied to 72 (TG2a). Thus, the statistical evaluation only considers TG1 and 2a. Neither for the differences in the colonization rates of the wound drains (TG1: 4.8%, TG2a: 10.5%, $p=0.269$) nor for the wound infection rates (TG1: 1.1%, TG2a: 0.0%, $p=0.383$) a statistical significance could be proven. No wound drain entry point was colonized. The course of treatment and the effects of vital and laboratory parameters were similar in both TGs. The total antibiotic consumption in TG2a (50mg/kg body weight (48-50)) was significantly lower ($p<0.01$) than in TG1 (173mg/kg body weight (148-245)).

Conclusion

The PAP reduction has neither effect on the colonization rate of wound drains, the wound infection rate nor the course of treatment. Thus, in our hospital the reduced PAP-protocol will be permanently applied to craniosynostosis patients and evaluated for other pediatric neurosurgical procedures. However, multicenter trials are necessary to develop general guidelines for the optimal PAP-procedure in pediatric neurosurgery.

1 Einleitung

Die Entwicklung des Schädels ist das Resultat eines komplexen Zusammenspiels von Knochenplatten und Nahtstrukturen (1). Die Schädelnähte (Suturen) und Fontanellen wirken hierbei als Wachstumszonen und sorgen dafür, dass das Schädelvolumen abgestimmt auf das Hirnwachstum proportional und symmetrisch zunimmt (1). Die Knochenplatten wachsen an den Rändern der Suturen durch radialen Anbau von Knochengewebe. Das Schädelwachstum setzt dabei ein fein abgestimmtes Wechselspiel zwischen Proliferation, Migration, Differenzierung und Apoptose von Osteoblasten voraus. Dieses stör anfällige Mikrosystem der Feinabstimmung wird durch verschiedene Gene und Signaltransduktionswege reguliert (1). Während ein zu geringes Knochenwachstum an dieser Stelle zu einer Nahtagenesie führen kann, kommt es bei zu starkem und schnellem Knochenwachstum zu einer vorzeitigen Verknöcherung der Schädelnähte, einer sogenannten Kraniosynostose (1). Physiologischerweise verknöchert zuerst die Frontalnaht im Alter von neun Monaten und zuletzt die Sagitalnaht in der späten Adoleszenz (2). Durch die vorzeitige Synostosierung einer Schädelnaht kommt es zur Wachstumshemmung senkrecht zur betroffenen Naht und einer Wachstumsverstärkung parallel zur Schädelnaht. Die Synostosierung einer spezifischen Schädelnaht resultiert folglich in einer vorhersagbaren, typischen Schädeldeformität (3). Sind mehrere Nähte zeitgleich betroffen, stellt sich eine Deformität ein, die aus der Summe der einzelnen Verknöcherungsstörungen ableitbar ist (3). Ein vorzeitiger Nahtverschluss kann sich auf die Schädelnähte des Neurokraniums beschränken oder in komplexerer Gestalt zusätzlich die Schädelbasis und das Viszerokranium betreffen (3). Dabei müssen das Neuro- und das Viszerokranium als geschlossene Einheit betrachtet werden. Störungen eines Nahtsystems wirken sich auf das andere System aus, sodass sich Kalotte, Schädelbasis und der Gesichtsschädel gegenseitig im Wachstum beeinflussen. Dabei ist insbesondere die Schädelbasis als verbindender Teil zwischen Neuro- und Viszerokranium bedeutsam (4). Die Folgen von Nahtsynostosen sind im Allgemeinen ästhetische und funktionelle Beeinträchtigungen der betroffenen Strukturen und führen im Bereich des Neurokraniums je nach Lokalisation des Nahtverschlusses durch den Expansionsdruck des noch wachsenden Gehirns zu einer spezifischen Schädeldeformität (5). Die Synostose einer einzelnen isolierten Schädelnaht ist zumeist nur ein kosmetisches Problem, während der Verschluss mehrerer Schädelnähte oft mit funktionellen Einschränkungen einhergeht. Um Schädigungen des Gehirns und Auswirkungen der Schädelverformung auf das Viszerokranium zu vermeiden, sollte bereits im Säuglingsalter eine differenzierte Diagnostik erfolgen (5) und eine chirurgische Intervention zur Korrektur der Nahtsynostose in einem spezialisierten kraniofazialen Zentrum durchgeführt werden.

1.1 Epidemiologie der Kraniosynostosen

Die Gesamtinzidenz von Kraniosynostosen jeglicher Ausprägung liegt bei 1:2000 bis 1:2500 (2). Ca. 80% der betroffenen Fälle weisen eine isolierte, nicht-syndromale Ursache auf, wohingegen bei 20% der Kinder eine syndromale Erkrankung nachweisbar ist. Bei den isoliert vorkommenden Nahtsynostosen ist in 40-50% der Fälle die Sagittalnaht betroffen, gefolgt von der Koronarnaht (ca. 20-25%), der Frontalnaht (ca. 15-25%) und der eher selten betroffenen Lambdanaht (ca. 5%) (1).

Gegenwärtig sind rund 180 unterschiedliche Syndrome mit assoziierten Kraniosynostosen bekannt (6). Die am häufigsten und am besten charakterisiertesten Syndrome sind das Crouzon-Syndrom, das Apert-Syndrom, das Pfeifer-Syndrom, das Saethre-Chotzen-Syndrom, das Muenke-Syndrom und das kranio-fronto-nasale Syndrom. Die Syndrome weisen zum Teil überlappende Phäno- und Genotypen auf, welche die Diagnosestellung erschweren (1).

1.2 Ätiologie

Die Ätiologie der nicht-syndromalen Kraniosynostosen ist bis heute nicht eindeutig geklärt und ein multifaktorielles Geschehen durch endogene und exogene Faktoren wird angenommen (2, 7). Metabolische Störungen wie die Hyperthyreose, die Vitamin-D-resistente Hypophosphatämie, die Mukopolysaccharidose und die Mukolipidose werden schon länger diskutiert (2). Mutationen auf dem *SMAD6*-Gen (SMA (small body size) Mothers Against Decapentaplegic 6 coding gene) (7–9) und *BMP2*-Gen (bone morphogenetic protein 2 coding gene) wurden kürzlich nachgewiesen (7, 8) (siehe Tabelle 1). Auch für viele syndromale Erkrankungen konnte die genetische Ursache mithilfe molekularbiologischer Methoden erfolgreich identifiziert werden. Diese Defekte sind entweder monogen-bedingt oder basieren auf chromosomalen Aberrationen (6). Es konnten Mutationen bei Genen nachgewiesen werden, welche die Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptoren (FGFR, von engl. Fibroblast Growth Factor Receptor) FGFR1, FGFR2 und FGFR3 regulieren. Aber auch die transformierenden Wachstumsfaktoren (engl. Transforming Growth Factor) TGF1, TGF2, TGF3 sowie das transkriptionsfaktor-kodierende *TWIST1*-Gen (Twist-basic-helix-loop-helix transcription factor coding gene) (3, 6) und das membranprotein-kodierende *EFNB1*-Gen (Ephrin-B1 coding gene) (10) können neben vielen weiteren Genen (siehe Tabelle 1) betroffen sein und zu einer Wachstums-Fehlsteuerung des Schädel- und Gesichtsknochens führen (7–9, 11).

Tabelle 1: Übersicht der Genmutationen bei Kraniosynostosen

Gen	Genlokus	Mutation	Krankheitsbild
<i>BMP2</i>	20p12.3		nichtsyndromale Kraniosynostosen
<i>SMAD6</i>	15q22.31		nichtsyndromale Kraniosynostosen
<i>FGFR1</i>	8p11.23	p.(Pro252Arg)	Pfeiffer-Syndrom
<i>FGFR2</i>	10q26.13	p.(Ser252Trp) p.(Pro253Arg)	Apert-Syndrom
<i>FGFR2</i>	10q26.13	p.(Trp290Cys) p.(Tyr340Cys) p.(Cys342Arg) p.(Ser351Cys)	Crouzon-Syndrom
<i>FGFR2</i>	10q26.13	p.(Trp290Cys) p.(Tyr340Cys) p.(Cys342Ar) p.(Ser351Cys)	Pfeiffer-Syndrom
<i>FGFR3</i>	4p16.3	p.(Pro250Arg)	Muenke-Syndrom
<i>FGFR3</i>	4p16.3	p.(Ala391Glu)	Crouzon-Syndrom
<i>EFNB1</i>	Xq13.1	p.(Pro54Leu)	Kranio-fronto-nasales Syndrom
<i>TWIST1</i>	7p21.1	p.(Gln119Pro)	Saethre-Chatzen-Syndrom
weitere Genmutationen:			
<i>FGFR2</i>	10q26.13		Jackson-Weis-Syndrom
<i>FGFR2</i>	10q26.13		Beare-Stevenson-Syndrom
<i>FGFR2</i>	10q26.13		Bent-bone-Dysplasie
<i>ERF</i>	19q13.2		ERF-assoziierte Kraniosynostosen
<i>TCF12</i>	15q21.3		TCF12-assoziierte Kraniosynostosen
<i>B3GAT3</i>	11q12.3		B3GAT3- assoziiertes Syndrom
<i>BRAF</i>	7q34		Kardio-Fazio-Kutanes-Syndrom
<i>CD96</i>	3q13.1q13.2		C-Syndrom/Opitz Trigonozephalus
<i>FGF9</i>	13q12.11		multiple Malformationen
<i>FTO</i>	16q12.2		multiple Malformationen
<i>HNRNPK</i>	9q21.32		Kabuki-Syndrom/ Au-Kline-Syndrom
<i>IFT140</i>	16p13.3		C-Syndrom/Opitz Trigonozephalus
<i>IGF1R</i>	15q26.3		multiple Malformationen
<i>KAT6B</i>	10q22.2		Lin-Gettig-Syndrom/Genitopatellar-Syndrom/Say-Barber Biesecker-Young Simpson-Syndrom
<i>MASP1</i>	3q27.3		3MC-Syndrom 1
<i>NFIA</i>	1p31.3		multiple Malformationen
<i>P4HB</i>	17q25.3		Cole-Carpenter-Syndrom
<i>PTPN11</i>	12q24.13		Noonan-Syndrom
<i>RSPRY1</i>	16q13		Spondyloepimetaphysäre Dysplasie
<i>SCN4A</i>	17q23.3		kongenitale Myopathie
<i>SLC25A24</i>	1p13.3		Gorlin-Chaudhry-Moss-Syndrom und Fontaine-Syndrom
<i>SMO</i>	7q32.1		Curry-Jones Syndrom
<i>SOX6</i>	11p15.2		multiple Malformationen
<i>ZNF462</i>	9q31.2		multiple Malformationen
<i>ABCC9</i>	12p12.1		Cantu-Syndrom
<i>AHDC1</i>	1p36.1p35.3		Xia-Gibbs-Syndrom
<i>CHST3</i>	10q22.1		Larsen-Syndrom
<i>CRTAP</i>	3p22.3		Cole-Carpenter-Syndrom
<i>GLIS3</i>	9p24.2		multiple Malformationen
<i>IFT43</i>	14q24.3		Sensenbrenner-Syndrom
<i>IL6ST</i>	5q11.2		STAT3 hyper-IgE-ähnliches-Syndrom
<i>KANSL1</i>	17q21.31		Chromosom 17q21.31 Deletions-Syndrom / Koolen-de Vries-Syndrom/ KANSL1-Haploinsuffizienz-Syndrom
<i>MED13L</i>	12q24.21		MED13L-Haploinsuffizienz-Syndrom
<i>NTRK2</i>	9q21.33		Hyperphagie mit Entwicklungsretardierung
<i>OSTEM1</i>	6q21		multiple Malformationen
<i>PPP1CB</i>	2p23.2		PPP1CB-assoziiertes-Syndrom

<i>PTPRD</i>	9p24.1p23	PTPRD Mikrodeletions-Syndrom
<i>SEC24D</i>	4q26	Cole-Carpenter-Syndrom 2
<i>SHOC2</i>	10q25.2	Noonan-ähnliches Syndrom
<i>SMC1A</i>	Xp11.22	Cornelia de Lange-Syndrom
<i>WDR19</i>	4p14	Kranioektodermale Dysplasie

Auszug der identifizierten Genmutationen, die im Zusammenhang mit Kraniosynostosen stehen. Im oberen Teil der Tabelle finden sich die relevanten und im Text näher erläuterten Gene. Weitere Genmutationen sind der Vollständigkeit halber im unteren Teil der Tabelle aufgeführt. Angelehnt an (7).

1.3 Klassifikation

Bei den Kraniosynostosen lassen sich syndromale Erkrankungen von den isolierten nicht-syndromalen Kraniosynostosen unterscheiden. Die Klassifizierung der nicht-syndromalen Kraniosynostosen erfolgt ausschließlich morphologisch (3) anhand der betroffenen Schädelnaht (siehe Abbildung 1). Die syndromalen Formen werden heutzutage meist molekulargenetisch klassifiziert und unterschieden (3).

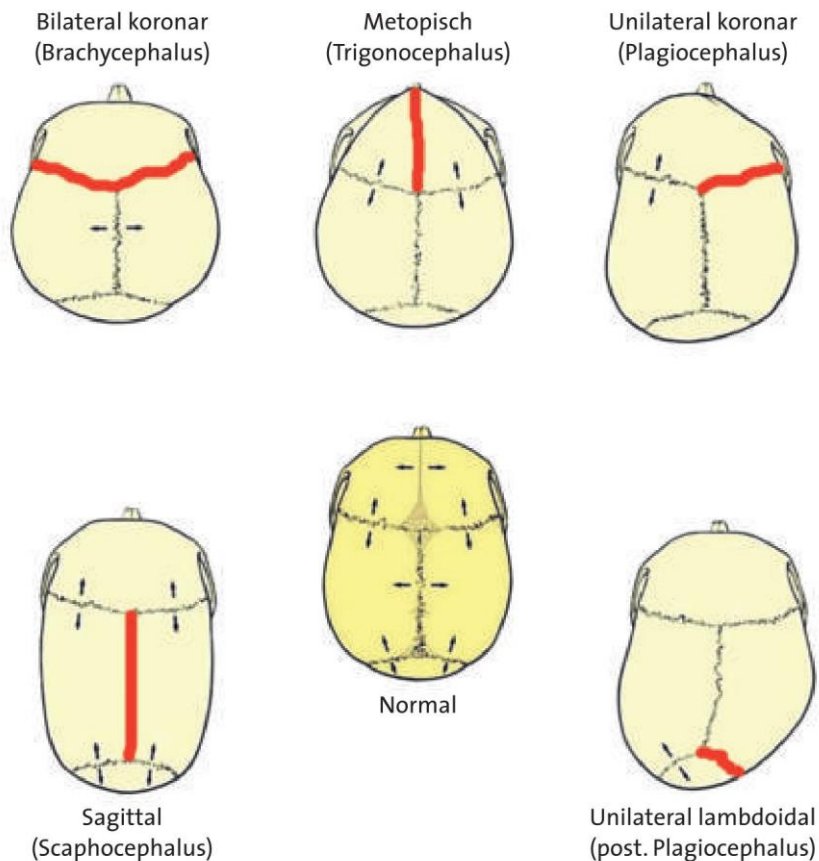


Abbildung 1: Einteilung der Nahtsynostosen.
Die ursächliche Schädelnaht ist rot eingezeichnet. In Klammern ist die resultierende Schädel-Deformität beschrieben (in Anlehnung an (3)).

1.3.1 Isolierte nicht-syndromale Kraniosynostosen

1.3.1.1 Sagittalnahtsynostose

Die Sagittalnahtsynostose ist die häufigste Fehlbildung unter den Kraniosynostosen. Jungen sind dreimal häufiger betroffen als Mädchen (6). Die Wachstumshemmung senkrecht zur befallenen Sagittalnaht führt zu einer transversalen Verschmälerung des Schädels und einem kompensatorisch verstärkten Wachstum in sagittaler Richtung (siehe Abbildung 5) (12). Der Skaphozephalus

(Kahnschädel) zeichnet sich durch einen langen, schmalen Schädel mit reduzierter biparietaler Breite und hoher Stirn aus. Ein Knochenwulst entlang der Sagitalnaht ist meist palpabel (12, 13).

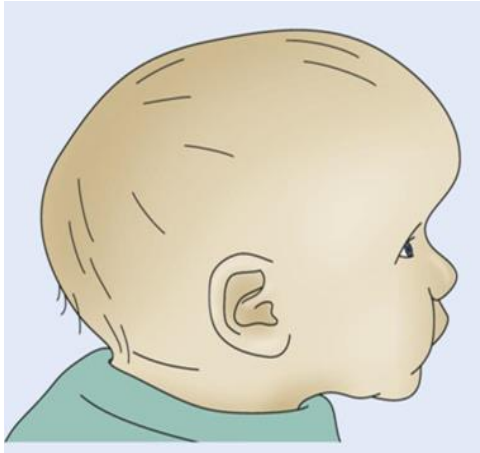


Abbildung 5: Skaphozephalus durch vorzeitige Verknöcherung der Sagitalnaht (Abbildung aus (12)).

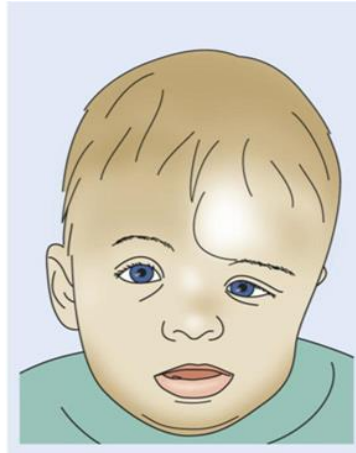


Abbildung 4: Plagiozephalus linksseitig bei einseitiger Koronarnahtsynostose (Abbildung aus (12)).

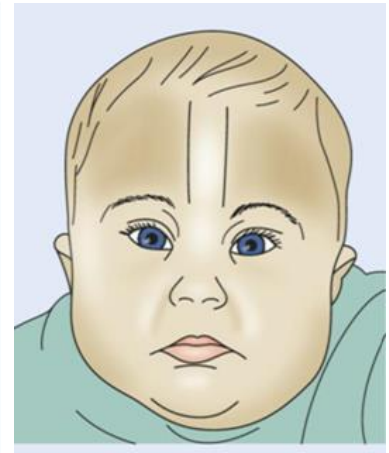


Abbildung 3: Trigonozephalus durch Synostosierung der Frontalnaht (in Anlehnung an (12)).



Abbildung 6: Kind mit beidseitiger Lambdanaht-Synostose (in Anlehnung an (16)).



Abbildung 2: Pansynostose bei Synostosierung sämtlicher Schädelnähte (in Anlehnung an (12)).

1.3.1.2 Koronarnahtsynostose

Durch die einseitige prämatüre Synostosierung der Koronarnaht wird das Schädelwachstum nach frontal verhindert (14). Wie in Abbildung 4 zu sehen, folgt eine Asymmetrie der Stirn mit einer Abflachung der betroffenen Seite und einer gleichzeitigen Vorwölbung der kontralateralen Stirn (15). Diese als anteriore Plagiozephalie (Schiefkopf) bezeichnete Deformität zeigt in der klinische Untersuchung eine Asymmetrie der Orbitalregion, wobei die Orbita der fusionierten Seite nach oben verzogen und das Auge größer wirkt. Zudem kann sich eine Gesichtsskoliose mit Abweichen der Nasenspitze und des Kinns in Richtung der gesunden Seite einstellen (15). Ein beidseitiger Koronarnahtverschluss tritt seltener auf und ist durch eine flache und hohe Stirn und einem

Pseudoexophthalmus gekennzeichnet (16). Diese sogenannte vordere Brachizephalie (auch von anderen Autoren als Oxyzephalie) bezeichnete Form des Schädels beschreibt eine turmartige Verbreiterung mit einer Verkürzung der vorderen Schädelgrube und einem kompensatorischen Wachstum nach oben. Eine druckbedingte Schädigung der Nn. optici ist eine mögliche assoziierte Begleiterscheinung (14).

1.3.1.3 Frontalnahtsynostose

Durch den prämaternen Verschluss der Frontalnaht bildet sich die normale Breite der Stirn nicht vollständig aus und im Nahtbereich bildet sich eine Aufwulstung in der Stirnmitte (siehe Abbildung 3). Dies ist bei einigen Patienten als deutliche Knochenleiste erkennbar (13). Durch eine gleichzeitige Abflachung der frontotemporalen Region verformt sich der Schädel in diesem Bereich dreiecksähnlich (Trigonozephalie) und ein Ausgleichswachstum im Hinterkopfbereich findet statt. Die Augen wirken im Sinne eines Hypotelorismus durch das behinderte transversale Wachstums der Orbitae bedingt eng zusammenstehend. (2, 13).

1.3.1.4 Lamdanahtsynostose

Eine Asymmetrie im Bereich des Hinterkopfes durch eine einseitige Lambdanahtsynostose ist selten und führt zu posterioren Plagiozephalie mit einer ipsilateralen Abflachung auf der betroffenen Seite und einem kontralateralen Ausgleichswachstum der Gegenseite (15). Die Ohren wirken typischerweise ebenfalls asymmetrisch (15). Die wichtigste klinische Differentialdiagnose dieser seltenen Wachstumsstörung ist der sehr viel häufiger vorkommende, lagerungsbedingte, nicht operativ behandlungsbedürftige Plagiozephalus (2). Daneben ist die als hintere Brachizephalie bezeichnete beidseitige Lamdanahtsynostose (Abbildung 6) eine extreme Rarität und ein sehr selten beschriebenes Krankheitsbild (14). Klinisch imponiert der abgeflachte Schädel mit zum Teil starkem Expansionswachstum nach parietal. Funktionelle Störungen durch die potenzielle Druckentwicklung auf eloquente Hirnareale im Bereich des Hirnstamms sind möglich (14).

1.3.2 Auswahl der häufigsten syndromalen Kraniosynostosen

1.3.2.1 Crouzon-Syndrom

Mit einer Inzidenz von 1:25000 Individuen stellt das autosomal-dominante vererbte Crouzon-Syndrom die häufigste syndromale Kraniosynostosen-Form dar. Eine Mutation auf dem *FGFR2*-Gen p.(Trp290Cys, Tyr340Cys, Cys342Arg, Ser351Cys) oder auf dem *FGFR3*-Gen p.(Ala391Glu) wird als Ursache für diese komplexe Fehlbildung angegeben (6, 7). Betroffen sind dabei die Koronarnaht, die Sagitalnaht und zeitweise auch die Lambdanaht (14). Durch eine druckbedingte Atrophie der Nn. optici sind Visuseinschränkungen möglich. Selten werden kognitive

Einschränkungen berichtet (1). Im Bereich der Orbita führt ein eher flacher Orbitatrichter zu Exophthalmus und Hypertelorismus. Eine Mittelgesichtshypoplasie mit Prognathie und eine Schalleitungsschwerhörigkeit können auftreten. Anomalien an den Extremitäten finden sich beim Crouzon-Syndrom nicht (1).

1.3.2.2 Apert-Syndrom

Das ebenfalls autosomal-dominant vererbte Apert-Syndrom mit Mutation auf dem *FGFR2*-Gen p.(Ser252Trp, Pro253Arg) (7) führt zu einer bilateralen Koronarnahtsynostose und gehemmtem Wachstum der Schädelbasis (1). Auch weitere Schädelnähte können betroffen sein. Daraus resultiert ein asymmetrischer Hypertelorismus mit Exophthalmus, einer Mittelgesichtshypoplasie und eine Hakennase. Im Bereich der Mundhöhle können weitere Fehlbildungen wie Spaltbildungen oder Zahnfehlstellungen auftreten (1). Vor allem an den Extremitäten finden sich beim Apert-Syndrom typische Fehlbildungen. Es treten symmetrische Syndaktylien an den Händen (sog. Löffelhände) und an den Füßen auf (1).

1.3.2.3 Pfeiffer-Syndrom

Auch dem Pfeiffer-Syndrom liegt eine autosomal-dominant vererbte Mutation des *FGFR1*-Gens p.(Pro252Arg) oder des *FGFR2*-Gens p.(Trp290Cys, Tyr340Cys, Cys342Arg, Ser351Cys) zugrunde (1, 7). Klinisch zeigt sich die Fusion der Koronarnähte, teilweise mit Beteiligung der Sagittalnaht. In einigen Fällen kommt es zu einer vollständigen Pansynostose (siehe Abbildung 2) und einer Protrusion des Gehirns durch die offenen Fontanellen. Dieses als Kleeblattschädel bezeichnete Phänomen hat eine ungünstige neurologische Prognose und wird häufig von Entwicklungsstörungen begleitet (1). Die Gesichtsmorphologie mit Hypertelorismus, Exophthalmus, Mittelgesichtshypoplasie, Hakennase und intraoralen Fehlbildungen ähnelt dem Apert-Syndrom, ist aber beim Pfeiffer-Syndrom etwas milder ausgeprägt. Auch hier werden diverse Extremitätenfehlbildungen beschrieben (1).

1.3.2.4 Muenke-Syndrom

Das Muenke-Syndrom stellt durch die autosomal-dominant vererbte Mutation des *FGFR3*-Gens p.(Pro250Arg) (7) ein Bindeglied zwischen den syndromalen und nicht-syndromalen Kraniosynostosen-Formen dar (1). Aufgrund seines gemäßigten Phänotyps werden viele Fälle molekular-genetisch nicht untersucht und fälschlicherweise als isolierte Kraniosynostosen-Fehlbildung klassifiziert. Eine häufig inkomplette Penetranz und eine variable Expressivität erschweren oft die klare Diagnosestellung (1). Betroffen sind sowohl uni- als auch bilateral die Koronarnähte. Weitere Deformitäten im Bereich des Viszerokraniums können in Form von Mittelgesichtshypoplasie,

Hypertelorismus und Exophthalmus auftreten. Fehlbildungen an den Extremitäten werden oft übersehen. Besonders häufig treten mentale Retardierung und Schwerhörigkeit auf (1).

1.3.2.5 Saethre-Chotzen-Syndrom

Das Saethre-Chotzen-Syndrom wird autosomal-dominant vererbt und weist Mutationen im *TWIST1*-Gen p.(Gln119Pro) auf (1, 7). Eine sowohl uni- als auch bilaterale Koronarnahtsynostose kann auftreten und ein progredienter Verlauf bis hin zur Pansynostose (siehe Abbildung 2) ist möglich (1). Eine druckbedingte Schädigung des Sehnervs kann eintreten, wohingegen nur selten von kognitiven Beeinträchtigungen berichtet wird. Zusätzlich werden Deformitäten wie Mittelgesichtshypoplasie, Hypertelorismus und Syndaktylien an Extremitäten beschrieben (1). Das Saethre-Chotzen-Syndrom weist starke Ähnlichkeiten zum Muenke-Syndrom auf und muss molekulargenetisch davon abgegrenzt werden (1, 17).

1.3.2.6 Kranio-fronto-nasales Syndrom

Dieses sehr seltene X-chromosomal vererbte Syndrom wird durch eine Mutation des *EFNB1*-Gens p.(Pro54Leu) (7) verursacht und führt neben einer Koronarnahtsynostose mit Brachizephalie und prominenter Stirn zu multiplen kraniofazialen Fehlbildungen wie Hypertelorismus, frontonasale Dysplasie, Mikrozephalie, und Störungen des stomatognathen Systems (10). Häufig sind auch weitere skelettale Fehlbildungen und geistige Beeinträchtigungen zu beobachten. Die Inzidenz dieser Erkrankung liegt bei 1:100000 wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer, was für eine X-chromosomal vererbte Erkrankung eher ungewöhnlich ist (10).

1.4 Symptome

Die vorzeitige Verknöcherung ist bei den nicht-syndromalen Erkrankungen meist auf eine Naht im Bereich des Hirnschädels beschränkt, während bei den syndromalen Erkrankungen häufig mehrere Nähte sowie der Gesichtsschädel betroffen sind (3), sodass neben kosmetischen auch funktionelle Einschränkungen wie beispielsweise der Atemwege auftreten können (15). Die Symptomatik der prämaturnen Nahtsynostosen gestaltet sich daher komplex und wird durch die Anzahl und Lokalisation der betroffenen Nähte bestimmt (16). Das gleiche Krankheitsbild kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein und von einer milden bis extremen Ausprägungsform reichen (16). Die isolierte Synostose nur einer Schädelnaht ist meist ein rein ästhetisches Problem und zeigt keinerlei Funktionseinschränkungen (2). Dagegen muss bei Wachstumsstörungen im Bereich des Neurokraniums, vor allem bei Synostosen mehrerer Schädelnähte, durch das Missverhältnis zwischen Schädelvolumen und dem wachsenden Gehirn, mit einem Anstieg des intrakraniellen Druckes gerechnet werden. Die Druckerhöhung kann zu einer Vielzahl neurologischer Symptome führen. Zu den häufigsten zählen Kopfschmerzen, Unruhe, Erbrechen, Trinkschwäche, eine eingeschränkte psychomotorische Entwicklung und ein Visusverlust durch eine Schädigung der Nn. optici. Darüber hinaus können die Liquorzirkulation und der venöse Blutabfluss gestört sein (16). In besonders schweren Fällen ist eine zerebrale Minderperfusion mit Gefahr von Hirninfarkten nicht ausgeschlossen (16). Ist neben dem Neurokranium auch der Gesichtsschädel betroffen, hat das meist zahlreiche ästhetische und funktionelle Auswirkungen. Neben einem Hypertelorismus und Exophthalmus ist die Mittelgesichtshypoplasie mit möglicher funktioneller Einschränkung der Atmung zu nennen. Zusätzlich kann das stomatognathe System in unterschiedlicher Ausprägung betroffen sein (16).

1.5 Diagnostik

Grundsätzlich wird eine frühzeitige Diagnostik der Kraniosynostosen empfohlen (15). Der Umfang der diagnostischen Untersuchungen richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung und wird bei komplexen Fehlbildungen individuell festgelegt. Bei einfachen Synostosen, bei der nur eine Schädelnaht betroffen ist, kann die Diagnosestellung allein anhand des klinischen Erscheinungsbildes gestellt werden (15). Zur Diagnosesicherung ist eine sonografische Bestätigung der geschlossenen Schädelnaht sinnvoll. Eine Röntgenologische Untersuchung ist wegen der Strahlenbelastung nicht empfohlen. In komplexen Fällen wie Lambdanaht- oder multiplen Synostosen sowie bei syndromalen Kindern wird einer MRT-Untersuchung und eine ophthalmologische Untersuchung durchgeführt. Zur Vergleichbarkeit zwischen dem prä- und postoperativen Befund sollten die Patienten bei jeder Vorstellung eine verlaufs begleitende 3D-Fotografie erhalten (2, 15).

Die Klärung genetischer Ursachen durch den Einsatz von Hochdurchsatz-Sequenzierungsmöglichkeiten wird zukünftig weitere nützliche Informationen für die klinische Versorgung liefern und zur Aufklärung der Pathogenese beitragen (8, 9).

1.6 Therapie

Je komplexer die Fehlbildungen ausgeprägt sind desto komplexer gestaltet sich die operative und konservative Therapie (16). Im Folgenden wird ein Überblick über die derzeitige kinderneurochirurgische Versorgung der Kraniosynostosen des Neurokraniums an der Charité – Universitätsmedizin Berlin gegeben. Die operativen, teils mehrzeitigen Korrekturen des Gesichtsschädels werden an der Charité-Universitätsmedizin Berlin durch die Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie durchgeführt und sind nicht Gegenstand dieser Arbeit. Kraniosynostosen sollten generell operativ versorgt werden und können durch eine konservative Behandlung ergänzt werden (15). Ein operativer Eingriff kann entweder bis zum vollendeten dritten Lebensmonat als endoskopischer Eingriff mit anschließender Helmtherapie zur Ausformung der Kopfform oder zu einem späteren Zeitpunkt (5.-12. Lebensmonat) als einmalige offene Operation innerhalb des ersten Lebensjahrs erfolgen (15). Eine offene Operationstechnik ist - im Unterschied zu der endoskopischen Variante - stets mit der Einlage einer Wunddrainage in das Operationsgebiet verbunden.

1.6.1 Endoskopische operative Therapie

Eine endoskopische operative Korrektur kann zur Therapie der Sagittal-, Frontal- und Koronarnahtsynostose im Alter von 3 Monaten erfolgen. Für die minimalinvasive Methode wird in der Regel keine Wunddrainage benötigt, allerdings muss postoperativ eine Helmtherapie zur Harmonisierung der Kopfform erfolgen (15).

1.6.2 Offene operative Therapie

Bei der Synostose von Frontal- und ein- sowie beidseitiger Koronarnaht ist das fronto-orbitale Advancement (FOA, auch fronto-orbitales Remodeling genannt) die derzeit gängigste Operationsmethode zur Korrektur der Deformität (18). Das Operationsprinzip des FOA beruht auf der Osteotomie, Entnahme, Neuausformung und ventralen Verlagerung der frontoorbitalen Region. Hierdurch ist eine direkte Korrektur der pathologischen Schädelform möglich und das intrakranielle Volumen wird aktiv vermehrt (siehe Abbildung 9) (4). Durch die Trennung der synostotierten Nähte wird die Wachstumshemmung unterbrochen und die Entwicklung des Schädelknochens in eine günstige Richtung gesteuert (4). Die Operationsdauer des FOA beträgt durchschnittlich 150 bis 180 Minuten (15).

Die Sagitalnahtsynostose wird in einer etwa einstündigen Operation mittels einer biparietalen Dekompressions-Technik korrigiert. Hierbei wird die Rekonstruktion des Schädeldachs mit einer Erweiterung des biparietalen Durchmessers angestrebt (14). Es wird ein zentrales Knochenfragment entnommen und der Schädelknochen radiär eingeschnitten. Wie in Abbildung 8 gezeigt (19), werden die daraus entstehenden Knochenlaschen durch das expandierende Gehirn weiter verformt und verknöchern dann in neuer Position. Die Kopfform mit Breitenzunahme und Rückbildung der prominenten Stirn- und Hinterhauptsregion normalisiert sich im Verlauf der folgenden Monate (15).

Eine plastische Rekonstruktion des Hinterhauptes wird bei der ein- und beidseitigen prämaturnen Fusion der Lamdanähte nötig. Im Vergleich zu anderen Kraniosynostosen-Operationen birgt diese Operationsmethode, durch die notwendige Freilegung der Sinus transversi und des Confluentis sinuum, ein erhöhtes Blutungsrisiko (14). Es bestehen variable Operationsmethoden. Eine häufig durchgeführte Methode (siehe Abbildung 7) sieht das schlingenförmige Einschneiden des Schädelknochens im Hinterkopfbereich und die versetzte Positionierung der entstehenden Knochenzungen vor. Dadurch kommt es zu einer Harmonisierung der Kopfform und einer Dekompression des intrakraniellen Drucks (15, 19).

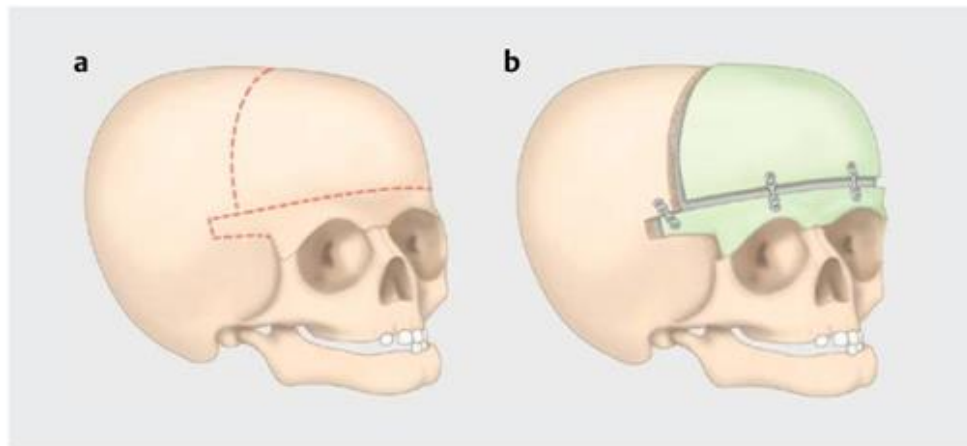


Abbildung 9: Das fronto-orbitale Advancement
Es dient dem intrakraniellen Volumengewinn, um dem sich entwickelnden Gehirn ausreichend Platz zu geben. **a** Osteotomielinien. **b** Verlagerte Knochensegmente (in Anlehnung an (18)).

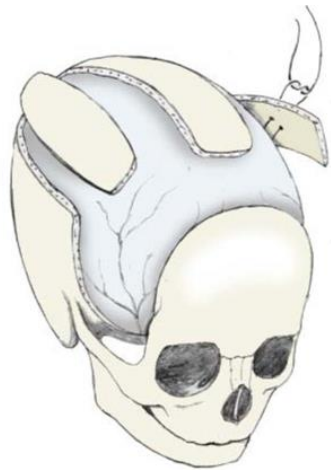


Abbildung 8: Operative Korrektur der Sagittalnahtsynostose (in Anlehnung an (19)).



Abbildung 7: Verfahren zur Therapie der lamdoidalen Synostosen (in Anlehnung an (19)).

1.7 Komplikationen

Durch die stetige Weiterentwicklung und Verbesserung der Operationstechniken sowie des perioperativen Managements bei den Synostosen-Operationen sank die perioperative Komplikations-, Mortalitäts- und Reoperationsrate in den letzten Jahren (20, 21). Die Komplikationsrate liegt heutzutage - im Vergleich zu anderen chirurgischen Eingriffen - generell in einem insgesamt niedrigen Bereich (6, 21). Grundsätzlich haben syndromale Patienten ein höheres Komplikationsrisiko als nicht-syndromale Patienten, denn sie weisen häufig mehrere Komorbiditäten auf, welche wiederum das Auftreten von Komplikationen sowie das Reoperationsrisiko beeinflussen (20–22).

Die Angaben zu Komplikationsraten bei Kraniosynostosen-Korrekturen schwanken in der Literatur erheblich (23) und sind davon abhängig, welche Kriterien unter dem Begriff der Komplikation

zusammengefasst werden (24). Als häufigstes unerwünschtes Ereignis wird bei bis zu 56 % der operierten Kinder postoperatives Fieber bzw. Hyperthermie (25, 26) und bei 18 % bis 100 % starker Blutverlust mit Transfusionbedarf beobachtet (20, 22, 22, 26, 27). Wundinfektionen treten selten auf und werden in der Literatur mit einer Rate von 0, 2 % bis 15,5 % angegeben (23, 28). Sie beeinflussen jedoch das Gesamtbehandlungsergebnis (26) und sind nachweislich mit einer hohen Krankenhaus-Wiederaufnahmerate und hohen Zusatzkosten verbunden (29, 30).

1.8 Postoperative Wundinfektionen

Eine postoperative Wundinfektion ist definitionsgemäß eine nosokomiale Infektion, die eine Inzisionsstelle, das operierte Organ oder die während der Operation eröffnete Körperhöhle betrifft und innerhalb von 30 bis 90 Tagen nach dem Eingriff in Erscheinung tritt (31). Diese Definition bezieht auch die Infektion implantierter Fremdkörper (wie beispielsweise Wunddrainagen und Implantate) mit ein (32). Wundinfektionen sind mit ca. 24% neben den Harnwegsinfektionen und Pneumonien die häufigste nosokomiale Infektion in Deutschland (33, 34) und belegen im internationalen Vergleich den dritten Rang der im Krankenhaus erworbenen Infektionen (35).

Anhand der hierzulande gültigen KISS-Kriterien (31) des nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen des Robert Koch Instituts werden postoperative Wundinfektionen in oberflächlich, tief oder organbezogen eingeteilt. Bei einer oberflächlichen Wundinfektion tritt diese an der Inzisionsstelle innerhalb von 30 Tagen nach dem operativen Eingriff auf und beschränkt sich auf die Haut oder das subkutane Gewebe. Zusätzlich müssen eine eitrig-sekretorische Sekretion, Erregernachweis oder Zeichen einer Inflammation bestehen (31). Die tiefe Wundinfektion hingegen reicht neben der Inzisionsstelle in darunter liegende Faszien- und Muskelschichten und tritt bis zu 90 Tage nach dem Eingriff auf. Es müssen zusätzlich eine eitrig-sekretorische Sekretion, ein radiologischer bzw. histopathologischer Nachweis oder typische Inflammationszeichen wie Fieber, Schmerz und Berührungsempfindlichkeit mit Wunddehiszenz und einem Erregernachweis bestehen (31). Eine organbezogene Wundinfektion oder eine Infektion von Körperhöhlen zeigt sich innerhalb von 90 Tagen nach der Operation. Für die Diagnosestellung muss eine eitrig-sekretorische Sekretion, ein Erregernachweis aus dem betroffenen Organ bzw. der Körperhöhle oder ein radiologisch bzw. histopathologischer Nachweis vorliegen (31).

Bei den neurochirurgischen Patienten verursachen vor allem die endogenen, fakultativ pathogenen Keime der Hautflora wie *Staphylokokkus aureus*, *Staphylokokkus epidermidis* und *Propionibacterium acnes* postchirurgische Wundinfektionen (36) sowie fremdkörperassoziierte Infektionen (34). Allerdings lässt sich diese physiologische Haut- und Schleimhautflora des Patienten - als

Ursprung des endogenen Infektionsweges - selbst durch sorgfältigste präoperative Desinfektionsmaßnahmen nur schwer eliminieren (34). Neben der Wunddrainageneinlage von mehr als drei Tagen, sind ein prolongierter präoperativer Klinikaufenthalt, vorausgegangene neurochirurgische Eingriffe, eine Operationsdauer von mehr als zwei Stunden, stattgefunden Transfusionen, Fremdkörperimplantation und perioperative Hypothermie des Patienten neurochirurgische Risikofaktoren für eine Wundinfektion (37).

Neben den herkömmlichen diagnostischen Verfahren, wie beispielsweise dem konventionellen mikrobiologischen Wundabstrich, empfiehlt sich zum Erregernachweis insbesondere bei einliegenden neurochirurgischen Fremdkörpern (Wunddrainagen) das hochsensitive Sonikationsverfahren (38, 39). Grundsätzlich ist aber für die Diagnosestellung einer postoperativen Wundinfektion relevant, dass klinische Befunde nicht unabhängig von Laborergebnissen beurteilt werden und dass eine reine Kolonisation von Haut, Schleimhaut, Sekreten oder Drainagen bei asymptomatischen und klinisch unauffälligen Patienten, keine Infektion darstellt. (31).

Angesichts der erheblichen Auswirkungen durch postoperative Wundinfektionen, liegt ein Schwerpunkt des perioperativen Managements in der Prävention und Früherkennung dieser nosokomialen Infektionen. Neben der Einhaltung strikter Hygiene im Umgang mit chirurgischen Wunden und begleitender perioperativer Maßnahmen unter Beachtung räumlich-baulicher Aspekte, bestehen weitere Erkenntnisse und Empfehlungen zu Präventionsansätzen (34). Untersuchungen konnten u.a. zeigen, dass ein zügiger operativer Ablauf das Wundinfektionsrisiko deutlich minimiert. Außerdem wird empfohlen, alle im Operationssaal angelegten sterilen Wundverbände bis zu 48 Stunden postoperativ zu belassen, einliegende Drainagen jedoch möglichst frühzeitig zu entfernen (34, 40, 40). So lässt sich die sekundäre Keimbesiedlung der Wunde verhindern (34).

Einen besonders hohen Stellenwert in der Vermeidung postoperativer Wundinfektionen bei elektiven kinderneurochirurgischen Eingriffen wie den Kraniosynostosen-Operationen nimmt die perioperative Antibiotikaphylaxe (PAP) ein. Diese wird durch nationale und internationale Leitlinien (Evidenzlevel 1a (35)) konsensuell empfohlen und sollte obligatorisch zum Einsatz kommen (32, 34, 35).

1.9 Perioperative Antibiotikaphylaxe (PAP)

Die PAP ist neben den basisbildenden Hygienemaßnahmen ein etabliertes und durch zahlreiche Studien (systematisches Review ECDC: Evidenzlevel 1a (35)) erwiesenermaßen erfolgreiches Instrument zur Senkung der Wundinfektionsrate (37). Unter der perioperativen

Antibiotikaphylaxe wird eine kurzzeitige Gabe eines Antibiotikums verstanden, welches unmittelbar vor, bei Beginn oder spätestens während einer chirurgischen Intervention verabreicht wird und darauf abzielt postoperative Wundinfektionen zu vermeiden (37). Die Anwendung von Antiinfektiva kann Hygienemaßnahmen jedoch nicht ersetzen, sondern stellt lediglich eine sinnvolle Ergänzung dar und komplementiert den Präventionsansatz postoperativer Wundinfektionen (30, 37). Auch das Auftreten anderer nosokomialer Infektionen wie Pneumonie oder Sepsis wird durch die PAP nicht verhindert (30).

Gemäß der aktuellen Empfehlung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (37) soll die Indikation der PAP anhand der zu erwartenden Wundkontamination und der individuellen Risikofaktoren des Patienten gestellt werden. Je kontaminierter eine Wunde ist und je mehr Risikofaktoren evaluiert werden können, desto stärker ist demnach die Empfehlung für eine PAP (37). Elektive intrakranielle Eingriffe wie die Nahtsynostosen-Korrektur werden zu den saubereren, nicht kontaminierten Wunden gezählt. Diese kennzeichnen sich durch einen Eingriff in entzündungsfreiem, sauberem Gewebe ohne die Eröffnung des Respirations-, Digestions- oder Urogenitaltrakts und den primären Wundverschluss (30, 37). Bei intrakraniellen Eingriffen mit Verwendung von Wunddrainagen wird die Verabreichung der perioperativen Prophylaxe grundsätzlich empfohlen, da hier besonders schwerwiegende Folgen durch aufsteigende Infektionen zu erwarten sind (37, 40). Übertragen auf die operative Korrektur der Nahtsynostosen bedeutet dies, dass der generelle Nutzen der perioperativen Antibiotikaphylaxe erkannt wurde und die Anwendung in der Kinderneurochirurgie mehrheitlich empfohlen wird (25, 32, 40, 41).

1.9.1 Risiken der PAP

Die PAP reduziert das Wundinfektionsrisiko. Allerdings wurde schon in den frühen achtziger Jahren vor dem unsachgemäßen Gebrauch der PAP gewarnt, denn schon damals identifizierte man die gefährlichen Folgen einer inadäquaten Anwendung (42). Es ist mittlerweile geklärt, dass die prolongierte PAP das Risiko für antibiotikaresistente Keime deutlich erhöht (32, 43–48, 48) und bei Folgeerkrankungen die antimikrobiellen Therapie ggf. schlechter anspricht. Auch die Zunahme an Clostridien-Infektionen, die nachweislich mit einer längeren antiinfektiven Behandlung assoziiert sind (32, 33, 49, 50), stellen zunehmend ein Problem dar.

Auch allgemeine Risiken des Antibiotika-Einsatzes können auftreten: Neben potentiell toxischen und allergischen Reaktionen, wird vor allem die patienteneigene Bakterienflora wie z.B. das Mikrobiom stark beeinflusst (51). Diese Störung beeinflusst wiederum die Entstehung chronischer Krankheiten und fördert die Entstehung opportunistische Infektionen wie beispielsweise

Candidosen. Diese Aspekte führen neben einer deutlichen Einschränkung der Patientenqualität zu verlängerten Krankenhausaufenthalten und hohen zusätzlichen Kosten für das Gesundheitssystem (51).

1.9.2 Rationaler Antibiotika-Einsatz und PAP-Empfehlungen

Die unsachgemäße Anwendung und ein ungerechtfertigt prolongierter Einsatz von Antibiotika resultieren u.a. in steigenden Erregerresistenzen, zunehmenden Clostridieninfektionen und erhöhten Kosten (51). Dieser Trend ist international zu beobachten, weshalb die europäische Kommission im Jahr 2010 darauf reagierte und von ihren Mitgliedsstaaten die Implementierung sogenannter Antibiotic-Stewardship (ABS)-Programme forderte, um zukünftig einen rationaleren Antibiotika-Einsatz zu gewährleisten. In der Bundesrepublik wurde dieser Forderung mit Änderung des Infektionsschutzgesetzes im Jahr 2011 Folge geleistet. ABS-Programme in der Klinik verbessern die Qualität der Antibiotikaverordnung und optimieren die Substanzauswahl, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer (52). So werden beste Behandlungsergebnisse erzielt, die Entstehung von Resistenzen vermieden und Kosten gesenkt (52). Die konsequente Einhaltung evidenzbasierter nationaler und internationaler Leitlinien im Umgang mit Antibiotikaanwendungen ist eine Kernstrategie der ABS-Initiative (52, 53).

Aus Mangel an aussagekräftigen Studien fehlen diese evidenzbasierten PAP-Leitlinien für Kraniosynostosen-Korrekturen. Die verfügbaren Arbeiten der letzten zehn Jahre divergieren stark in den beschriebenen PAP-Konzepten. Es finden sich heterogene und teils widersprüchliche Strategien zur PAP-Dauer bei Kraniosynostosen-Patienten. Die Studien umfassen eine Spannweite von intraoperativen Einmalgaben (sogenannte Single-Shots) bis hin zu prolongierten, teils mehrtätigen antibiotischen Behandlungen (27, 54–56). Weitere Unterschiede finden sich in den Arbeiten auch für die angewendeten Antibiotikapräparate sowie zur Angabe des intraoperativen Applikationszeitpunkts (25, 27, 55, 56). Grundsätzlich werden meist Cephalosporine der ersten oder zweiten Generation empfohlen (41).

Allgemeingültige Leitlinien wie die S1-Leitlinie „Perioperative Antibiotikaphylaxe“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. geben einen guten Anhaltspunkt für die Gestaltung der optimalen PAP bei Kraniosynostosen (30). So wird eine bestmögliche Patientensicherheit durch Wundinfektionsprävention, eine Vermeidung von Resistenzentstehung und eine ökonomisch vertretbaren Durchführung gewährleistet. Die erste Antibiotikagabe sollte circa 30 bis 60 Minuten vor dem Operationsbeginn erfolgen, um während des Eingriffs einen ausreichend hohen Wirkspiegel im Gewebe zu erreichen. Bei längeren Eingriffen oder

bei einem Blutverlust von mehr als einem Liter ist die Verabreichung einer Folgedosis in Abhängigkeit der Halbwertszeit des verwendeten Präparats empfohlen (30, 37). Das ideale Antibiotikum sollte hier erregersensibel, risikoarm sowie kostengünstig sein und die im Operationsgebiet zu erwartenden Hautkeime wirksam bekämpfen. (30, 37). Als Vertreter der Zweitgeneration-Cephalosporine, erfüllt Cefuroxim diese Kriterien und ist für die perioperative Prophylaxe bei Kindern zugelassen (37, 41, 57).

Cefuroxim ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der β -Lactam-Antibiotika (57). Eine Gemeinsamkeit aller β -Laktam-Antibiotika ist die Fähigkeit, die bakterielle Zellwandsynthese zu hemmen. Diese Eigenschaft stellt die Grundlage der bakteriziden Wirkung dar (58). Es ist wirksam gegen grampositive Erreger und hat im Gegensatz zu Cephalosporinen der 1. Generation auch eine Wirksamkeit gegenüber gramnegativen Erregern (wie beispielsweise Enterobacteriaceae, *Hämophilus influenzae* und Gonokokken). Die häufigsten Nebenwirkungen sind immunallergische Reaktionen an der (Schleim-)Haut und gelegentlich an anderen Organen oder dosisabhängige nephrotoxische Reaktionen. Bei fünf bis acht Prozent der Penicillinallergien besteht eine Kreuzallergie gegen Cephalosporine (58).

Zunehmend wird die intraoperative antibiotische Single-Shot-Gabe durchgeführt, da kein Vorteil prolongierter Gaben nachgewiesen wurde. Untersuchungen konnten zeigen, dass die antibiotische Einmalgabe bei kinderneurochirurgischen Eingriffen, selbst bei der Einlage von Wunddrainagen (41), genauso wirksam wie eine prolongierte PAP ist (30, 32, 35, 37, 41). Unsere Ergebnisse unterstützen diese Erkenntnisse und aktuellen Empfehlungen (52).

1.10 Sonikationsverfahren

Die mikrobiologische Diagnostik zur Detektion einer postoperativen Wundinfektion erfordert ein hochspezifisches und hochsensitives Testverfahren (38). Wunddrainagen sind neurochirurgische Fremdkörper auf denen Mikroorganismen sogenannte Biolipidfilme bilden (38). Der Nachweis einer Besiedlung oder Infektion dieser Wunddrainagen ist herausfordernd und mit einer konventionellen mikrobiologischen Untersuchung oft nicht möglich (38). Eine empfohlene Methode zur gezielten Erregerdiagnostik bei implantierten neurochirurgischen Fremdkörpern ist das Sonikationsverfahren (39, 59). Dieses Untersuchungsverfahren ist im Vergleich zur klassischen Anzucht von Erregerkulturen hoch spezifisch und sensitiv. In anderen Fachbereichen wie der Orthopädie sowie der Kardiochirurgie ist es bereits ein etabliertes Verfahren und gilt seit neustem auch in der Neurochirurgie als empfohlene Untersuchungsmethode von Biolipidfilm-assoziierten Katheterinfektionen (38). Zur Identifikation der Erreger werden die entfernten Wunddrainagen in einem

Ultraschallbad sonifiziert und der Biolipidfilm mit den angesiedelten Bakterien schonend gelöst. Die Sonikationsflüssigkeit wird dann in einem nachfolgenden Schritt mikrobiologisch aufbereitet und kultiviert um das vorhandene Bakterienspektrum quantitativ und qualitativ zu bestimmen (60).

1.11 Ziele und wissenschaftliche Bedeutung dieser Arbeit

Derzeit finden sich keine prospektiven, randomisierten Studien, die sich mit der perioperativen Antibiotikaphylaxe bei Kindern mit Kraniosynostosen-Korrektur auseinandersetzen. Die aktuell verfügbaren Publikationen sind vorwiegend retrospektive Erhebungen und Kohortenstudien mit zum Teil sehr heterogenen und stark differierenden Konzepten und Empfehlungen zur PAP bei Kindern. Im Rahmen der ABS-Initiative an unserer Klinik wurde die PAP bei Kraniosynostosen-Korrekturen mit dem Ziel der bestmöglichen antiinfektiven Behandlung der Patienten und Eindämmung des unangemessenen Antibiotikagebrauchs entsprechend der internationalen Empfehlungen zur PAP bei elektiven neurochirurgischen Interventionen angepasst (61).

Das an der Charité – Universitätsmedizin Berlin bis Mai 2018 geltende Antibiotikaregime verfolgte ein prolongiertes antibiotischen Konzept zur Wundinfektionsprävention in der operativen Versorgung von Kraniosynostosen. Dieses Konzept sah eine intraoperative Einmalgabe von Cefuroxim durch den Anästhesisten und anschließende eine Weiterführung der antibiotischen Prophylaxe bis zur Entfernung der einliegenden Wunddrainage vor.

Im Rahmen des in unserer Klinik neu etablierten ABS-Programms fand eine Umstellung des PAP-Regimes bei Kindern mit Kraniosynostosen-Korrektur statt. Die Umsetzung des von den Leitlinien geforderten rationalen Antibiotikaeinsatzes sowie die Reduktion der PAP-Dauer auf eine intraoperative Einmalgabe wurden hierbei verfolgt. Die im Folgenden beschriebene Studie begleitete diese Umstellung des PAP-Konzeptes.

Ab Mai 2018 erhielten alle Kinder nach einer Kraniosynostosen-Korrektur ausschließlich eine intraoperative antibiotische Einmalgabe von Cefuroxim. Auf eine routinemäßige Fortführung der Antibiotika-Prophylaxe wurde verzichtet und eine therapeutische Antibiotikabehandlung nur bei dringendem Infektionsverdacht nach Rücksprache mit den behandelnden Ärzten eingeleitet.

Durch eine prospektive Studie werden Wundinfektionsraten und Besiedlungsraten der einliegenden Wunddrainagen mittels Sonikation erfasst. Aufgrund der niedrigen Inzidenz der Kraniosynostosen, wird die Studie als Pilotstudie durchgeführt (siehe Kapitel 2.10). Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist der Vergleich zwischen einer prolongierten PAP und einer den Leitlinien angepassten, reduzierten intraoperativen antibiotischen Einmalgabe unter infektiologischen Aspekten.

1.11.1 Arbeitshypothese

Die im Rahmen des ABS-Programms durchgeführte Umstellung der prolongierten, bis zur Entfernung der Wunddrainage durchgeführten, perioperativen antibiotischen Prophylaxe (PAP) auf eine einmalige intraoperative antibiotische Einmalgabe bei Patienten mit Kraniosynostosen-Korrektur hat weder Einfluss auf die mikrobiologische Besiedlung der perioperativ eingelegten Wunddrainagen bzw. auf das umliegende Hautareal der Drainagen-Eintrittsstellen noch auf die Rate der Wundinfektionen.

Folgende Fragestellungen gilt es zu beantworten:

1. Führt die Reduktion der PAP auf eine intraoperative Einmalgabe zur Zunahme der Besiedlungsrate der Wunddrainagen und des Drainagen-Eintrittsstellen umgebenden Hautareals?
2. Kommt es nach Umstellung von prolongierter PAP auf eine intraoperative Einmalgabe zu einer Häufung postoperativen Wundinfektionen?
3. Zeigen sich durch die Verkürzung der PAP veränderte Behandlungsverläufe (längere Krankenhausverweildauer, längere Verweildauer auf der Intensivstation, geringere Besiedlungsrate mit multiresistenten Erregern wie MRSA und MRGN)?
4. Sind durch einen rationalen Antibiotika-Einsatz im Sinne der leitliniengerechten Reduktion der PAP-Dauer ökonomische Einsparungen möglich?

2 Methodik

2.1 Studiendesign

Die klinische Studie zum Einfluss der PAP auf die Besiedlungsrate von Wunddrainagen bei Patienten nach elektiver Korrektur von Kraniosynostosen weist ein monozentrisch retro- und prospektives Design auf und wurde zwischen August 2017 und März 2019 auf der interdisziplinären Kinderintensivstation Station 25i – Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. In diesem Zeitraum wurden zwei verschiedene Behandlungsprotokolle zur PAP nach Kraniosynostosen-Korrektur angewendet (siehe Abbildung 10) und deren Auswirkungen untersucht. Bedingt durch die niedrige Inzidenz und geringe Fallzahl der Kraniosynostosen-Patienten wurde die Untersuchung als explorative Pilotstudie geführt. Der Begriff „Patienten“ steht im Folgenden stellvertretend für alle Patientinnen und Patienten wird ausschließlich zur besseren Übersichtlichkeit und Lesbarkeit verwendet.

2.2 Studienpopulation

2.2.1 Einschlusskriterien

Für die Studie wurden alle Kraniosynostosen-Patienten rekrutiert, die im Studienzeitraum eine elektive Kranioplastik zur Korrektur einer Schädelnahtsynostose in der pädiatrischen Neurochirurgie - Charité Universitätsmedizin Berlin erhielten und sich postoperativ zur intensivmedizinischen Betreuung auf der interdisziplinären Kinderintensivstation aufhielten. Die Voraussetzung zur Studienteilnahme der Patienten, welche nach dem reduzierten PAP-Regime behandelt werden sollten, war die Unterzeichnung des Studien-Einwilligungsformulars durch die Erziehungsberechtigten nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung (siehe Anhang).

2.2.2 Ausschlusskriterien

Spezifische Ausschlusskriterien waren eine Störung der Immunantwort sowie eine Immunsuppression, da die Reduktion des Antibiotikaregimes auf eine einmalige Antibiotikagabe in solchen Fällen kontraindiziert ist. Weiterhin sind Patienten mit Unverträglichkeiten oder Allergien gegenüber dem in der Studie zur Anwendung kommenden Antibiotikum Cefuroxim exkludiert. Ein Lebensalter von unter 28 Tagen oder über 18 Jahren führt ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie.

2.3 PAP-Protokolle

In beiden PAP-Protokollen (siehe Abbildung 10) ist eine intraoperative antibiotische Therapie der Patienten mit Cefuroxim (50mg/kg KG (Körpergewicht) i.v.) als Einmalgabe vorgesehen. Bei einer Operationsdauer von mehr als vier Stunden, soll eine zweite intraoperative Gabe mit

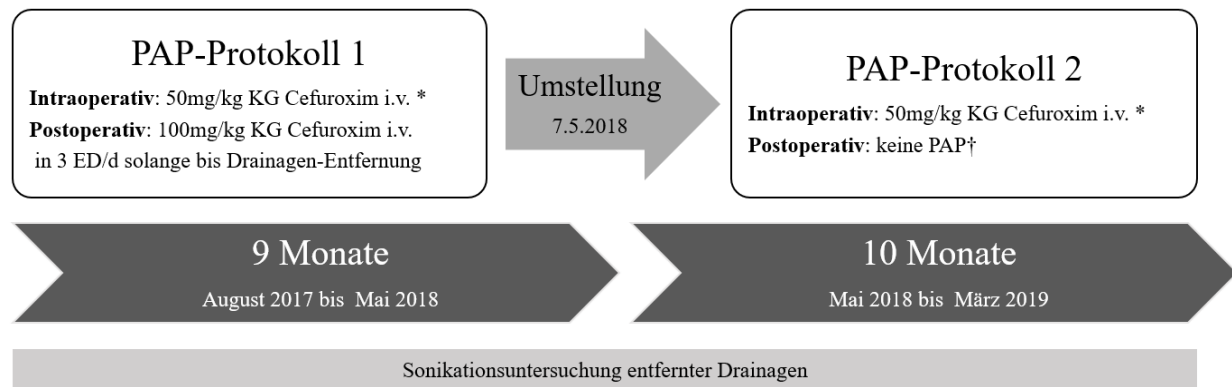
Cefuroxim i.v. in der gleichen Dosierung erfolgen (41). Die PAP-Protokolle unterscheiden sich hinsichtlich ihres postoperativen Antibiotikaregimes: Während das PAP-Protokoll 1 eine prolongierte postoperative antiinfektive Therapie vorsieht, wird darauf im PAP-Protokoll 2 verzichtet.

Der Operationszeitpunkt bestimmt die Auswahl des PAP-Protokolls. Eine Zuteilung der Kinder in Behandlungsgruppen (BGs) erfolgt anhand des angewendeten PAP-Protokolls (PAP-Protokoll 1 = BG 1, PAP-Protokoll 2 = BG 2).

Zwischen August 2017 und Mai 2018 wurden alle Kinder gemäß des bereits bestehenden Therapieschemas der Kinderintensivstation, dem PAP-Protokoll 1, behandelt. Neben der intraoperativen Antibiotikagabe erhielten diese Kinder bis zum durchschnittlich zweiten postoperativen Tag, eine prolongierte Antibiotikatherapie mit 100mg/kg KG Cefuroxim (auf drei Einzelgaben von ca. 33mg/kg KG verteilt).

Im Sinne des ABS (41) wurde das PAP-Regime zum 7.05.2018 umgestellt. Zwischen Mai 2018 und März 2019 wurde das PAP-Protokoll 2 ausgeführt. Auf eine prolongierte prophylaktische Antibiotikatherapie im postoperativen Verlauf wurde hierbei verzichtet. Gemäß dieses PAP-Protokolls erhielten die Patienten nur eine intraoperative Einzelgabe mit Cefuroxim und eine therapeutische Behandlung sollte nur bei Auftreten einer gesicherten Wundinfektion erfolgen.

Die einliegenden Wunddrainagen wurden unabhängig vom PAP-Protokoll innerhalb der ersten Tage nach der Operation durch einen Kinderneurochirurgen entfernt und zur mikrobiologischen Untersuchung in das Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH versendet. Studienbegleitend wurden klinische, laborchemische und mikrobiologische Daten retro- und prospektiv aller Kinder nach Korrektur von Schädelnahtsynostosen gesammelt und ausgewertet.



PAP perioperative Antibiotikaprophylaxe
* Wenn OP-Dauer über 4 Stunden dann erneut 50mg/kg KG Cefuroxim i.v.
† therapeutische Antibiose nur im Fall einer manifesten Wundinfektion

Abbildung 10: Übersicht der PAP-Protokolle

2.4 Studienabbrüche

Zu den Abbruchkriterien zählt der Wunsch der Erziehungsberechtigten, die Studie frühzeitig zu beenden und die Einwilligung zur Studienteilnahme zu widerrufen.

Dagegen führt ein Abweichen vom vorgegebenen PAP-Protokoll nicht zum Studienabbruch. Erhält ein Patient trotz Zuteilung zum PAP-Protokoll 2, beispielsweise auf ausdrücklichen Wunsch des Operateurs, eine prolongierte prophylaktische Antibiose, soll dieser ärztlichen Anordnung Folge geleistet und der Patient bis zur Drainagen-Entfernung antibiotisch behandelt werden. Diese Abweichung vom PAP-Protokoll wird dokumentiert und in der Auswertung berücksichtigt.

Weiterhin erhalten nicht alle Kinder nach Korrektur der Kraniosynostose eine Wunddrainage, da deren Einsatz abhängig von Art des Operationsverfahrens ist. Im Falle einer endoskopisch assistierten Operationsmethode entfällt die Anlage einer Wunddrainage. Dies führt nicht zu einem Studienabbruch, wird jedoch dokumentiert und in der Auswertung berücksichtigt. Die Daten dieser Kinder werden gesammelt und ausgewertet.

Werden Patienten, wegen personeller oder räumliche Engpässe, noch vor Entfernung der Wunddrainage auf eine pädiatrische Überwachungsstation verlegt, fließen die Patientendaten dennoch in die Auswertung der Studie ein, da die Kinderüberwachungsstation ähnlich zur Kinderintensivstation 25i über ein zentrales Überwachungssystem verfügt. Eine vorzeitige Verlegung der Patienten führt demnach nicht zum Studienausschluss.

Wenngleich eine postoperative Wiedervorstellung nach drei Monaten in der kinderneurochirurgischen Ambulanz im PAP-Protokoll vorgesehen ist, wird dieser Termin erfahrungsgemäß nicht von allen Patienten eingehalten. Das Versäumnis der postoperativen Verlaufskontrolle wird dokumentiert, ist jedoch kein Ausschlusskriterium.

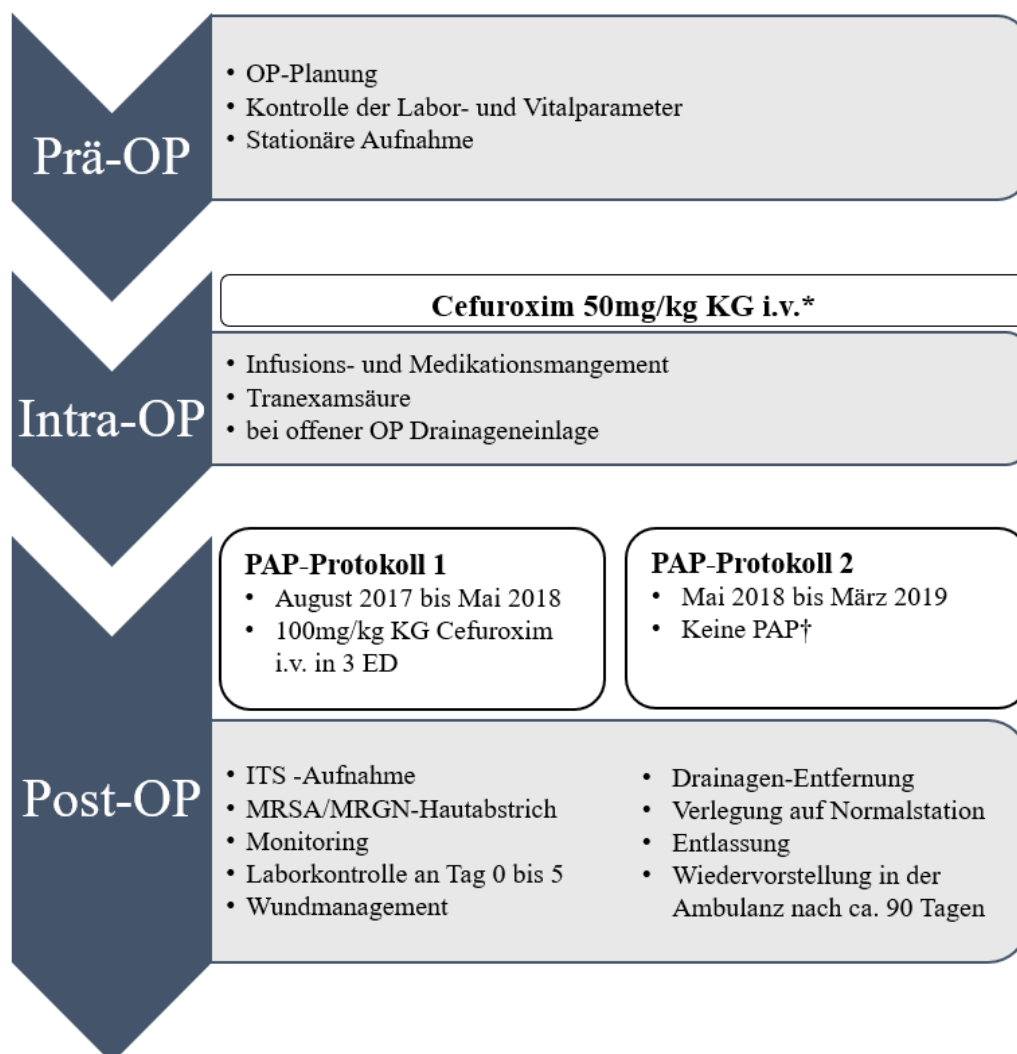
2.5 Studienablauf

Während des Studienzeitraums ist der perioperative Ablauf bis auf die postoperative Antibiotikagabe bei allen Patienten identisch (siehe Abbildung 11). Eine eigens für die Studie erstellte Standard-Operating-Procedure (SOP) gewährleistet den standardisierten postoperativen Umgang mit Kraniosynostosen-Patienten inklusive der Blutentnahmen, der PAP sowie der Entfernung und mikrobiologischen Untersuchung der Wunddrainagen (siehe Anhang). Die SOP hat eine in der gesamten Kinderklinik stationsübergreifende Gültigkeit.

Alle Kinder werden in der kinderneurochirurgischen Ambulanz der Charité – Universitätsmedizin Berlin voruntersucht und es wird eine Planung für die elektive Kranioplastik-Operation erstellt. Die stationäre Aufnahme erfolgt in klinisch-stabilem und infektfreiem Gesundheitszustand. Eine präoperative Blutentnahme wird bei allen Kindern vorgenommen.

Intraoperativ erhalten alle Kinder eine intravenöse Einmalgabe Cefuroxim. Ferner verabreichen die Anästhesisten eine befundabhängige Volumen- und Medikamententherapie. Diese beinhaltet unter anderem die Verabreichung von Analgetika, Katecholaminen und Bluttransfusionen. Eine Dauerinfusion mit Tranexamsäure (5mg/kg KG) zur Blutungsprophylaxe wird für 24 Stunden verabreicht (62, 63). Nur bei den offen operierten Kraniosynostosen werden Wunddrainagen eingelegt. Diese sind ausnahmslos ohne Antibiotikabeschichtung. Bei den endoskopisch assistierten Kraniektomien wird in der Regel keine Wunddrainage eingelegt.

Nach dem operativen Eingriff werden zunächst alle Kinder zur Weiterbetreuung auf der interdisziplinären Kinderintensivstation aufgenommen. Dort erfolgen bei der Ankunft mikrobielle Abstriche aus Nase, Mund und Rektum des Kindes zur Detektion von multiresistenten Erregern. Des Weiteren wird die kontinuierlich monitorgestützte Überwachung der Vitalparameter weitergeführt. Zum Zeitpunkt der Aufnahme und im weiteren Verlauf einmal täglich erfolgen Blutentnahmen zur Kontrolle der Laborparameter. Das Wunddrainagen-Management wird nach der Anordnung des zuständigen Kinderneurochirurgen durchgeführt. Hierbei werden die Angaben zur Höhe des Fixierungslevels der Wunddrainagen am Bett sowie ein entsprechender Sog an der Wunddrainage vom Neurochirurgen vorgegeben. Die geförderte Sekretmenge und der Wundverlauf werden dokumentiert. Eine tägliche kinderneurochirurgische Visite findet statt.



PAP perioperative Antibiotikaphylaxe

* Wenn OP-Dauer über 4 Stunden dann erneut 50mg/kg KG Cefuroxim i.v.

† therapeutische Antibiose nur im Fall einer manifesten Wundinfektion

Abbildung 11: Perioperativer Behandlungsablauf aller Kraniosynostosen-Patienten
Im Studienzeitraum

Wird bei Patienten ohne postoperative antibiotische Prophylaxe eine beginnende Wundinfektion festgestellt, soll nach Absprache mit den Kinderneurochirurgen unverzüglich eine antiinfektive Therapie begonnen werden. Ein postoperativ isolierter Anstieg der Körperkerntemperatur wird allerdings nicht als Infektionszeichen, sondern als systemische Inflammationsreaktion (SIRS) in Folge des operativen Eingriffs gewertet (64). Dementsprechend erfolgt auf eine isolierte Erhöhung der Körperkerntemperatur nicht zwangsläufig eine antibiotische Behandlung.

Nach der Entfernung der Wunddrainagen werden die Kinder von der Kinderintensivstation auf eine pädiatrische Normalstation zur Weiterbetreuung verlegt. Drei Monate nach der endgültigen Entlassung stellen sich die Patienten für die Nachbetreuung und Verlaufsbeurteilung erneut in der kinderneurochirurgischen Ambulanz vor. Der Zustand der Wundheilung beziehungsweise das Auftreten einer Wundheilungsstörung wird hier abschließend bewertet.

2.6 Mikrobiologie

Die Entfernung der Wunddrainagen und ein kutaner Abstrich der Drainagen-Eintrittsstelle werden durch die Kinderneurochirurgen gemäß der o.g. SOP durchgeführt. Für die Entfernung der Wunddrainagen wird ein vorbereitetes Material-Set verwendet. Das Set beinhaltet sterile Instrumente zur Entfernung der Wunddrainagen und sterile Behältnisse für die Aufbewahrung der Wunddrainagenspitze und des kutanen Abstriches der Drainagen-Eintrittsstelle. Auf eine adäquate Analgesie vor der Entfernung der Wunddrainagen wird geachtet. Nach der Entfernung des Wundverbandes erfolgt zuerst der Hautabstrich an der Drainage-Eintrittsstelle mit einem sterilen Tupfer. Dieser wird nach der Probenentnahme in einem sterilen Röhrchen mit Transportmedium aufbewahrt. Danach wird das perioperative Hautareal mit einem stationsüblichen Wund-Desinfektionsmittel unter Einhaltung der vorgegebenen Einwirkzeit desinfiziert. Zum Lösen der Drainagen-Naht und zur Entfernung der Drainage werde die sterilen Instrumente verwendet. Die Drainagenspitze wird steril abgeschnitten und identisch zum Hautabstrich in einem sterilen Einmalbehälter in das Labor Berlin zur Untersuchung auf Erreger und Resistenzen versendet. Nach der Entfernung der Drainage wird die Drainage-Eintrittsstelle vernäht und ein steriler Pflasterverband angelegt.

Für die mikrobiologische Untersuchung der Wunddrainagen wird abweichend von der medizinischen Routine das Sonikationsverfahren unter Verwendung des Ultraschall-Spezialbads BactoSonic® BANDELIN electronic GmbH & Co. KG (Ultraschallbad BS 14) angewendet. Da Mikroorganismen auf Fremdkörpern, wie beispielsweise Wunddrainagen, Biolipidfilme bilden und mit konventionellen mikrobiologischen Verfahren diese Mikroorganismen oft schwierig nachzuweisen sind (60), soll ein hochempfindliches und hochspezifisches Verfahren wie die Sonikation als

Diagnostikum eingesetzt werden. Bei diesem Verfahren „erfolgt eine Beschallung [der Wunddrainagenspitzen] mit niederfrequentem Ultraschall bei geringer Intensität im Bereich der Kavitationsschwelle. Dabei wird die Haftung des Biofilms durch wirkende Mikroströmungen, Scherkräfte und oszillierende Kavitationsblasen so weit vermindert, dass er sich während der Beschallungsdauer [von der Wunddrainage] ablöst. Entstehende Kavitationsereignisse sind dabei noch so energiearm, dass es zu keinen signifikanten Zerstörungen von Zellstrukturen kommt“ (60) und die Erreger schonend von der Oberfläche der Wunddrainagen entfernt werden können. Mit Hilfe der Sonikation werden mehr als 99,9% der adhärennten Bakterien gelöst und verbleiben in der Sonikationsflüssigkeit, welche anschließend für Kulturen angesetzt und analysiert wird (60). Die endgültige Auswertung der Anzuchtplatten erfolgt nach 14 Tagen Bebrütungszeit.

Zeitgleich zur Sonikationsuntersuchung werden die Hautabstrich-Proben der Drainagen-Eintrittsstellen durch eine herkömmliche mikrobiologische Analytik untersucht und nach 5 Tagen Bebrütungszeit ausgewertet.

2.7 Zielgrößen

2.7.1 primärer Endpunkt

Der primären Endpunkt der Studie ist die Besiedlungsrate der entfernten Wunddrainagen. Diese wird mithilfe des zuvor beschriebenen Sonikationsverfahrens ermittelt.

2.7.2 sekundärer Endpunkt

Zu den sekundären Endpunkten der Studie zählen:

1. **Die Besiedlungsrate der Drainagen-Eintrittsstellen:** Die umliegende Haut der Drainagen-Eintrittsstellen wird abgestrichen und mittels konventioneller mikrobiologischer Anzucht untersucht.
2. **Die Wundinfektionsrate:** Das Auftreten einer postoperativen oberflächlichen, tiefen oder organbezogenen Wundinfektion wird anhand der KISS-Kriterien des Nationalen Referenzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen bewertet (31).
3. **Multiresistente Keime:** Der Trägerstatus der Patienten mit methicillinresistentem Staphylokokkus aureus (MRSA) und multiresistenten gramnegativen Bakterien (MRGN) wird zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme auf der Kinderintensivstation ermittelt. Hierfür werde alle Patienten zu Beginn der Intensivbehandlung an Mund, Nase und Rektum mit einem sterilen Wattetupfer abgestrichen und die Probe zur mikrobiologischen Analyse in

das Institut für Hygiene und Umweltmedizin – Charité Universitätsmedizin Berlin versendet.

4. **Perioperativer Behandlungsverlauf:** Neben der Gesamtverweildauer im Krankenhaus und der Tagesverweildauer auf der Kinderintensivstation, werden die perioperative Komplikationsrate sowie Daten zum Medikations- und Transfusionsbedarf ausgewertet.
5. **Vital- und Laborparameter:** Die Aufzeichnungen der Vitalparameter und die Laborergebnisse werden gesammelt und ihr zeitlicher Verlauf analysiert.
6. **Antibiotikagesamtverbrauch:** Der Antibiotikagesamtverbrauch aller Kinder wird erhoben, um ökonomische Effekte, die mit der Umstellung des PAP-Protokolls einhergehen, zu messen.

2.8 Datenerhebung

Zur Beantwortung der Fragestellungen werden die benötigten Patientendaten des elektronischen Patienten-Daten-Management-Systems COPRA 6.2 ® COPRA System GmbH und des Charité-internen Krankenhausinformationssystems SAP i.s.h.med ® SAP SE im Zeitraum August 2017 – März 2019 zusammengetragen. Die Datenerhebung findet retro- und prospektiv statt. Anhand eines stationeigenen Aufnahmebuchs mit chronologischer Auflistung aller stationär aufgenommener Kinder, werden nach manueller Durchsicht der Diagnosen die entsprechenden Patienten mit ihren jeweiligen Fallnummern und epidemiologischen Daten herausgefiltert. Für jeden rekrutierten Patienten wird eine manuelle Suche in der COPRA-Patientenakte und dem SAP-System durchgeführt. Mithilfe einer Microsoft Excel-Tabelle werden die extrahierten Daten dann zusammengetragen und kategorisiert. Im Folgenden wird die praktisch-technische Durchführung der beteiligten diagnostischen Maßnahmen erläutert.

2.8.1 Klinische Angaben zur Wunddrainage und mikrobiologische Daten

Während die Gesamtverweildauer der Wunddrainage, der Zeitpunkt der Entfernung und die Drainagefördermenge in der COPRA-Patientenakte dokumentiert sind, werden sämtliche mikrobiologische Informationen im SAP-System entnommen. Im Letzteren sind der Untersuchungszeitpunkt, das gefundene Erregerspektrum mit Höhe der Besiedlungsrate und in Einzelfällen (nach Anfertigung eines AntibioGRAMMs) Angaben zur Resistenz oder Sensibilität des Erregers gegenüber des Antibiotikums Cefuroxim hinterlegt. Im Untersuchungsbefund ist angegeben, ob ein Erreger nur nach Anreicherung quantifizierbar ist oder die Anzahl gefundener Mikroorganismen mehr als 50 Koloniebildende Einheiten pro ml (KBE/ml) beträgt. Da die mikrobiologischen Befunde zwischen

den beiden PAP-Protokollen für die Auswertung der Endpunkte außerordentlich relevant sind, ist ein sorgfältiger Umgang mit den Wunddrainagen und Hautabstrichproben einzuhalten.

Die Ergebnisse der MRSA- und MRGN-Abstriche sind im SAP-System hinterlegt. Bei Vorliegen einer positiven Besiedlung wird der Befund in die Datensammlung aufgenommen.

2.8.2 Epidemiologische und patientenbezogene Daten

Für alle Patienten werden epidemiologischen Daten aus der COPRA-Akte und dem SAP-System extrahiert. Hierzu gehören der Name und das Geschlecht des Patienten sowie das Alter, Angaben zum Körpergewicht und der Körpergröße zum Operationszeitpunkt. Des Weiteren wird die absolute Krankenhausverweildauer und die Dauer des Intensivaufenthaltes dokumentiert. Todesfälle im Zuge der stationären Behandlung sollen berücksichtigt und im Datenverzeichnis aufgenommen werden.

Aus dem hinterlegten Operationsprotokoll können alle operationsspezifischen Angaben wie der Operationszeitpunkt, die Operationsdauer, die exakte Diagnose und das gewählte Operationsverfahren entnommen werden. Alle eingelegten Wunddrainagen sowie das Vorkommen von intraoperativen Komplikationen werden erfasst. Der gesamte stationäre Verlauf bis zum Zeitpunkt der Entlassung kann anhand des Arztbriefes nachverfolgt werden. Diesem werden Daten über Vorkommnisse wie das Auftreten einer postoperativen Wundinfektion entnommen. Das Datum der Nachuntersuchung in der kinderneurochirurgischen Ambulanz und Daten zu evtl. festgestellten Wundheilungsstörungen werden aus dem SAP-System genutzt.

2.8.3 Akutparameter

Alle Patienten erhalten intraoperativ und anschließend auf der Kinderintensivstation eine routinemäßige intensivmedizinische Überwachung. Diese beinhaltet eine kontinuierliche Monitorüberwachung der Vitalparameter zur Früherkennung von Infektionen und anderer unerwünschter Ereignisse. Nur wenige Kinder wurden nach der Verlegung auf eine Normalstation weiter monitorüberwacht. Alle erhobenen Vitalparameter werden in der elektronischen Patientenakte automatisch gespeichert. In Anlehnung an die Systemic-Inflammatory-Response-Syndrome- (SIRS) Kriterien (65) werden nach manueller Durchsicht täglich Messwerte von Körperkerntemperatur, Herzfrequenz, Blutdruck und Atemfrequenz übernommen und die empfohlenen Referenzwerte für die Vitalparameter finden in dieser Arbeit Anwendung. So sind für Kinder bis zum ersten Lebensjahr Herzfrequenzen von 90 bis 180 /min, systolische Blutdrücke über 65 mmHg, sowie Atemfrequenzen bis 50 /min normal. Abweichungen davon können ein Hinweis auf eine SIRS oder Sepsis sein (65). Fieber wird als Temperaturerhöhung über 38,5° C definiert (65).

Für jeden Parameter außer der Körperkerntemperatur wird der täglich minimal und maximal gemessene Wert (Median) erfasst. Aus den Angaben zur Körperkerntemperatur wird der täglich maximal gemessene Wert in die Excel-Tabelle übernommen. Anders als bei den übrigen Parametern, stehen zusätzlich präoperative Werte zur Verfügung.

Die Daten werden zu Beginn der Intensivbehandlung (Tag 0) und danach einmal täglich bis zur Verlegung auf eine Normalstation (meist Tag 2) in die Excel-Tabelle übernommen. Für Kinder, die vorzeitig auf die Kinderüberwachungsstation Station 24i verlegt werden, sind die Daten gleichermaßen aus der COPRA-Patientenakte extrahierbar. Die Daten von Patienten, die überdurchschnittlich lange überwacht werden, fließen nur bis zum maximal fünften postoperativen Tag in die Excel-Tabelle ein.

Alle gemessenen Vitalparameter dienen der frühzeitigen Detektion von Infektionen. Ein postoperativer Anstieg der Körperkerntemperatur wird nicht obligat als Infektionszeichen sondern als systemische Reaktion in Folge der Operation gewertet (64).

2.8.4 Laborparameter

Für die Früherkennung von beginnenden Infektionen und Komplikationen erfolgten tägliche Laborkontrollen. In Anlehnung an die Sepsis-Kriterien der S2k-Leitlinie (65) wurde neben den SIRS-Parametern vor allem auf beginnende Organkomplikationen geachtet. Dabei sind weniger als 100 Thrombozyten/nl oder ein INR > 2 als Komplikation des blutbildenden Systems zu werten. Ein Anstieg des Kreatinins auf mehr als das doppelte der Altersnorm oder des ursprünglichen Ausgangswertes ist mit einer Nierenschädigung verbunden (65). Die Blutentnahme beinhaltet die Kontrolle des Blutbildes, der Blutgerinnung, der Entzündungswerte und der Nierenwerte. In die Excel-Tabelle werden die Messwerte von Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Thromboplastinzeit (Quick), International Normalized Ratio (INR), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPPT), Fibrinogen, Antithrombin (AT3), D-Dimere, C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT) und Kreatinin übernommen.

Im präoperativen Aufnahmelaor werden in der Regel für die Gerinnungsdiagnostik nur die Messwerte von Quick, INR und aPPT kontrolliert. Ebenso wird kein Procalcitonin bestimmt. Stattdessen wird dann postoperativ auf der Kinderintensivstation eine breitere Labordiagnostik unter Verwendung des intraoperativ gelegten zentralen Venenkatheters durchgeführt. Die Blutentnahme ist hierüber schmerzfrei möglich und wird daher von den Kindern besser toleriert. Für die Studie werden die Laborergebnisse des präoperativen Aufnahmelaors und der täglichen Laborkontrollen bis längstens zum fünften postoperativen Tag übernommen.

2.8.5 Therapiebedarf

In die Datensammlung werden Angaben zum perioperativen Medikations- und Infusionsverbrauch aufgenommen. Es wird erhoben, ob die Kinder intraoperativ und postoperativ Antibiotika erhielten (ja/nein) und welches Antibiotikum verabreicht wurde.

Alle perioperativ verabreichten Cefuroxim-Gaben werden ausnahmslos intravenös, zumeist über einen einliegenden zentralen Venenkatheter, verabreicht. Anhand des Antibiotikaverbrauchs und des Körpergewichts wird die verabreichte Antibiotikadosis (in mg/kg KG) berechnet. Weiterhin werden die Gesamtdauer der Antibiotikatherapie und die Anzahl der Einzelgaben erhoben. Daraus lässt sich ein Kostenvergleich zwischen den BGs berechnen. Eine Durchstechflasche mit 250 mg Cefuroxim zur Herstellung einer Injektionslösung kostet im kliniksinternen Einkauf der Charité – Universitätsmedizin Berlin 0,41 € (Stand 07/2019 (66)). Die Antibiotikagabe erfolgt in der Kinderklinik zumeist kontrolliert über eine Spritzenpumpe. Für jede Gabe wird das Antibiotikum patientenspezifisch vorbereitet und in eine neue Spritze aufgezogen. Die Materialkosten für diese Dosierpumpen-Spritze betragen ungefähr 0,31 €. Die Gesamtkosten pro Patient berechnen sich damit wie folgt:

$$\text{Antibiotikagesamtverbrauch} \left[\text{in } \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \right] \cdot \text{KG} \cdot \frac{0,41\text{€}}{250 \text{ mg}} + \text{Anzahl der Einzelgaben} \cdot 0,31\text{€}$$

Kommt es im postoperativen Verlauf zu einer Änderung der Antibiotikatherapie, wird dies dokumentiert und unter Angabe des neu verwendeten Antibiotikums aufgenommen. Zusätzlich werden Angaben zum Transfusions- und Katecholaminbedarf (ja/nein) evaluiert.

2.9 Ethik

Die Durchführung der Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät - Charité Universitätsmedizin Berlin unter der Antragsnummer EA2/029/18 freigegeben und ein bestehender Versicherungsschutz bestätigt. Mit der Umstellung des PAP-Protokolle zum 7.5.2018 erhalten die Erziehungsberechtigten aller Patienten mit geplanter Kranioplastik-Operation ein Elterninformationsblatt über die geplante Studie sowie eine Einverständniserklärung zur Studienteilnahme ausgehändigt. Für alle Patienten liegt das schriftliches Einverständnis zur Erfassung der klinischen Daten und zur mikrobiologischen Untersuchung mittels Sonikationsverfahren vor. Bei der durchgeführten Studien entstehen keine Risiken und zusätzliche Belastungen für die Studienteilnehmer, da die Umstellung des PAP-Protokolls den Vorgaben aktueller Leitlinien zur PAP bei elektiven neurochirurgischen Operationen folgt (32, 61). Patientendaten werden retro- und

prospektiv erfasst und entsprechend der aktuellen Richtlinien zur Datenschutzverordnung der Charité - Universitätsmedizin Berlin vertraulich behandelt. Es sind keine zusätzlichen Blutentnahmen und Untersuchungen außerhalb der Routine nötig.

2.10 Statistik

Für die Kalkulation der Fallzahlschätzung wurde die Software nQuery ® Sample Size Software (Version 4.0) verwendet. Berechnet wurde eine Stichprobengröße von 351 Patienten pro Behandlungsgruppe. Aufgrund der niedrigen Inzidenz der Kraniosynostosen werden pro Jahr nur ca. 100 Kraniosynostosen-Patienten an der Charité - Universitätsmedizin Berlin operiert. Dadurch kann die benötigte Stichprobengröße nicht erreicht und die Studie nur mit einer geringen statistischen Trennschärfe durchgeführt werden. Dennoch können, im Sinne einer Pilotstudie, essenzielle Informationen über die mikrobiologische Besiedlung von Wunddrainagen generiert und mögliche Auswirkungen auf die postoperative Infektionsrate erfasst werden. Alle erhobenen Daten werden in dem Programm Microsoft Excel® 2013 (Version 15.0) verwaltet, die statistische Datenauswertung erfolgt mit Hilfe der Software SPSS® IBM Corporation (Version 25). Eine Beraterin des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie – Charité Universitätsmedizin Berlin ist studienbegleitend Ansprechpartnerin und an der statistischen Auswertung beteiligt. Zur Untersuchung auf Normalverteilung der Daten wird zunächst eine grafische Darstellung im Histogramm und die Berechnung der Schiefe durchgeführt. In der deskriptiven Darstellung wird daraufhin für die quantitativen Merkmale bei normalverteilten Werten der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SW) und bei nicht normalverteilten Werten der Median (MD) und der Interquartilsabstand (IQA) mit der 25. Perzentile und 75. Perzentile berechnet. Die statistische Auswertung qualitativer Merkmale umfasst die Berechnung absoluter und prozentualer Werte aller gültigen Fälle in Kreuztabellen. Für die Analyse von Unterschieden zwischen den jeweils betrachteten Gruppen wird anschließend die Signifikanz mittels des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson überprüft. Gruppenvergleiche zum Antibiotika-Verbrauch und den Gesamtkosten werden mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test ermittelt. In allen Auswertungen werden Ergebnisse mit einem p-Wert unter 0,05 als statistisch signifikant angesehen, womit die Irrtumswahrscheinlichkeit der analytischen Berechnung unter 5% liegt. Um zu prüfen, ob unabhängige Variablen wie Alter und Operations-Dauer einen Einfluss auf den Sonikationsbefund haben, wird eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Tabellen, Abbildungen und Diagrammen. Die statistische Evaluation berücksichtigt primär die protokolladhärent behandelten Patienten. Um eine vollständige Transparenz zu gewährleisten, werden jedoch zusätzlich die Daten der nicht protokolladhärent behandelten Patienten dargestellt.

3 Ergebnisse

Auf der interdisziplinären Kinderintensivstation 25i der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurden im Zeitraum August 2017 bis März 2019 insgesamt 466 kinderneurochirurgische Patienten postoperativ behandelt. Davon wurden bei 187 Patienten (ca. 40 %) elektive Kraniosynostosen-Korrekturen durchgeführt.

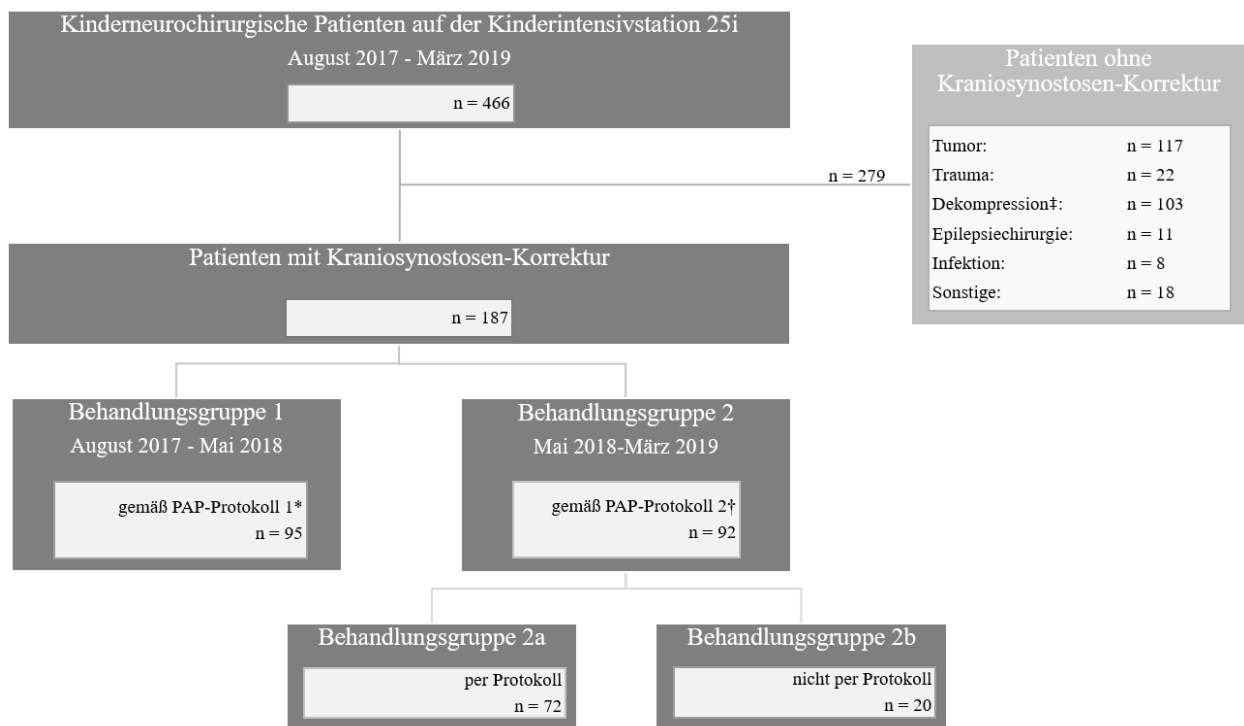
3.1 Patientenkollektiv

Von August 2017 bis Mai 2018 wurden 95 Patienten gemäß des prolongierten PAP-Protokolls 1 behandelt (BG 1) Nach Umstellung auf das neue PAP-Protokoll wurden 92 Patienten rekrutiert (BG 2) (Abbildung 12).

Bei 72 Patienten in der BG 2 wurde die PAP gemäß Protokoll durchgeführt (BG 2a). Bei 20 Patienten der BG 2 kam es zu einer Protokollabweichung im Sinne einer verlängerten PAP (BG 2b) Bei neun Patienten der BG 2b führte eine explizite ärztliche Anordnung zur Protokollverletzung. Die medizinische Indikation dieser ärztlichen Anordnung war lediglich bei zwei dieser Patienten dokumentiert. So erhielt ein Patient (ID¹: 397) zur Endokarditisprophylaxe, wegen eines nicht näher bezeichneten Vitium cordis, eine 24-stündige PAP mit dem vom Protokoll abweichenden Antibiotikum Ampicillin/Sulbactam. Ein weiterer Patient (ID: 404) sollte wegen einer intraoperativen Sinus frontalis Verletzung mit einer prolongierten PAP behandelt werden. Für die übrigen 11 Patienten der BG 2b muss in Anbetracht fehlender schriftlicher Anordnungen angenommen werden, dass Unachtsamkeit oder Unwissenheit bezüglich der PAP-Umstellung ursächlich für die Protokollverletzung war.

¹ pseudonymisierte Patienten-ID um wiederholtes Vorkommen innerhalb der folgenden Abschnitte einander zuzuordnen zu können

Einen Überblick der Patientencharakteristika aller BGs findet sich in Tabelle 2. Hier zeigen sich hinsichtlich des Patientenalters minimale Unterschiede zwischen der BG 1 und 2a. So sind die Kinder der BG 2a mit 7,5 Monaten (Median) etwas älter als jene aus der BG 1 (6 Monate). Hinsichtlich der Größe und des Gewichts unterscheiden sich die Kinder der Vergleichsgruppen BG 1 und 2a kaum. In beiden Gruppen sind 2/3 der Patienten männlich. Die Patienten der BG 2b sind mit einem medianen Alter von fünf Lebensmonaten jünger und folglich auch kleiner und leichter als das Vergleichsklientel der BG 1 und 2a. Weiterhin gibt es in der BG 2b mit 90 % deutlich mehr männliche Patienten als in den anderen BGs.



PAP *perioperative Antibiotikaphylaxe*
 * *prolongierte PAP*
 † *reduzierte PAP*
 ‡ *Hydrocephalus, Arnold-Chiari-Malformation, Shunt, Blutung*

Abbildung 12: Kinderneurochirurgischen Patienten auf der Kinderintensivstation 25i im Studienzeitraum August 2017 bis März 2019

Tabelle 2: Patientencharakteristik

	BG 1	BG 2			Gesamt
		BG 2 Gesamt (2a + 2b)	BG 2a	BG 2b	
Studienzeitraum (Monate)	9	10	10	10	19
Anzahl Patienten	95	92	72	20	187
Alter (Monate)*	6,0 (5,0-10,0)	6,0 (3,0-11,0)	7,5 (4,3-11,0)	5,0 (3,0-11,8)	6,0 (5,0-11,0)
Körpergewicht (kg)*	8,2 (7,0-9,0)	8,00 (6,9-9,5)	8,3 (6,9-9,5)	7,1 (6,5-9,1)	8,1 (7,0-9,3)
Körpergröße (cm)*	70 (67-74)	70 (65-76)	71 (65-76)	67 (63-76)	70 (66-75)
Geschlecht					
weiblich	31 (32,6%)	22 (23,9%)	20 (27,8%)	2 (10,0%)	53 (28,3%)
männlich	64 (67,4%)	70 (76,1%)	52 (72,2%)	18 (90,0%)	134 (71,7%)
Diagnose					
Sagitalnahtsynostose	53 (55,8%)	45 (48,9%)	36 (50,0%)	9 (45,0%)	98 (52,4%)
Frontalnahtsynostose	19 (20,0%)	26 (28,3%)	21 (29,2%)	5 (25,0%)	45 (24,1%)
Koronarnahtsynostose	9 (9,5%)	12 (13,0%)	10 (13,9%)	2 (10,0%)	21 (11,2%)
Lamdanahtsynostose	1 (1,1%)	1 (1,1%)	1 (1,4%)	0 (0,0%)	2 (1,1%)
bisuturale Synostose	11 (11,5%)	6 (6,5%)	4 (5,6%)	2 (10,0%)	17 (9,1%)
trisuturale Synostose	1 (1,1%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	1 (5,0%)	2 (1,1%)
Pansynostose	1 (1,1%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	1 (5,0%)	2 (1,1%)
Grunderkrankung					
Keine	88 (92,6%)	85 (92,4%)	68 (94,4%)	17 (85,0%)	173 (92,5%)
Crouzon-Syndrom	2 (2,1%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	1 (5,0%)	3 (1,6%)
Pfeiffer-Syndrom	0 (0,0%)	2 (2,2%)	0 (0,0%)	2 (10,0%)	2 (1,1%)
Apert-Syndrom	0 (0,0%)	1 (1,1%)	1 (1,4%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)
Muenke-Syndrom	0 (0,0%)	1 (1,1%)	1 (1,4%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)
Kranio-fronto-nasales-Syndrom	1 (1,1%)	2 (2,2%)	2 (2,8%)	0 (0,0%)	3 (1,6%)
Andere	4 (4,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (2,1%)
Operationstechnik					
Offene OP	83 (87,4%)	67 (72,8%)	55 (76,4%)	12 (60,0%)	150 (80,2%)
OP-Dauer (min) *	89 (57-158)	139 (62-163)	143 (60-163)	137 (115-166)	118 (60-160)
Wunddrainage	83 (100%)	67 (100%)	55 (100%)	12 (100%)	150 (100%)
Fördervolumen (ml) *	120 (90-170)	150 (110-220)	150 (103-220)	170 (150-210)	140 (90-200)
Drainageneinlage (d) †	1,5 (±0,5)	1,6 (±0,5)	1,6 (±0,5)	1,7 (±0,5)	1,5 (±0,5)
Endoskopische OP	12 (12,6%)	25 (27,2%)	17 (23,6%)	8 (40,0%)	37 (19,8%)
OP-Dauer (min) *	60 (47-70)	52 (48-58)	52 (41-59)	50 (48-58)	52 (47-62)

BG Behandlungsgruppe
PAP perioperative Antibiotikaphylaxe
* Median (IQA)
† Mittelwert (±SW)

Die häufigste Diagnose ist in beiden BGs die Sagitalnahtsynostose, gefolgt von der Frontalnahtsynostose und der Koronarnahtsynostose. In beiden Gruppen kommen seltene Synostoseformen wie Lambdanahtsynostosen und Synostosen mit Befall mehrerer Nähte ähnlich selten vor. Sowohl in der BG 1 und 2a haben mehr als 92 % der Patienten eine isolierte, nicht-syndromale Kraniosynostosenform. Nur 7,4 % in BG 1 und 5,6 % in BG 2a sind von einer syndromalen Grunderkrankung betroffen: Darunter finden sich in der BG 1 neben dem häufiger auftretenden Crouzon-Syndrom und dem kranio-fronto-nasalem Syndrom, auch vier Patienten mit sehr seltenen syndromalen Erkrankungen (in der Tabelle unter „Andere“ aufgeführt): eine autosomal-rezessiv vererbte hypophosphatämische Rachitis Typ 1, ein Joubert-Syndrom mit Deletion der Gene MALL (MAL-like protein coding gene) und NPHP1 (Nephrocystin-1 coding gene), ein Fehlbildungssyndrom mit einer Mikrodeletion des Chromosoms 14 und eine Mutation des TCF12-Gens (Transcription factor 12 coding gene). Im Gegensatz dazu treten in der BG 2a weniger seltene Syndrome auf (Apert-, Muenke- und Kranio-fronto-nasales-Syndrom). In der BG 2b sind keine Besonderheiten hinsichtlich der Diagnosen und Grunderkrankungen im Vergleich zu den anderen BGs festzustellen.

Alle offen operierten Patienten erhielten eine Wunddrainage. Die offene Operation dauerte in der BG 2a mit 143 Minuten (60 – 163) deutlich länger als in der BG 1 (89 Minuten (57 – 158)). Auch die Drainagenfördermenge lag in der BG 2a mit 150 ml (103 – 220) etwas über dem Fördervolumen der BG 1 (120 ml (90 – 170)). In der BG 2b lag die Operationszeit bei 137 Minuten (115 – 166). Das Drainagefördervolumen war hier mit 170 ml (150 – 210) im Vergleich zu den anderen BGs besonders hoch. In allen BGs gab es keine nennenswerten Unterschiede hinsichtlich der Dauer der Drainageneinlage.

Das Verhältnis von offenen zu endoskopischen Operations-Techniken unterscheidet sich zwischen den einzelnen BGs: In der BG 1 wurden die meisten Patienten (87,4 %) offen operiert. Nur 12,6 % der Patienten der BG 1 erhielten einen endoskopischen Eingriff. Daneben liegt der Anteil endoskopisch operierter Patienten in der BG 2a mit 23,6 % nahezu doppelt so hoch wie in der BG 1. In der BG 2b wurden sogar 40 % der Kinder endoskopisch operiert.

3.2 Mikrobiologische Untersuchungsergebnisse der Wunddrainagen

Jede offene Operation war mit der Einlage einer Wunddrainage verbunden. Da es, wie in Tabelle 3 veranschaulicht, in der BG 1 im Vergleich zu den anderen BGs den größten Anteil offen operierter Kinder (87,4 %) gab, finden sich auch hier die meisten Wunddrainagen. In der BG 2a liegt die Rate offen operierter Kinder bei 76,4 %, in der BG 2b bei nur 60 %.

Die entfernten Wunddrainagen sollten zur Detektion von Erregern im gesamten Studienzeitraum unter Anwendung des Sonikationsverfahrens aufbereitet werden, einige wurden jedoch entgegen des Protokolls konventionell mikrobiologisch untersucht. Einige Patienten wurden noch vor der Drainagen-Entfernung auf eine andere Station verlegt. Von einem Teil dieser Patienten wurden die Drainagen nicht in das Labor Berlin zur mikrobiologischen Untersuchung eingeschickt.

Tabelle 3: Mikrobiologische Untersuchungsergebnisse der Wunddrainagen

	BG 1	BG 2		Gesamt	p-Wert* (BG 1/2a)
		BG 2a	BG 2b		
Anzahl Patienten	95	72	20	187	
Offene OP mit Wunddrainage	83 (87,4%)	55 (76,4%)	12 (60,0%)	150 (80,2%)	
	83 (100%)	55 (100%)	12 (100%)	150 (100%)	
Sonikations-Befunde					
untersucht	63 (75,9%)	38 (69,1%)	5 (41,7%)	106 (70,7%)	0,269
negativer Befund	60 (95,2%)	34 (89,5%)	4 (80,0%)	98 (92,5%)	
positiver Befund	3 (4,8%)	4 (10,5%)	1 (20,0%)	8 (7,5%)	
Propionibacterium acnes‡	1 (33,3%)	3 (75,0%)	1 (100,0%)	5 (62,5%)	
Staph. epidermidis‡	1 (33,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)	
Staph. saprophyticus‡	1 (33,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)	
Micrococcus luteus§	0 (0,0%)	1 (25,0%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)	
Konventionelle Mikrobiologische Untersuchung					
untersucht	2 (2,4%)	4 (7,3%)	2 (16,7%)	8 (5,3%)	0,439
negativer Befund	2 (100,0%)	3 (75,0%)	2 (100,0%)	7 (87,5%)	
positiver Befund	0 (0,0%)	1 (25,0%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)	
Staph. epidermidis‡	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)	1 (100%)	
Hautabstrich-Befunde					
untersucht	58 (69,9%)	40 (72,7%)	6 (50,0%)	104 (69,3%)	nicht anwendbar†
negativer Befund	58 (100,0%)	40 (100,0%)	6 (100,0%)	104 (100,0%)	
positiver Befund	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

- BG Behandlungsgruppe,
* Statistische Signifikanz: p-Wert < 0,05
† da 0,0% positive Befunde
‡ Keimnachweis nur nach Anreicherung
§ Keimnachweis >50 KBE/ml

In der BG 1 wurden von allen Drainagen insgesamt 75,9 % mithilfe des Sonikationsverfahrens untersucht. In drei Fällen war eine Besiedlung nachweisbar. Zwei dieser Drainagen waren mit Keimen der normalen Haut- und Schleimhautflora (Propionibacterium acnes (ID: 187) und Staphylokokkus epidermidis (ID: 242)) kolonisiert. Bei dem dritten Patienten (ID: 193) konnte Staphylokokkus saprophyticus nachgewiesen werden, ein Erreger, welcher typischerweise im Zusammenhang mit Harnwegsinfektionen auftritt (67). In allen drei positiven Befunden lag die Anzahl der gefundenen Erreger bei weniger als 50 KBE/ml und die Bakterien waren nur nach Anreicherung quantifizierbar.

Von den 55 entfernten Drainagen in der BG 2a wurden 69,1% per Sonikationsverfahren untersucht. Es gab vier positive Befunde. Hiervon war bei drei Drainagen *Propionibacterium acnes* (IDs: 387, 474, 581) nach Anreicherung nachweisbar. Eine Wunddrainage (ID: 585) war mit *Micrococcus luteus*, ebenfalls einem Bestandteil der physiologischen Hautflora (68), kontaminiert. Ausschließlich dieser Erreger lag mit mehr als 50 KBE/ml vor. In dieser BG wurden insgesamt siebzehn Drainagen nicht sonifiziert. Vier Drainagen wurden mithilfe der konventionellen mikrobiologischen Diagnostik analysiert. Hierbei ließ sich, nach Anreicherung, nur ein positiver Befund (25,0 %) mit *Staphylokokkus epidermidis* nachweisen (ID: 595).

Eine Signifikanz der Unterschiede in den Besiedlungsraten der Wunddrainagen der BG 1 und 2a in der Sonikationsuntersuchung ist nicht nachweisbar ($p = 0,269$). Auch für die Rate positiver Befunde in der konventionellen mikrobiologischen Analytik ist im Vergleich der BG 1 mit 2a eine Signifikanz nicht nachweisbar ($p = 0,439$).

In der BG 2b lag bei nur einer Drainage (20,0 %) ein positiver Befund (*Propionibacterium acnes*) nach Anreicherung vor (ID: 404).

Die logistische Regressionsanalyse zur Prüfung des Einflusses unabhängiger Variablen wie Alter und Operations-Dauer auf den Sonikationsbefund lieferte aufgrund der geringen Fallzahl kein signifikantes Ergebnis und wird daher nicht präsentiert.

3.3 Mikrobiologische Untersuchungsergebnisse der Drainagen-Eintrittsstellen

Neben der Untersuchung der Wunddrainagen, sollte vor der Entnahme der Drainagen die Drainagen-Eintrittsstelle mittels eines sterilen Stiltupfers abgestrichen und zur mikrobiologischen Untersuchung versendet werden. Diese Protokollanweisung wurde in BG 1 bei 69,9 %, in der BG 2a bei 72,7 % und in der BG 2b bei 50,0 % verfolgt. Keine der untersuchten Proben war positiv.

3.4 Wundinfektionen

Innerhalb des gesamten Patientenkollektivs ließ sich, während des Studienzeitraums, nur eine einzige Wundinfektion feststellen (Tabelle 4). Dieser betroffene Patient (ID: 173) der BG 1, war entsprechend des PAP-Protokolls 1 mit einer prolongierten PAP behandelt worden. Der Patient war zum Operationszeitpunkt 10 Monaten alt und wies eine Frontal- sowie Koronarnahtsynostose auf. Perioperativ gab es keine Komplikationen und auch Risikofaktoren wurden nicht festgestellt. Die offene Operation dauerte 165 Minuten. Insgesamt wurde dieser Patient prophylaktisch mit 7 Einzelgaben Antibiotika behandelt. Die einliegende Wunddrainage wurde nach 2 Tagen entfernt und

hatte 80 ml Sekret gefördert. Die Drainage wurde mittels Sonikationsverfahren untersucht und auch ein Hautabstrich der Drainagen-Eintrittsstelle war erfolgt. Beide Proben zeigten einen negativen Befund. Der Patient stellte sich nach 108 Tagen mit einer Wunddehiszenz in der kinderneurochirurgischen Ambulanz vor. Bei Verdacht auf eine tiefe Wundinfektion wurde dort erneut ein Wundabstrich angefertigt und mikrobiologisch untersucht und ergab eine Besiedlung mit Staphylokokkus aureus mit mehr als 50 KBE/ml. Dieser Patient erhielt dann aufgrund der Wundheilungsstörung eine operative Wundrevision. Der weitere Behandlungsverlauf präsentierte sich unauffällig.

Eine Signifikanz bzgl. der unterschiedlichen Wundinfektionsraten in der BG 1 (1,1 %) und 2a (0,0 %) ist nicht nachweisbar ($p = 0,383$). Die Wundinfektionsrate über alle BGs lag mit 0,5 % in einem insgesamt niedrigen Bereich.

Tabelle 4: Wundinfektionen

	BG 1	BG 2		Gesamt	p-Wert* (BG 1/2a)
		BG 2a	BG 2b		
Anzahl Patienten	95	72	20	187	
Wundinfektion					
oberflächlich	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,00%)	
tief	1 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,383
organbezogen	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

BG Behandlungsgruppe
* Statistische Signifikanz: p-Wert < 0,05

3.5 Mikrobiologische Untersuchungsergebnisse auf multiresistente Erreger

Die Untersuchungsergebnisse der mikrobiologischen Untersuchung auf multiresistente Erreger sind in Tabelle 5 dargestellt.

Alle Patienten der BG 1 hatten einen rektalen Abstrich zur Detektion von MRGN-Erregern erhalten. Bei 13,7 % konnte eine MRGN-Besiedlung nachgewiesen werden, wovon die meisten eine Kolonisation mit 3-MRGN Escherichia Coli zeigten. Einen intraoralen MRGN-Befund gab es bei fünf Patienten mit verschiedenen Erregern. Eine intranasale MRSA-Besiedlung war bei fünf Patienten nachweisbar.

In der BG 2a unterscheidet sich die Rate positiver rektaler MRGN-Befunde nur unwesentlich von der BG 1. Allerdings sind hier die meisten Patienten nicht mit 3-MRGN, sondern mit 2-MRGN Escherichia Coli besiedelt. 57 Patienten erhielten in dieser BG einen intraoralen Abstrich auf

MRGN. Allerdings war hier – im Gegensatz zu BG 1 – keine der untersuchten Proben positiv. Vier Patienten waren ebenfalls Träger von MRSA.

Für die Unterschiede in der rektalen MRGN-Besiedlungsrate zwischen der BG 1 und 2a lässt sich keine Signifikanz nachweisen ($p = 0,693$). Gleiches gilt für die orale MRGN-Besiedlung ($p = 0,077$) und die nasale MRSA-Kolonisation ($p = 0,864$) zwischen den genannten Vergleichsgruppen.

Die BG 2b zeigt die niedrigste rektale MRGN-Besiedlungsrate aller BGs. Des Weiteren finden sich in dieser BG weder positive intraorale MRGN- noch nasale MRSA-Befunde.

Tabelle 5: Mikrobiologische Untersuchungsergebnisse auf multiresistente Erreger

	BG 1	BG 2		Gesamt	p-Wert* (BG 1/2a)	
		BG 2a	BG 2b			
Anzahl Patienten	95	72	20	187		
MRGN-Befund rektal						
untersucht	95 (100,0%)	69 (95,8%)	20 (100,0%)	184 (98,4%)	0,693	
negativer Befund	82 (86,3%)	61 (88,4%)	18 (90,0%)	161 (87,5%)		
positiver Befund	13 (13,7%)	8 (11,6%)	2 (10,0%)	23 (12,5%)		
2-MRGN Acinetobacter baumannii	1 (7,7%)	1 (12,5%)	0 (0,0%)	2 (8,7%)		
2-MRGN Citrobacter amalonaticus	1 (7,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,3%)		
2-MRGN Citrobacter braakii	1 (7,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,3%)		
2-MRGN Citrobacter freundii	0 (0,0%)	1 (12,5%)	1 (50,0%)	2 (8,7%)		
2-MRGN Enterobacter aerogenes	1 (7,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,3%)		
2-MRGN Escherichia coli	2 (15,4%)	3 (37,5%)	1 (50,0%)	6 (26,1%)		
2-MRGN Escherichia coli + 3-MRGN Klebsiella oxytoca	1 (7,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,3%)		
3-MRGN Escherichia coli	5 (38,5%)	2 (25,0%)	0 (0,0%)	7 (30,4%)		
3-MRGN Klebsiella pneumoniae	1 (7,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,3%)		
Enterobacter cloacae complex	0 (0,0%)	1 (12,5%)	0 (0,0%)	1 (4,3%)		
MRGN-Befund oral						
untersucht	94 (98,9%)	57 (79,2%)	19 (95,0%)	170 (90,9%)		0,077
negativer Befund	89 (94,7%)	57 (100,0%)	19 (100,0%)	165 (97,0%)		
positiver Befund	5 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (3,0%)		
2-MRGN Enterobacter aerogenes	1 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)		
2-MRGN Acinetobacter baumannii	1 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)		
2-MRGN Escherichia coli	1 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)		
3-MRGN Klebsiella pneumoniae	1 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)		
3-MRGN Acinetobacter baumannii	1 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)		
MRSA-Befund nasal						
untersucht	95 (100,0%)	68 (94,4%)	20 (100,0%)	183 (97,9%)	0,864	
negativer Befund	90 (94,7%)	64 (94,1%)	20 (100,0%)	174 (95,1)		
positiver Befund	5 (5,3%)	4 (5,9%)	0 (0,0%)	9 (4,9%)		

BG Behandlungsgruppe

* Statistische Signifikanz: p -Wert $< 0,05$

3.6 Perioperative Behandlungsaspekte

Wie in Tabelle 6 dargestellt, wurden im gesamten Studienzeitraum keine Todesfälle innerhalb der Kraniosynostosen-Patienten verzeichnet. Die mittlere Verweildauer auf der Kinderintensivstation liegt für alle BGs bei 1,0 Tagen (1,0 - 2,0). Ebenso zeigen sich für die Gesamtverweildauer in der Klinik von 5,0 Tagen (4,0 - 6,0) nur geringe Abweichungen zwischen den einzelnen BGs.

Tabelle 6: Übersicht der perioperativen Behandlung

	BG 1	BG 2		Gesamt
		BG 2a	BG 2b	
Verweildauer Klinik (d)*	5,0 (4,0-6,0)	5,0 (4,0-5,0)	5,0 (4,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)
Verweildauer ITS (d)*	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-2,0)
Verstorben	0	0	0	0
Transfusionen				
Erythrozytenkonzentrat				
intraoperativ	35 (36,8%)	26 (36,1%)	7 (35,0%)	68 (36,4%)
postoperativ	23 (24,2%)	13 (18,1%)	6 (30,0%)	42 (22,5%)
Frischplasma				
intraoperativ	31 (32,6%)	26 (36,1%)	8 (40,0%)	65 (34,8%)
postoperativ	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Thrombozytenkonzentrat				
intraoperativ	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
postoperativ	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Katecholamin-Gaben				
intraoperativ	39 (41,1%)	45 (62,5%)	14 (70,0%)	98 (52,4%)
postoperativ	1 (1,1%)	1 (1,4%)	0 (0,0%)	2 (1,1%)

BG Behandlungsgruppe
* Median (IQA)

Auch in den Transfusionsraten für Blutprodukte zeigen sich nur geringfügige Unterschiede zwischen den einzelnen BGs. In der BG 1 wurden während der Operation am häufigsten Erythrozytenkonzentrate (36,8 %) und am zweithäufigsten Frischplasma (32,6 %) verabreicht. Postoperativ benötigten 24,2 % der Patienten der BG 1 die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Kein Patient dieser BG benötigte während des perioperativen Verlaufs die Verabreichung eines Thrombozytenkonzentrates.

Ähnliche Ergebnisse sind auch in der BG 2a festzustellen. In dieser Gruppe wurden während des Eingriffs im Vergleich zur BG 1 etwas weniger Patienten (36,1 %) intraoperativ mit einem Erythrozytenkonzentrat transfundiert, dagegen erhielten mehr Patienten (36,1 %) Frischplasma-Transfusionen. Postoperativ benötigten nur 18,1 % die Gabe eines Erythrozytenkonzentrates. Auch in dieser Gruppe wurden keine Thrombozytenkonzentrate verwendet.

Einen tendenziell höheren Transfusionsbedarf im Vergleich zu den BGs 1 und 2a zeigt sich für die BG 2b. Hier fällt auf, dass die intraoperative Frischplasmagabe bei 40,0 % der Kinder erfolgte und 30,0 % der Patienten nach der Operation eine Erythrozytenkonzentrat-Transfusion erhielten.

Weitere Unterschiede zwischen den BGs zeigen sich bei den Katecholamin-Gaben. Diese stehen jedoch nicht im Zusammenhang mit den PAP-Protokollen. Auffällig ist die unterschiedliche Anzahl intraoperativ Katecholamin-behandelter Kinder. So erhielten während der Operation in der BG 1 lediglich 41,1 % der Patienten Herz und Kreislauf unterstützende Medikamente, wohingegen diese in der BG 2a sogar bei 62,5 % der Kinder angewendet wurden. Am häufigsten erhielten die Patienten der BG 2b (70,0 %) diese Kreislaufunterstützung. Die postoperative Katecholamintherapie musste nur in den BG 1 und 2a - jeweils bei einem Patienten - für eine kurzzeitige Phase fortgeführt werden und konnte dann in beiden Fällen zügig ausgeschlichen werden.

Unter allen 187 Patienten traten bei vier Patienten Komplikationen auf, davon bei zwei weiblichen und einem männlichen Patienten aus der BG 1 sowie bei einem männlichen Patienten aus der BG 2b. Dies entspricht einer perioperative Komplikationsrate von 2,1 %. Alle vier Patienten waren nicht-syndromal und wurden mittels offener Operationstechnik behandelt. Der männliche Patient aus der BG 1 (ID: 173) ist der in Kapitel 3.4 erwähnte Patient mit einer Wundinfektion. Die beiden Patientinnen aus der BG 1 zeigten eine beidseitige Koronarhaftsynostose. Eine der beiden (ID: 189) hatte intraoperativ eine nicht näher beschriebene Transfusionsreaktion ohne weitere Auswirkungen auf den Behandlungsverlauf. Die zweite Patientin (ID: 354) wurde überdurchschnittlich lange für insgesamt acht Tage, wegen eines Atemwegsinfekts (positivem Erregernachweis im Bronchialsekret) und erschwerter Entwöhnung vom Respirator und einer hieraus resultierenden prolongierten Beatmungsdauer, auf der Kinderintensivstation behandelt. Der männliche Patient (ID: 517) aus der BG 2b hatte eine Sagitalnahtsynostose und entwickelte eine nicht näher beschriebene intraoperative Reaktion auf die Tranexamgabe, die jedoch keine Auswirkung auf den weiteren Behandlungsverlauf hatte.

3.7 Verkaufskontrolle

Alle Kraniosynostosen-Patienten sollten sich nach circa drei Monaten zu einer Verlaufskontrolle und einer Wundbeurteilung in der kinderneurochirurgischen Ambulanz vorstellen. Diese Wiedervorstellung fand in 180 Fällen (96,2%) nach 94 Tagen (84 - 104) statt. Insgesamt waren nur sieben Kinder nicht erschienen. In der BG 1 fanden sich 96,8 % der Kinder nach 97 Tagen (91 - 111) wieder ein, während drei Kinder dieser BG nicht zum Wiedervorstellungstermin erschienen sind. In der BG 2a fand die Wiedervorstellung nach 90 Tagen (83 - 97) bei 95,8 % der Patienten statt.

Drei Patienten vereinbarten keinen Termin. Die Patienten der BG 2b erschienen, bis auf einen, nach 94 Tagen (56 - 97) zum Wiedervorstellungstermin.

3.8 Inflammation und Infektion

Die mit der Umstellung des PAP-Protokolls verbundenen Auswirkungen auf die Verläufe von Körpertemperatur, Leukozyten, C-reaktivem Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT) können den Abbildungen 13 bis 16 entnommen werden.

3.8.1 Temperatur-Verläufe

Die Temperatur-Verläufe der Kinder aus der BG 1 und 2a sind in Abbildung 13 dargestellt. Es zeigt sich in beiden Graphen ein simultaner Verlauf im normothermen Bereich mit einer leichten Erhebung am Operationstag und einem darauf folgenden Abfall der Kurve.

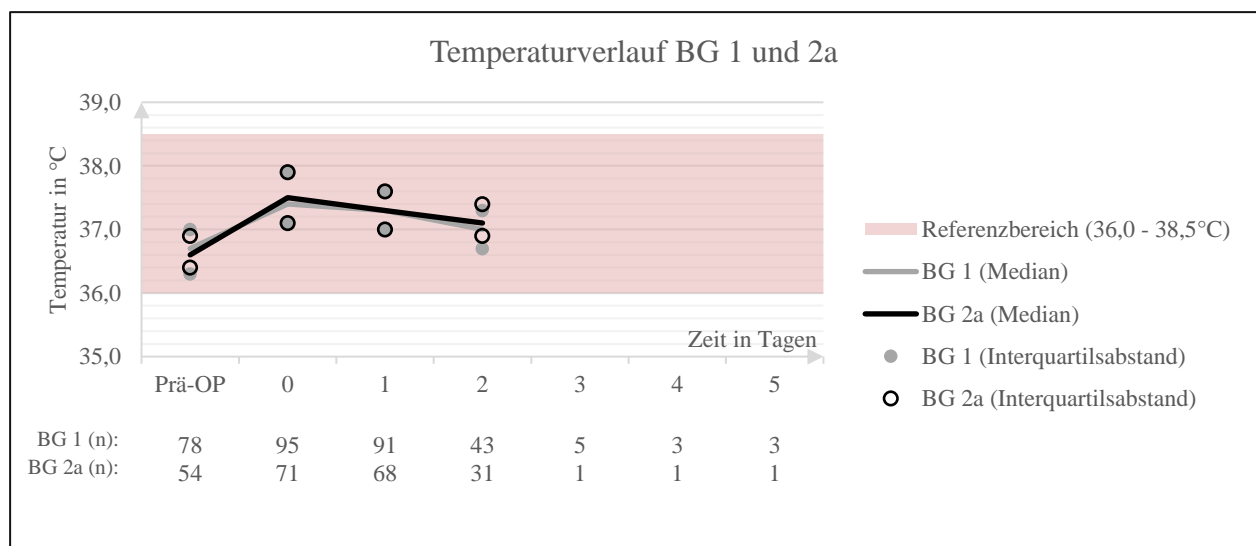


Abbildung 13: Temperaturverlaufskurve während des stationären Aufenthalts Vergleich der studienrelevanten BGs (Behandlungsgruppen) 1 und 2a. Die grafische Darstellung zeigt die Medianwerte mit den entsprechenden Interquartilsabständen (25/75) beginnend mit den präoperativen Messwerten. Am unteren Ende der Grafik ist die Anzahl der vorliegenden Messwerte pro BG angegeben. Ab dem dritten Tag wurde auf eine grafische Darstellung verzichtet, da zu wenige Patientendaten für eine repräsentative Darstellung verfügbar sind. Die Besonderheiten des nicht dargestellten Bereichs sowie der nicht aufgeführte BG 2b werden im Text erörtert.

Die maximal gemessene Körpertemperatur in BG 1 wurde mit einem Wert von 38,9 °C am Operationstag bei einem zehn Monate alten Patienten (ID: 186) festgestellt, der nach einer komplikationslosen Korrektur einer Sagitalnahtsynostose für einen Tag auf der Kinderintensivstation lag und ansonsten bis auf einen moderaten CRP-Anstieg (8,9 mg/l) keine weiteren Auffälligkeiten bot. In der BG 2a liegt die maximal gemessene Temperatur bei 38,8 °C. Diesen Wert zeigt eine elf Monate alte Patienten (ID: 594) mit einer Frontalnahtsynostose, die am ersten postoperativen Tag einmalig auffiebert, jedoch bis auf eine CRP-Erhöhung (28,5 mg/l) am selben Tag, keine weiteren Auffälligkeiten während ihres stationären Aufenthaltes zeigte.

3.8.1.1 Grafisch nicht dargestellter Bereich der BG 1 und 2a

Für die BG 1 liegen am dritten postoperativen Tag nur von 5, am vierten und fünften postoperativen Tag nur von 3 Patienten Messwerte vor. Innerhalb dieses Zeitraums ist sowohl die höchste mittlere Temperatur mit 38,3 °C (37,6 - 38,3) als auch der höchste Einzelwert von 38,8 °C am fünften postoperativen Tag zu verzeichnen. Letzterer wurde bei einer Patientin mit einem Crouzon-Syndrom (ID: 329) sowie beidseitiger Koronarnahtsynostose gemessen. Diese entwickelte mit Beginn des vierten postoperativen Tags erhöhte Temperaturen (38,1 °C) und fieberte dann am fünften postoperativen Tag bis 38,8 °C auf. Neben einer positiven rektalen Besiedlung mit 3-MRGN *Escherichia coli* und einem bekannten Hydrozephalus konnten allerdings weder in der Sonikationsuntersuchung noch im Hautabstrich der Drainagen-Eintrittsstelle positive Befunde nachgewiesen werden. Die übrigen Entzündungswerte dieser Patientin sind bis auf die Leukozyten nach einem primären Anstieg rückläufig. Die Leukozytose am Operationstag (19,0 /nl) entwickelt sich bis zum vierten postoperativen Tag zurück (9,5 /nl), um dann am Folgetag erneut anzusteigen (17,0 /nl). Der anfangs hohe CRP-Wert sinkt zum fünften postoperativen Tag deutlich ab (35,7 mg/l). Den gleichen Verlauf nimmt auch das Procalcitonin. Der höchste, am zweiten postoperativen Tag, gemessene Wert (1,35 µg/l) ist ebenfalls bis zur letzten Laborkontrolle rückläufig (0,33 µg/l).

In der BG 2a ist die mittlere Temperatur mit 38,8 °C (38,8 – 38,8) am dritten und vierten postoperativen Tag am höchsten. Es lässt sich nur ein Patient identifizieren, dessen Messwerte kontinuierlich bis zum fünften postoperativen Tag erhoben wurden. Dieser Patient fiebert am dritten und vierten postoperativen Tag bis zu einer Temperatur von 38,8 °C auf und zeigt dann am fünften Tag einen Rückgang der Körpertemperatur auf 36,7 °C. Dieser Patient (ID: 595) präsentierte sich mit einer beidseitigen Koronarnahtsynostose bei einem bekannten Apert-Syndrom und erhielt aufgrund einer rektalen Besiedlung mit 2-MRGN *Escherichia coli*, abweichend von der Routine, eine intraoperative PAP mit Meropenem. Der Patient war insgesamt für acht Tage stationär in der Klinik aufgenommen. Eine Sonikationsuntersuchung der Wunddrainage wurde nicht durchgeführt, allerdings konnte mittels einer konventionellen mikrobiologischen Analytik ein positiver Befund mit *Staphylococcus epidermidis* ermittelt werden. Charakteristisch für diesen Patienten sind die dauerhaft hohen Messwerte der Körpertemperatur. So zeigt dieser Patient schon am Operationstag, unmittelbar nach der Aufnahme auf der Kinderintensivstation, eine Temperatur von 38,7 °C. An den ersten zwei Tag nach dem Eingriff sind diese Temperaturanstiege zunächst wieder rückläufig (Tag 1: 38,2 °C, Tag 2: 38,3 °C), um dann am dritten und vierten Tag auf 38,8 °C zu steigen. Ein normothermer Wert von 37,6 °C stellt sich am fünften Tag wieder ein. Begleitend zum

Temperaturanstieg wird bei diesem Patienten am ersten postoperativen Tag ein Anstieg des PCTs ($0,62 \mu\text{g/l}$) und am zweiten postoperativen Tag eine starke Erhöhung des CRPs ($265,5 \text{ mg/l}$) sowie eine leichte Leukozytose ($17,4 /\text{nl}$) beobachtet, die allesamt ab dem dritten Tag stark rückläufige Tendenzen aufweisen (PCT: $0,43 \mu\text{g/l}$, CRP: $143,2 \text{ mg/l}$, Leukozyten: $15,5 /\text{nl}$). Eine antiinfektive Therapie wurde bei diesem Patienten nicht eingeleitet. Die Laborwerte wurden nur bis zum dritten Tag erhoben, lediglich die Vitalwerte mit Temperaturmesswerten wurden für insgesamt fünf Tage dokumentiert.

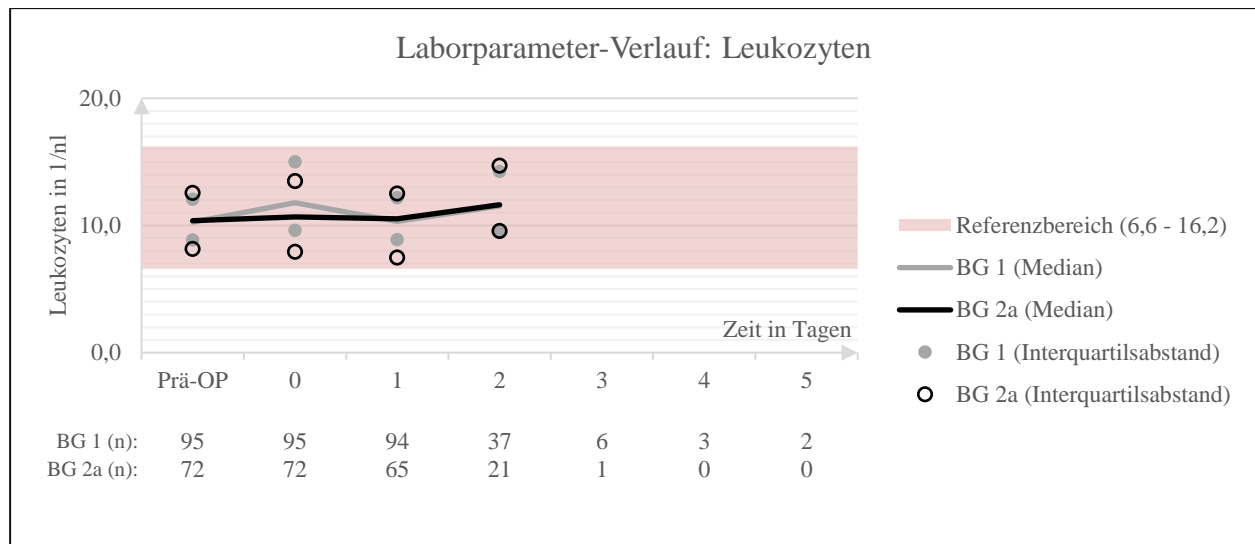
3.8.1.2 Informationen zur BG 2b

Der Temperaturverlauf der BG 2b ähnelt den Verläufen der anderen BGs. Die mittlere Temperatur ist mit $37,3 \text{ }^\circ\text{C}$ ($36,8 - 37,5$) am Operationstag am höchsten. Ansonsten gibt es keine weiteren Fieberanstiege der medianen Temperaturkurve. Die maximal gemessene Körpertemperatur von $38,7 \text{ }^\circ\text{C}$ wurde am Operationstag bei einem fünf Monate altem Kind (ID: 440) mit einem Pfeiffer-Syndrom gemessen. Dieser Junge präsentierte sich mit einer Pansynostose und wurde postoperativ für zwei Tage antibiotisch behandelt. Weder die Wunddrainage, noch die Drainagen-Eintrittsstellen wurden mikrobiologisch untersucht. Im Verlauf wurden bei diesem Patienten keine weiteren Fieberanstiege aufgezeichnet. Das CRP zeigte begleitend einen moderaten Anstieg am zweiten postoperativen Tag ($52,0 \text{ mg/l}$), während nur ein einzelner PCT-Wert ($1,03 \mu\text{g/l}$) während des gesamten Aufenthaltes erhoben wurde. Für den dritten postoperativen Tag sind keine Messwerte vorhanden.

3.8.2 Leukozyten-Verläufe

Die Leukozytenverläufe für die BG 1 und 2a sind in Abbildung 14 dargestellt. Beide Graphen bewegen sich innerhalb des Referenzbereiches und weisen keine starken Schwankungen auf.

In der BG 1 erreicht der Leukozytenwert am zweiten postoperativen Tag einen Maximalwert von $26,1 /\text{nl}$ bei einem Patienten (ID: 276) mit einer nicht-syndromalen Frontalnahtsynostose. Diese Leukozytose tritt zeitgleich mit einer Erhöhung des CRPs ($214,4 \text{ mg/l}$) und PCTs ($0,55 \mu\text{g/l}$) auf. In der BG 2a wird ein maximaler Leukozytenwert von $29,2 /\text{nl}$ erreicht. Dieser Messwert konnte am Operationstag ebenfalls für einen Patienten (ID: 391) mit einer Frontalnahtsynostose ermittelt werden. Auch hier fand sich zusätzlich am ersten postoperativen Tag eine Erhöhung des PCT-Werts ($0,76 \mu\text{g/l}$), sowie am Folgetag eine moderate CRP-Erhöhung ($60,1 \text{ mg/l}$). Die Leukozytose war schon zum nächsten Messzeitpunkt wieder deutlich rückläufig ($11,7 /\text{nl}$) und die Laborparameterkontrolle endete am zweiten postoperativen Tag mit einem Wert von $11,6 /\text{nl}$.



*Abbildung 14: Laborparameter-Verlaufskurve für Leukozyten
Vergleich der studienrelevanten BGs (Behandlungsgruppen) 1 und 2a. Die grafische Darstellung zeigt die Medianwerte mit den entsprechenden Interquartilsabständen (25/75) beginnend mit den präoperativen Messwerten. Der Referenzbereich entspricht den Angaben des Labors. Am unteren Ende der Grafik ist die Anzahl der vorliegenden Messwerte pro BG angegeben. Ab dem dritten Tag wurde auf eine grafische Darstellung verzichtet, da zu wenige Patientendaten für eine repräsentative Darstellung verfügbar sind. Die Besonderheiten des nicht dargestellten Bereichs sowie der nicht aufgeführte BG 2b werden im Text erörtert.*

3.8.2.1 Grafisch nicht dargestellter Bereich der BG 1 und 2a

Für die BG 1 sind am dritten Tag noch 6 Messwerte, am vierten Tag noch 3 und am letzten Tag nur noch 2 Werte verfügbar. Diese beiden letzten Messwerte (17,0 bzw. 20,3 /nl) überschreiten den angegebenen Referenzbereich geringfügig. Beide Patientinnen sind weiblich, zeigen eine beidseitige Koronarnahtsynostose und sind mit einem Alter von 21 Monaten jeweils älter als das mittlere Lebensalter dieser BG. Der Messwert von 17,0 /nl kann der in Kapitel 3.8.1.1 beschriebenen Patientin (ID: 329) mit Crouzon-Syndrom und Hydrozephalus zugeordnet werden. Wie bereits in diesem Kapitel dargestellt, zeigt diese Patientin neben der Leukozytose einen Fieberanstieg und eine Erhöhung von CRP und PCT, welche allerdings zum Ende des Kontrollintervalls wieder deutlich absinken. Die zweite Patientin (ID: 354) aus der BG 1 mit einer Leukozytose von 20,3 /nl, ist die schon beschriebene Patientin aus Kapitel 3.6 mit perioperativer Komplikation bei einer prolongierten Beatmung-Situation. Bei dieser Patientin wurde eine Atemwegsinfektion mit einem positiven Keimnachweis im Bronchialsekret festgestellt. Diese Atemwegsinfektion stellt höchstwahrscheinlich die Ursache der Leukozytose dar. Daneben präsentiert die Patientin postoperativ am ersten Tag einen Temperaturanstieg (38,5 °C), am zweiten Tag eine CRP-Erhöhung (176,8 mg/l) sowie am fünften Tag einen noch im Normbereich liegenden PCT-Höchstwert (0,09 µg/l). Das CRP sinkt bis zur letzten Laborkontrolle wieder deutlich ab (51,4 mg/l).

In der BG 2a findet sich nur ein Patient, welcher nach dem zweiten postoperativen Tag eine Laborkontrolle erhalten hatte. Dieser schon mit Fieber aufgefallene und im oberen Teil

(Kapitel 3.8.1.1) näher beschriebene Patient mit Apert-Syndrom (ID: 595) sowie beidseitiger Koronarnahtsynostose, präsentiert den für diese BG höchsten Wert von 15,5 /nl am dritten postoperativen Tag. Die tags zuvor festgestellte leichte Leukozytose (17,4 /nl) zeigt genau wie die Fieber-, CRP- und PCT-Werte eine deutlich rückläufige Tendenz.

3.8.2.2 Informationen zur BG 2b

Die BG 2b zeigt am ersten postoperativen Tag den höchsten mittleren Leukozytenwert mit 11,8 /nl (9,9 – 13,0). Den höchsten Messwert von 18,8 /nl präsentiert ein Junge (ID: 547) mit Frontalnahtsynostose am Operationstag. Diese milde Leukozytose normalisierte sich in der letzten Laborkontrolle am dritten postoperativen Tag auf einen Wert von 9,6 /nl. Daneben wird in dieser Laborkontrolle auch ein Anstieg von CRP (97,6 mg/l) und PCT (0,38 µg/l) beobachtet. In dieser Gruppe erhält nur ein Patient eine Laborkontrolle am fünften postoperativen Tag. Dieser zeigt mit 12,9 /nl keine Auffälligkeiten.

3.8.3 CRP-Verläufe

Die Verlaufskurven des C-reaktiven Proteins sind für die Patienten der BG 1 und 2a in Abbildung 15 abgebildet. Hier lässt sich für beide Graphen eine nahezu identische Entwicklung des CRP-Anstiegs beobachten. Beide Kurven verlassen den Referenzbereich von 5,0 mg/l zügig am ersten postoperativen Tag und steigen bis zum zweiten postoperativen Tag mit mittleren Werten von 70,9 mg/l (49,4 - 110,3) in der BG 1 und 82,7 mg/l (59,2 - 149,6) in der BG 2a weiter an, wobei die BG 2a einen etwas steileren Anstieg zeigt.

In der BG 1 liegt der maximal gemessene Wert bei 214,4 mg/l am zweiten postoperativen Tag. Dieser Wert findet sich bei der schon im Kapitel 3.8.2 ausführlicher beschriebenen Patientin (ID: 276) mit Frontalnahtsynostose. Neben der schon erwähnten starken Leukozytose zeigt sie auch den maximalen CRP-Wert für diese BG. Zusätzlich ist ein moderater PCT-Anstieg (0,55 µg/l) erkennbar. Mit dem zweiten postoperativen Tag enden die Laborkontrollen für diese Patientin und die weitere Entwicklung der Parameter kann nicht beurteilt werden. Einen noch höheren CRP-Anstieg zeigt sich in der BG 2a. Hier präsentiert der schon erwähnte Patient (ID: 595) aus Kapitel 3.8.1.1 und 3.8.2.1 mit Apert-Syndrom, der aufgrund seiner rektalen 2-MRGN-Besiedlung eine PAP mit Meropenem erhalten hatte, den für diese BG maximalen CRP-Wert von 265,6 mg/l am zweiten postoperativen Tag. Dieser Patient präsentiert zusätzlich, wie schon zuvor erwähnt, Maximalwerte für Fieber und Leukozyten. Die CRP-Erhöhung tritt gemeinsam mit einer leichten Leukozytose und einem PCT-Anstieg auf. Allerdings zeigen alle erhobenen Entzündungswerte ab dem dritten postoperativen Tag deutlich rückläufige Tendenzen. Das CRP sinkt, ohne antiinfektive

Therapie, innerhalb eines Tages, von 256,6 mg/l auf 143,2 mg/l. Die Körpertemperatur hingegen steigt nach zwei fieberfreien Tagen erneut (38,8°C), normalisiert sich aber bis zum Ende des Überwachungszeitraums.

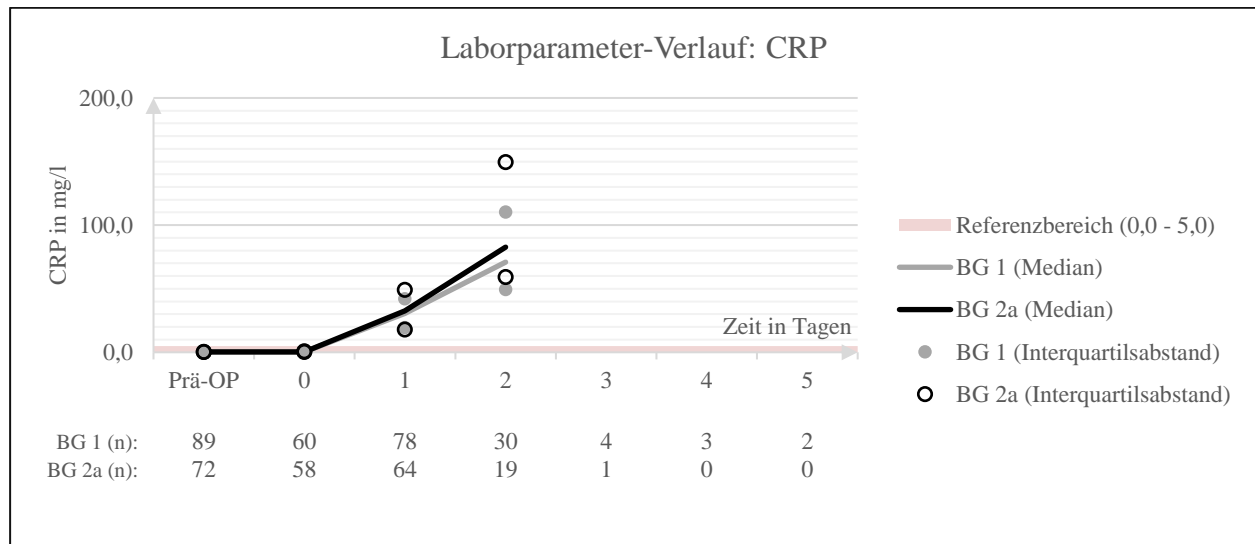


Abbildung 15: Laborparameter-Verlaufskurve für das CRP (C-reaktives Protein)

Vergleich der studienrelevanten BGs (Behandlungsgruppen) 1 und 2a. Die grafische Darstellung zeigt die Medianwerte mit den entsprechenden Interquartilsabständen (25/75) beginnend mit den präoperativen Messwerten. Der Referenzbereich entspricht den Angaben des Labors. Am unteren Ende der Grafik ist die Anzahl der vorliegenden Messwerte pro BG angegeben. Ab dem dritten Tag wurde auf eine grafische Darstellung verzichtet, da zu wenige Patientendaten für eine repräsentative Darstellung verfügbar sind. Die Besonderheiten des nicht dargestellten Bereichs sowie der nicht aufgeführte BG 2b werden im Text erörtert.

3.8.3.1 Grafisch nicht dargestellter Bereich der BG 1 und 2a

In der BG 1 sind für den dritten postoperativen Tag lediglich 4 Messwerte hinterlegt. Hierbei zeigt sich eine weitere dezente Zunahme des CRP-Wertes bis zu einem mittleren Wert von 77,1 mg/l (61,3 – 89,9) und am fünften Tag ein deutlicher Rückgang für die zwei noch verfügbaren Messwerte auf 35,7 mg/l bzw. 51,4 mg/l. Der maximaler CRP-Wert von 91,7 mg/l kann einer syndromalen Patientin (ID: 291) mit Koronarnahtsynostose bei Morbus Crouzon sowie positiver oraler und rektaler Besiedlung mit 3-MRGN *Klebsiella pneumoniae* zugeordnet werden. Die Patientin entwickelt außerdem eine leichte Erhöhung der Körpertemperatur (38,4°C) am ersten postoperativen Tag, eine leichte Leukozytose (18,1 /nl) und einen CRP-Anstieg auf 117,4 mg/l am zweiten postoperativen Tag. Das PCT verlässt den Referenzbereich nicht (0,06 µg/l). Einschließlich des CRPs, welches am vierten postoperativen Tag mit 91,7 mg/l den Höchstwert der BG 1 darstellt, sind alle Parameter im Verlauf sinkend. So ergibt die letzte Laborkontrolle einen rückläufigen Wert für Leukozyten (12,6 /nl) und eine Abnahme des CRPs auf 57,4 mg/l. Am fünften Tag erhielt diese Patientin nur noch eine Kontrolle der Vitalparameter. Hier zeigte sich lediglich eine etwas erhöhte Körpertemperatur (38,3°C).

Für die BG 2a findet sich für den dritten postoperativen Tag nur der CRP-Messwert des bekannten Patienten (ID: 595, Kapitel: 3.8.1.1, 3.8.2.1 und 3.8.3) mit Apert-Syndrom. Wie schon ausführlich erläutert, präsentierte sich dieser Patient vor der und unmittelbar nach der OP mit unauffälligen CRP-Werten. Am ersten postoperativen Tag ergab die Laborkontrolle jedoch einen starken Anstieg des Entzündungsparameters auf 63,7 mg/l und einen anschließenden Höchstwert von 265,6 mg/l am Folgetag. Der zügige Rückgang des CRP-Wertes auf 143,2 mg/l am dritten postoperativen Tag stellt den abschließenden Wert dieses Patienten und auch dieser BG 2a dar. Weitere Kontrollen des CRP-Wertes erfolgten weder bei diesem Patienten noch bei anderen Patienten dieser BG.

3.8.3.2 Informationen zur BG 2b

Die BG 2b zeigt ebenso wie die BG 1 und 2a am zweiten postoperativen Tag den höchste mittleren CRP-Wert von 102,3 mg/l (42,0 - 113,6). Am gleichen Tag findet sich auch der höchste CRP-Einzelwert für diese BG mit 119,3 mg/l. Dieser Wert ist dem schon bekannten Patienten (ID: 397, Kapitel 3.1) mit Herzklappenfehler zuzuordnen. Zur PAP hatte er das Antibiotikum Ampicillin/Sulbactam erhalten. Neben dem Anstieg des CRPs konnte am Vortag auch eine sehr deutliche PCT-Erhöhung (10,33 µg/l) beobachtet werden. Sowohl das PCT (6,18 µg/l) als auch das CRP sanken dann im Verlauf wieder. Das CRP sank bis auf 31,5 mg/l am fünften postoperativen Tag. Zu keinem Zeitpunkt wurden bei diesem Patienten ein Fieberanstieg oder eine Leukozytose beobachtet und nur für diesen Patienten sind Messwerte über den zweiten postoperativen Tag hinaus verfügbar.

3.8.4 Procalcitonin-Verläufe

Anders als bei den bereits beschriebenen Parametern liegt für Procalcitonin präoperativ nur ein einziger Wert vor. Die grafische Darstellung beginnt daher erst am Operationstag. Beide Verläufe zeigen einen deutlichen Anstieg des PCTs mit Überschreitung des festgelegten Normbereichs. Am zweiten postoperativen Tag erreichen die mittleren Werte mit 0,46 µg/l (0,25 – 1,15) für die BG 1 und 0,61 µg/l (0,19 – 1,02) für die BG 2a ihr Maximum. Dabei ist ein etwas steilerer Anstieg sowie höhere Werte für die BG 2a feststellbar.

Der maximal ermittelte PCT-Wert liegt für die BG 1 bei 5,34 µg/l am ersten postoperativen Tag. Dieser Wert lässt sich einer weiblichen Patientin (ID: 314) mit einer Sagital- und Lambdanahtsynostose mit unauffälligem Sonikationsbefund der Wunddrainage zuordnen. Bis auf die deutliche Erhöhung des PCTs, kann am Operationstag außerdem ein leichter Anstieg der Leukozyten (16,9 /nl) und der Temperatur (37,9 °C) und am zweiten postoperativen Tag zusätzlich ein CRP-

Anstieg (45,2 mg/l) beobachtet werden. Alle Werte bis auf das CRP zeigen in der letzten Kontrolle am zweiten postoperativen Tag einen deutlichen Rückgang. So normalisieren sich die Leukozytenwerte (10,41 /nl) und die Patientin präsentiert sich mit Normothermie (37,2 °C). Besonders deutlich erkennbar ist der Rückgang des PCTs von 5,34 µg/l auf 3,04 µg/l. In der BG 2a wird ebenfalls am ersten postoperativen Tag ein PCT-Höchstwert von 3,19 µg/l gemessen. Dieser Wert findet sich bei einem Jungen (ID: 535) mit Sagittalnahtsynostose, dessen Wunddrainagen nicht untersucht wurden. Zusätzlich zum erhöhten PCT findet sich in der gleichen Laborkontrolle ein erhöhtes CRP (16,4 mg/l) und tags zuvor ein leichter Temperaturanstieg (38,1 °C). Die Leukozyten waren stets im Normbereich (11,9 /nl). Eine weitere Laborkontrolle über den zweiten postoperativen Tag hinaus wurde nicht durchgeführt.

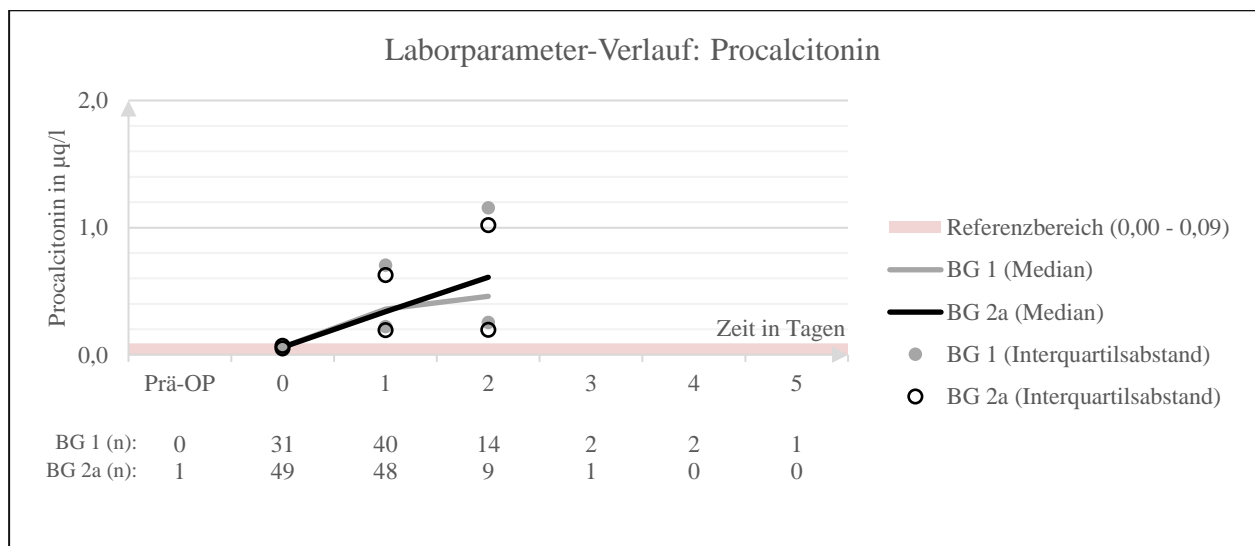


Abbildung 16: Laborparameter-Verlaufskurve für das PCT (Procalcitonin) Vergleich der studienrelevanten BGs (Behandlungsgruppen) 1 und 2a. Die grafische Darstellung zeigt die Medianwerte mit den entsprechenden Interquartilsabständen (25/75) beginnend am Operationstag (Tag 0). Der Referenzbereich entspricht den Angaben des Labors. Am unteren Ende der Grafik ist die Anzahl der vorliegenden Messwerte pro BG angegeben. Ab dem dritten Tag wurde auf eine grafische Darstellung verzichtet, da zu wenige Patientendaten für eine repräsentative Darstellung verfügbar sind. Die Besonderheiten des nicht dargestellten Bereichs sowie der nicht aufgeführte BG 2b werden im Text erörtert.

3.8.4.1 Grafisch nicht dargestellter Bereich der BG 1 und 2a

Am dritten und vierten Tag sind in der BG 1 noch je 2 Messwerte und am fünften postoperativen Tag nur lediglich ein Wert verfügbar. Am dritten Tag (0,07 µg/l und 0,79 µg/l) und am vierten Tag (0,07 µg/l und 0,33 µg/l) ist im Vergleich zu Tag 2 ein abwärtsgerichteter Trend zu beobachten. Der einzige Messwert am fünften postoperativen Tag liegt mit 0,09 µg/l im Referenzbereich. Der Maximalwert mit einem PCT von 0,79 µg/l wird hier von der schon mehrfach erwähnten Patientin (ID: 329, Kapitel: 3.8.1.1 und 3.8.2.1) mit Morbus Crouzon und beidseitiger Koronar-nahtsynostose präsentiert. Wie schon erläutert, zeigt diese Patientin verlaufsbegleitend einen Temperaturanstieg (38,8 °C), einen sekundären Leukozytenanstieg (17,0 /nl) am letzten Kontrolltag,

aber auch einen Abfall des CRPs (von 108,3 mg/l auf 35,7 mg/l) sowie insgesamt einen Rückgang des PCTs von 1,35 µg/l auf 0,33 µg/l am vierten postoperativen Tag.

Für die BG 2a liegen für den grafisch nicht dargestellten Bereich lediglich 2 Messdaten vor. Einer der beiden Werte wurde präoperativ erhoben und liegt mit einem PCT von 0,07 µg/l noch im Referenzbereich. Der andere, am dritten postoperativen Tag, erhobene PCT-Wert liegt bei 0,43 µg/l und zeigt sich bei dem mehrmals beschriebenen Patienten (ID: 595, Kapitel: 3.8.1.1, 3.8.2.1, 3.8.3 und 3.8.3.1) mit Apert-Syndrom und antibiotischer Behandlung mit Meropenem. Der PCT-Wert ist im Vergleich zur Messung am ersten postoperativen Tag (0,62 µg/l) rückläufig. Neben des erhöhten PCTs zeigen sich im gesamten Verlauf dieses Patienten primäre Anstiege von Leukozyten und CRP, die in der letzten Laborkontrolle beide deutlich sinkende Werte aufweisen. Lediglich die Temperaturkurve schlägt am vierten postoperativen Tag nochmals aus (38,8 °C), um sich dann am letzten Tag im normothermen Bereich einzufinden.

3.8.4.2 Informationen zur BG 2b

Für die BG 2b liegen lediglich Messdaten von Tag 0 bis Tag 2 vor. Der mittlere Wert ist am ersten postoperativen Tag mit 0,4 µg/l (0,1 - 1,0) am höchsten. Der höchste Einzelwert ist mit 10,33 µg/l ebenfalls am ersten postoperativen Tag zu finden. Dieser Wert lässt sich dem bekannten zwölf Monaten alten Jungen (ID: 397, Kapitel: 3.1 und 3.8.3.2 zuordnen), der aufgrund seines Herzklappenfehlers und zur Endokarditisprophylaxe eine prolongierte PAP mit Ampicillin/Sulbactam bekommen hatte. Das sehr stark angestiegene PCT sinkt zum Folgetag deutlich auf 6,16 µg/l ab und wurde nachfolgend nicht weiter kontrolliert. Wie schon erwähnt, konnte zeitgleich eine CRP Erhöhung (119,3 mg/l) gefunden werden, die sich bis zum fünften postoperativen Tag ebenso rückläufig verhält (31,5 µg/l). Die Parametererhöhung gingen ohne Veränderung des Blutbildes und ohne Fieber einher.

3.9 Vitalparameter

Es zeigen sich für die BG 1 keine Auffälligkeiten und Abweichungen für Blutdruck sowie Herz- und Atemfrequenz von den vorgegebenen Normwerten. Auch in der BG 2a sind keine Abweichungen der Blutdrücke und Atemfrequenzen vom Normbereich zu erkennen. Am vierten postoperativen Tag zeigt sich bei dem schon bekannten Patienten (ID: 595) mit Apert-Syndrom und variablen Auffälligkeiten, eine minimale Herzfrequenz von 81/min. Dieser gemessene Wert ist sowohl für diesen Patienten, als auch für die gesamte BG 2a einmalig und mangels weiterer Messdaten für diesen vierten postoperativen Tag nicht aussagekräftig. In der BG 2b hingegen finden sich wiederum keine Abweichungen von den Normwerten.

3.10 SIRS- und Sepsis-Parameter

In der BG 1 und BG 2a zeigt sich keine Thrombozytopenie und kein Anstieg der INR oder des Kreatinins. Die BG 2b zeigt bei den Messwerten für die INR und das Kreatinin ebenfalls keine Auffälligkeiten. Allerdings entwickelt der schon benannte Patient (ID: 397) mit Herzklappendefekt eine kurzzeitige Thrombozytopenie. Es zeigt sich bei diesem Patienten im präoperativen Aufnahmelauf zunächst eine stabile Anzahl von 271 Thrombozyten/nl und eine INR von 1,06. Die erste Laborkontrolle unmittelbar nach der Operation ist nur unvollständig ausgeführt und Messdaten zu Thrombozyten und INR fehlen. Am zweiten postoperativen Tag tritt eine ausgeprägtere Thrombozytopenie mit 53 Thrombozyten/nl und eine INR von 1,66 auf. Ab dem dritten postoperativen Tag steigen die Thrombozyten wieder an, um dann in der letzten durchgeführten Laborkontrolle einen akzeptablen Wert mit 128 /nl zu präsentieren. Eine Thrombozyten-Transfusion hat nicht stattgefunden. Intraoperativ wurden sowohl Erythrozytenkonzentrate als auch Frischplasma und Katecholamine verabreicht. Die Ursache für die Thrombozytenentgleisung konnte für diesen Patienten nicht abschließend geklärt werden.

3.10.1 Weitere Laborparameter

Alle Patienten zeigen einen vergleichbaren blutungsbedingten Abfall des Hb-Werts mit dem Nadir am ersten postoperativen Tag und einer Erholung bis zum Ende des Kontrollintervalls. So fällt der Hb-Wert in der BG 1 von 11,7 g/dl (11,0 - 12,3) auf 7,9 g/dl (7,2 - 8,9), in der BG 2a von 11,5 g/dl (10,8 - 12,4) auf 7,8 g/dl (6,9 - 8,9) und in der BG 2b von 11,3 g/dl (10,6 - 12,0) auf 8,1 g/dl (7,6 - 10,9). Ebenso zeigt sich in allen BGs unmittelbar nach der Operation ein Abfall des Hämatokrits und der Erythrozyten, die sich im Verlauf der Kontrollen stabilisieren. Alle weiteren erhobenen Laborparameter (Quick, aPTT, Fibrinogen, AT3, D-Dimere) waren in keinem Fall auffällig.

3.11 Antibiotikaeinsatz

Eine Übersicht des Antibiotikaeinsatzes ist in Tabelle 7 dargestellt. Alle Patienten der BG 1 erhielten eine PAP mit dem Wirkstoff Cefuroxim. Die mittlere intraoperative Dosis lag bei 50mg/kg und die mittlere postoperative Dosis bei 33mg/kg KG. Die Patienten der BG 1 erhielten im Median 4 (4-7) Einzelgaben Cefuroxim.

Auch in der BG 2a lag die intraoperative Cefuroxim-Dosis bei 50mg/kg KG. Cefuroxim erhielten 98,6 % der Patienten. Lediglich einem Patienten mit Apert-Syndrom (ID: 595) wurde aufgrund einer rektalen 2-MRGN-Besiedlung mit Escherichia Coli, eine von der Routine abweichende PAP mit Meropenem verabreicht.

In der BG 2b wurden bis auf zwei Patienten alle (90,0%) mit Cefuroxim behandelt (mittlere Dosis 50mg/kg). Die Anzahl aller verabreichten Einzelgaben liegt bei dieser BG bei 3,5 (3 - 5,3) Gaben pro Patient. Insgesamt wurden zwei Kinder mit der Wirkstoffkombination Ampicillin/Sulbactam behandelt (ID: 397 zur Endokarditisprophylaxe für insgesamt 24 Stunden, ID: 528 aus unbekanntem Grund).

Tabelle 7: Antibiotikaeinsatz

	BG 1	BG 2	
		BG 2a	BG 2b
Anzahl Patienten	95	72	20
PAP-Präparat			
Cefuroxim	95 (100,0%)	71 (98,6%)	18 (90,0%)
intra-OP Dosis (mg/kg KG)*	50 (48-51)	50 (48-50)	50 (48-50)
post-OP Dosis (mg/kg KG)*	33 (30-36)	0	33 (29-36)
Gesamtanzahl Einzelgaben*	4 (4-7)	1 (1-1)	3,5 (3-5,3)
Ampicillin/Sulbactam	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (10,0%)
Meropenem	0 (0,0%)	1 (1,4%)	0 (0,0%)

BG Behandlungsgruppe
PAP perioperative Antibiotikaphylaxe
KG Körpergewicht
* Median (IQA)

Die Cefuroxim-Gesamtmenge pro Patient ist in der Abbildung 18 für die BG 1 und 2a gegenüberstellend präsentiert. Die BG 1 zeigt einen mittleren Cefuroxim-Gesamtverbrauch von 173 mg/kg KG (148 - 245). Die bereits erwähnte Patientin (ID: 291) aus dieser BG mit einem Crouzon-Syndrom sowie einer Koronarnahtsynostose wurde für die Dauer von sechs Tagen mit insgesamt 21 Einzelgaben Cefuroxim behandelt und stellt in der Grafik die Ausreißerin mit einem Gesamtverbrauch von insgesamt 611 mg/kg KG dar. In der BG 2a erhielten die Patienten im Median 50 mg/kg KG (48 – 50) Cefuroxim. In der BG 2b wurden 108 mg/kg KG (96 - 200) verabreicht. Somit wurden in der BG 2a signifikant weniger Antibiotika verabreicht als in der BG 1 (Mann-Whitney-U-Test: $p < 0,01$).

3.12 Ökonomische Auswirkungen

In der Abbildung 17 ist der Kostenvergleich zwischen der BG 1 und 2a für alle perioperativ verabreichten Cefuroxim-Gaben dargestellt. So belaufen sich die Ausgaben pro Patient in der BG 1 auf 3,78 € (3,03 - 5,83) und in der BG 2a für eine einzelne intraoperative Antibiotikagabe zuzüglich der dafür benötigten Spritze auf 0,96 € (0,87 – 1,09) pro Patient. In der BG 2b betragen die Gesamtkosten pro Patient 2,91 € (1,92 – 5,93). Zusammenfassend zeigt sich, dass mit der Umstellung des PAP-Protokolls, eine signifikante Kostenreduktion (Mann-Whitney-U-Test: $p < 0,01$) von circa 2,82 € pro Patient einherging.

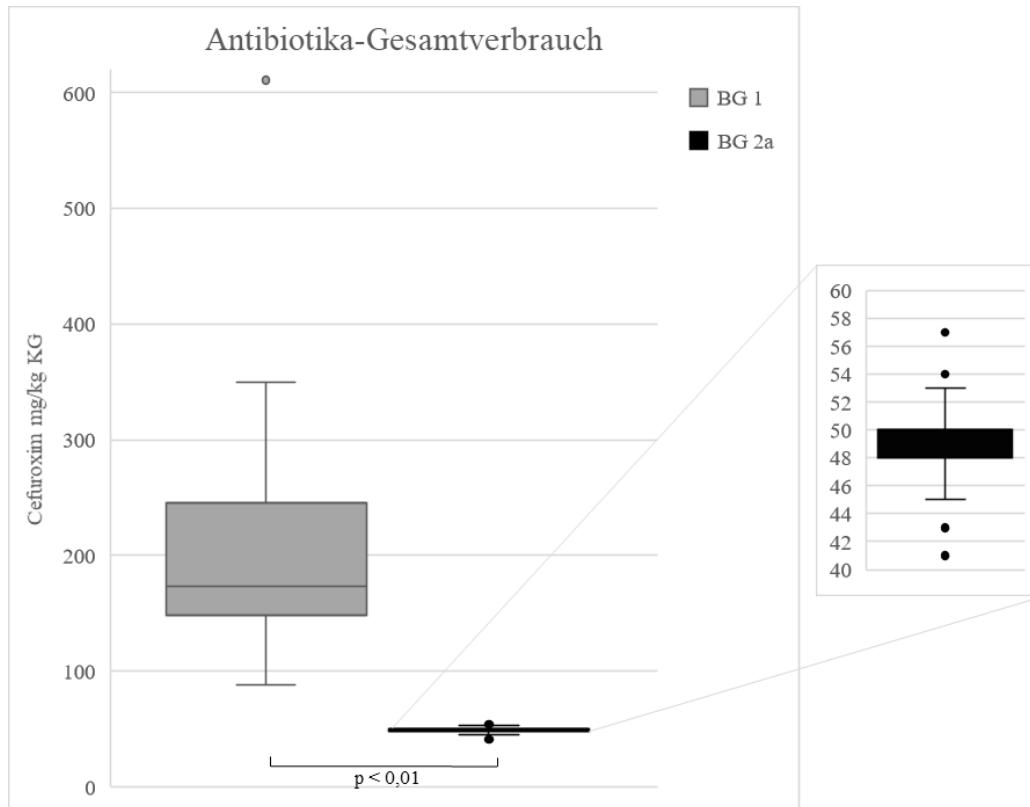


Abbildung 18: Vergleich des Cefuroxim-Gesamtverbrauchs
Vergleich von BG (Behandlungsgruppe) 1 und 2a. p -Wert Signifikanz $< 0,01$.

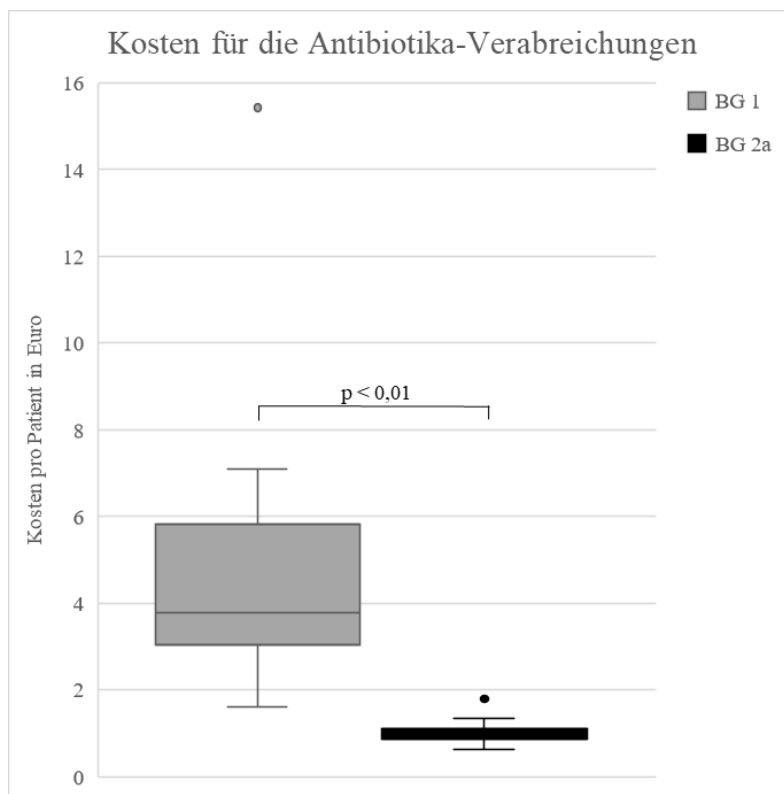


Abbildung 17: Kostenvergleich für die Antibiotika-Verabreichungen
Angaben pro Patient von BG (Behandlungsgruppe) 1 und 2a. Die Kosten setzen sich aus Antibiotika- und Materialkosten zusammen. p -Wert Signifikanz $< 0,01$.

4 Diskussion

Im Rahmen der durchgeführten Arbeit wurde gezeigt, dass Kraniosynostosen-Patienten nach klinikinterner Umstellung des perioperativen Antibiotikaregimes mit einer Single-Shot PAP im Vergleich zur prolongierten PAP weder eine erhöhte Besiedlungsrate der Wunddrainagen noch eine erhöhte Inzidenz postoperativer Wundinfektionen aufweisen.

4.1 Patientencharakteristik

Im 19-monatigen Studienzeitraum von August 2017 bis März 2019 wurden 187 Kraniosynostosen-Patienten operativ behandelt und in die Studie eingeschlossen. Sie stellen mit mehr als 40% einen großen Anteil des gesamten kinderneurochirurgischen Patientenkontingents der Kinderintensivstation Station 25i dar. Die Anzahl an Kraniosynostosen-Patienten ist in unserer Studie, gemessen am Beobachtungszeitraum und der niedrigen Inzidenz der Kraniosynostosen, im Vergleich zu anderen Studien hoch. So zeigt lediglich eine iranische Studie von Kalantar et al. aus dem Jahr 2017 eine ähnliche Fallzahlgröße wie in unserer Arbeit (26). In dieser Arbeit wird der Effekt des perioperativen Managements auf das Behandlungsergebnis von 178 Kraniosynostosen-Patienten über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr analysiert. Daneben finden sich 4 Arbeiten aus den USA, die zwar einen ähnlich langen Beobachtungszeitraum wie in unserer Arbeit untersuchen, allerdings auf große, multizentrisch erstellte Datensätze mit mehreren hundert Kraniosynostosen-Patienten zurückgreifen und Erhebungen zum perioperativen Komplikations- (21, 23), Wundinfektions- (69) sowie Krankenhauswiederaufnahme-Risikos (29) durchzuführen. In anderen Studien wurden Patientendaten hingegen über einen deutlich längeren Zeitraum gesammelt, um eine vergleichbar hohe Fallzahl präsentieren zu können. Die Arbeitsgruppe um Gadgil et al. (22) erhob ihre Daten mehr als doppelt so lange wie wir und Arts et al. (70), Zakhary et al. (71), Seruya et al. (20), sowie Ore et al. (56) sogar mehr als 10 Jahre um eine ähnlich große Patientengruppe präsentieren zu können. Bei Morrison et al. (55), Ghaffar et al. (28) sowie Mekitarian Filho et al. (25) fällt die Anzahl an Patienten trotz eines sehr langen Beobachtungszeitraums von teils 20 Jahren deutlich geringer aus als in unserer Arbeit.

Von den insgesamt 187 Kraniosynostosen-Patienten unserer Studie sind 72 % männlich, vergleichbar mit anderen Kohorten (20–23, 56, 71).

In einer Umfrage von Alperovich et al. (54) wird ermittelt, dass die Mehrheit (56 %) der befragten amerikanischen Neurochirurgen den operativen Eingriff im Alter zwischen 4 und 8 Monaten vornimmt. Auch in unserer Studie lag das durchschnittliche Alter bei 6,0 Monate (5,0 - 11,0) alt, vergleichbar mit anderen Kohorten (23, 70). Grundsätzlich finden sich in der aktuell verfügbaren

Literatur jedoch sehr verschiedene Altersangaben, die von denen unserer Arbeit und den Angaben von Arts et al. und Lin et al. zum Teil deutlich abweichen (2). So werden die Kinder in 2 Arbeiten beispielsweise erst im Alter von 8,9 Monaten operiert (22, 71) und in sechs Studien sind sie zum Operationszeitpunkt sogar deutlich älter als ein Jahr (20, 21, 26–28, 55).

173 Patienten (92,5 %) zeigten das Krankheitsbild einer isolierten, nicht-syndromalen Kraniosynostose. Entgegen der Angaben in der Fachliteratur waren in unserer Studie nur 7,5 % der Fälle mit einer syndromalen Erkrankung assoziiert (1, 6). Eine ähnliche geringe Anzahl syndromaler Fälle berichten Arts et al. (4,8 %) in einer Studie aus dem Vorjahr (70), sowie Zakhary et al. (6,0 %) und Seruya et al. (8,5 %) in den Jahren 2014 und 2011 (20, 71). Die Häufigkeit der einzelnen Syndrome deckt sich mit den Angaben der aktuellen Literatur (20, 28, 71). So leiden 1,6 % aller Patienten unserer Studie an einem Crouzon-Syndrom, 1,1 % an einem Pfeiffer-Syndrom, 0,5 % an einem Apert-Syndrom und 0,5 % an einem Muenke-Syndrom. In unserer Studie traten das Craniofrontonasales Syndrom (10) mit 1,6 %, ebenso wie weitere sehr seltene Syndrome mit 2,1 % ungewöhnlich häufig auf. Dies lässt sich damit erklären, dass unsere Klinik als kraniofaziales Zentrum innerhalb des europäischen Netzwerks eine überregionale Anlaufstelle für solch sehr seltene Krankheitsbilder darstellt (15) und hier Patienten aus dem In- und Ausland betreut werden.

Mit 80,2 % stellt die klassische offene Operationsmethode das derzeit bevorzugte Operationsverfahren in unserer Klinik dar. Befürworter der offenen Operationstechnik betonen die niedrigen Komplikationsraten und die ästhetisch hervorragenden Ergebnisse, welche durch eine intraoperativ aktive Schädelausformung ermöglicht werden (2).

Der Trend zu den minimalinvasiven Verfahren ist auch in unserer Klinik deutlich erkennbar. Die Vorteile der endoskopisch assistierten Methode liegen bei deutlich kürzeren Operationszeiten, geringeren intraoperativen Blutverlusten und kürzeren Krankenhausaufenthalten (2, 70). Ein endoskopischer Eingriff wird in unserer Klinik allerdings bevorzugt bei sehr jungen Patienten, in der Regel nur bis zum vollendeten dritten Lebensmonat, und bei den nicht-syndromalen Patienten durchgeführt (2, 15, 56). Ähnliche Angaben finden sich in der Literatur (56, 70).

In der BG 2a zeigt sich entsprechend des Trends, die deutliche Zunahme endoskopisch assistierter Verfahren auf mehr als das Doppelte im Vergleich zu BG 1. In der BG 2b sind die endoskopischen Verfahren mit einem Anteil von 40 % sogar fast dreimal häufiger als in der BG 1 vertreten, obwohl in dieser Gruppe die höchste Rate syndromaler Erkrankungen zu finden ist und diese in unserer Studie ausnahmslos mittels offener Technik operiert wurden. Die Heterogenität, der in der Klinik

derzeit angewandten Operationsverfahren, zeigt sich deutlich anhand zweier im Jahr 2018 veröffentlichter Studien: Während Gadgil et al. (22) mit 25 % einen ähnlichen Anteil von endoskopischen Operationen wie in unserer Arbeit präsentieren, liegt dieser bei Arts et al. (70) bei 65 %.

Die durchschnittlich Operationszeit aller BGs beträgt für das offene Operationsverfahren in unserer Studie 118 Minuten (60 – 160) und entspricht damit den Angaben der amerikanischen Umfrage unter Neurochirurgen (54). Die Operationsdauer bei den offenen Verfahren ist in der BG 2a und 2b mehr als 50 Minuten länger als in der BG 1. Dies lässt sich mit dem geringeren Anteil an Sagitalnahtsynostosen in den BGs 2a und 2b erklären. Während die Operationsdauer für Sagitalnahtsynostosen bei circa einer Stunde liegt, wird für das FOA zur Korrektur von Frontal- und Koronarnahtsynostosen eine Operationsdauer von 2,5 bis 3 Stunden angegeben (15). Die endoskopischen Operationsverfahren dauerten in unserer Klinik 52 Minuten (47 – 62) und unterscheiden sich kaum von der 55-minütigen Eingriffsdauer bei Ore et al. (56).

Insgesamt ist das Patientenkollektiv der BG 1 dem der 2a bis auf die Rate endoskopisch operierter Kinder und der Operationsdauer ähnlich. Die anderen festgestellten Unterschiede sind minimal und nehmen keinen Einfluss auf die Auswirkungen der PAP-Umstellung.

In unserer Klinik werden Wunddrainagen nur beim offenen Operationsverfahren verwendet. Die Drainagen förderten innerhalb des Zeitraums der Drainageneinlage von 1,5 Tagen ($\pm 0,5$) circa 140 ml (90 – 200) Wundsekret. Der Förderunterschied von circa 50 ml zwischen der BG 1 und 2b ist auffällig. Eine Erklärung findet sich hierfür ebenfalls in der Verteilung der einzelnen Kraniosynostose-Formen innerhalb der BGs: In der BG 1 sind Patienten mit Sagitalnahtsynostosen anteilmäßig häufiger vertreten als Patienten, welche mit dem FOA behandelt werden. Neben den bereits erwähnten kürzeren Operationszeiten der Sagitalnahtsynostosen ist auch die Drainagefördermenge über alle BGs mit nur 100 ml (90 – 150) niedriger als die Fördermengen der FOA-Patienten mit 170 ml (115 – 220), welche stärker in der BG 2a und 2b vertreten sind. Damit unterliegt dieser Unterschied der Drainagenfördermengen nicht dem PAP-Einfluss, sondern den etwas unterschiedlichen Diagnosenverteilungen zwischen den BGs. Die Verwendung von Wunddrainagen bei den offenen Kraniosynostosen-Korrekturen wird in den Kliniken unterschiedlich gehandhabt. Während in unserer Klinik in der Regel alle offen operierten Patienten eine Drainage erhalten, zeigen Alperovich et al. in ihrer Umfrage, dass lediglich 48,9 % der Neurochirurgen in den USA regelmäßig Wunddrainagen bei der offenen Korrektur von Kraniosynostosen einlegen und 42,6 % niemals eine Drainage anwenden. Die restlichen 8,5 % der Befragten verwenden nur gelegentlich eine Wunddrainage (54).

4.2 Besiedlungsraten der Wunddrainagen

Auf Grund der stattfindenden Biofilmbildung an Wunddrainagen ist der Erregernachweis schwierig (38). Daher gilt das Sonikationsverfahren als mehrheitlich empfohlenes Instrument zu Detektion von Erregern an neurochirurgischen Fremdkörpern (38, 39, 59, 72).

In unserer Arbeit wurden 70,7 % aller gelegten Wunddrainagen mittels Sonikation untersucht. Hierbei zeigte sich eine Besiedlungsrate von 7,5 % (n = 106). Die Rate positiver Sonikationsbefunde war in der BG 2a (10,5 %) höher als in der BG 1 (4,8 %), jedoch nicht signifikant (p = 0,269). Somit konnten wir zeigen, dass eine zeitliche Reduktion der PAP nicht mit einer signifikanten Zunahme in der Besiedlung von Wunddrainagen assoziiert ist.

Auffällig sind zudem die Ergebnisse in der BG 2b. Hier wurden alle Patienten mit mehr als der im PAP-Protokoll 2 geforderten Einmalgabe behandelt und dennoch lag die Besiedlungsrate in dieser Gruppe bei 20,0 %. Der betroffene nicht-syndromale Patient (ID: 404) hatte mit 4 Einzelgaben Antibiotika ähnlich viel erhalten wie die Patienten der BG 1 und hatte dennoch in der Sonikationsuntersuchung eine Drainagenbesiedlung mit *Propionibacterium acnes*. Anhand der hohen Besiedlungsrate der BG 2b kann gemutmaßt werden, dass die Besiedlungsrate der Drainagen nicht durch die angewendete PAP beeinflusst wird, sondern evtl. weitere, in dieser Studie nicht erfasste Faktoren (wie beispielsweise Manipulationshäufigkeit an der Drainage durch Klinikpersonal (73)) eine Rolle spielen.

Der zweite zu berücksichtigende Aspekt ist die PAP-unabhängige Ähnlichkeit der BG 1 und 2a in Bezug auf die nachgewiesenen Erreger: In erster Linie wurden in beiden BGs niedrig-virulente Erreger (nach Anreicherung) wie *Propionibacterium acnes* und *Staphylokokkus epidermidis* nachgewiesen. Daneben konnte aber auch in jeder der beiden BGs je eine Probe mit einem eher seltenen Erreger identifiziert werden. In der BG 1 war *Staphylokokkus saprophyticus* (nach Anreicherung), ein Erreger, welcher normalerweise im Zusammenhang mit unkomplizierten Harnwegsinfekten steht (67), nachweisbar (ID: 193). In der BG 2a konnte *Micrococcus luteus* (ohne Anreicherung), ein ubiquitär vorkommender, zur physiologischen Hautflora zählender Erreger (68) nachgewiesen werden (ID: 585).

Als letzten und wichtigsten Aspekt gilt es zu erwähnen, dass nach den Vorgaben des nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen des Robert Koch Instituts, eine reine Kolonisation der Proben bei asymptomatischen Patienten keine Infektion darstellt und damit kein unmittelbarer Handlungsbedarf besteht (31).

Jost et al., Prinz et al. und Renz et al. wenden in ihren Arbeiten alle das Sonikationsverfahren zur Erregerdetektion bei neurochirurgischen Patienten an. Allerdings untersuchen sie anders als wir das Vorkommen von Erregern an ventrikulo-peritonealen Shunts (59), externen Ventrikeldrainagen (EVDs) (72) bzw. bei Infektionen nach neurochirurgischen Operationen (39). Jost et al. und Prinz et al. weisen in den Proben im Gegensatz zu unserer Studie häufiger koagulase-negative Staphylokokken (wie beispielsweise Staph. epidermidis) als Propionibacterium acnes nach (59, 72). Daneben werden in der Untersuchung von Renz et al. an den neurochirurgischen Fremdkörpern sogar ausschließlich koagulase-negative Staphylokokken und keinerlei Propionibakterien gefunden (39). Im Unterschied dazu ist in unserer Studie Propionibacterium acnes in den Befunden stärker vertreten: In der BG 1 treten Propionibacterium acnes und Staphylokokkus epidermidis im gleichen Verhältnis (je 33,3 %) auf. In der BG 2a ist Propionibacterium acnes sogar mit einer Zweidrittelmehrheit nachweisbar (75 %). Der Unterschied zwischen unserer Studie und den oben genannten ist jedoch nicht von allzu großer Relevanz, da beide Erregertypen im Zusammenhang mit neurochirurgischen Operationen sowie Fremdkörpern bekannt sind und ihr Vorkommen grundsätzlich nicht überrascht (34, 36).

Bei den wenigen Drainagen, welche mittels konventioneller mikrobiologischer Untersuchung analysiert wurden, fand sich nur eine positive Probe (25,0%) in der BG 2a, die mit einem typischen Hautkeim (nach Anreicherung: Staphylokokkus epidermidis) besiedelt war (ID: 595). Auch hier ist keine Signifikanz zwischen den BGs durch die PAP-Reduktion nachweisbar ($p = 0,439$). Mit der Anwendung des im Protokoll vorgesehenen Sonikationsverfahrens wäre das Untersuchungsergebnis der acht konventionell untersuchten Patienten jedoch wesentlich aussagekräftiger, da dieses Verfahren Erreger verlässlicher detektiert (39, 59).

Zusammengefasst sehen wir daher keine Zunahme in der Besiedlung von neurochirurgischen Wunddrainagen nach elektiver Kraniosynostosen-Korrektur. Unsere Ergebnisse untermauern die neuesten Empfehlungen und entsprechen anderen Ergebnisse aus der aktuellen Literatur, dass eine PAP als intraoperative Einzelgabe durchgeführt werden kann (32, 35, 41, 44, 61, 74, 75).

4.3 Besiedlungsraten der Drainagen-Eintrittsstellen

Die Hautabstrichproben der Drainagen-Eintrittsstellen waren in allen BGs ohne positiven Befund. Die Reduktion der PAP zeigt keinen Einfluss auf die Besiedlungsrate der Drainagen-Eintrittsstellen. Bei der Interpretation des Ergebnisses muss berücksichtigt werden, dass die Untersuchung auch hier (vergleichbar mit den fehlenden Untersuchungen der Wunddrainagen) in einigen Fällen nicht stattfand (BG 1: 30,1 %, BG 2a: 27,3 %, BG 2b: 50 %).

4.4 Komplikationsraten

Komplikationen treten bei Kraniosynostosen-Korrekturen im Vergleich zu anderen chirurgischen Eingriffen selten auf (6, 21). Die Komplikationsraten werden in der Literatur allerdings sehr heterogen angegeben, da bisweilen keine einheitlichen Kriterien unter dem Begriff der Komplikation zusammengefasst werden (24): Während einige Studien alle perioperativ auftretenden Ereignisse (inklusive des Transfusionsbedarfs und das Auftreten von postoperativem Fieber (21, 26, 71) als Komplikation werten, inkludieren andere Studien nur sehr selten auftretende Ereignisse (wie beispielsweise Blutungen und Wundinfektionen (20, 22, 27, 55, 56)). Weiterhin wird die Studienlage dadurch verzerrt, dass einige Untersuchungen (23, 26, 27, 56) nur nicht-syndromale Patienten in ihrer Auswertung berücksichtigen und diese grundsätzlich ein niedrigeres Komplikationsrisiko im Vergleich zu syndromalen Patienten aufweisen ((20–22). Insgesamt führt dies zu einer großen Spannbreite und gestaltet den Vergleich unserer ermittelten Komplikationsrate mit denen anderer Studien schwierig. In unserer Studie wird der Begriff der Komplikation für alle unerwartet perioperativ eingetretenen unerwünschten Ereignisse inklusive dem Auftreten von Wundinfektionen genutzt. Fieber wird in unserer Arbeit nicht unter dem Begriff der Komplikation zusammengefasst, sondern, aufgrund seiner wertvollen infektiologischen Aussagekraft hinsichtlich der PAP-Umstellung, gesondert aufgeführt und diskutiert. Auch die Transfusionspflichtigkeit wird separat aufgeführt und nicht zu den Komplikationen gezählt.

In unserer Studie wurde eine perioperative Komplikationsrate von 2,1 % ermittelt. In der BG 1 zeigte sich bei einem Patient (ID: 173) eine Wundinfektion (siehe Kapitel 3.4 und 4.5) und bei zwei Patientinnen mit beidseitiger Koronarnahtsynostose eine intraoperative Transfusionsreaktion (ID: 189) bzw. eine erschwerte Entwöhnungssituation vom Respirator (ID: 354). In der BG 2b hatte ein Patient mit Sagitalnahtsynostose (ID: 517) eine intraoperative Reaktion auf die Tranexamsäuregabe. Keine der angegebenen Ereignisse steht im direkten Zusammenhang mit der PAP-Umstellung.

Alle vier Patienten hatten eine nicht-syndromale Kraniosynostosenform. Dies spiegelt nicht die Erfahrungen anderer Studien wieder, welche in ihren Arbeiten ein erhöhtes Komplikationsrisiko für syndromale Patienten nennen (20–22). Grundsätzlich ist ihr Ergebnis allerdings nicht in Frage zu stellen, denn dass syndromale Patienten mit Komorbiditäten im Allgemeinen ein erhöhtes Komplikationsrisiko haben, erscheint plausibel. Schlussendlich teilen wir die Ansicht von Arts et al. (70), dass die Komplikationsraten bei Kraniosynostosen-Korrekturen, unabhängig vom angewendeten Operationsverfahren (endoskopisch oder offen), grundsätzlich eher gering sind. Bestätigt

wird diese Annahme von Drake et al. (24), die in ihrer Klinik die Komplikationsraten bei verschiedenen kinderneurochirurgischen Eingriffen erfassten und die höchste Komplikationsraten für gefäßchirurgische (41,7 %) und tumorchirurgische Eingriffe (27,9 %) und dagegen eine nur sehr niedrige Komplikationsrate von 7,3 % für kranio-faziale Eingriffe festgestellt haben.

4.5 Wundinfektionsrate

Postoperative Wundinfektionen stellen sowohl für den Patienten als auch für das Gesundheitssystem ein großes Problem dar (30, 33). Nachweislich erhöht sich mit dem Auftreten einer Wundinfektion die durchschnittliche Krankenhausverweildauer um etwa sechs Tage. Für den Patienten ist dies mit einem oft schmerzvollen, verlängerten stationären Klinikaufenthalt, notwendigen Reoperationen und großer Mengen verabreichter antiinfektiver Therapie verbunden, während das Gesundheitssystem indessen finanziell sehr stark belastet wird (32, 36, 76). Postoperative Wundinfektionen sind auch in der Kinderneurochirurgie der häufigste Grund für eine stationäre Krankenhaus-Wiederaufnahme (29) und beeinflussen zum einen sehr stark das Behandlungsergebnis und verursachen zum anderen erhebliche Zusatzkosten (26, 77).

Die postoperative Wundinfektionsrate bei Kraniosynostosen-Korrekturen variiert je nach Studie (23) und wird in der aktuellen Literatur mit 0,2 % bis 15,5 % angegeben (23, 28). Im Vergleich zu anderen neurochirurgischen Eingriffen wie Shuntimplantationen (1 - 39 %) (78) oder den tumorchirurgischen (4,1 - 28,6 %) (79, 80), wirbelsäulenchirurgischen (0,7 - 16 %) (81) und epilepsiechirurgischen (3,4 %) (69) Eingriffen, ist die Wundinfektionsrate bei Kraniosynostosen-Patienten jedoch eher niedrig (69, 82, 83). Zur Reduktion der Wundinfektionsraten wird eine PAP empfohlen und flächendeckend durchgeführt (32, 34, 35).

In unserer Studie lag die Wundinfektionsrate bei 0,5 % und damit insgesamt in einem sehr niedrigen Bereich. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Wundinfektionsrate zwischen den einzelnen Gruppen ($p = 0,383$). Der einzige Patient mit Wundinfektion stammt aus der BG 1 (ID: 173) und war entsprechend des PAP-Protokolls 1 behandelt worden. Perioperativ zeigte dieser Patient keine Besonderheiten und war auch nicht mit multiresistenten Erregern besiedelt. Träger von multiresistenten Erregern haben bekanntermaßen ein 2- bis 14-fach (41) erhöhtes Risiko für postoperative Wundinfektionen (84, 85). Dieses Risiko lag hier nicht vor. Die Sonikationsuntersuchung der entfernten Wunddrainage und der Abstrich der Drainagen-Eintrittsstelle waren ohne positiven Befund. Nach 108 Tagen stellte sich der Patient mit einer Wunddehiszenz in der kinderneurochirurgischen Ambulanz vor. Ein erneut durchgeführter Wundabstrich und die klinische Präsentation bestätigten die Verdachtsdiagnose einer tiefen Wundinfektion mit Staphylokokkus

aureus (mehr als 50 KBE/ml). Der Patient erhielt daraufhin eine operative Wundrevision sowie antibiotische Therapie und war danach beschwerdefrei.

Die Wundinfektionsraten sind bei den endoskopisch operierten Kraniosynostosen-Patienten von Ore et al. (56) mit 0,4 % und bei den offen operierten von Morrison et al. (55) mit 1,2 % ähnlich niedrig wie in unserer Studie. In beiden Arbeiten wird, identisch zu unserem Fall, Staphylokokkus aureus in der infizierten Wunde nachgewiesen. Staphylokokkus aureus ist ein Kommensale der Haut und in der Neurochirurgie ein häufig nachgewiesener Erreger von Wundinfektionen (36, 41, 86, 87). Die Wundinfektion trat jedoch in beiden Untersuchungen deutlich früher auf als in unserer Studie. Bei Morrison et al. schon nach 10 Tagen, bei Ore et al. innerhalb von 30 Tagen nach der Operation.

In der BG 2a wurde trotz der PAP-Reduktion keine Wundinfektion beobachtet. Folglich hat die Umstellung der PAP in unserer Kohorte keinen Einfluss auf die postoperative Wundinfektionsrate und bestätigt die Erkenntnisse anderer Untersuchungen (32, 41, 44, 47).

4.6 Besiedlungsrate mit multiresistenten Erregern

Im Rahmen unserer Studie untersuchten wir die Kraniosynostosen-Patienten auf eine Besiedlung mit multiresistenten Erregern. Die Kinder wurden rektal und oral auf MRGN und nasal auf MRSA abgestrichen. Sinn des Screenings ist die frühzeitige Detektion von besiedelten Patienten und die Vermeidung einer Transmission durch Anwendung adäquater Hygienemaßnahmen. Hierzu gehören basishygienische Maßnahmen wie Händehygiene und Flächendesinfektion, sowie Barrieremaßnahmen wie bspw. das Tragen von Schutzkitteln bei Patientenkontakt bis hin zu Isolierungsmaßnahmen (88, 89). Eine Besonderheit bei pädiatrischen Patienten ist die 2-MRGN-Kategorie. Während bei Erwachsenen nur 3-MRGN- und 4-MRGN-Erreger als multiresistent bezeichnet werden und nur deren Nachweis krankenhaushygienische und therapeutische Maßnahmen zur Folge hat, sind laut Aussage der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. bei Kindern schon die 2-MRGN-Keime von therapeutischer Relevanz. Da Fluorchinolone für die empirische Therapie im Kindesalter nicht zugelassen sind, ist schon die Behandlung eines 2-MRGN-Erregers bei Kindern wegen Einschränkungen bei der Antiinfektiva-Auswahl sehr herausfordernd (53, 89).

Bei allen BGs war die rektale MRGN-Kolonisationsrate am höchsten und lag für das Gesamtkollektiv bei 12,5 %. In keiner BG wurde ein 4-MRGN-Erreger detektiert. Eine orale MRGN-Besiedlung fand sich nur in der BG 1 (5,3 %). Auch hier fand sich kein 4-MRGN-Erreger.

Nasale MRSA-Besiedlungen fanden sich sowohl in der BG 1 (5,3 %) als auch in der BG 2a (5,9 %).

In unserer Studie ließ sich keine Signifikanz für die Unterschiede in der rektalen ($p = 0,693$) und oralen ($p = 0,077$) MRGN- sowie nasalen ($p = 0,864$) MRSA-Besiedlung zwischen der BG 1 und 2a nachweisen. Obwohl sich die BG 1 von der BG 2a in den Besiedlungsraten mit multiresistenten Keimen geringfügig unterscheidet, kann keine konkrete Aussage zum Einfluss der PAP auf die Besiedlungsrate der Patienten mit multiresistenten Erregern getroffen werden. Dies liegt daran, dass die Probenentnahme bei allen Patienten stets zu Beginn der Intensivbehandlung, unmittelbar nach Übernahme aus dem Operationssaal stattfand. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Patienten erst die intraoperative PAP erhalten. Um einen tatsächlichen Unterschied in der Besiedlung zwischen den einzelnen BGs zu ermitteln, wäre eine Probenentnahme nach abgeschlossener PAP-Anwendung eher geeignet. Hieran ließe sich ein Effekt der PAP-Umstellung von einer prolongierten auf eine reduzierte Gabe zwischen den BGs am ehesten nachweisen. Dennoch sind unserer Ergebnisse aus infektiologischer Sicht interessant, geben sie doch einen guten Überblick über die aktuellen MRGN/MRSA-Besiedlungsraten bei Kraniosynostosen-Patienten, wie sie in keiner anderen Studie zu finden sind.

4.7 Behandlungsverläufe

Alle Patienten konnten die Intensivstation nach 1,0 Tagen (1,0 - 2,0) und die Kinderklinik nach 5,0 Tagen (4,0 - 6,0) verlassen. Ein Unterschied zwischen den BGs konnte nicht festgestellt werden. Innerhalb unserer Studienpopulation waren keine Todesfälle zu verzeichnen. Von den 53 amerikanischen Neurochirurgen, die an der Umfrage von Alperovich et al. (54) teilnahmen, verlegten 93,7 % ihre Patienten, entsprechend zu unserer Routine, zur postoperativen Überwachung auf eine Intensivstation. Angaben zur Länge des Intensivaufenthaltes finden sich allerdings nicht. Mit einer Länge von 3,2 Tagen ($\pm 1,5$) ist der Intensivaufenthalt bei Kalantar et al. (26) deutlich länger, als bei uns. Andere Studien geben lediglich die Gesamtkrankenhausverweildauer an. Die angegebene Zeitspanne für den Klinikaufenthalt reicht von 3,2 bis 7,6 Tagen (20, 21, 23, 26, 54, 55, 71).

Bis auf sieben Patienten (3,8 %) stellten sich alle nach 94 Tagen (84 - 104) in der kinderneurochirurgischen Ambulanz zur Verlaufskontrolle vor. Im Unterschied dazu liegt der Nachbeobachtungszeitraum der Kraniosynostosen-Patienten bei Lam et al. und Lin et al. bei nur 30 Tagen (21, 23). Lam et al. mutmaßen selbst, dass bei einer solch kurzen Zeitspanne einige Komplikationen

und unerwünschten Ereignisse, die erst zu einem späteren Zeitpunkt in Erscheinung treten (wie in unserem Fall beispielsweise eine tiefe Wundinfektion), höchstwahrscheinlich nicht erfasst werden.

In unserer Studie erhielten 49,7 % der Kinder ein Erythrozytenkonzentrat (36,4 % intraoperativ und 22,5 % postoperativ, manche davon beides). 34,8% erhielten intraoperativ eine Frischplasma-gabe. In der BG 2b ist ein leichter Mehrbedarf zu verzeichnen. Der Anstieg der Transfusionsrate kann für diese BG mit dem geringeren Alter und Körpergewicht und einer daraus resultierenden blutungsbedingten instabileren Kreislaufsituation begründet werden. Auch der höhere Katecholaminbedarf dieser BG spricht für diese Assoziation. In unserer Studie kann kein Einfluss der PAP auf die Transfusionsraten beobachtet werden. Die Angaben zu Bluttransfusionsraten schwanken in der Literatur zwischen 18 % und 100 % ((20–23, 26, 27, 54, 56, 70).

4.7.1 Inflammations- und Infektionsparameter

Die Umstellung der PAP zeigt keine Unterschiede des Inflammationsverlaufs zwischen den einzelnen BGs. Die Verlaufskurven von Temperatur, Leukozyten, CRP und Procalcitonin zeigen behandlungsgruppenunabhängig ähnliche Entwicklungen. Eine perioperative operationsassoziierte Infektion trat in keinem Fall auf. Keines der Kinder musste nach der PAP-Reduktion antibiotisch behandelt werden.

Entgegen der Arbeiten von Kalantar et al. (26) und Mekitarian Filho et al. (25) bewerten wir einen postoperativen Anstieg der Körpertemperatur nicht als Komplikation. Wir teilen die Ansicht von Maday et al. (64) und With et al. (90) dies als physiologische systemische Reaktion des Körpers in Folge des operativen Eingriffs zu deuten ohne Notwendigkeit der unverzüglichen Einleitung einer antiinfektiven Therapie. In unserer Arbeit beobachten wir bei vielen Kindern einen postoperativen Temperaturanstieg, trotz umfangreicher antipyretischer sowie analgetischer Therapie.

Wir kontrollierten bei den Patienten das Blutbild (Leukozyten), das CRP und das PCT. Um eine beginnende Infektion bzw. Sepsis frühzeitig zu erkennen, wird empfohlen, mehrere Parameter in Kombination zu untersuchen. Für alle drei Parameter konnten bei fast allen Patienten in den postoperativen Laborkontrollen Anstiege beobachtet werden. Wir bewerteten diese Anstiege als Begleiterscheinungen und als Ausdruck des inflammatorischen Geschehens und schließen uns der Meinung an (51), dass ein Anstieg der Entzündungsparameter allein die Einleitung einer antibiotischen Therapie nicht rechtfertigt. Laborparameter und das klinische Erscheinungsbild des Patienten müssen übereinstimmen und stets gemeinsam betrachtet werden. Bei fehlender klinischer Symptomatik ist die Verabreichung von Antibiotika obsolet (51, 90).

4.7.2 Vitalparameter und weitere Laborparameter

Weder die Laborkontrollen noch das erweiterte Monitoring von Herzfrequenz, Atemfrequenz und Blutdruck zeigten Unterschiede zwischen den BGs durch die PAP-Umstellung. In unserer Studie entwickelte kein Patient ein septisches Geschehen.

4.8 Ökonomische Auswirkungen

Mit der Reduktion der PAP auf eine intraoperative Einmalgabe konnte der Antibiotika-Gesamtverbrauch bei den Kraniosynostosen-Patienten signifikant gesenkt werden ($p < 0,01$). Neben den gesundheitlichen Vorteilen einer reduzierten PAP-Gabe, wie der Risikoreduktion für die Entstehung multiresistente Erreger (53), weniger Manipulation am zentralen Venenkatheter durch weniger Applikation intravenöser Antibiotika und einer damit einhergehenden Risikoreduktion von Katheterinfektionen (73), konnte auch ein deutlicher Kosteneffekt nachgewiesen werden ($p < 0,01$). Zu den gleichen Erkenntnissen kommen auch Kaki et al. (91), die den Einfluss des ABS in der Intensivmedizin untersuchen. Sie stellen in ihrem Review fest, dass durch einen rationalen Antibiotikaeinsatz der Verbrauch von Antibiotika um 11 bis 38 % und die Kosten um 5 bis 10 US\$ pro Tag und Patient gesenkt werden.

4.9 ABS-Initiative und PAP-Umstellung

Bereits Ende der siebziger Jahre ließ sich der Nutzen intraoperativ verabreichter Antibiotika für allgemeinchirurgische Eingriffe beobachten: So wurde damals ein Rückgang postoperativer Wundinfektionen sowie sinkende Mortalitätszahlen festgestellt (82, 92). Mit Beginn der achtziger Jahre kamen jedoch auch die ersten Hinweise zu den potenziellen Risiken und unerwünschten Nebenwirkungen auf, die mit einer prophylaktischen inadäquaten Antibiotika-Anwendung im Zusammenhang stehen. Ab diesem Zeitpunkt wurde ein sachgemäßer Umgang mit klareren Indikationen für den antibiotischen Einsatz gefordert (42). Für neurochirurgische Eingriffe, insbesondere bei der Verwendung von Wunddrainagen, konnten in den achtziger Jahren allerdings aus Mangel an evidenten Studien sowie wegen kontroverser Studienergebnisse zunächst noch keine einheitlichen Empfehlungen zur besten PAP-Strategie gegeben werden (42). Erst in den neunziger Jahren, wurde der Nutzen der PAP auch für neurochirurgische Eingriffe und Fremdkörperimplantationen erstmalig nachgewiesen (74, 75, 93). Seit diesem Zeitpunkt wird die PAP zur Prävention von Wundinfektionen in der Neurochirurgie von den Leitlinien empfohlen (30, 32, 37, 44). Auch in unserer Klinik stellt die PAP einen Grundpfeiler der Prävention nosokomialer Wundinfektionen bei Kraniosynostosen-Patienten dar (40).

Ein Zusammenhang zwischen übermäßigem, nicht adäquatem Antibiotikaeinsatz und die Zunahme an multiresistenten Erregern ist mehrfach nachgewiesen worden. Eines der Hauptziele der ABS-Programme ist die Eindämmung von steigenden Erregerresistenzen durch die Umsetzung eines rationalen Antibiotikaeinsatzes (53, 91, 94). Allgemeingültige Leitlinien fordern dazu auf, die PAP auf eine intraoperative Einmalgabe bei elektiven, sauberen neurochirurgischen Eingriffen zu reduzieren (30, 32, 35, 37, 41, 52). Allerdings fehlen bis heute, aufgrund der heterogenen Studienlage, klare Handlungsempfehlungen zur PAP bei Kraniosynostosen-Korrekturen. Wie in Kapitel 1.9.2 bereits erwähnt, widersprechen sich die aktuell verfügbaren Arbeiten, welche die PAP bei Kraniosynostosen thematisieren und divergieren stark in ihren jeweiligen PAP-Konzepten.

In der im Jahr 2018 veröffentlichten Studie von Ore et al. beispielsweise, erhielten die Patienten nur eine intraoperative Einmalgabe ohne eine darauf folgende prophylaktische antiinfektive Therapie (56). Eine im gleichen Jahr veröffentlichte Arbeit von Morrison et al. hingegen beschreibt eine PAP-Dauer von insgesamt 24 Stunden für alle Kraniosynostosen-Patienten (55). Einen deutlich prolongierteren Antibiotikagebrauch beschreiben Tahiri et al. in ihrer retrospektiven Untersuchung, in der alle Patienten intraoperativ, sowie für insgesamt 72 Stunden nach dem Eingriff mit einem Antibiotikum behandelt wurden (27). Sie begründen diesen verlängerten, dreitägigen Gebrauch mit dem Verweis auf eine im Jahr 1997 veröffentlichte Studie, welche die Wundinfektionsrate dadurch auf ein niedriges Level senkte (27, 95). In einem sehr aufschlussreichen Überblick über die verschiedenen PAP-Strategien bei Synostosen-Korrekturen stellten Alperovich et al. in ihrer im Jahr 2015 publizierten Umfrage fest, dass die amerikanischen Neurochirurgen keine einheitliche Strategie verfolgen. Ihre Ergebnisse zeigen, dass nur 17 % der Neurochirurgen eine intraoperative Einmalgabe Antibiotikum verordnen, während 50% eine Prophylaxe für volle 24 Stunden bevorzugen. 15 % der Befragten befürworten eine antibiotische Behandlung solange eine Wunddrainage einliegt und 12 % der Neurochirurgen verordnen eine antibiotische Prophylaxe sogar bis über den Entlassungstag hinaus (54).

Auch zur Auswahl der angewendeten Antibiotikapräparate, sowie zur Angabe des intraoperativen Applikationszeitpunktes finden sich in der Literatur verschiedene Angaben. Morrison et al. entscheiden sich beispielsweise für ein Cephalosporin der ersten Generation (55) wohingegen Mekitarian Filho et al. ein Cephalosporin der zweiten Generation wählen (25). Weiterhin geben Tahiri et al. den Zeitpunkt der intraoperativ verabreichten Antibiose mit 30 Minuten vor Behandlungsstart sehr genau an (27), wohingegen Ore et al. diesen nicht spezifizieren (56).

Auch für andere kinderneurochirurgische Eingriffe ist die derzeitige Studienlage nicht eindeutiger: Drake et al. stellten schon im Jahr 2010 fest, dass für kinderneurochirurgische Eingriffe zwar meistens auf eine PAP zurückgegriffen wird, aber keine klaren Leitlinien hierfür existieren (24). Knerlich-Lukoschus et al. veröffentlichten 2018 ein Review in welchem sie feststellten, dass es in der Kinderneurochirurgie immer noch an evidenzbasierten Daten zur PAP mangelt und Leitlinien zur adäquaten Anwendung der PAP weiterhin fehlen (87). Auch andere Forschungsgruppen, die sich mit der PAP bei spezifischen kinderneurochirurgischen Eingriffen beschäftigen, kommen zu gleichen Ergebnissen: Weiss et al., die sich mit dem PAP-Konzept bei Kindern mit Hirntumoren befassen, beklagen die fehlenden Leitlinien zur optimalen PAP bei tumorchirurgischen Eingriffen in der Kinderneurochirurgie und die Schwierigkeit ein gutes Konzept in ihrer Klinik zu implementieren (96). Unstimmigkeiten in der Literatur und diverse PAP-Konzepte für Shunt-Operationen im Kindesalter, stellen Xu et al. in ihrem im Jahr 2015 veröffentlichten Review fest. In ihrer Literaturrecherche ermittelten sie, dass eine PAP grundsätzlich das postoperative Infektionsrisiko für Shunt-Operationen minimiert, aber dass mangels Leitlinien weiterhin verschiedene PAP-Konzepte angewendet werden (97). Ifeakor et al. beschäftigten sich mit den fehlenden PAP-Leitlinien bei der Einlage von EVDs im Kindesalter. Sie stellten fest, dass auch hier die PAP-Konzepte stark differieren und dass die Entscheidung über die PAP-Dauer am ehesten auf Erfahrungswerten basiert und nicht auf evidenzbasierten Daten. Auch für EVDs finden sich PAP-Konzepte, die von einer intraoperativen Einmalgabe bis hin zu einer mehrtägigen Prophylaxe reichen (98).

Auch in der Erwachsenen-Neurochirurgie ist das Fehlen von Leitlinien und die Existenz unterschiedlicher PAP-Konzepte ein relevantes Thema: Valentini et al. kritisierten das grundsätzliche Fehlen von Leitlinien zum Umgang mit der PAP in der Neurochirurgie schon 2008 in ihrer veröffentlichten Studie (82). Abraham et al. kamen dann 2017 mit ihrem Review zum gleichen Ergebnis. In diesem weisen sie drauf hin, dass derzeit verschiedene PAP-Regime in der Neurochirurgie angewendet werden und noch immer kein Konsens über das beste PAP-Konzept besteht (99). Insbesondere am Beispiel der PAP-Anwendung bei der Anlage von EVDs wird deutlich, dass zahlreiche Forschungsgruppen vor der gleichen Herausforderung stehen: So stellen Dellit et al. (100), Sonabend et al. (101) und Lucey et al. (102) fest, dass fehlende Leitlinien und unterschiedliche Studienergebnisse zu verschiedenen PAP-Praktiken bei der EVD-Anlage führen. Auch zwei Umfragen sind zu diesem Thema durchgeführt worden: Eine internationale Erhebung aus dem Jahr 2010 von McCarthy et al. zeigt, dass in den Kliniken unterschiedliche PAP-Konzepte angewendet

werden und dies auch davon abhängt, welche Fachdisziplin das PAP-Konzept festlegt. So wählen 56,3% der Neurochirurgen eine mehrtägige PAP-Dauer und nur 29,6 % die intraoperative Einmalgabe. Im Gegensatz dazu präferieren 61,5 % der Infektiologen die intraoperative Einmalgabe und nur 11,5 % greifen auf die prolongierte Variante zurück. Sie stellen weiterhin fest, dass aus Mangel an evidenzbasierten Daten keine klare Empfehlung zum optimalen PAP-Konzept gegeben werden kann (103). Eine Umfrage unter deutschen Neurochirurgen von Cinibulak et al. liefert ähnlich diskrepante Angaben zwischen den verschiedenen Kliniken, allerdings mit einer stärkeren Tendenz der Neurochirurgen zum reduzierten Antibiotikaeinsatz bei der EVD-Anlage. Nur 14,5 % der Neurochirurgen nutzen hier die prolongierte PAP-Gabe, während 55,3 % die intraoperative Einmalgabe bevorzugen. Auch sie kritisieren das Fehlen von Leitlinien (104).

Im Rahmen des ABS-Programms an unserer Klinik erfolgte die Reduktion der PAP von einer prolongierten auf eine Single-Shot-Gabe. Neben uns widmen sich auch andere Forschungsgruppen diesem Thema, präsentieren sehr gute und erfolgsversprechende Ergebnisse und bekräftigen unsere Entscheidung, das PAP-Protokoll für Kraniosynostosen-Patienten in unserer Klinik verändert zu haben: Ifeachor et al. (98) verglichen in ihrer kinderneurochirurgischen Studie eine prolongierte mehrtägige PAP mit einer reduzierten, nur 24 Stunden dauernden PAP bei EVD-Anlagen und stellten dabei fest, dass die Reduktion keinen Anstieg der Infektionsrate zur Folge hat (0,0%ige Infektionsrate in beiden Gruppen). Zhu et al. (86) stellten bei allen neurochirurgischen Patienten aus ihrer Klinik die PAP von einer drei- bis fünftägigen Anwendung auf eine intraoperative Einmalgabe um und beobachteten dabei, dass die intraoperative Antibiotikagabe in der Prävention von Wundinfektionen wesentlich wichtiger ist, als die postoperative Gabe. In ihrer Studie liegt die Wundinfektionsrate bei Anwendung der prolongierten PAP bei 5,3 %, während sie nach der PAP-Umstellung auf 2,2 % sinkt (OR 0,39; $p < 0,01$). Lewis et al. (50) reduzierten bei neurochirurgischen Patienten mit Wunddrainagen die PAP von einer mehrtägigen auf eine maximal 24 Stunden fortgeführte, reduzierte Gabe und stellten keinen Effekt in den Wundinfektionsraten fest (prolongierte PAP: 2,0 %; reduzierte PAP: 1,0 %; $p > 0,5$). Allerdings entdeckten sie eine Abnahme der Clostridien-Rate von 2 % auf 0 % (OR 1 (0,99 - 1); $p = 0,5$). Auch Dellit et al. (100) ermittelten keinen Anstieg der positiven Liquorkulturen (prolongierte PAP: 12,8 %; reduzierte PAP: 10,3 %; $p = 0,29$) dafür aber eine Abnahme der Clostridien-Rate von 5,4 % auf 2,4 % ($p = 0,04$) durch die Umstellung der mehrtägigen auf eine reduzierte (24 Stunden) PAP bei Patienten mit einer EVD-Anlage.

Die Umstellung des PAP-Konzepts an unserer Klinik im Rahmen der ABS-Initiative wurde zeitweise durch verschiedene Faktoren erschwert. Zu nennen ist an dieser Stelle die fehlende Protokolladhärenz in der BG 2. Bei immerhin 11 Patienten (12,0 %) wurde das PAP-Protokoll 2 nicht konsequent umgesetzt. Diese Patienten erhielten mehr als die festgelegte intraoperative antibiotische Einmalgabe und für die Nichteinhaltung des Protokolls müssen Unachtsamkeit und Unwissenheit bezüglich der PAP-Umstellung angenommen werden. Ähnlich zu bewerten ist auch die geringe Untersuchungsquote der entfernten Wunddrainagen mittels Sonikationsverfahrens von nur 71 %. Obwohl die Sonikationsuntersuchung in der klinikinternen SOP als Standarduntersuchungsverfahren festgelegt war, wurden fast 30 % der Drainagen nicht untersucht. Diese bei uns festgestellte fehlende Protokolladhärenz wird auch von anderen Arbeitsgruppen festgestellt und bemängelt: Weis et al. (96) passten das PAP-Protokoll in ihrer Klinik für Kinder mit Hirntumoren an die existenten Leitlinien an. Trotz Umstellung des Protokolls wurde nur bei 82 % der Kinder der vorgesehene Antibiotikawirkstoff verabreicht und bei nur 18 % der Kinder wurde die vorgesehene PAP-Dauer korrekt eingehalten. Elwald et al. (105) beobachteten in ihrer kinderneurochirurgischen Abteilung einen Anstieg der Wundinfektionsrate. Sie stellten durch eine Untersuchung fest, dass von 19 Patienten mit Wundinfektion 63 % keine geeignete PAP erhalten hatten und bei 47 % die gewählte Antibiotikadosis zu gering war. Degli et al. (76) untersuchten in Italien die PAP bei allen chirurgischen Kindern in ihrer Klinik und stellen fest, dass nur 8 % der Kinder die PAP hinsichtlich der Wirkstoffauswahl, Dauer und des Applikationszeitpunkts korrekt erhalten hatten. Laut Chiotos et al. (84) ist die Hälfte der Antibiotikaawendungen bei intensivpflichtigen Kindern nicht indiziert und eine engere Zusammenarbeit zwischen Infektiologen und Intensivmediziner wäre sinnvoll, um künftig geltende Leitlinien und PAP-Protokolle im Sinne des ABS einzuhalten. In unserer Studie wurden sowohl die Antibiotikapräparate korrekt gewählt als auch die Antibiotikadosierungen nach Vorschrift appliziert. Dies zeigt eine gute Umsetzung des bereits etablierten ABS-Programms auf der Kinderintensivstation 25i.

Auch bei Erwachsenen ist die fehlende Protokoll- sowie Leitlinienadherenz ein häufig beschriebenes Problem: Mondelo et al. und Balch et al. untersuchten jeweils die PAP-Anwendung bei chirurgischen Patienten in ihren Kliniken und stellten fest, dass das Nichtbefolgen der PAP-Protokolle zu Erregerresistenzen und hohen Kosten führt (48) und das Risiko für eine Clostridien-Infektion um das 6,7-fache zunimmt (106). Riggi et al. (107) reagierten auf die festgestellten PAP-Protokollverletzungen in ihrer Klinik und versuchten die Protokoll-Treue durch die Einführung eines Erinnerungs-Instruments für die oft vergessene intraoperative antibiotische Redosierung bei langen Operationszeiten zu verbessern. Young et al. (44), die sich explizit mit der Leitlinientreue

bei chirurgischen Eingriffen beschäftigten, stellten eine Korrelation zwischen einem Anwendungsfehler bei der PAP und der Wundinfektionsrate fest ($p = 0,001$). Wong et al. (108) stärken dieses Ergebnis: In ihrem Review über unerwünschte Ereignisse in der Neurochirurgie, stellten sie fest, dass eine konsequente Befolgung der Protokolle die Rate unerwünschter Ereignisse deutlich senkt. Lopez et al. (83) deckten bei der Überprüfung der PAP-Protokolladherenz auf, dass bei 19 % der untersuchten 536 neurochirurgischen Eingriffen die PAP fehlerhaft war. Davon wurde bei 70 % die PAP über einen zu langen Zeitraum verabreicht und bei 27 % der Applikationszeitpunkt falsch gewählt. Liu et al. (45) stellten in ihrer Arbeit fest, dass die Implementierung neuer Leitlinien und Protokolle herausfordernd bleibt, denn Entscheidungen (zur PAP) in der Neurochirurgie werden heutzutage immer noch häufig anhand von Erfahrungen getroffen und basieren nicht auf evidenten Studienergebnissen. Erwähnenswert sind abschließend auch die Schlussfolgerungen von Lewis et al. (49) und Cinibulak et al. (104), die feststellen, dass selbst die bereits vorhandenen allgemeingültigen Leitlinien (wie beispielsweise die der WHO) in der klinischen Praxis nicht flächendeckend eingehalten werden. Die Implementierung neuer Konzepte (wie in unserem Fall die PAP-Umstellung) bleibt herausfordernd. Für eine bessere Protokolladherenz bedarf es einer intensiven Schulung von Mitarbeitern und einer verbesserten Kommunikation zwischen den einzelnen Fachdisziplinen (96). Außerdem erscheinen elektronisch assistierte Erinnerungsfunktionen, stationsübergreifende Checklisten und einfach umsetzbare Protokolle sinnvoll (107).

4.10 Stärken und Limitationen der Studie

Unsere Arbeit ist die erste gemischt retro- und prospektive Studie, die den Einfluss der PAP auf die Besiedlungsrate von Wunddrainagen und die Häufigkeit von Wundinfektionen bei Patienten nach elektiver Kraniosynostosen-Korrektur untersucht.

Eine Stärke der Studie ist das Einschließen von syndromalen und nicht-syndromalen Patienten. Während andere Vergleichsarbeiten häufig nur nicht-syndromale Fälle inkludieren, erfassen wir sämtliche Kraniosynostosen-Patienten und auch diejenigen, die aufgrund von Komorbiditäten und einem damit assoziierten erhöhten Komplikations- und Wundinfektionsrisikos, aus anderen Studien ausgeschlossen werden.

Des Weiteren geben wir mit der Erfassung von offenen und endoskopischen Eingriffen ein Gesamtüberblick über alle operativ erfolgten Korrekturingriffe bei Kraniosynostosen in unserer Klinik. Damit ist auch ein Vergleich der verschiedenen Verfahren möglich. Auch dies hebt unsere Studie von anderen ab, welche häufig nur ein Verfahren beleuchten.

Unser Nachbeobachtungszeitraum für Komplikationen und Wundinfektionen ist mit 108 Tagen sehr lang und gewährleistet die Erfassung sämtlicher postoperativer Komplikationen. Mit einem Nachbeobachtungszeitraum von nur 30 Tagen, wie in vielen anderen Studien vorgesehen, wäre die einzige Wundinfektion unserer Studie nicht erfasst worden. Auch die Wiedervorstellungsrate von 96,2 % ist im Vergleich zu vielen anderen Studien (vor allem im Erwachsenenbereich) sehr hoch. Die Kooperation der Eltern und Erziehungsberechtigten war in unserer Studie sehr gut.

Eine weitere Stärke ist die Festlegung der perioperativen Abläufe in einer SOP. Postoperatives Monitoring, Laborkontrollen, Medikamentenmanagement, PAP-Protokoll und der Umgang mit den Drainagen waren hierdurch geregelt und für alle Patienten einheitlich.

Als besondere Stärke ist unsere mikrobiologische Diagnostik zu nennen: Zur Detektion von Besiedlungsraten und Erregern wählten wir in unserer Arbeit die Sonikationsuntersuchung der Wunddrainagen. Mit diesem sensitiven und hochspezifischen Verfahren sowie den Hautabstrichen der Drainagen-Eintrittsstellen gewährleisteten wir eine sehr gründliche und aufwendige Untersuchung und eine sehr genaue Detektionsrate. Mit der Anwendung des Sonikationsverfahrens sind wir Vorreiter im Vergleich zu vielen anderen kinderneurochirurgischen Untersuchungen, welche meist noch immer die konventionelle Erregeranzucht als Diagnostikum verwenden.

Neben den Stärken weist unsere Arbeit auch Limitationen auf. Unsere Studie wurde nur monozentrisch durchgeführt und die errechnete Fallzahlgröße von mehr als 350 Patienten pro BG konnte (auch wegen der niedrigen Inzidenz und nur 100 Patientenfälle pro Jahr in unserer Klinik) nicht erreicht werden, weshalb die Studie nur mit einer geringen statistischen Trennschärfe durchgeführt werden konnte. Auch die fehlende Randomisierung und Verblindung ist als Schwäche des Studiendesigns zu nennen. In unserer Arbeit bestimmte nur der Operationszeitpunkt die Auswahl des PAP-Protokolls.

Eine weitere Limitation stellt die in Kapitel 4.9 schon ausführlich besprochene Nichteinhaltung des PAP-Protokolls (BG 2b) und die Nichtuntersuchung von Wunddrainagen dar. Die Nichtbefolgung des Protokolls und der SOP deutet auf eine unzureichende Kommunikation zwischen den einzelnen Stationen und Fachdisziplinen und einer nicht ausreichenden Instruktion von Mitarbeitern hin. Hier besteht kliniksintern noch reichlich Raum für Verbesserung hinsichtlich Mitarbeiter-Schulung, interdisziplinärer Kommunikation und Protokoll-Adhärenz.

4.11 Schlussfolgerung und Ausblick

Unsere Untersuchung zum Einfluss der PAP auf die Besiedlungsrate von Wunddrainagen und das Auftreten von Wundinfektionen bei Patienten nach elektiver Korrektur von Kraniosynostosen wurde in unserer Klinik im Rahmen der ABS-Initiative durchgeführt. Die Reduktion der PAP von einer prolongierten auf eine intraoperative antibiotische Einmalgabe wurde erfolgreich umgesetzt. Die PAP-Reduktion zeigt weder eine Zunahme der Wundinfektions- noch Komplikationsrate und beeinflusst die Behandlungsverläufe nicht. Aufgrund der positiven Ergebnisse unserer Studie, wird die reduzierte PAP künftig weiterhin für alle Kraniosynostosen-Patienten angewendet werden. Außerdem soll die Umstellung der PAP auf eine intraoperative antibiotische Einmalgabe auch für andere elektive kinderneurochirurgische Eingriffe in unserer Klinik (wie beispielsweise tumor-chirurgischen Operationen) evaluiert werden. Diese Entwicklung ist auch hinsichtlich der ABS-Initiative wünschenswert. Im Kampf gegen zunehmende Erregerresistenzen müssen bestehende PAP-Konzepte überprüft und ggf. an die Empfehlungen evidenzbasierter Leitlinien angepasst und ein rationaler Antibiotikaeinsatz flächendeckend umgesetzt werden. Neben den Ergebnissen unserer Pilotstudie sind weitere groß angelegte multizentrische Untersuchungen nötig, um Leitlinien zum optimalen PAP-Regime in der Kinderneurochirurgie zu entwickeln und diese erfolgreich in die klinische Praxis zu implementieren.

Literaturverzeichnis

1. Rachwalski M, Wollnik B, Kress W. Klinik und Genetik syndromaler und nichtsyndromaler Kraniosynostosen. *Medizinische Genetik (medgen)* 2013; 25(3):373–87. doi: 10.1007/s11825-013-0412-x.
2. Freudlsperger C, Hoffmann J, Engel M. Isolierte, nichtsyndromale Kraniosynostosen. *Der MKG-Chirurg* 2018; 11(1):15–22. doi: 10.1007/s12285-018-0154-5.
3. Obwegeser JA. Das Spektrum der Kraniosynostosen - Timing und Techniken kraniofazialer Eingriffe 2009; 98(18):1007–14. doi: 10.1024/1661-8157.98.18.1007.
4. Mühling J. Kraniofaziale Fehlbildungen. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2000; 4 Suppl 1:S68-75. doi: 10.1007/PL00022962.
5. Ferrari-Von Klot F. Kraniosynostosen nach chirurgischer Versorgung: Eine retrospektive Analyse bezüglich des kosmetischen Outcomes sowie Vergleich cephalometrischer Messwerte (prä- und postoperativ) [Dissertation]: Ludwig-Maximilians-Universität München; Medizinische Fakultät; 2019.
6. Bächli H, Lütsch J, Messing-Jünger M, Hrsg. Pädiatrische Neurochirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018.
7. Goos JAC, Mathijssen IMJ. Genetic Causes of Craniosynostosis: An Update. *Mol Syndromol* 2019; 10(1-2):6–23. doi: 10.1159/000492266.
8. Timberlake AT, Jin SC, Nelson-Williams C, Wu R, Furey CG, Islam B, Haider S, Loring E, Galm A, Steinbacher DM, Larysz D, Staffenberg DA, Flores RL, Rodriguez ED, Boggon TJ, Persing JA, Lifton RP. Mutations in TFAP2B and previously unimplicated genes of the BMP, Wnt, and Hedgehog pathways in syndromic craniosynostosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116(30):15116–21. doi: 10.1073/pnas.1902041116.
9. Yoon JG, Hahn HM, Choi S, Kim SJ, Aum S, Yu JW, Park EK, Shim KW, Lee MG, Kim YO. Molecular Diagnosis of Craniosynostosis Using Targeted Next-Generation Sequencing. *Neurosurgery* 2019. doi: 10.1093/neuros/nyz470.
10. Orphanet. Dysplasie cranio fronto nasale; 2006 [Stand: 12.06.2019]. Verfügbar unter: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=1687&MISSING%20CONTENT=Dysplasie-cranio-fronto-nasale&search=Disease_Search_Simple&title=Dysplasie-cranio-fronto-nasale.
11. Schwerd T, Twigg SRF, Aschenbrenner D, Manrique S, Miller KA, Taylor IB, Capitani M, McGowan SJ, Sweeney E, Weber A, Chen L, Bowness P, Riordan A, Cant A, Freeman AF, Milner JD, Holland SM, Frede N, Muller M, Schmidt-Arras D, Grimbacher B, Wall SA, Jones EY, Wilkie AOM, Uhlig HH. A biallelic mutation in IL6ST encoding the GP130 co-receptor causes immunodeficiency and craniosynostosis. *J Exp Med* 2017; 214(9):2547–62. doi: 10.1084/jem.20161810.
12. Schwenzer N, Ehrenfeld M. Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011.
13. Kotrikova B, Mühling J. Chirurgie kraniofazialer Fehlbildungen. *Klin Monbl Augenheilkd* 2004; 221(11):970–7. doi: 10.1055/s-2004-813654.
14. Cedzich C, Farmand M. Diagnostik und Therapie der nichtsyndromalen und syndromalen Kraniosynostosen. *HNO* 2003; 51(3):198–208. doi: 10.1007/s00106-002-0799-1.

15. Arbeitsbereich Pädiatrische Neurochirurgie. Kraniosynostosen; 2019 [Stand: 15.03.2019]. Verfügbar unter: https://kinderneurochirurgie.charite.de/fuer_patienten/haeufigste_krankheitsbilder/kraniosynostosen/.
16. Zöller J, Grandoch A. Schädeldeformitäten – Kraniosynostosen und lagebedingte Wachstumsstörungen. *Pädiatrie up2date* 2018; 12(04):355–70. doi: 10.1055/s-0043-115275.
17. Reinhart E, Eulert S, Bill J, Würzler K, Phan The L, Reuther J. Typische Merkmale des kraniofazialen Wachstums beim FGFR3-assoziierten Koronarnahtsynostosesyndrom (so genannte Muenke-Kraniosynostose). *Mund Kiefer Gesichtschir* 2003; 7(3):132–7. doi: 10.1007/s10006-002-0447-7.
18. Hemprich A, Klapper H-U, Dannhauer K-H. Kraniosynostosen – komplexe interdisziplinäre Therapie. *Inf Orthod Kieferorthop* 2019; 51(01):30–9. doi: 10.1055/a-0830-1690.
19. Zöller JE. Kraniofaziale Chirurgie: Diagnostik und Therapie kraniofazialer Fehlbildungen 2003:1–171.
20. Seruya M, Oh AK, Boyajian MJ, Posnick JC, Myseros JS, Yaun AL, Keating RF. Long-term outcomes of primary craniofacial reconstruction for craniosynostosis: A 12-year experience. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127(6):2397–406. doi: 10.1097/PRS.0b013e318213a178.
21. Lam S, Fridley J, Desai VR, Srinivasan VM, Jea A, Luerssen TG, Pan I-W. Pediatric National Surgical Quality Improvement Program: Useful for Quality Improvement in Craniosynostosis Surgery? *J Craniofac Surg* 2016; 27(3):605–11. doi: 10.1097/SCS.0000000000002529.
22. Gadgil N, Pan I-W, Babalola S, Lam S. Evaluating the National Surgical Quality Improvement Program-Pediatric Surgical Risk Calculator for Pediatric Craniosynostosis Surgery. *J Craniofac Surg* 2018; 29(6):1546–50. doi: 10.1097/SCS.0000000000004654.
23. Lin Y, Pan I-W, Mayer RR, Lam S. Complications after craniosynostosis surgery: Comparison of the 2012 Kids' Inpatient Database and Pediatric NSQIP Database. *Neurosurg Focus* 2015; 39(6). doi: 10.3171/2015.9.FOCUS15383.
24. Drake JM, Riva-Cambrin J, Jea A, Auguste K, Tamber M, Lamberti-Pasculli M. Prospective surveillance of complications in a pediatric neurosurgery unit. *J Neurosurg Pediatr* 2010; 5(6):544–8. doi: 10.3171/2010.1.PEDS09305.
25. Mekitarian Filho E, Brunow de Carvalho W, Cavalheiro S, Horigoshi NK, Freddi NA. Perioperative factors associated with prolonged intensive care unit and hospital length of stay after pediatric neurosurgery. *Pediatr Neurosurg* 2011; 47(6):423–9. doi: 10.1159/000339312.
26. Kalantar Hormozi A, Mahdavi N, Foroozanfar MM, Razavi SS, Mohajerani R, Eghbali A, Mafi AA, Hashemzadeh H, Mahdavi A. Effect of Perioperative Management on Outcome of Patients after Craniosynostosis Surgery. *World J Plast Surg* 2017; 6(1):48–53.
27. Tahiri Y, Paliga JT, Wes AM, Whitaker LA, Bartlett SP, Taylor JA. Perioperative complications associated with intracranial procedures in patients with nonsyndromic single-suture craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2015; 26(1):118–23. doi: 10.1097/SCS.0000000000001316.
28. Ghaffar A, Hussain Z, Qasmi SA, Chaudhry SH. Calvarial remodelling surgery: Neurosurgical experience of multidisciplinary craniofacial reconstruction. *J Pak Med Assoc* 2016; 66(12):1611–5.
29. Sherrod BA, Johnston JM, Rocque BG. Risk factors for unplanned readmission within 30 days after pediatric neurosurgery: A nationwide analysis of 9799 procedures from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. *J Neurosurg Pediatr* 2016; 18(3):350–62. doi: 10.3171/2016.2.PEDS15604.

30. Arbeitskreis Krankenhaus- und Praxishygiene. Perioperative Antibiotikaphylaxe: S1-Leitlinie; 2012. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/029-022l_S1_Perioperative_Antibiotikaphylaxe_2012-02.pdf.
31. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Robert Koch Institut. Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-Infektions-Surveillance System: KISS-Definitionen 2017:1–82.
32. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antibiotic prophylaxis in surgery: A national clinical guideline 2014:1–74. Verfügbar unter: <http://www.sign.ac.uk>.
33. Behnke M, Hansen S, Leistner R, Diaz LAP, Gropmann A, Sohr D, Gastmeier P, Piening B. Nosocomial infection and antibiotic use: A second national prevalence study in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(38):627–33. doi: 10.3238/arztebl.2013.0627.
34. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Prävention postoperativer Wundinfektionen 2018; (61:448–473):448–73.
35. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review and evidence-based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis 2013; (TQ-01-13-279-EN-C):1–53. Verfügbar unter: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Perioperative%20antibiotic%20prophylaxis%20-%20June%202013.pdf>.
36. Abu Hamdeh S, Lytsy B, Ronne-Engström E. Surgical site infections in standard neurosurgery procedures- a study of incidence, impact and potential risk factors. *Br J Neurosurg* 2014; 28(2):270–5. doi: 10.3109/02688697.2013.835376.
37. Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft e.V. Perioperative Antibiotika-Prophylaxe. *Chemotherapie Journal* 2010; 19. Jahrgang:70–84.
38. Conen A, Fux CA, Vajkoczy P, Trampuz A. Management of infections associated with neurosurgical implanted devices. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15(3):241–55. doi: 10.1080/14787210.2017.1267563.
39. Renz N, Özdirik B, Finger T, Vajkoczy P, Trampuz A. Infections After Cranial Neurosurgery: Prospective Cohort of 103 Episodes Treated According to a Standardized Algorithm. *World Neurosurg* 2018; 116:e491-e499. doi: 10.1016/j.wneu.2018.05.017.
40. Institut für Hygiene und Umweltmedizin Charité - Universitätsmedizin Berlin. Leitfaden der Krankenhaushygiene; 2018. Verfügbar unter: https://hygiene.charite.de/hygiene_surveillance_infektionspraevention/.
41. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, Fish DN, Napolitano LM, Sawyer RG, Slain D, Steinberg JP, Weinstein RA. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt)* 2013; 14(1):73–156. doi: 10.1089/sur.2013.9999.
42. Haines SJ. Systemic antibiotic prophylaxis in neurological surgery. *Neurosurgery* 1980; 6(4):355–61.
43. Korinek A-M, Baugnon T, Golmard J-L, van Effenterre R, Coriat P, Puybasset L. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery* 2008; 62 Suppl 2:126–33. doi: 10.1227/01.neu.0000316256.44349.b1.
44. Young B, Ng TM, Teng C, Ang B, Tai HY, Lye DC. Nonconcordance with surgical site infection prevention guidelines and rates of surgical site infections for general surgical, neurological, and orthopedic procedures. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(10):4659–63. doi: 10.1128/AAC.00562-11.

45. Liu W, Ni M, Zhang Y, Groen RJM. Antibiotic prophylaxis in craniotomy: A review. *Neurosurg Rev* 2014; 37(3):407-414. doi: 10.1007/s10143-014-0524-z.
46. Chauv S, Fontaine GV, Hoang QP, McKinney CB, Baldwin M, Buckel WR, Collingridge DS, Majercik S, Wohlt PD. Risk of Resistant Organisms and Clostridium difficile with Prolonged Systemic Antibiotic Prophylaxis for Central Nervous System Devices. *Neurocrit Care* 2016; 25(1):128–32. doi: 10.1007/s12028-016-0254-x.
47. Cao Y, Pu K, Li G, Yan X, Ma Y, Xue K, Sun Z, Li Q. The Role of Antibiotic Prophylaxis in Clean Neurosurgery. *World Neurosurg* 2017; 100:305–10. doi: 10.1016/j.wneu.2016.12.108.
48. Mondelo García C, Gutiérrez Urbón JM, Pérez Sanz C, Martín Herranz MI. Auditing and Improving Surgical Antibiotic Prophylaxis. *Surg Infect (Larchmt)* 2018; 19(7):679–83. doi: 10.1089/sur.2018.097.
49. Lewis A, Czeisler BM, Lord AS. Prolonged prophylactic antibiotics with neurosurgical drains and devices: Are we using them? Do we need them? *Am J Infect Control* 2016; 44(12):1757–8. doi: 10.1016/j.ajic.2016.06.039.
50. Lewis A, Sen R, Hill TC, James H, Lin J, Bhamra H, Martirosyan N, Pacione D. Antibiotic prophylaxis for subdural and subgaleal drains. *J Neurosurg* 2017; 126(3):908–12. doi: 10.3171/2016.4.JNS16275.
51. Lander F, Berner R. Rationale Antibiotika-Therapie in der Pädiatrie. *Pädiatrie up2date* 2016; 11(03):235–56. doi: 10.1055/s-0042-107932.
52. Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus: S3-Leitlinie; 2016. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-0011_S3_Antibiotika_Anwendung_im_Krankenhaus_2013-verlaengert.pdf.
53. Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. S2k Leitlinie "Antibiotic Stewardship - Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin" [Version 1.12.2018]; 2018. Verfügbar unter: https://dgpi.de/go/wp-content/uploads/2019/01/S2k_LL_ABS_Konzeption-Umsetzung.pdf.
54. Alperovich M, Vyas RM, Staffenberg DA. Is Craniosynostosis Repair Keeping Up With the Times? Results From the Largest National Survey on Craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2015; 26(6):1909–13. doi: 10.1097/SCS.0000000000001300.
55. Morrison KA, Lee JC, Souweidane MM, Feldstein NA, Ascherman JA. Twenty-Year Outcome Experience With Open Craniosynostosis Repairs: An Analysis of Reoperation and Complication Rates. *Ann Plast Surg* 2018; 80(4 Suppl 4):158-163. doi: 10.1097/SAP.0000000000001365.
56. Ore CLD, Dilip M, Brandel MG, McIntyre JK, Hoshide R, Calayag M, Gosman AA, Cohen SR, Meltzer HS. Endoscopic surgery for nonsyndromic craniosynostosis: A 16-year single-center experience. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 2018; 22(4):335–43. doi: 10.3171/2018.2.PEDS17364.
57. AMBOSS GmbH. Cephalosporine: Cephalosporine der 2. Generation; 2019 [Stand: 18.02.2019]. Verfügbar unter: <https://www.amboss.com/de/wissen/Cephalosporine#xid=Mm0MTg&anker=Zd629a8f059b62bf1961bb1be376f1c57>.
58. Graefe K-H, Lutz W, Bönisch H, Hrsg. Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. 2. Aufl. // 2., vollständig überarbeitete Auflage. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; Thieme; 2016. (Duale Reihe). Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1055/b-003-129299>.

59. Prinz V, Bayerl S, Renz N, Trampuz A, Vajkoczy P, Finger T. Sonication Improves Pathogen Detection in Ventriculoperitoneal Shunt-Associated Infections. *Neurosurgery* 2018;1–12. doi: 10.1093/neuros/nyy383.
60. BANDELIN electronic GmbH & Co. KG. BactoSonic: Implantate und Infektion [Produktbeschreibung] [Stand: 02.07.2019]. Verfügbar unter: <https://bandelin.com/produkte/bactosonic/>.
61. World Health Organization. Global guidelines for the prevention of surgical site infection. *J Hosp Infect* 2017; 95(2):1–186. doi: 10.1016/j.jhin.2016.12.016.
62. Kurnik NM, Pflibsen LR, Bristol RE, Singh DJ. Tranexamic Acid Reduces Blood Loss in Craniosynostosis Surgery. *J Craniofac Surg* 2017; 28(5):1325–9. doi: 10.1097/SCS.0000000000003731.
63. Engel M, Freudlsperger C, Hoffmann J. Diagnostik und Therapie isolierter Kraniosynostosen. *Kinder- und Jugendmedizin* 2015; 15:1–9. doi: 10.1055/s-0038-1629263.
64. Maday KR, Hurt JB, Harrelson P, Porterfield J. Evaluating postoperative fever. *JAAPA* 2016; 29(10):23–8. doi: 10.1097/01.JAA.0000496951.72463.de.
65. Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. Leitlinie Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode; 2015 [Stand: 02.07.2019]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-0251_S2k_Sepsis_nach_Neonatalperiode_2016-04.pdf.
66. Apotheke Campus Virchow-Klinikum. Tagestherapiekosten Antibiotika 2018; 2018.
67. AMBOSS GmbH 2019. Systematik der Bakterien: Staphylokokkus saprophytikus [Stand: 19.08.2019]. Verfügbar unter: https://www.amboss.com/de/wissen/Systematik_der_Bakterien.
68. Wikipedia - Die freie Enzyklopädie. *Micrococcus luteus*; 2019 [Stand: 19.08.2019]. Verfügbar unter: https://de.wikipedia.org/wiki/Micrococcus_luteus.
69. Sherrod B, Arynchyna A, Johnston J, Rozzelle C, Blount J, Oakes WJ, Rocque B. Risk factors for surgical site infection following nonshunt pediatric neurosurgery: A review of 9296 procedures from a national database and comparison with a single-center experience. *J Neurosurg Pediatr* 2017; 19(4):407–20. doi: 10.3171/2016.11.PEDS16454.
70. Arts S, Delye H, van Lindert EJ. Intraoperative and postoperative complications in the surgical treatment of craniosynostosis: Minimally invasive versus open surgical procedures. *J Neurosurg Pediatr* 2018; 21(2):112–8. doi: 10.3171/2017.7.PEDS17155.
71. Zakhary GM, Montes DM, Woerner JE, Notarianni C, Ghali GE. Surgical correction of craniosynostosis. A review of 100 cases. *J Craniomaxillofac Surg* 2014; 42(8):1684–91. doi: 10.1016/j.jcms.2014.05.014.
72. 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. doi: 10.1016/j.jocn.2013.05.025.
73. B R, HP W, P W, A K. GMS | GMS Hygiene and Infection Control | Indikation der Saug-Spüldrainage und Hygienesicherheit bei Drainagen; 2019 [Stand: 25.08.2019]. Verfügbar unter: <https://www.egms.de/static/de/journals/dgkh/2006-1/dgkh000027.shtml>.
74. Haines SJ. Antibiotic prophylaxis in neurosurgery. The controlled trials. *Neurosurg Clin N Am* 1992; 3(2):355–8.

75. Haines SJ. Efficacy of antibiotic prophylaxis in clean neurosurgical operations. *Neurosurgery* 1989; 24(3):401–5.
76. Degli Ciofi Atti M, Spila Alegiani S, Raschetti R, Arace P, Giusti A, Spiazzi R, Raponi M. Surgical antibiotic prophylaxis in children: Adherence to indication, choice of agent, timing, and duration. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71(4):483–8. doi: 10.1007/s00228-015-1816-0.
77. Chotai S, Guidry BS, Chan EW, Sborov KD, Gannon S, Shannon C, Bonfield CM, Wellons JC, Naftel RP. Unplanned readmission within 90 days after pediatric neurosurgery. *J Neurosurg Pediatr* 2017; 20(6):542–8. doi: 10.3171/2017.6.PEDS17117.
78. Li G, Pu K, Cao Y, Wang J, Sun Z, Li Q. The Role of Antibiotic Prophylaxis in Shunt Surgery. *World Neurosurg* 2017; 108:548–54. doi: 10.1016/j.wneu.2017.08.066.
79. Schipmann S, Brix T, Varghese J, Warneke N, Schwake M, Brokinkel B, Ewelt C, Dugas M, Stummer W. Adverse events in brain tumor surgery: Incidence, type, and impact on current quality metrics. *Acta Neurochir (Wien)* 2019; 161(2):287–306. doi: 10.1007/s00701-018-03790-4.
80. Jiménez-Martínez E, Cuervo G, Hornero A, Ciercoles P, Gabarrós A, Cabellos C, Pelegrin I, García-Somoza D, Adamuz J, Carratalà J, Pujol M. Risk factors for surgical site infection after craniotomy: A prospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019; 8:69. doi: 10.1186/s13756-019-0525-3.
81. Yao R, Tan T, Tee JW, Street J. Prophylaxis of surgical site infection in adult spine surgery: A systematic review. *J Clin Neurosci* 2018; 52:5–25. doi: 10.1016/j.jocn.2018.03.023.
82. 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. doi: 10.1227/01.NEU.0000311065.95496.C5.
83. Lopez Pereira P, Diaz-Agero Perez C, Lopez Fresnena N, Las Heras Mosteiro J, Palancar Cabrera A, Rincon Carlavilla AL, Aranaz Andres JM. 'Epidemiology of surgical site infection in a neurosurgery department'. *Br J Neurosurg* 2017; 31(1):10–5. doi: 10.1080/02688697.2016.1260687.
84. Chiotos K, Gerber JS, Himebauch AS. How Can We Optimize Antibiotic Use in the PICU? *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18(9):903–4. doi: 10.1097/PCC.0000000000001261.
85. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. Umgang mit MRSA-Nachweisen bei gesunden Kindern; 2014 [Stand: 24.08.2019].
86. Zhu H, Liu X, Wang Z. Infection Rate in 1033 Elective Neurosurgical Procedures at a University Hospital in South China. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2017; 78(5):467–71. doi: 10.1055/s-0037-1598658.
87. Knerlich-Lukoschus F, Messing-Junger M. Prophylactic antibiotics in pediatric neurological surgery. *Childs Nerv Syst* 2018. doi: 10.1007/s00381-018-3864-0.
88. Dettenkofer M, Frank U, Fussen R, Lemmen S. Multiresistente Erreger (MRSA, VRE, MRGN). In: Dettenkofer M, Frank U, Just H-M, Lemmen S, Scherrer M, Hrsg. *Praktische Krankenhaushygiene und Umweltschutz*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. S. 1–19.
89. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedelung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen; 2014 [Stand: 24.08.2019]. Verfügbar unter: <https://dgpi.de/hygienemasnahmen-bei-infektionen-oder-besiedelung-mit-multiresistenten-gramnegativen-stabchen/>.

90. With Kd. „Antibiotic Stewardship“: Rationaler Einsatz. *Dtsch Arztebl International* 2015; 112(23):[31]. doi: 10.3238/PersInfek.2015.06.05.08.
91. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(6):1223–30. doi: 10.1093/jac/dkr137.
92. Malis LI. Prevention of neurosurgical infection by intraoperative antibiotics. *Neurosurgery* 1979; 5(3):339–43.
93. Poon WS, Ng S, Wai S. CSF antibiotic prophylaxis for neurosurgical patients with ventriculostomy: a randomised study. *Acta Neurochir Suppl* 1998; 71:146–8.
94. Patel SJ, Larson EL, Kubin CJ, Saiman L. A review of antimicrobial control strategies in hospitalized and ambulatory pediatric populations. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(6):531–7. doi: 10.1097/INF.0b013e3180593170.
95. Fearon JA, Yu J, Bartlett SP, Munro IR, Chir B, Whitaker L. Infections in craniofacial surgery: A combined report of 567 procedures from two centers. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100(4):862–8.
96. Weiss K, Simon A, Graf N, Schöpe J, Oertel J, Linsler S. Clinical practice audit concerning antimicrobial prophylaxis in paediatric neurosurgery: results from a German paediatric oncology unit. *Childs Nerv Syst* 2017; 33(1):159–69. doi: 10.1007/s00381-016-3279-8.
97. Xu H, Hu F, Hu H, Sun W, Jiao W, Li R, Lei T. Antibiotic prophylaxis for shunt surgery of children: A systematic review 2015. doi: 10.1007/s00381-015-2937-6.
98. Ifeachor AP, Nichols KR, Morris JL, Cox EG, Smith JL, Sinclair EA. Antimicrobial prophylaxis for external ventricular drains in pediatric neurosurgical patients. *Paediatr Drugs* 2015; 17(3):239–44. doi: 10.1007/s40272-015-0127-3.
99. Abraham P, Lamba N, Acosta M, Gholmie J, Dawood HY, Vestal M, Huang K, Hulou M, Asgarzadeh M, Zaidi H, Mekary RA, Smith TR. Antibacterial prophylaxis for gram-positive and gram-negative infections in cranial surgery: A meta-analysis 2017:24–32. doi: 10.1016/j.jocn.2017.07.039.
100. Dellit TH, Chan JD, Fulton C, Pergamit RF, McNamara EA, Kim LJ, Ellenbogen RG, Lynch JB. Reduction in *Clostridium difficile* infections among neurosurgical patients associated with discontinuation of antimicrobial prophylaxis for the duration of external ventricular drain placement. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35(5):589–90. doi: 10.1086/675828.
101. Sonabend AM, Korenfeld Y, Crisman C, Badjatia N, Mayer SA, Connolly ES, JR. Prevention of ventriculostomy-related infections with prophylactic antibiotics and antibiotic-coated external ventricular drains: a systematic review. *Neurosurgery* 2011; 68(4):996–1005. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182096d84.
102. Lucey MA, Myburgh JA. Antibiotic prophylaxis for external ventricular drains in neurosurgical patients: An audit of compliance with a clinical management protocol. *Crit Care Resusc* 2003; 5(3):182–5.
103. McCarthy PJ, Patil S, Conrad SA, Scott LK. International and specialty trends in the use of prophylactic antibiotics to prevent infectious complications after insertion of external ventricular drainage devices. *Neurocrit Care* 2010; 12(2):220–4. doi: 10.1007/s12028-009-9284-y.
104. Cinibulak Z, Aschoff A, Apedjinou A, Kaminsky J, Trost HA, Krauss JK. Current practice of external ventricular drainage: A survey among neurosurgical departments in Germany. *Acta Neurochir (Wien)* 2016; 158(5):847–53. doi: 10.1007/s00701-016-2747-y.

105. Elward A, Yegge J, Recktenwald A, Jadwisiak L, Kieffer P, Hohrein M, Hopkins-Broyles D, Woeltje KF. Risk Factors for Craniotomy or Spinal Fusion Surgical Site Infection. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34(12):1323–8. doi: 10.1097/INF.0000000000000889.
106. Balch A, Wendelboe AM, Vesely SK, Bratzler DW. Antibiotic prophylaxis for surgical site infections as a risk factor for infection with *Clostridium difficile*. *PLoS One* 2017; 12(6):e0179117. doi: 10.1371/journal.pone.0179117.
107. Riggi G, Castillo M, Fernandez M, Wawrzyniak A, Vigoda M, Eber S, Lubarsky D, Abbo LM. Improving compliance with timely intraoperative redosing of antimicrobials in surgical prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35(10):1236–40. doi: 10.1086/678058.
108. Wong JM, Bader AM, Laws ER, Popp AJ, Gawande AA. Patterns in neurosurgical adverse events and proposed strategies for reduction. *Neurosurg Focus* 2012; 33(5):E1. doi: 10.3171/2012.9.FOCUS12184.

Anhang

Elterninformation



Charité Centrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin mit Perinatalzentrum und Humangenetik

Charité – CVK-Augustenburger Platz 1- 13353 Berlin

**Klinik für Pädiatrie
mit Schwerpunkt
Pneumologie Immunologie und
Intensivmedizin**

Elterninformation

Leitung: Prof. Dr. M. Mall

Dr. med. Florian Schmidt
Interdisziplinäre Kinderintensivstation 25i
Tel.: 030 450-666664
Fax: 030 450-566934
E-mail: florian.schmidt@charite.de

Berlin, den 26.01.2018

Projekt: "Einfluss der perioperativen Prophylaxe auf die Besiedlungsrate von Wunddrainagen bei Patienten nach elektiver Korrektur von Kraniosynostosen"

Sehr geehrte Eltern,

im Folgenden möchten wir Sie über unser Forschungsprojekt "Einfluss der perioperativen Prophylaxe auf die Besiedlungsrate von Wunddrainagen bei Patienten nach elektiver Korrektur von „Kraniosynostosenerkrankung" informieren.

Studienleiter dieses Projekts ist:

Dr. Florian Schmidt (Oberarzt)
Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie
Sektion Intensivmedizin, Station 25i
Charité Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Die nächsten Seiten sollen Sie über Sinn und Zweck und Ablauf unseres Forschungsvorhabens sowie über potenzielle Risiken, welche durch die Teilnahme Ihres Kindes entstehen könnten, informieren. Wir bitten Sie, die Informationen aufmerksam zu lesen, so dass Sie eine bewusste Entscheidung für oder gegen die Teilnahme Ihres Kindes an unserem Forschungsprojekt treffen können. Sollten Sie noch weitere Fragen haben, werden Ihnen die behandelnden Ärzte diese gerne beantworten.

Zweck der Studie:

Kraniosynostosen sind eine angeborene Deformität des Schädels durch eine gestörte Verknöcherung der Schädelnähte. Durch eine frühzeitige Operation im ersten Lebensjahr können effektiv Folgeschäden verhindert werden. Die Operation erfolgt durch pädiatrische Neurochirurgen, hierbei wird in der Regel eine Wunddrainage für 48h postoperativ gelegt.

Im Rahmen der Qualitätssicherung und eines Antibiotic Stewardship Programms erhalten alle Kinder eine antibiotische Prophylaxe. Bislang erhalten alle Patienten eine antibiotische Prophylaxe bis zur Entfernung der Drainage. Künftig werden alle Patienten gemäß den aktuellen Empfehlungen eine einzelne Gabe eines Antibiotikums im OP

erhalten. Dieses Vorgehen entspricht dem anderer Kliniken in Deutschland und Europa. Eine erhöhte Rate an Wundinfektionen durch Reduktion der perioperativen Prophylaxe konnte bislang nicht gezeigt werden. Über eine mögliche Besiedlung intraoperativ gelegter Drainagen gibt es bislang keine wissenschaftlichen Daten.

Das Ziel dieser Studie ist die Erfassung einer möglichen bakteriellen Besiedlung der Wunddrainagen. Hierfür werden die Drainagen nach Entfernung mittels einer speziellen Diagnostik (Sonication) untersucht. Hierbei wird die entfernte Drainage in einem Ultraschallbad vorbereitet und der vorhandene „Biofilm“ schonend gelöst. In einem weiteren Schritt können nun die dort angesiedelten Erreger mikrobiologisch untersucht und identifiziert werden. Das Sonicationsverfahren gilt derzeit als empfohlene Untersuchungsmethode für Wunddrainagen und Erregeridentifikation.

Wir erwarten im Rahmen Studie, den Nachweis über eine fehlende Zunahme der Besiedlung mit pathogenen Keimen. Dies wiederum würde die wissenschaftliche Basis für eine Reduktion der antibiotischen Prophylaxe deutlich verbessern. Hierdurch könnten nationale und internationale Standards weiter etabliert werden und so der Antibiotikaverbrauch reduziert und das Auftreten von multiresistenten Bakterien günstig beeinflusst werden.

Ablauf der Studie:

Für unser Forschungsprojekt sind keine zusätzlichen Arzttermine oder Untersuchungen bei Ihrem Kind nötig, die sonst nicht durchgeführt würden. Insbesondere finden keine zusätzlichen Blutentnahmen statt. Wie bislang wird Ihr Kind zur postoperativen Überwachung auf unserer interdisziplinären Kinderintensivstation aufgenommen.

Wir dokumentieren dort ausschließlich Befunde, die im Rahmen der regulären Überwachung bei Ihrem Kind erhoben werden. Darunter fallen unter anderem klinische Parameter, Laborwerte, Fördermenge der Wunddrainagen, Hygieneabstriche und erhaltene Therapien.

Für die Durchführung der Untersuchungen brauchen wir von Ihrem Kind folgende Proben:

- Wunddrainage: Täglich findet eine Visite der behandelnden Kinder-Neurochirurgen auf unserer Station statt. Diese treffen die Entscheidung zur Entfernung der Wunddrainage (in der Regel nach 48h) und führen diese auch durch. Die entfernte Wunddrainage wird für die Sonicationsuntersuchung steril verpackt und im Institut für Mikrobiologie untersucht. Des Weiteren wird die Einstichstelle einmalig mit einem sterilen Wattestäbchen abgestrichen und gleichermaßen auf Erreger untersucht.

Unerwünschte Wirkungen und Risiken

Wie bereits erwähnt, werden keine zusätzlichen Untersuchungen bei Ihrem Kind durchgeführt. Somit entstehen durch die Teilnahme keine Risiken, die über die Risiken der Routinekontrolle hinausgehen.

Studie "Einfluss der perioperativen Prophylaxe auf die Besiedlungsrate von Wunddrainagen bei Patienten nach elektiver Korrektur von Kraniosynostosen",

Elterninformation Version 1 vom 16.01.2018

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
Campus Virchow Klinikum | Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin | www.charite.de

Umstände, die zum Abbruch der Studienteilnahme führen können:

Die Teilnahme erfolgt freiwillig. Sie können Ihr Einverständnis zur Teilnahme jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurückziehen. Dies hat keine negativen Konsequenzen auf die medizinische Behandlung Ihres Kindes. Auf Ihren Wunsch können Sie außerdem verlangen, dass alle erhobenen Daten aus dem Register gelöscht werden.

Möglicher Nutzen für die Studienteilnehmer bzw. die Allgemeinheit:

Durch die Teilnahme ist kein direkter Nutzen für Ihr Kind abzusehen. Allerdings hoffen wir, dass zukünftig Patienten von den Erkenntnissen unserer Studie profitieren werden. Unsere Ergebnisse können Anstoß zu größeren Studien geben.

Versicherungsschutz:

Für diese Studie wurde keine gesonderte Versicherung abgeschlossen.

Honorare und Kosten:

Für Sie und Ihr Kind entstehen durch die Teilnahme an unserem Forschungsprojekt keine Kosten. Die Teilnahme erfolgt ohne Vergütung. Fahrtkosten können nicht erstattet werden.

Datenschutz:

Während der Studie werden alle medizinischen und persönlichen Daten (wie Alter, Geschlecht) in der persönlichen Akte Ihres Kindes niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für das Projekt wichtigen Daten werden in pseudonymisierter Form gespeichert, übermittelt und ausgewertet.

Die Speicherung und die Analyse der für die Studie bedeutsamen Daten wird pseudonymisiert erfolgen. Das bedeutet, dass persönliche Identifikationsmerkmale Ihres Kindes durch eine Patienten-ID ersetzt und somit verschlüsselt wird. Name, das exakte Geburtsdatum und die Adresse werden dabei nicht erfasst.

Es wird eine Entschlüsselungsliste erstellt und archiviert, mit deren Hilfe die pseudonymisierten Daten zur Person, soweit erlaubt und erforderlich, wieder zugeordnet werden können. Die Entschlüsselungsliste wird geschützt vor Unbefugten verwahrt und ist nur dem Studienleiter und beauftragten wissenschaftlichen Mitarbeitern zugänglich. Alle Beteiligten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

Zusätzlich unterliegen die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten den datenschutzgesetzlichen Bestimmungen (Berliner Datenschutzgesetz). Während des Studienverlaufs erfolgt eine geschlossene Aufbewahrung und anschließende Archivierung der Studiendokumente im Studienzentrum. Insgesamt ist eine Aufbewahrung der Studienunterlagen (inklusive personenbezogener Daten) für 10 Jahre vorgesehen. Anschließend erfolgt die Vernichtung.

Ziel der Studie ist es auch, dass die Forschungsergebnisse in wissenschaftlichen Zeitschriften und auf Konferenzen veröffentlicht werden um sie allgemein zugänglich zu machen. Diese Veröffentlichungen werden keinerlei persönliche Daten enthalten, die Rückschlüsse auf Ihr Kind ermöglichen. Ohne Ihre Einwilligung in die Erhebung und

Verarbeitung der Ihr Kind betreffenden Daten können Sie nicht an der o.g. Studie teilnehmen.

Recht auf Information:

Sie werden nicht automatisch über die Studienergebnisse informiert. Allerdings können Sie sich gerne nach den Ergebnissen unserer Studie erkundigen. Wir werden dann versuchen, Ihre Fragen zu Ihrer Zufriedenheit zu beantworten.

Sollten sich im Verlauf der Studie entscheidende Änderungen bezüglich des Studienablaufes oder bezüglich der Vor- und Nachteile ergeben, werden wir Sie darüber informieren.

Wer sind Ihre Ansprechpartner:

Ihre betreuenden Ärzte beantworten Ihnen gerne alle Fragen, die Sie zum Forschungsvorhaben oder zur Einverständniserklärung haben.

Name des Studienleiters: Dr. Florian Schmidt (Oberarzt)

Telefon: + 49 30 450 666579

Fax: + 49 30 450 7566664

Sollten Sie keine weiteren Fragen haben und sich zur Teilnahme an unserem Forschungsprojekt entschlossen haben, unterschreiben Sie bitte die beiliegende Einwilligungserklärung und fügen Sie das Datum Ihrer Einwilligung ein.

Sie erhalten eine Kopie dieser Patienteninformation und der unterschriebenen Einwilligungserklärung.

Vielen Dank für Ihr Interesse!



Dr. Florian Schmidt
Oberarzt Station 25i

Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie
Sektion Intensivmedizin, Station (25i)
Charité Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Studie "Einfluss der perioperativen Prophylaxe auf die Besiedlungsrate von Wunddrainagen bei Patienten nach elektiver Korrektur von Kraniosynostosen",
Elterninformation Version 1 vom 16.01.2018

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
Campus Virchow Klinikum | Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin | www.charite.de

Einwilligungserklärung



Charité Centrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin mit Perinatalzentrum und Humangenetik

Charité – CVK-Augustener Platz 1- 13353 Berlin

Klinik für Pädiatrie
mit Schwerpunkt
Pneumologie, Immunologie und
Intensivmedizin

Leitung: Prof. Dr. M. Mall

Dr. med. Florian Schmidt
Interdisziplinäre Kinderintensivstation 25i
Tel.: 030 450-666664
Fax: 030 450-566934
E-mail: florian.schmidt@charite.de

Berlin, den 26.01.2018

Einwilligungserklärung

für die Teilnahme an der Studie: **Einfluss der perioperativen Prophylaxe auf die Besiedlungsrate von Wunddrainagen bei Patienten nach elektiver Korrektur von Kraniosynostosen**

Als gesetzlicher Vertreter unseres Kindes

Patient:

.....
Vorname Name Geburtsdatum

Teilnehmercode (Pseudonym, wird von der Studienleitung eingetragen):,

erkläre ich, dass ich mündlich und schriftlich über Wesen, Bedeutung und Risiken der wissenschaftlichen Untersuchungen im Rahmen der o.g. Studien informiert wurde und ausreichend Zeit hatte meine Fragen mit dem Studienarzt/der Studienärztin zu klären.

Mir wurde verbindlich zugesichert, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen zurückziehen kann und eine Weiterverarbeitung meiner Daten und Proben widersprechen und ihre Vernichtung verlangen kann.

Ich habe eine Kopie der schriftlichen Studieninformation und der Einwilligungserklärung mit Versionsdatum 21.08.2017 erhalten.

Ich erkläre, dass die Teilnahme an der o.g. wissenschaftlichen Studie freiwillig erfolgt.

Ich erkläre mich damit einverstanden,

1. dass die für den Zweck der o.g. Studie nötigen personenbezogenen Daten durch den Studienarzt erhoben und pseudonymisiert aufgezeichnet und verarbeitet werden, auch auf elektronischen Datenträgern.

Studie "Einfluss der perioperativen Prophylaxe auf die Besiedlungsrate von Wunddrainagen bei Patienten nach elektiver Korrektur von Kraniosynostosen",
Einwilligungserklärung Version 1 vom 16.01.2018

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
Campus Virchow Klinikum | Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin | www.charite.de

2. dass die Studienergebnisse in anonymer Form, die keinen Rückschluss auf mein Kind zulässt, veröffentlicht werden.

3. dass das für den Zweck der o.g. Studie entnommene Material (Wunddrainage, Blut, Hautabstriche) pseudonymisiert durch die Studienärzte und beteiligten Arbeitsgruppen zur Forschung zum Thema Besiedlungsrate von Wunddrainagen nach elektiver Kraniosynostosen-Operation untersucht werden kann.

1. Elternteil

.....
Vorname Name Geburtsdatum

2. Elternteil

.....
Vorname Name Geburtsdatum

Falls nur eine Person das alleinige Sorgerecht hat:
Ich bestätige, dass ich das alleinige Sorgerecht trage.

.....
Name Unterschrift

.....
Name und Unterschrift der gesetzlichen Vertreter (wenn vorhanden)

.....
Unterschrift des Patienten (wenn einwilligungsfähig)

Hiermit bestätige ich, den/die Teilnehmer/in und seine gesetzlichen Vertreter über Wesen, Bedeutung und Risiken der o.g. Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt, alle Fragen beantwortet und ihm/ihr eine Kopie der Studieninformation und der Einwilligungserklärung übergeben habe.

Berlin, am
Name und Unterschrift des Arztes

Studie "Einfluss der perioperativen Prophylaxe auf die Besiedlungsrate von Wunddrainagen bei Patienten nach elektiver Korrektur von Kraniosynostosen",
Einwilligungserklärung Version 1 vom 16.01.2018

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
Campus Virchow Klinikum | Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin | www.charite.de

SOP

SOP: Perioperatives Management nach elektiver Korrekturoperation von Kraniosynostosen

Erstellungsdatum: 01.08.2017; Version 1

Veröffentlichungsdatum: 20.08.2017

Nächste geplante Überarbeitung: 01.01.2019

Ansprechpartner: Dr. F. Schmidt/ Dr. J. Holle / Dr. A. Gratopp/ PD Dr. Thomale

Hintergrund/ Ziel der SOP: Das Dokument gewährleistet im Rahmen der klinikinternen Qualitätssicherung die standardisierte postoperative Versorgung neurochirurgischer Kraniosynostosepatienten entsprechend den aktuellen klinischen Empfehlungen. Sie beinhaltet u.a. die Standardisierung des postoperativen klinischen Managements inklusive der Blutentnahmen, die perioperative antibiotische Prophylaxe sowie die Entfernung der einliegenden Wunddrainagen und deren weitere mikrobiologische Untersuchung.

Geltungsbereich: Die SOP ist gültig für alle Patienten, welche nach elektiver Korrektur einer Kraniosynostose (Frontalnahtsynostose, Coronarnahtsynostose, Sagittalnahtsynostose, Pansynostose) auf die Station 25i aufgenommen werden. Die SOP ist gültig bis 72h postoperativ und sollte auch bei Verlegung auf eine Überwachungsstation (24/24i) bis zur Entfernung der Drainage bzw. 72h postoperativ angewandt werden.

1. Postoperatives Management der pädiatrisch-neurochirurgischen Kraniosynostosepatienten:

- Postoperative Übernahme des Patienten entsprechend der stationsüblichen Aufnahmeverfahren (u.a. mit Anwesenheit Stationsarzt und Pflegekraft)
- Übergabe von Anästhesie und Neurochirurgie inklusive OP-Ablauf, intraoperative Verwendung von Blutprodukten sowie Besonderheiten
- Medikamentenverordnung entsprechend dem klinikinternen Standard zur postoperativen Versorgung neurochirurgischer Kraniosynostosepatienten (u.a. post-OP Tranexamsäure-DTI (5 mg/kg/h) für 24 h, Metamizol-DTI (60-80 mg/kg/d) ab Vollendung der 3. LM, additive Schmerzmedikation ggf. mit Paracetamol 7,5-10 mg/kg alle 6 h, Piritramid 0,1(-0,3) mg/kg als Einzeldosis alle 4-6 h etc.), in seltenen Fällen Esketamin DTI 0,2-0,3 mg/kg/h)
- Wunddrainagemanagement nach Maßgabe pädiatrische Neurochirurgie (u.a. mit Festlegung des Fixierungslevels der Wunddrainage am Bett, Verwendung von Sog an der Wunddrainage bei Verdacht auf Sekret-/ Wundflüssigkeitsverhalt etc.)

2. Festlegung zur perioperativen antibiotischen Therapie:

Entsprechend der aktuellen klinischen Empfehlungen/ Leitlinien/ Literatur [1-7] zur perioperativen Prophylaxe einliegender neurochirurgischer Wunddrainagen wird folgendes antibiotische Regime festgelegt:

- Intra-OP Single-Shot Cefuroxim 50mg/kg/Kg i.v. (max. 1,5g als Einzelgabe)
- Bei einer OP-Dauer >4-6h (bzw. nach Maßgabe NChir) 2. zusätzliche intra-OP Gabe Cefuroxim i.v.

- Bei bekannter Allergie entsprechende medikamentöse Alternative (Entscheidung durch Anästhesie)
- Post-OP erfolgt keine routinemäßige/prophylaktische Antibiotikagabe unabhängig davon, ob eine Redondrainage eingelegt wurde oder nicht.
- Ausnahmen hiervon sind mit dem verantwortlichen pädiatrischen Neurochirurgen sowie mit dem verantwortlichen OA der Station 25i zu besprechen (z.B. dringender Infektionsverdacht, andere Risikofaktoren wie z.B. Duraverletzung etc.)
- Postoperatives Fieber stellt per se keinen Grund zur Fortführung der antibiotischen Behandlung dar.

3. Postoperative laborchemische Untersuchungen:

Es erfolgt eine standardisierte Blutentnahme, welche im SAP als „NChir-Profil“ hinterlegt ist. Die Blutentnahme beinhaltet: kleines BB, Gerinnung inklusive D-Dimere, GOT, Kreatinin sowie Infektwerte mit CRP und PCT.

Die Blutentnahmen sollen nach folgenden Zeitintervallen erfolgen:

- OP-Tag „0“: bei Aufnahme des Patienten auf die Station 25i (direkt post-OP)
- OP-Tag „1“: am Morgen des 1.post-OP Tages
- OP-Tag „2“: am Morgen des 2.post-OP Tages
- usw.. (bis zu dem Zeitpunkt der Entlassung von der Station 25i)
- Bei entsprechender Indikation (z.B. ungewöhnliche hohe Drainageverluste) sind weitere Blutabnahmen durchzuführen (z.B. erneute Gerinnungskontrolle)

Das NChir-LaborProfil finden sie im SAP unter:

- Laboranforderungen----Anforderungsformulare---„Einsenderspezifische Profile“



4. Vorgehen bei Entfernung einliegender neurochirurgischer Wund-/Redondrainagen:

Die Entfernung der einliegenden Wunddrainage erfolgt ausschließlich durch die Kollegen der pädiatrischen Neurochirurgie nach Evaluation der Klinik des Patienten und der geförderten Drainageflüssigkeit (siehe hierzu elektronische Patientenakte „COPRA“) im Rahmen der täglichen neurochirurgischen Visiten. Das für die Entfernung der Wunddrainagen notwendige Equipment wird von der Station bereitgestellt und beinhaltet u.a. sterile Schere, Skalpell, mikrobiologischen Hautabstrich, steriles Einmalbehältnis für die mikrobiologische Untersuchung der Wunddrainage.

Detaillierte Beschreibung des Vorgehens zur Entfernung der einliegenden Wunddrainagen und weiteren mikrobiologischen Untersuchung:

- Adäquate Schmerzmedikation vor Drainageentfernung mittels Dipidolor (0,1-0,3mg/kg/KG als ED). Cave: Monitorüberwachung (HF, SPo2, RR) bei möglicher Atemdepression.
- Ggf. in Ausnahmefällen additive Gabe von S-Keatmin (0,5mg/kg als ED) unter Monitorüberwachung möglich.
- Bei ausreichender Analgesie erfolgt das Einweichen des Wundverbandes mit Pflasterlöser (Präparat: „Derma Sol“). Nach einer Einwirkzeit von ca. 10-20sec kann der Wundverband entfernt werden.
- Von der Eintrittsstelle der Drainage wird ein Haut-/ Wundabstrich entnommen und mikrobiologisch auf pathogene Keime (E+R) untersucht.
- Nach erfolgtem Abstrich oberflächliche Hautdesinfektion mit handelsüblichem Desinfektionsmittel (z.B. Octeniderm, Octenisept, Softasept N).
- Nach einer Einwirkzeit von mind. 30sec. Lösen der Naht und Entfernung der Wunddrainage durch leichten Zug.
- Die Spitze der Wunddrainage (ca. 5-10cm) wird mittels steriler Schere abgeschnitten und in einem dafür vorgesehenen sterilen Einmal-Behälter verschickt. Die Wunddrainage wird mittels Sonication auf eine mikrobielle Besiedlung untersucht. Untersuchungsanforderung unter: Labor-Anforderung---Sonicat-Untersuchung im SAP---Untersuchung auf E+R und Pilze. Unbedingt Benennung des Untersuchungsmaterials z.B. Wunddrainage/ Redondrainage!!!
- Nach Entfernung der Wunddrainage wird die Eintrittsstelle durch die Kollegen der pädiatrischen Neurochirurgie vernäht und ein Pflasterverband angelegt.

Autorisierung der SOP durch:

PD Dr. U. Thomale

Dr. F. Schmidt

Dr. A. Gratopp

Leitung Päd. Neurochirurgie, CVK

Oberarzt Station 25i,CVK

Leitung Station 25i, CVK

Berlin, den 01.08.2017

Literaturverzeichnis:

1. WHO (2016) GLOBAL GUIDELINES FOR THE PREVENTION OF SURGICAL SITE INFECTION. 1–186.
2. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al (2013) Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *American Journal of Health-System Pharmacy* 70:195–283. doi: 10.2146/ajhp120568
3. Weiss K, Simon A, Graf N, et al (2017) Clinical practice audit concerning antimicrobial prophylaxis in paediatric neurosurgery: results from a German paediatric oncology unit. *Childs Nerv Syst* 33:159–169. doi: 10.1007/s00381-016-3279-8
4. Cinibulak Z, Aschoff A, Apedjinou A, et al (2016) Current practice of external ventricular drainage: a survey among neurosurgical departments in Germany. *Acta Neurochir* 158:847–853. doi: 10.1007/s00701-016-2747-y
5. Lewis A, Sen R, Hill TC, et al (2017) Antibiotic prophylaxis for subdural and subgaleal drains. *J Neurosurg* 126:908–912. doi: 10.3171/2016.4.JNS16275
6. Fried HI, Nathan BR, Rowe AS, et al (2016) The Insertion and Management of External Ventricular Drains: An Evidence-Based Consensus Statement : A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care* 24:61–81. doi: 10.1007/s12028-015-0224-8
7. Lucey MA, Myburgh JA (2003) Antibiotic prophylaxis for external ventricular drains in neurosurgical patients: an audit of compliance with a clinical management protocol. *Crit Care Resusc* 5:182–185.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Julia Lugonja, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Titel „Der Einfluss der perioperativen Antibiotikaphylaxe auf die Besiedlungsrate von Wunddrainagen bei Patienten nach elektiver Korrektur von Kraniosynostosen“ bzw. „The Influence of Perioperative Antibiotic Prophylaxis on the Colonization Rate of Wound Drains in Patients after Elective Correction of Craniosynostosis“ 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) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Grafiken 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 StGB) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Julia Lugonja

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Horst von Bernuth für die Vergabe des Themas und für die Möglichkeit dieses Promotionsthema in der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin zu bearbeiten.

Außerdem gilt mein besonderer Dank meinem Betreuer Dr. med. Johannes Holle. Er war durch seine intensiven Betreuung und engagierten fachlichen Beratung eine sehr große Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit.

Des Weiteren möchte ich Dr. med. Florian Schmidt sehr dafür danken, dass er auch nach seinem Weggang aus der Klinik als Ansprechpartner immer zur Verfügung stand und mich während der Phase der klinischen Datenakquise tatkräftig unterstützte.

Dr. med. Alexander Gratopp möchte ich dafür danken, dass er den Kontakt zwischen mir und der Arbeitsgruppe hergestellt hat und die klinische Datenerfassung auf der interdisziplinären Kinderintensivstation 25i durchgeführt werden konnte.

Ein großer Dank geht auch an das Team der Kinderneurochirurgie um Prof. Dr. med. Ulrich-Wilhelm Thomale für die die zahlreichen Ideen und wertvollen Impulse, die zur Umsetzung der Studie beigetragen haben.

Mein Dank gilt insbesondere auch dem gesamten Team der Kinderintensivstation 25i. Ohne die einsatzvolle Tätigkeit von Pflege- und Ärzteschaft wäre eine Studie dieser Art nicht möglich. Für die Umsetzung des Studienprotokolls und den sorgfältigen Umgang mit den Proben möchte ich mich herzlich bedanken.

Danken möchte ich Jella Riesterer, die mich in den statistischen Fragen unterstützte und mir durch ihre wissenschaftliche Erfahrung sehr hilfreiche Ratschläge zur Auswertung meiner Daten gab. Tina Lugonja möchte von Herzen für all ihre motivierenden Worte während der Zeit der Promotion danken. Sie führte mir das Ziel immer wieder vor Augen. Für all die Stunden des Korrektur-Lesens, für all die Beratung in der Erstellung von Grafiken und Tabellen, für all die hilfreichen Tipps in der Datenauswertung und im wissenschaftlichen Arbeiten und besonders für all die motivierenden Worte der letzten Monate – dafür danke ich Christian Rudolph.

Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

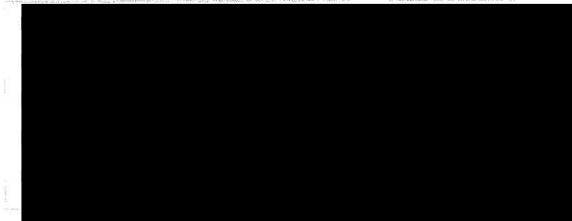
Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Julia Lugonja innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 16.01.2019
- Termin 2: 20.06.2019

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Deskriptive Statistik mit geeigneten Lage- und Streuungsmaßen
- Umgang mit Ausreißern

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 20.06.2019

Name des Beraters/ der Beraterin: Alice Schneider


Unterschrift Beraterin, Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie
CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin
Besucheranschrift: Rahel-Hirsch-Weg 5