

Aus dem  
CharitéCentrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie  
Klinik für Neurochirurgie  
mit Arbeitsbereich Pädiatrische Neurochirurgie  
Direktor: Prof. Dr. Peter Vajkoczy  
Leiter des Arbeitsbereiches: Prof. Dr. Ulrich-Wilhelm Thomale

## **Habilitationsschrift**

# **Die Behandlung neurochirurgischer Komplikationen und Spätfolgen bei Patienten\*innen mit einer angeborenen Wirbelsäulenfehlbildung**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Neurochirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Tobias Florian Finger  
geboren in Erlangen

Eingereicht: April 2021

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. C. Nimsky, Marburg

2. Gutachter: Prof. Dr. A. Peraud, Ulm

Meiner Familie und meinen akademischen Lehrern

# Inhaltsverzeichnis

|   |              |
|---|--------------|
| Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole   | 4            |
| <b>1. Einleitung</b>  | <b>5-16</b>  |
| 1.1 Embryologische und anatomische Aspekte der Spina bifida   | 5            |
| 1.2 Hydrozephalus bei Spina bifida Patienten*innen  | 6            |
| 1.3 Operative Versorgung von Patienten*innen mit Spina bifida   | 7            |
| 1.3.1 Therapie der Wirbelsäulenpathologie   | 7            |
| 1.3.2 Therapie des Hydrozephalus  | 8            |
| 1.4 Komplikationen und Spätfolgen nach einer operativen Versorgung  | 9            |
| 1.4.1 Das Tethered Cord Syndrom   | 9            |
| 1.4.2 Lokale Wundinfektionen nach Myelomenigozelenverschluss  | 11           |
| 1.4.3 Shunt-assoziierte Infektionen   | 11           |
| 1.5 Behandlungsoptionen bei aufgetretenen Komplikationen  | 13           |
| 1.5.1 Therapie des Tethered Cord Syndroms   | 13           |
| 1.5.2 Therapie der Shunt-assoziierten Infektion   | 14           |
| <b>2. Zielsetzung der Arbeit</b>  | <b>16-18</b> |
| <b>3. Eigene Arbeiten</b>   | <b>19-72</b> |
| 3.1 Das Tethered Cord Syndrom bei bereits voroperierten Patienten*innen mit einer angeborenen Wirbelsäulenfehlbildung   | 19           |
| 3.1.1 Retethering Rate nach Durchtrennung eines Filum terminales, ein post-operatives MRT ermöglicht die Identifizierung von Risikopatienten*innen.                               | 19           |
| 3.1.2 Sekundäres Tethered-Cord-Syndrom bei erwachsenen Patienten*innen: Retethering-Raten, langfristiges klinisches Ergebnis und der Effekt des intraoperativen Neuromonitorings. | 29           |
| 3.2 Infektiologische Komplikationen bei Patienten*innen mit einer Spina bifida, einschließlich einer ventrikulo-peritonealen Shuntinfektion                                       | 40           |
| 3.2.1 Geringere Infektionsraten nach Myelomenigozelen-Verschluss durch eine standardisierte perioperative Antibiotikabehandlung mit Ampicillin und Gentamicin                     | 40           |
| 3.2.2 Die Sonikationsanalyse verbessert den Erregernachweis bei ventrikulo-peritonealen Shunt-assoziierten Infektionen  | 51           |
| 3.2.3 Die Verwendung von „augmented reality“ in der Neuroendoskopie   | 60           |
| <b>4. Diskussion</b>  | <b>71-80</b> |
| 4.1 Das Tethered Cord Syndrom – Therapie, Effektivität und Stabilität im Langzeitverlauf  | 71           |
| 4.2 Behandlung und Prävention von infektiologischen Komplikationen bei Patienten*innen mit angeborenen Wirbelsäulenfehlbildungen  | 75           |
| <b>5. Zusammenfassung</b>   | <b>81-82</b> |
| <b>6. Literaturverzeichnis</b>  | <b>83-92</b> |
| <b>7. Danksagung</b>  | <b>93</b>    |
| <b>8. Eidesstattliche Erklärung</b>   | <b>94</b>    |

## Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

|      |  |
|------|--|
| CI   | Konfidenzintervall (Confidence interval)   |
| EMG  | Elektromyographie                          |
| IQR  | Interquartilsabstand (Interquartile range) |
| MMC  | Myelomeningozele                           |
| MRT  | Magnetresonanztomographie                  |
| OR   | Chancenverhältnis (Odds ratio)             |
| ROI  | Region of interest                         |
| SSEP | Somatosensorisch evozierte Potentiale      |
| TCS  | Tethered Cord Syndrom                      |
| TFT  | Tight Filum terminale                      |
| VP   | Ventrikulo-peritoneal                      |
| ZNS  | Zentrales Nervensystem                     |

# 1. Einleitung

## 1.1 Embryologische und anatomische Aspekte der Spina bifida

Die embryologische Entwicklung des Rückenmarks erfolgt während der frühen Embryogenese (zwischen der 2. und 6. Schwangerschaftswoche) und kann in drei aufeinanderfolgende Abschnitte eingeteilt werden. Diese drei Phasen lauten Gastrulation, primäre Neurulation und sekundäre Neurulation (1). Die Gastrulation findet in der zweiten und dritten Schwangerschaftswoche statt (2). Die bilaminär angelegte embryonale Bandscheibe, aufgebaut aus Ektoderm und Endoderm, wird durch die zusätzliche Ausbildung des Mesoderms in eine trilaminäre Bandscheibe umgewandelt (3). Anschließend erfolgt die Bildung des Notochords. Das Mittellinien-Mesoderm interagiert mit dem darüber liegenden Ektoderm und es kommt zur Ausbildung einer neuralen Platte (4, 5). Die primäre Neurulation erfolgt in der dritten bis vierten Schwangerschaftswoche (6). Die Neuralplatte verformt sich zirkulär und bildet an den Rändern Neuralfalten aus, welche reißverschlussartig miteinander verschmelzen und das Neuralrohr bilden (4). Die darauf folgende sekundäre Neurulation findet in der fünften bis sechsten Schwangerschaftswoche statt (7). Es kommt zur Bildung einer kaudalen Zellmasse aus undifferenzierten pluripotenten Zellen distal des kaudalen Neuroporus. Durch Rückbildung und retrograder Differenzierung entstehen der Conus medullaris, das Filum terminale und vereinzelt der Ventriculus terminalis (1, 4, 5). Die Entstehung der knöchernen Strukturen, also der Wirbelkörper, erfolgt durch die intersegmentale Vereinigung von 2 benachbarten Somiten. Der dorsale Anteil des Spinalkanals, also der Processus transversus sowie die Wirbelbögen entstehen durch Anteile der Sklerotome, welche sich um das ausgebildete Neuralrohr legen (7).

Patienten mit einer Spina bifida lassen sich nun nach mehreren Kriterien einteilen. Eine häufig verwendete Einteilung unterscheidet hier offene von geschlossenen Defekten. Der genaue embryologische Zeitpunkt der Entstehung der Fehlbildung spielt hier keine Rolle. Entscheidend ist hier nur, ob der Defekt von Haut bedeckt ist oder nicht (1). Allen offenen Spina bifida Formen ist somit gemein, dass neurale Elemente oder Hirnhautanteile frei liegen und zusätzlich zur neuronalen Pathologie ein knöcherner und kutaner Defekt vorliegt. Die freiliegenden Strukturen sind somit der äußeren Umgebung ausgesetzt und bergen ein hohes Risiko der bakteriellen Besiedelung und nachfolgenden Infektion (8).

Embryologische Klassifikationen beruhen in erster Linie auf der Korrelation von Merkmalen mit spezifischen Anomalien in der Entwicklungsgeschichte der neuronalen Strukturen (5, 9). Fehlbildungen, welche in der Gastrulations-Phase entstehen, sind selten und müssen gesondert eingeordnet werden. Zu dieser Gruppe gehören ausschließlich die sogenannten „split cord“ Malformationen Typ 1 und 2 (10, 11). Fehlbildungen während der primären Neurulation sind häufiger und stellen wirkliche offene Neuralrohrdefekte dar. Hierzu gehören alle offenen Defekte, die „limited dorsal myeloschisis“, der

Dermalsinus und das dorsale spinale Lipom (12). Primäre Neurulationsstörungen entstehen per Definition fast ausschließlich oberhalb des Konus, können hier aber den gesamten spinalen Bereich betreffen. Kommt es zu Störungen nach Abschluss der primären Neurulation, liegen Störungen der sekundären Neurulation vor. Hier entfällt die programmierte Apoptose von Teilen des zuvor gebildeten sekundären Neuralrohrs oder es besteht ein Fehler bei der Bildung der kaudalen Zellmasse aus undifferenzierten pluripotenten Zellen. Erkrankungen, wie Affektionen des Filum terminales, die Ausbildung eines terminalen spinalen Lipoms, eine kaudale Agenesie, ein „retained medullary cord“ oder eine terminale Myelocystozele, sind die Folge (12, 13). Eine Untergruppe der spinalen Fehlbildungen umfasst sowohl die primäre als auch die sekundäre Neurulation. Hierzu werden die transitionalen und chaotischen Lipome gezählt (14-17). Eine Ausdehnung über die Conus medullaris Ebene, sowohl nach kranial als auch nach kaudal, liegt hier vor.

### **1.2 Hydrozephalus bei Spina bifida Patienten\*innen**

Eine der häufigsten angeborenen Spina bifida Formen ist die Myelomeningozele (MMC). Die Prävalenz in der westlichen Welt wird mit bis zu 1 von 1000 Geburten geschätzt. Etwa 60 bis 80% der MMC-Patienten entwickeln im klinischen Verlauf einen Shunt-abhängigen Hydrozephalus. Dieser erfordert eine lebenslange Liquorableitung im Sinne eines ventrikuloperitonealen Shuntsystems (18-21). Klinisch fällt dies bei den Kindern durch eine Zunahme des Kopfumfangs und einer Erweiterung des Ventrikelsystems auf. Empfohlen wird hier eine engmaschige Überwachung beider Parameter, insbesondere in den ersten Lebenswochen. Die Ventrikelweite sollte kurz nach der Geburt mittels Ultraschall oder Magnetresonanztomographie (MRT) als Ausgangsbefund erhoben werden (22). Anschließend wird eine engmaschige Wiederholung der Ultraschallbildgebung empfohlen, um die Entwicklung eines Hydrozephalus frühzeitig zu erkennen.

Eine stabile Ventrikelweite bei einem klinisch nicht betroffenen Kind kann durch sonographische Verlaufskontrollen und der Anfertigung einer Kopfumfangskurve weiter beobachtet werden. Ziel muss sein, einen sich erst verzögert manifestierenden Hydrozephalus (Wochen und Monate nach der Geburt) nicht zu übersehen. Liegt im Gegensatz dazu ein rasch fortschreitender bildmorphologischer Hydrozephalus vor oder kommt es zu einer klinischen Verschlechterung der Kinder (rezidivierendes Erbrechen, Gedeihstörungen, Bradykardie, Stridor), so muss zeitnah eine Liquorableitung erfolgen (23). Die Behandlung des Hydrozephalus, insbesondere bei Patienten mit einer Spina bifida, ist komplikationsreich. Es kann zu Shuntinfektionen, einem Verschluss des Ventilkomplexes, einer Dislokation des Implantats oder zu einer Über- oder Unterdrainage kommen (24, 25). Diese Patienten stellen eine Hochrisikogruppe bzgl. einer Shuntfunktion dar (26).

Eine pathophysiologische Betrachtung der Liquorhomöostase bei Patienten mit einem Hydrozephalus und gleichzeitiger MMC ist hier unumgänglich. Man kann davon ausgehen, dass es sich um einen

multifaktoriell bedingten Hydrozephalus handelt. Mögliche Einflussfaktoren können eine partielle Ausflussobstruktion des vierten Ventrikels, eine hypoplastische hintere Schädelgrube einschließlich einer Chiari Typ II-Malformation, venöse Abflussprobleme oder assoziierte ZNS-Missbildungen sein (27). Im Vordergrund steht somit weniger ein Liquor Resorptionsproblem als eine grenzwertige Liquor Abflussbehinderung. Dies zeigt sich klinisch auch daran, dass MMC-Patienten im Vergleich zu anderen Hydrozephalus Ätiologien nur einer geringen Liquordrainage (niedriges Drainagevolumen über 24 Stunden) bedürfen um den Hydrozephalus adäquat zu behandeln. Somit ist eine Überdrainage bei diesen Patienten eine relevante und gefürchtete Langzeitkomplikation (28, 29). Die Behandlung des Hydrozephalus eines Patienten mit MMC sollte somit in einem spezialisierten Zentrum erfolgen. Die Verwendung von verstellbaren Differenzdruckventilen, gekoppelt mit einer Gravitationseinheit, senkt die Revisionsrate und muss heutzutage als Standard gelten (27).

### **1.3 Operative Versorgung von Patienten\*innen mit Spina bifida**

#### **1.3.1 Therapie der Wirbelsäulenpathologie**

Die ersten Berichte der Versorgung von Patienten\*innen mit einer Spina bifida stammen aus dem Jahr 1610. Hier beschreibt der holländische Chirurg Peter Van Forest die Versorgung eines 2 Jahre alten Kindes mit einer mutmaßlichen zervikalen MMC. Diese wurde durch eine Ligatur abgebunden, da eine zuerst versuchte Drainage der Flüssigkeit nicht dauerhaft erfolgreich war. Das Kind ist im Verlauf verstorben (30). Die ersten modernen Berichte der Versorgung von Patienten\*innen mit einer Spina bifida stammen aus dem Jahr 1943. Franc Ingraham und Hannibal Hamlin beschreiben hier die in Grundzügen immer noch weltweit so durchgeführte offene Versorgung einer MMC mit Rekonstruktion des Defekts und anschließendem mehrschichten Wundverschluss (31, 32). Die operative Versorgung sollte laut der Autoren jedoch erst in einem Alter von 18 Monaten erfolgen. Diese Empfehlung wurde erst im Jahre 1967 widerlegt. Hier konnte in einer Veröffentlichung gezeigt werden, dass Patienten\*innen mit einer MMC ein besseres neurologisches Ergebnis vorweisen, wenn eine Versorgung innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Geburt erfolgt. 5 bis 6 Jahre nach der operativen Versorgung zeigten die früh behandelten Patienten\*innen eine deutliche Verbesserung des neurologischen Status im Vergleich zu spät versorgten Kindern (33). Diese Erkenntnis gilt bis heute. Größere Zentren versuchen die betroffenen Kinder innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Geburt zu versorgen (34). Eine frühzeitige Versorgung ist vor dem Hintergrund einer potentiellen bakteriellen Besiedelung mit möglichen drastischen Spätfolgen auch aus infektiologischer Sicht zu befürworten (27, 34-44). Die letzte Neuerung der Versorgung von Kindern mit einer MMC stellt der intrauterine Verschluss dar (35). Hier zeigten sich zusätzliche positive Effekte auf den neurologischen Status der Patienten\*innen im Vergleich zu Patienten\*innen, welche postpartal offen versorgt wurden. Eine

intrauterine Versorgung ist jedoch nicht ohne Risiko für die Mutter des betroffenen Kindes und erfordert einen hohen personellen und finanziellen Aufwand (19, 35).

Generell gelten bestimmte Grundregeln in der Versorgung von Kindern mit angeborenen Wirbelsäulenfehlbildungen. Offene Defekte sollten innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Geburt versorgt werden um eine Infektion zu verhindern (44). Bei Patienten\*innen mit einer MMC kann der frühzeitige Verschluss darüber hinaus die neurologische Prognose verbessern. Deutlich schwieriger gestaltet sich die Indikationsstellung bei Patienten\*innen mit einer geschlossenen Fehlbildung. Hier richtet sich der Operationszeitpunkt primär nach der klinisch neurologischen Entwicklung der Patienten\*innen. Häufig wird die Diagnose erst bei Auftreten einer klinischen neurologischen Verschlechterung gestellt. Klassische kutane Stigmata (vermehrter Haarwuchs oberhalb des Defekts, Pigmentierungsstörungen der Haut, kutane Anhängsel oder eine asymmetrische Analfalte) können zu einer frühen Diagnosestellung beitragen (45, 46). Überraschend ist jedoch weiterhin das teilweise hohe Patientenalter bei Diagnosestellung (12, 17, 47). Bei früher Diagnosestellung, also vor dem Auftreten neurologischer Symptome, ist eine engmaschige Verlaufsbeobachtung der Kinder unabdingbar. Eine besondere Rolle spielen hier die fachgerechte regelmäßige klinische neurologische Untersuchung durch erfahrene pädiatrische Neurologen\*innen und Neurochirurgen\*innen sowie urodynamische Untersuchungen, welche mindestens halbjährlich durchgeführt werden sollten (48). Zusätzlich kann hier durch die wiederholte Durchführung einer MRT Bildgebung oder Ultraschalldiagnostik die Sicherheit für die Patienten\*innen erhöht werden (13, 49-52). Eine bildmorphologische Verschlechterung (progrediente Syringomyelie, Ausbildung einer neurogenen Skoliose, Entwicklung einer Myelopathie) kann unabhängig von einer klinischen Verschlechterung zur operativen Versorgung der Veränderung führen. Generell ist die Indikationsstellung bei asymptomatischen Patienten\*innen ein Thema, welches in pädiatrisch neurochirurgischen Fachkreisen kontrovers diskutiert wird. Vereinzelt kommt es bei klinisch asymptomatischen Patienten\*innen zu einer sehr schnellen neurologischen Verschlechterung, welche sich auch nach erfolgter operativer Behandlung nicht zurückbildet (53, 54). Es erscheint somit, aufgrund der niedrigen Komplikationsrate einer operativen Intervention, in Abwägung des Nutzen-Risiko Verhältnisses für die Patienten\*innen, gerechtfertigt, auch asymptomatische Patienten\*innen frühzeitig zu behandeln (55).

### **1.3.2 Therapie des Hydrozephalus**

Die Behandlung des Hydrozephalus in der Neurochirurgie ist historisch betrachtet eine Geschichte mit vielen Rückschlägen, aber auch bahnbrechenden Entdeckungen (56). Ein umfassendes neuroanatomisches Verständnis insbesondere des Ventrikelsystems und der Liquordynamik sind hier erforderlich. Die erste umfassende Studie zu diesem Thema, welche auch das erste Mal die Unterscheidung zwischen kommunizierendem und nicht kommunizierendem Hydrozephalus

verwendet, stammt aus dem Jahr 1914 und wurde von Dandy und Blackfan veröffentlicht (57). Das moderne Zeitalter der Hydrozephalus Behandlung begann im Jahre 1952. Nuhsen und Spitz berichteten über ein Verfahren zur Ableitung des Liquors in den Herzvorhof mit unidirektionalem Rückschlag-Ventil. Der sogenannte ventrikulo-atriale Shunt dominierte für die nächsten Jahrzehnte die Hydrozephalus Behandlung (58). Der ventrikulo-atriale Shunt birgt jedoch auch multiple Schwierigkeiten, insbesondere im langfristigen Verlauf nach der Operation. Herzrhythmusstörungen, die Abscheidung von Mikroembolien aus dem Katheterende, welche zu einer pulmonalen Hypertonie führen können, eine durch autoimmunologische Prozesse unterhaltene Glomerulonephritis mit Nierenversagen oder eine Verletzung mit möglicher Perforation des rechten Herzvorhofs, sind die gravierendsten Komplikationen und wurden bereits damals in der Literatur diskutiert (59). Aus diesem Grund kam es nun, nach der Entwicklung von Silikonschläuchen, zur Rückbesinnung auf eine bereits 1905 von Kausch erstbeschriebene Technik: der Liquorableitung in das Peritoneum (60). Zu den Vorteilen dieses Shunt-Typs gehören eine geringere Sterblichkeitsrate, die auf den Shunt selbst zurückzuführen ist und die geringere Anzahl von Revisionen oder schwerwiegender Komplikationen (61). Weiterhin verbessert wurden die Shuntsysteme durch die Entwicklung des ersten richtigen Ventils mit einem Flusswiderstand. Dieses entstand aus einer Zusammenarbeit des Ingenieurs Holter und des Neurochirurgen Spitz im Jahre 1956 (62, 63). Seit dieser Zeit ist die Implantation eines ventrikuloperitonealen Shuntsystems das Standardverfahren, welches bei den meisten Patienten\*innen mit Hydrozephalus angewendet wird.

#### **1.4 *Komplikationen und Spätfolgen nach einer operativen Versorgung***

##### **1.4.1 *Das Tethered Cord Syndrom***

Die Symptomkonstellation des Tethered Cord Syndroms (TCS) wurde in der Literatur erstmals von Garceau et al. im Jahre 1953 als "cord traction syndrom" beschrieben (64). Im Jahre 1976 erfolgte eine Umbenennung und Generalisierung des Symptomkomplexes. Ab diesem Zeitpunkt hat sich der Begriff "Tethered Spinal Cord" etabliert (65). Endgültig durchgesetzt hat sich im Jahr 1981 der von Yamada et al. geprägte Begriff des "Tethered Cord Syndroms". Dieser Begriff umfasst den klinischen Zustand der Patienten einschließlich der zugrunde liegenden Pathophysiologie (66).

Pathophysiologisch wird das TCS durch eine direkte Zugbelastung des Rückenmarks verursacht. Die zuvor gelösten neuronalen Strukturen, insbesondere die veränderten Rückenmarksanteile, haften sich im weiteren Verlauf meist an der Hinterwand des Spinalkanals an. Diese Verwachsungen befinden sich häufig im lumbosakralen Bereich. Durch ein überproportionales Wachstum der knöchernen Wirbelsäule im Verhältnis zum Wachstum der neuronalen Strukturen, kommt es bei den Patienten\*innen zu einer dehnungsinduzierten Schädigung des Rückenmarks (67). Die physiologische Aszension des Conus

medullaris während des Größenwachstums der Patienten\*innen kann nicht stattfinden (68). Aufgrund der Dehnung des Rückenmarks kommt es zu einer Beeinträchtigung des oxidativen Stoffwechsels, bedingt durch eine gestörte Mikrozirkulation (69). Dies führt zu einer Reduktion von Zytochrom A/A3 und verursacht eine Verschiebung des Redoxverhältnisses in den mitochondrialen Kompartimenten. Es kommt somit zu einer strukturellen, oft irreversiblen Schädigung der neuronalen Strukturen. Diese Veränderungen auf zellulärer Ebene weisen große Analogien zu Effekten bekannt aus der Hypoxie Forschung auf (66, 68). Das Ausmaß der dauerhaften Schädigung hängt somit zum einen von der Dauer der Zugbelastung und zum anderen von der Höhe der wirkenden Kraft auf das Rückenmark ab (68-71). Ein TCS kann sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen auftreten (72-74). Die ersten Beschreibungen befassen sich fast ausschließlich mit pädiatrischen Patienten\*innen. Hier ist eine frühzeitige operative Versorgung besonders wichtig, da die zu erwartende Schädigung aufgrund des noch nicht abgeschlossenen Größenwachstums beträchtlich sein kann (75). Das TCS kann vereinfacht in zwei Gruppen eingeteilt werden: primäres und die sekundäres TCS. Als Ursache für primäre TCS Formen bei Kindern lassen sich meist angeborenen spinale Fehlbildungen identifizieren (76). Die sekundäre Form ist eine erworbene Pathologie, entstanden durch vorangegangene Operationen, Vernarbungen im Operationsbereich, Entzündungen (i.S. einer Begleitarachnoiditis mit Verklebungen der neuronalen Strukturen) oder neoplastische Erkrankungen (77-82). Bei der Mehrzahl der pädiatrischen Patienten\*innen tritt das TCS nach dem Verschluss einer offenen Dysraphie mit simultan tief liegenden Conus medullaris auf (83). Bei erwachsenen Patienten\*innen liegt häufig ein Mischbild aus einem primären und sekundären TCS vor. Diese klinische Vielfalt und Komplexität des TCS im Erwachsenenalter wurde bereits 1982 von Pang et al. beschrieben (84). Die klinische Präsentation eines TCS weist eine hohe interindividuelle Heterogenität auf. Sowohl neurologische, urologische, als auch orthopädische Beschwerden können auftreten. Zu den neurologischen Symptomen gehören Schmerzen, Sensibilitätsstörungen, Paresen und eine Muskelatrophie (85, 86). Urologische Symptome umfassen sowohl eine Blasen- und Mastdarminkontinenz als auch eine Überlaufblase. Orthopädische Folgeerscheinungen sind progrediente Fehlstellungen der Füße, Knie und Hüften sowie die Ausbildung oder Verschlechterung einer neurogenen Skoliose. Diese Symptome können alle zusammen vorliegen, häufiger kommt es jedoch gerade in der frühen Phase der Ausbildung eines TCS zu isolierten Defiziten, welche nur einen Symptomkomplex betreffen (83, 86). Nach dem Beginn der klinischen Beschwerdesymptomatik kommt es meist zu einer langsamen progredienten Verschlechterung. Ein langer Zeitraum zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung spiegelt diesen Sachverhalt wieder (87). Die Diagnosestellung fußt auf einer Zusammenschau des klinisch neurologischen Untersuchungsbefundes, der MRT Bildgebung und des urodynamischen Befundes. Bevor die Diagnose eines TCS gestellt wird, müssen andere Ursachen, welche eine klinische Verschlechterung ebenfalls erklären könnten, ausgeschlossen werden. Insbesondere bei erwachsenen Patienten\*innen müssen degenerative Veränderungen der Wirbelsäule im Voraus abgeklärt worden sein (72).

#### **1.4.2 Lokale Wundinfektionen nach Myelomenigozelenverschluss**

Patienten\*innen mit offenen Neuralrohrdefekten, also freiliegenden neuronalen Strukturen, sind anfällig für eine bakterielle Besiedlung insbesondere der Plakode. Aus einer Besiedelung kann im weiteren Verlauf eine lokale Infektion und nachfolgend eine Infektion des Liquorraums entstehen. Zur Komplikationsvermeidung hat es sich weltweit durchgesetzt, dass ein Verschluss des Defekts innerhalb von 48 Stunden nach der Geburt erfolgen sollte (34). Besonders anfällig für eine Infektion im Verlauf sind Patienten\*innen, bei denen aufgrund des ebenfalls vorliegenden Hydrozephalus eine ventrikuloperitoneale Shuntimplantation erfolgen muss. Vereinzelt finden sich in diesem Patientenklientel Infektions- und Revisionsraten von bis zu 36% (88). Betrachtet man alle MMC Patienten\*innen so ergeben sich im Durchschnitt Raten zwischen 11 und 25% (27, 39, 40, 42). In einer Übersicht über 17 Studien mit insgesamt 4497 Patienten beträgt die Gesamtinfektionsrate 19,2% (8). Eine geläufige Hypothese stellt eine Korrelation zwischen der präoperative bakteriellen Besiedlungsrate und der postoperativen Wundinfektionsrate her. In Ländern, in denen es infrastrukturell bedingt zu einem späteren Verschluss der MMC kommt (60% der Patienten\*innen wurden 72 Stunden nach der Geburt versorgt), beträgt die Kolonialisierungsrate der Plakode ca. 70% (36). In neueren Studien mit einer regelhaften Versorgung innerhalb der ersten 48 Stunden können Besiedelungsraten von ca. 7% nachgewiesen werden (8). Die dazu passenden Infektionsraten korrelieren nicht mit der Besiedelungsrate. In einer aktuellen Publikation zeigte sich darüber hinaus, dass keiner der Patienten mit einem positiven Abstrich-Ergebnis der Plakode eine spätere Wundinfektion entwickelt hat (8). Einen Einfluss auf die Infektionsrate können der Geburtsmodus (Kaiserschnitt versus natürliche Geburt), die Erfahrung des behandelnden Zentrums, die Verwendung einer perioperativen Antibiotika Prophylaxe, die Größe des Defekts, die Lage des Defekts, der Ernährungszustand des Kindes und die Wundversorgung der MMC nach der Geburt haben (8, 27, 36, 37, 39, 41, 44, 89). All diese Faktoren lassen sich jedoch wissenschaftlich nur schwer greifen, eine Auswertung im Sinne einer Metaanalyse der vorhandenen Veröffentlichungen ist aufgrund der Inhomogenitäten zwischen den einzelnen Publikationen nicht möglich.

#### **1.4.3 Shunt-assoziierte Infektionen**

Kommt es im Zuge einer Shuntimplantation zu einer Infektion, entweder lokaler Anteile oder des gesamten Systems inklusive des Liquorraums, so spricht man von einer Shuntinfektion. Je nach Veröffentlichung wird eine Shunt-Infektionsrate von 3 bis 14% angegeben (90-93). Im pädiatrisch neurochirurgischen Patientengut stellen Shuntinfektionen im Allgemeinen eine Hauptursache für eine erhöhte Patientenmorbidity und Mortalität dar (91, 94, 95). Speziell bei Kindern mit schweren neurologischen Defiziten kann eine Shuntinfektion auch heute noch zum Versterben führen (10,1% der betroffenen Kinder) (92). Ebenfalls zeigt sich eine Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten der

Kinder gekoppelt mit einem erhöhten Bedarf für eine spezielle schulische Betreuung (40% VS 27% Sonderschulbedarf durch eine einmalige Shuntinfektion) (92). Bis dato gibt es in der Literatur keine allgemein gültige und akzeptierte Definition für eine bestehende Shuntinfektion. Die klinischen Symptome können je nach Art der Infektion (lokal VS generalisiert), Virulenz des Organismus und Art des implantierten Shuntsystems (z.B. ventrikulo-peritonealer oder ventrikulo-atrialer Shunt) variieren. Im Falle einer lokalen Infektion im Bereich des Operationszugangs können Wundveränderungen oder eine Wunddehiszenz mit freiliegenden Implantaten auftreten. Ist das Liquorsystem betroffen, so entwickeln die Patienten\*innen Anzeichen einer Ventrikulitis/Meningitis. Häufig kommt es in diesem Fall auch verzögert, durch die Ausbreitung der Infektion entlang des implantierten Shuntsystems, zu abdominellen Beschwerden bis hin zu einer diffusen Peritonitis. Liegt eine Liquorinfektion bei einliegendem ventrikulo-atrialem Shunt vor, so können durch die entstehende Bakteriämie eine Endokarditis bis hin zur generalisierten Sepsis die Folge sein (96). Ein besonderes Augenmerk liegt in den letzten Jahren auf Shuntinfektionen, welche durch niedrigvirulente Organismen, wie z.B. koagulasenegative Staphylokokken oder das Cutibacterium acnes verursacht werden. Diese sind in der Lage, Biofilme auf den Implantaten auszubilden und verhindern so die Ausheilung durch das körpereigene Immunsystem und stellen eine Diffusionsbarriere für verwendete Antibiotika dar (96-100). Klinisch werden diese Infektionen oft nur verzögert diagnostiziert. Dies liegt an der reduzierten oder fehlenden Immunantwort der Patienten\*innen. Erste Hinweise auf eine solche Infektion können intermittierendes leichtes Fieber oder eine unerklärliche Shunt dysfunktion durch den Verschluss des Katheters oder des Ventilkomplexes sein (100). Shuntinfektionen können analog zu anderen Implantat-assoziierten Infektionen auch nach dem Zeitpunkt der Manifestation eingeteilt werden. Hier wird eine Unterscheidung in „akute“ und „chronische“ Infektionen vorgenommen (96). Von einer akuten Infektion spricht man, wenn diese innerhalb von 6 Wochen nach der Implantation auftritt. Die klinische Manifestation ist deutlich, es kommt in der Regel zu hohem Fieber und lokalen Entzündungszeichen. Bei diesen Infektionen ist ein "unreifer" Biofilm vorhanden. Die Bakterien befinden sich hier in einem Zustand der hohen metabolischen Aktivität. Dies ist für eine Behandlung von erheblicher Bedeutung. „Chronisch“ werden Infektionen genannt, wenn diese frühestens 6 Wochen nach der Implantation auftreten. Hier liegt bereits ein "reifer" Biofilm vor, eine konservative Infektsanierung mit Implantatretention ist nicht möglich (97, 98). Die Bakterien zeigen hier eine niedrige metabolische Aktivität. Das Mikroklima im Bereich des Biofilmes ist häufig sauerstoffarm. Ein Ansprechen der Antibiotika ist für ein solches Mikroklima oft nicht ausgelegt (101). Diese Beobachtung basiert auf in-vitro-Untersuchungen, kann jedoch auch in klinischen Studien belegt werden (101, 102).

## **1.5 Behandlungsoptionen bei aufgetretenen Komplikationen**

### **1.5.1 Therapie des Tethered Cord Syndroms**

Chirurgische Ziele der Behandlung eines TCS umfassen die Verbesserung oder Stabilisierung neu aufgetretener neurologischer Symptome. Obwohl die Behandlung des TCS fester Bestandteil der Neurochirurgie ist, gibt es viele Kontroversen bzgl. der Art der Behandlung. Vereinzelt wird aufgrund der hohen zu erwartenden Retethering Raten zu einem konservativen Vorgehen geraten (47). Dies halten wir lediglich bei klinisch asymptomatischen Patienten\*innen mit einem reinen Bildbefund eines Tethered Cords für eine valide Behandlungsoption. Am anderen Ende des Spektrums gibt es Zentren, die eine Verkürzung der knöchernen Wirbelsäule im Sinne einer Korporektomie als Behandlungsoption vorschlagen (103). Die geläufigste Behandlungsoption stellt eine Lösung der festgewachsenen Strukturen dar, um die vorliegende Zugspannung auf die neuronalen Strukturen zu reduzieren. Dies kann sowohl eine erneute Resektion bei einem festgewachsenen intraspinalen Lipom, die Lösung eines verwachsenen Filum terminalis Restes oder die mikrochirurgische Lösung bei Verwachsung z.B. nach einem MMC Verschluss umfassen (13, 14, 72, 84). Die Wahrscheinlichkeit, dass es nach einer Untethering Operation zu einem erneuten Verwachsen der Strukturen kommt, ist abhängig von der zugrundeliegenden Pathologie. Nach der Durchtrennung eines einfachen Filum terminales kommt es nur in 5% der Patienten zu einem erneuten TCS (13). Anders verhält es sich bei komplexen Fehlbildungen, wie z.B. chaotischen intraspinalen Lipomen. Hier kommt es bei bis zu 67% der Patienten\*innen zu einem Retethering Ereignis (16). Bis heute gibt es nur wenige operative Möglichkeiten die Retethering Rate zu senken. Aus der Behandlung spinaler Lipome ist bekannt, dass ein großes relatives Verhältnis zwischen dem Durchmesser des Duralsacks und des postoperativ vorhandenen Lipoms signifikant die Retethering Rate senken kann (15, 16). Ebenfalls kommt der metikulösen Blutstillung nach Beendigung der Untethering Operation eine wichtige Rolle zu. Blutungsresiduen können zu arachnoidalen Verwachsungen führen und so ein erneutes Festwachsen der Strukturen begünstigen (104). Multimodales intraoperatives Neuromonitoring mittels SSEPs und kontinuierlichem EMG müssen fester Bestandteil bei jeder Untethering Operation sein (105). Durch den Einsatz von intraoperativem Neuromonitoring ist eine bessere Identifizierung anatomischer Strukturen sowie der Nachweis ihrer Funktionalität möglich (106). Nicht funktionsfähige Nervenanteile, welche oft Teil der Verwachsungen sind, können so zusätzlich ohne zu erwartendes neues neurologisches Defizit durchtrennt werden. Insbesondere die noch funktionsfähigen motorischen Nervenwurzeln können auf diese Weise identifiziert und geschützt werden. Eine Erhöhung der perioperativen Sicherheit für den Patienten\*in bei gleichzeitiger Minimierung der kurz- bis mittelfristigen Morbidität durch den Einsatz von intraoperativem Monitoring sind die Folge (107, 108). Die motorische Funktion der Patienten\*innen, die unter intraoperativem Neuromonitoring operiert werden, zeigen im Langzeit-Follow-up sogar ein besseres Ergebnis (72). Eine Senkung der Retethering Rate durch die Verwendung von intraoperativem

Neuromonitoring konnte bis dato jedoch nicht gezeigt werden (72). Die Verwendung eines Kohlenstoffdioxid-Lasers hat sich insbesondere bei der Behandlung eines TCS bei intraspinalem Lipomrest als nützlich erwiesen. Hierdurch kann das mögliche Resektionsausmaß deutlich gesteigert werden (109). Bei adäquater Lösung der festgewachsenen neuronalen Strukturen kann bei 11-60% der Patienten\*innen eine Verbesserung der Kraft in den unteren Extremitäten erzielt werden (72, 110, 111). Das sensible Defizit verbessert sich bei 40-60% der Patienten\*innen, eine Reduktion der Schmerzsymptomatik kann bei 50-85% der Patienten\*innen nachgewiesen werden (72, 84, 86, 111, 112). Am schlechtesten spricht eine Beeinträchtigung der Blasen-Mastdarmfunktion auf eine Untethering Operation an. Hier zeigt sich lediglich bei 20-50% der Patienten\*innen eine Verbesserung (72, 86). Generell ist die Untethering Operation bei Patienten\*innen mit einem klinisch relevanten TCS eine vernünftige Behandlungsoption mit gutem Nutzen-Risiko-Verhältnis. Die kurz- bis mittelfristige Symptomverbesserung oder Verhinderung einer weiteren Verschlechterung ist gut belegt. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass es nur wenige Studien mit einer wirklichen Langzeitbeobachtung (> 10 Jahre) der Patienten\*innen gibt. Gerade hier scheint es die Tendenz einer langsamen progredienten Verschlechterung aller Symptome im Verlauf zu geben (72, 111). Ob diese Verschlechterung Teil der ursprünglichen Erkrankung ist, oder durch eine erneute latente Retethering Episode verursacht wird, kann nur durch zukünftige Studien in Erfahrung gebracht werden.

### **1.5.2 Therapie der Shunt-assoziierten Infektion**

Ein interdisziplinäres Management (Neurochirurgie und Infektiologie) ist die Grundlage der erfolgreichen Behandlung einer Shuntinfektion. Nur durch ein Zusammenspiel der operativen Maßnahmen und einer adäquaten Biofilm-aktiven antibiotischen Behandlung sind dauerhafte Erfolge zu erzielen (97). Ein chirurgisches Vorgehen ist immer notwendig, wenn Implantate frei liegen oder sich infiziertes nekrotisches Gewebe im Zugangsbereich befindet. Nur so kann die vorhandene Erregerlast gesenkt und ein sich bereits ausbildender Biofilmen mechanisch gelöst werden (96). Durch den operativen Eingriff ist es auch möglich, für eine angemessene postoperative Weichteildeckung des Implantats zu sorgen. So kann eine potentielle sekundäre Implantatbesiedelung mit Hautkeimen verhindert werden. Die genaue Handhabung des Implantats hängt sowohl vom lokalen Wundbefund als auch vom Zeitpunkt des Infektionsnachweises nach der letzten operativen Intervention das Implantat betreffend ab. Die Behandlungsoptionen umfassen somit bei akuten Infektionen einen ein- oder zweizeitigen Implantatwechsel oder bei chronischer Infektion eine längerfristige Entfernung des Implantats. Kombiniert wird dies mit einer antibiotischen biofilmaktiven Therapie für 4-12 Wochen (1-2 Wochen intravenöser und 2-10 Wochen oraler Behandlung), abhängig von der Dauer des implantatfreien Intervalls und den nachgewiesenen Erregern (97). Angelehnt an Ergebnisse aus der Orthopädie ist man von einem antibiotikafreien Intervall vor der Reimplantation des Shuntsystems abgekommen (113-115). Es zeigte sich in Fallserien, dass es bei einem antibiotikafreien Intervall zu einer erhöhten Rate an

Rezidivinfektionen kommt (113). Voraussetzungen für eine Implantatretention sind das Vorliegen einer akuten Infektion ( $\leq 6$  Wochen, noch unreifer Biofilm), ein Erreger, welcher einer biofilmaktiven Behandlung zugänglich ist und eine adäquate Weichteildeckung des Implantats (97). Durch eine verlängerte biofilmaktive antibiotische Behandlung bis zu 12 Wochen kann es so zu einer Ausheilung ohne operative Intervention kommen. Bei chronischen Infektionen ( $> 6$  Wochen) ist ein konservatives Vorgehen nicht mehr angezeigt. Der vorliegende reife Biofilm kann mittels antibiotischer Therapie nicht mehr saniert werden. Therapie der Wahl ist hier der Austausch des Implantats in einem ein- oder zweizeitigen Verfahren. Bei einer einzeitigen Behandlung erfolgt der Wechsel der Implantate simultan während einer Operation. Bei einer zweizeitigen Behandlung wird das Implantat vollständig entfernt und nach einem kurzen implantatfreien Intervall von maximal 14 Tagen durch ein neues Implantat ersetzt (116). Dieser chirurgischen Strategie folgt in der Regel eine bis zu 12-wöchige biofilmaktive Behandlung. Wenn die intraoperativen Kulturergebnisse zum Zeitpunkt der Reimplantation bei einem zweizeitigen Implantataustausch negativ sind, ist eine kürzere Behandlungsdauer von 4-6 Wochen möglich. Trotz negativer intraoperativer Kulturergebnisse während der Reimplantation, die in der Regel unter antimikrobieller Behandlung durchgeführt wird, wird eine Fortsetzung der Behandlung empfohlen, da die Kulturergebnisse unter antimikrobieller Behandlung falsch negativ sein könnten.

Die adäquate Behandlung einer Shuntinfektion ist vor dem Hintergrund der im Verhältnis ansteigenden Reinfektionsraten für ein gutes Patienten-Outcome von entscheidender Bedeutung. Vinchon et al. konnten zeigen, dass die Reinfektionsrate nach initialer Behandlung 15% betrug. Ein zweites Rezidiv trat bei 21% und ein 3. Rezidiv bei 60% der jeweiligen Patienten auf (92). Zur Prophylaxe einer erneuten Shuntinfektion werden häufig antibiotikabeschichtete Shuntsysteme verwendet. Die gute Wirksamkeit von Antibiotika imprägnierten Shuntsystemen (z.B. Clindamycin und Rifampicin) auf die Infektionsrate bei einer primären Shuntimplantation konnte kürzlich in einer großen multizentrischen randomisierten Studie gezeigt werden (117). Belastbare Daten bei der Verwendung im Infektionsfall gibt es jedoch nicht. Grund zur Besorgnis sind auch Berichte, welche nachweisen konnten, dass die Gesamtfektionsrate bei der Verwendung von Antibiotika beschichteten Shuntsystemen sinkt, aber die Rate an multiresistenten Erregern im Falle einer Reinfektion steigt (118). Die Entstehung von Resistenzen durch den Einsatz lokaler Antibiotika ist insbesondere bei der Verwendung von Rifampicin ein bekanntes Problem. Eine einzige Punktmutation reicht hier aus, um eine Resistenz zu induzieren (119). Rifampicin ist das einzige biofilmaktive Antibiotikum gegen Staphylokokken, bei vorliegender Resistenz ist die Behandlung eines existierenden Biofilms nicht mehr möglich (97).

Eine zusätzliche intrathekale Antibiotikabehandlung wird in kleineren Fallserien als durchaus erfolgsversprechend beschrieben (Heilungsraten von bis zu 85%), in offiziellen Empfehlungen wird jedoch aufgrund der insgesamt schwachen Datenlage von einem routinemäßigen Einsatz von intrathekalen Antibiotika abgeraten (120, 121). Die lokale Immersion des Implantats mit Vancomycin vor der Implantation konnte in größeren Studien, insbesondere bei pädiatrischen Patienten\*innen, die Infektionsrate um 3-7% senken (122-124). Dies erscheint eine zusätzliche sinnvolle Behandlungsoption

zur weiteren Senkung der Rezidivinfektionsrate darzustellen. Insbesondere die Immersion des Ventrikkomplexes erscheint uns hier sinnvoll.

Bei ausgeprägter Infektion des Liquorraums im Sinne einer Ventrikulitis besteht die Möglichkeit im Rahmen der Revisionsoperation zusätzlich eine ventrikuläre endoskopische Lavage durchzuführen. Bei dieser Technik verbessert man schnell den klinischen Zustand der Patienten\*innen, reduziert die Bakterienlast im Ventrikelsystem und bremst die lokale Entzündungsreaktion (125). Die Reinfektionsrate bei manifester Ventrikulitis konnte so von 63% auf 4% gesenkt werden. Auch im langfristigen Verlauf zeigt sich, dass das reimplantierte Shuntsystem deutlich seltener revidiert werden musste (85% VS 22%) (125). Die Wahrscheinlichkeit, dass es im Verlauf zu einem multilokulären postinfektiösen Hydrozephalus kommt, kann mutmaßlich ebenfalls gesenkt werden (126).

## 2. Zielsetzung der Arbeit

Die Zielsetzung dieser Arbeit war es, mögliche Komplikationen von Patienten\*innen mit einer Spina bifida mit besonderem Fokus auf Patient\*innen mit einer MMC zu quantifizieren und Einflussfaktoren auf das klinische Resultat zu identifizieren und Möglichkeiten aufzuzeigen, um die Prognoseabschätzung und auch das therapeutische Vorgehen zu optimieren. Im Fokus stehen zum einen Spätfolgen und Komplikationen im Bereich der Wirbelsäule sowie Shunt-assoziierte Komplikationen mit einem Schwerpunkt auf Shuntinfektionen.

- a) Eine sehr häufige Spätfolge nach einer Untethering Operation stellt ein Retethering dar. Die zuvor gelösten Strukturen haften erneut am Spinalkanal fest. Dies kann im Langzeitverlauf zu neurologischen Ausfallserscheinungen führen. Seit 1998 ist wissenschaftlich belegt, dass auch Patienten\*innen nach Durchtrennung eines symptomatischen Filum terminales eine Retethering Episode entwickeln können (127). In den Folgejahren häuften sich weitere Berichte, anhand derer dieses Phänomen in größeren Fallserien bestätigt werden konnte (128, 129). In unserer Untersuchung wollen wir die Inzidenz einer Retethering Episode bei Patienten\*innen nach Transsektion eines Filum terminales evaluieren. Mögliche klinische oder bildmorphologische Risikofaktoren, welche ein Retethering begünstigen, werden ebenfalls untersucht.
- b) Bei pädiatrischen Patienten\*innen gibt es verlässliche Langzeitdaten was die Dynamik einer Retethering Episode angeht (71, 73, 75-77, 130-132). Deutlich unklarer ist die Situation bei adulten Patienten\*innen mit einem sekundären TCS. Retethering Raten von bis zu 50% werden hier in der Literatur beschrieben (133). Insbesondere detaillierte klinische Langzeitverläufe sind jedoch wissenschaftlich nicht gut belegt (78, 85, 134). Ziel unserer Studie war es, in unserem Patientenkollektiv das operative Outcome mit einem besonderen Augenmerk auf den

Langzeitverlauf zu evaluieren. Wir erhoffen uns hier, dass wir Parameter identifizieren können, welche eine frühe Diagnosestellung ermöglichen und so das neurologische Outcome bei diesen Patienten\*innen weiter verbessert wird.

- c) Bei Patienten\*innen mit einer MMC war es unser Ziel, die bestehenden perioperativen antibiotischen Konzepte zu evaluieren und den Einfluss auf die postoperative Infektionsrate zu erheben. Angesichts der weltweit steigenden Zahl multiresistenter Krankheitserreger werden Anstrengungen unternommen, den unsachgemäßen Einsatz von Antibiotika einzuschränken (135). Insbesondere die Dauer und die Art der verwendeten Antibiotika sind mehr und mehr in das Blickfeld klinisch tätiger Ärzte\*innen gerückt. Mit Antibiotika-Stewardship-Programmen wird versucht, alle vorhandenen Erkenntnisse zu sammeln und insbesondere die prophylaktische Antibiotika Behandlung so weit wie möglich an die individuellen Erfordernisse anzupassen und wenn möglich zu reduzieren (136). Vor allem die Umsetzung von pädiatrischen antimikrobiellen Stewardship-Programmen ermöglichte eine Reduktion des gezielten und empirischen Antibiotikaeinsatzes, eine Senkung der Gesundheitskosten und eine Reduktion der Resistenzen gegen bestimmte Antibiotika (137). Mit unserer Untersuchung wollen wir die optimale perioperative empirische Antibiotika Behandlung herausfinden, welche gleichzeitig dem Zeitgeist der Stewardship-Programme gerecht wird und zum anderen das bestmögliche postoperative Ergebnis für die Patienten\*innen garantiert.
- d) Durchschnittlich 80% der Patienten\*innen mit einer MMC entwickeln im Verlauf Ihrer Erkrankung einen behandlungswürdigen Hydrozephalus. Eine gefürchtete Komplikation nach Shuntanlage stellt nach wie vor die Shuntinfektion dar. Diese kann gerade bei zu später Diagnose oder inadäquater Behandlung schwere irreparable Spätfolgen nach sich ziehen (92). Im Falle einer Shuntinfektion erbringt die Analyse des Liquors lediglich in 10% der Fälle ein verwertbares mikrobiologisches Ergebnis, die herkömmliche Untersuchung des entnommenen Implantats führt in 60% der Fälle zu einem Keimnachweis (95). 40% der betroffenen Patienten\*innen müssen somit rein empirisch antibiotisch behandelt werden. Ursächlich für die niedrige Nachweisrate ist häufig der vorhandene bakterielle Biofilm auf dem Implantat, welcher die Bakterien einer normalen mikrobiologischen Untersuchung unzugänglich macht (138). Das Verfahren der Sonikation konnte bereits in der prothetischen Gelenkchirurgie sowie bei anderen medizinischen Implantaten (z.B. Brustimplantaten, Herzschrittmacher), Blasenkathetern und Venenverweilkanülen die diagnostische Genauigkeit im Falle einer Infektion deutlich erhöhen (139-141). In unserer Untersuchung wollen wir herausfinden, ob sich der Biofilm auf dem entnommenen Shuntsystem mittels Sonikation aufbrechen lässt und somit eine Verbesserung der mikrobiologischen Nachweisrate realisiert werden kann.
- e) Kommt es nach einer Shuntimplantation zu einer Infektion kann die Folge eine schwerwiegende Ventrikulitis sein (142). Gerade bei sehr jungen Patienten\*innen oder Patienten\*innen mit zusätzlichen Erkrankungen, wie z.B. einer MMC, kann sich im Nachgang an eine Ventrikulitis

ein multilokulärer Hydrozephalus entwickeln (143). Der multilokuläre Hydrozephalus stellt das behandelnde neurochirurgische Team vor eine große therapeutische Herausforderung. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei der Mehrzahl der Patienten\*innen multiple operative Eingriffe erforderlich sind und wiederholte Shuntrevisionen eher die Regel als die Ausnahme sind (144). Historisch betrachtet wurden diese komplexen Patienten\*innen mit mehreren ventrikulären oder intrazystischen Kathetern versorgt, eine offene Zystenfensterung stellte ebenfalls eine Behandlungsoption dar (145, 146). Eine Verbesserung der Behandlung ergab sich durch die Integration der Neuroendoskopie in den Operationsverlauf (147). So war es möglich, die Zysten gezielt zu fenstern, ein Anschluss an das Ventrikelsystem konnte so erreicht werden. Weiterentwickelt wurde die neuroendoskopische Technik durch eine Kombination mit der Neuronavigation (144). Der Vorteil der Neuronavigation besteht in der dadurch möglichen präoperativen Planung. Die Trajektorien für intrazystische und intraventrikuläre Katheter können so simuliert werden. Optimale Eintrittspunkte für die Trajektorien lassen sich vorab berechnen, die Gesamtzahl der erforderlichen Bohrlöcher kann oftmals reduziert werden. Eine große Schwierigkeit bei der Verwendung der navigierten Endoskopie verbleibt jedoch. Intraoperativ ist die Orientierung bei einem multilokulären Hydrozephalus, auch bei geplanten Trajektorien, für den Operateur\*in aufgrund der deutlich verzerrten Anatomie stark erschwert. Eine weitere technische Veränderung, die Verwendung von „augmented reality“, hat das Potential, die intraventrikuläre Orientierung, gerade bei atypischer Anatomie, deutlich zu erleichtern. Die vorher geplante Trajektorie und anatomischen Landmarken werden direkt in das endoskopische Operationsbild eingespielt. In unserer Untersuchung analysieren wir die technische Genauigkeit und intraoperative Anwendbarkeit dieser neuen Technik.

### 3. Eigene Arbeiten

#### **3.1. Das Tethered Cord Syndrom bei bereits voroperierten Patienten\*innen mit einer angeborenen Wirbelsäulenfehlbildung (Arbeit 1 und 2)**

Im Rahmen dieser Arbeiten wurden die Retethering Raten von bereits voroperierten Patienten\*innen mit einer angeborenen Wirbelsäulenfehlbildung untersucht. Im Fokus standen hier der langfristige klinische Nutzen der Patienten\*innen von einer erneuten operativen Intervention sowie der Einfluss des intraoperativen Neuromonitorings auf den klinischen Verlauf. Der Wert einer postoperativen MRT Diagnostik wurde ebenfalls evaluiert.

##### **3.1.1 Retethering nach Durchtrennung eines Filum terminales, ein postoperatives MRT ermöglicht die Identifizierung von Risikopatienten\*innen. (Arbeit 1)**

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Veröffentlichung nach Übersetzung in die deutsche Sprache durch den Autor:

Finger T, Schaumann A, Grillet F, Schulz M, Thomale UW.

(2019) Retethering after transection of a tight filum terminale, postoperative MRI may help to identify patients at risk. **Childs Nerv Syst.** 2020 Jul;**36(7):1499-1506.**

<https://doi.org/10.1007/s00381-019-04458-9>

„**Hintergrund:** Ein Retethering nach Durchtrennung eines tight Filum terminales (TFT) gilt als eine seltene und meist erst Jahre nach der Erstoperation auftretende Komplikation. Mögliche perioperative Faktoren, die die Retethering-Rate beeinflussen oder eine prognostische Risikoabschätzung ermöglichen könnten, sind wenig untersucht. Das Ziel dieser Studie war es, unsere Patienten bei denen ein TFT durchtrennt worden ist, zu analysieren. Das klinische Ergebnis, die Retethering-Rate und prä- und postoperative MRT-Untersuchungen wurden hierzu ausgewertet.

**Methoden:** Alle konsekutiven Patienten, bei denen zwischen Januar 2011 und Dezember 2018 einer TFT-Durchtrennung erfolgt ist, wurden ausgewertet. Einschlusskriterien waren definiert als ausschließlicher TFT-Eingriff und eine minimale Nachbeobachtungszeit von 1 Jahr. Epidemiologische Daten, Behandlungsmodalitäten, Komplikationsmerkmale und die MRT-Datensätze wurden erfasst und analysiert.

**Ergebnisse:** Insgesamt erfüllten 58 Patienten unsere Einschlusskriterien. Die Rethering-Rate in unserer Patientenkohorte betrug 5,2% (3/58); einer der drei Patienten entwickelte zwei Episoden eines Retherings. Patienten mit einem unveränderten Konusniveau, keiner Verbesserung der Syringomyelie

und einer unveränderten Dicke des Rückenmarks postoperativ scheinen ein signifikant höheres Risiko zu haben, im Verlauf eine Retethering-Episode zu entwickeln.

**Schlussfolgerung:** Ein Retethering nach Durchtrennung des Filum terminales trat häufiger auf als erwartet. Bestimmte Faktoren auf den routinemäßigen postoperativen MR-Bildern könnten helfen Patienten mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Retethering-Episode zu identifizieren. Diese Ergebnisse können dazu beitragen, die Nachsorge für Patienten nach Durchtrennung eines TFT zu verbessern und eine frühe adäquate Behandlung zu ermöglichen.“ (13)

















### 3.1.2 Sekundäres Tethered-Cord-Syndrom bei erwachsenen Patienten\*innen: Retethering-Raten, langfristiges klinisches Ergebnis und der Effekt des intraoperativen Neuromonitorings. (Arbeit 2)

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Veröffentlichung nach Übersetzung in die deutsche Sprache durch den Autor:

Finger T, Aigner A, Depperich L, Schaumann A, Wolter S, Schulz M, Thomale UW.

(2020) Secondary tethered cord syndromes in adult patients: retethering rates, long-term clinical outcome, and the effect of intraoperative neuromonitoring. **Acta Neurochir (Wien)**. 2020 Jun 25

<https://doi.org/10.1007/s00701-020-04464-w>

**„Hintergrund:** Die chirurgische Behandlung des Tethered Cord Syndroms bei pädiatrischen Patienten ist gut etabliert, bei erwachsenen Patienten stellt diese jedoch immer noch eine Herausforderung dar. Diese retrospektive Studie wurde durchgeführt, um das chirurgische Ergebnis von erwachsenen Patienten mit einem sekundären Tethered Cord Syndrom zu beurteilen und den Nutzen des intraoperativen Neuromonitorings zu bewerten.

**Methoden:** Die Krankenakten von 32 konsekutiven erwachsenen Patienten, die sich zwischen 2008 und 2018 in unserer Einrichtung insgesamt 38 chirurgischen Untethering-Eingriffen unterzogen haben, wurden retrospektiv analysiert. Epidemiologische Daten, die MRT Bildgebung und postoperative Ergebnisse wurden ausgewertet.

**Ergebnisse:** In unserem Patientenkollektiv betrug die Retethering-Rate 16 %. Die Hauptbeschwerden waren Schmerzen (82 %), Blasenfunktionsstörungen (79 %), Parästhesien (68 %) und eine Schwäche in den unteren Extremitäten (68 %). Achtundvierzig Monate nach der Operation verbesserten sich die Symptome der Patienten, mit einem durchschnittlichen Schmerzniveau von 19,1 % (95 % CI, 5,7-32,5 %), Parästhesien in 28,7 % (95 % CI, 12,6-44,8 %), Schwäche in den unteren Extremitäten in 27,7 % (95 % CI, 11,1-44,4 %) und Blasenfunktionsstörungen in 60,2 % (95 % CI, 41,6-78,7 %). Der Einsatz des Neuromonitorings scheint einen positiven Einfluss auf die Schwäche (OR = 0,07; 95% CI, 0,01-0,68) und die Parästhesien (OR = 0,03; 95% CI, 0,00-2,18) der Patienten zu haben. Dieser Nutzen ist weniger deutlich für die Retethering Wahrscheinlichkeit (OR = 0,45; 95% CI, 0,06-3,26) oder das klinische Gesamtergebnis (OR = 0,70; 95% CI, 0,14-3,45) belegt. Das Vorliegen eines präoperativen Chiari-Syndroms, einer Syringomyelie oder einer Skoliose hatte keinen relevanten Einfluss auf die Retethering-Rate.

**Schlussfolgerungen:** Unsere Daten bestätigen, dass eine Untethering-Operation bei erwachsenen Patienten mit einem sekundären Tethered Cord Syndrom sicher ist und eine gute Chance auf klinische Verbesserung von Schmerzen, Parästhesien und Schwäche in den unteren Extremitäten besteht. Der Einsatz des intraoperativen Neuromonitorings hat einen positiven Einfluss auf die Verbesserung der präoperativen Lähmung.“ (72)





















### **3.2. Infektiologische Komplikationen bei Patienten\*innen mit einer Spina bifida, einschließlich einer ventrikulo-peritonealen Shuntinfektion (Arbeit 3,4 und 5)**

Im Behandlungsverlauf von Patienten\*innen mit einer Spina bifida ist insbesondere bei Vorliegen einer MMC in 80% der Fälle die Anlage eines ventrikulo-peritonealen Shunts erforderlich. Aufgrund des meist sehr jungen Alters der Patienten\*innen (wenige Lebensstage) und des noch nicht reifen Immunsystems zum Zeitpunkt der Operation hat die Verhinderung von infektiologischen Komplikationen einen hohen Stellenwert. Eine postoperative Wundinfektion oder Shuntinfektion verlängert den Krankenhausaufenthalt deutlich und kann zu einer Verschlechterung der Gesamtprognose führen. Die Senkung der Infektionsrate durch die Anwendung einer perioperativen standardisierten Antibiotikabehandlung bei Patienten\*innen mit einer Spina bifida aperta kann die Prognose potentiell verbessern. Im Falle einer vorhandenen Infektion, und im speziellen einer Shuntinfektion, ist eine zielgerichtete verlässliche mikrobiologische Diagnostik der entnommenen Implantate und die sich daraus ableitende adäquate resistenzgerechte antibiotische Behandlung entscheidend. Schwere, verzögert diagnostizierte Shuntinfektionen können bei unzureichender Behandlung zum Bild eines komplexen multizystischen Hydrozephalus führen (142-144). Um bei diesen Patienten alle zystischen Liquorkompartimente minimalinvasiv zu sanieren ist die navigierte Neuroendoskopie mit „augmented reality“ Funktion eine neue und sichere Behandlungsoption (148).

#### **3.2.1 Geringere Infektionsraten nach Myelomeningozelen-Verschluss durch eine standardisierte perioperative Antibiotikabehandlung mit Ampicillin und Gentamicin (Arbeit 3)**

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Veröffentlichung nach Übersetzung in die deutsche Sprache durch den Autor:

Finger T, Schaumann A, Pennacchiotti V, Bühner C, Thomale UW, Schulz M.

(2020) Reduced rates of infection after myelomeningocele closure associated with standard perioperative antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. **Childs Nerv Syst.** 2020 Jul 27

<https://doi.org/10.1007/s00381-020-04832-y>

„**Hintergrund:** Der postnatale Verschluss einer Myelomeningozele (MMC) ist ein komplexer Eingriff mit häufigen Komplikationen nach der Operation. Eine bakterielle Besiedlung der Plakode kann zu Infektionen und Folgekomplikationen führen. Die Ziele dieser Studie waren die Bestimmung der präoperativen bakteriellen Besiedlungsrate der Plakode, die Beurteilung des verwendeten Antibiotikaregimes und die Auswertung der postoperativen Gesamtinfektionsrate.

**Methoden:** Alle konsekutiven Patienten, bei denen ein MMC-Verschluss in unserem Krankenhaus zwischen Januar 2010 und Januar 2020 erfolgte, wurden ausgewertet. Epidemiologische Daten, chirurgische Daten, die Komplikationsrate und mikrobiologische Ergebnisse wurden erhoben.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 45 Patienten ausgewertet; bei 41 Patienten wurde direkt vor dem MMC-Verschluss ein Wundabstrich des Plakode durchgeführt (91 %). Alle Patienten erhielten eine prophylaktische antibiotische Behandlung für durchschnittlich  $5,6 \pm 2,7$  Tage während des perioperativen Zeitraums. Bei drei Patienten mit einem Wundabstrich (7,3%) konnte eine bakterielle Besiedlung nachgewiesen werden - keiner der Patienten entwickelte eine nachfolgende Infektion. Insgesamt entwickelten 7 Patienten eine Infektion (15,6 %), drei lokale Wundinfektionen und vier shuntbedingte Infektionen. Nach Anwendung einer standardisierten perioperativen prophylaktischen Antibiotikabehandlung mit Ampicillin und Gentamicin wurde eine geringere Infektionsrate im Vergleich zu einer nicht standardisierten Behandlung beobachtet (6% vs. 45%;  $p = 0,019$ ).

**Schlussfolgerungen:** Bei Neugeborenen, bei denen in den ersten 48 h nach der Geburt ein MMC-Verschluss erfolgt ist, war die Kolonisationsrate der Plakode niedriger als bisher berichtet. Während die vorgestellten Daten den generellen Nutzen einer perioperativen Antibiotikaphylaxe nicht belegen können, so zeigten sich niedrigere Infektionsraten bei der Verwendung eines standardisierten Antibiotikaregimes bestehend aus Ampicillin und Gentamicin im Vergleich zu anderen Behandlungsansätzen.“ (8)



















### 3.2.2 Die Sonikationsanalyse verbessert den Erregernachweis bei ventrikuloperitonealen Shunt-assoziierten Infektionen. **(Arbeit 4)**

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Veröffentlichung nach Übersetzung in die deutsche Sprache durch den Autor:

Prinz V, Bayerl S, Renz N, Trampuz A, Vajkoczy P, Finger T.

(2019) Sonication Improves Pathogen Detection in Ventriculoperitoneal Shunt-Associated Infections.

**Neurosurgery. 2019 Oct 1;85(4):516-523.**

<https://doi.org/10.1093/neuros/nyy383>

„**Hintergrund:** Die antimikrobielle Behandlung von ventrikulo-peritonealen (VP) Shunt-Infektionen ist eine Herausforderung insbesondere wenn der verursachende Erreger unbekannt ist.

Zielsetzung: Evaluierung des Wertes der Sonikation von explantierten Shuntsystemen hinsichtlich einer Verbesserung der mikrobiologischen Nachweisrate.

**Methoden:** Wir haben alle konsekutiven Patienten, die zwischen Januar 2015 und Februar 2017 aufgrund einer vermuteten VP-Shunt-Infektion operiert wurden, ausgewertet. Intraoperative Gewebeproben, Wundabstriche und Liquor (CSF) wurden mikrobiologisch untersucht. Bei einer Untergruppe von Patienten wurden die entfernten Implantate zusätzlich zur Sonikationsanalyse eingeschickt.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 35 Patienten mit einem Durchschnittsalter von  $57,5 \pm 18$  Jahren eingeschlossen, 21 waren weiblich (60 %). Bei 13 Patienten wurden Gewebeproben, Liquor und Wundabstriche analysiert. Bei 22 Patienten wurde das explantierte Shuntsystem zusätzlich zur Sonikationsanalyse eingeschickt. Alle 22 Sonikationskulturen zeigten ein positives mikrobiologisches Ergebnis (100%). Mit konventionellen mikrobiologischen Methoden konnte der verursachende Mikroorganismus in 8 von 13 (61%;  $P = .018$ ) Patienten identifiziert werden. Nach Untersuchungsmodalität aufgeteilt, waren alle 22 Sonikationskulturen (100%) positiv, konventionelle mikrobiologische Analysetechniken wiesen den verursachenden Erreger in 21 von 35 Fällen (60%) nach ( $P < .001$ ). Bei 18 Patienten (51%) wurde bereits präoperativ eine antimikrobielle Behandlung begonnen. Bei diesen Patienten wurde der Erreger in allen 12 Sonikationskulturen (100 %) nachgewiesen, während mit konventionellen Methoden bei 3 von 6 Patienten ein Erreger angezüchtet werden konnte ( $P = .005$ ).

**Schlussfolgerung:** Die Sonikationsanalyse erhöht die mikrobiologische Ausbeute bei VP-Shunt-Infektionen signifikant, insbesondere bei Patienten, die vor der Diagnostik Antibiotika erhalten haben und bei Infektionen, die durch niedrig-virulente Organismen verursacht werden. Die Implementierung der Sonikationsanalyse in die klinische Routine kann die Rate des Erregernachweises deutlich erhöhen und damit eine gezielte Behandlung ermöglichen.“ (100)

















### 3.2.3 Die Verwendung von „augmented reality“ in der Neuroendoskopie

In den letzten Jahren kam es zu einer Indikationserweiterung bei neuroendoskopischen Eingriffen, insbesondere im kinderneurochirurgischen Bereich (149). Die ursprünglich der endoskopischen Drittventrikulostomie vorbehaltene Technik gewann auch bei der Behandlung von intraventrikulären Tumoren und des postinfektiösen multizystischen Hydrozephalus zunehmend Bedeutung (144, 150).

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Veröffentlichung nach Übersetzung in die deutsche Sprache durch den Autor:

Finger T, Schaumann A, Schulz M, Thomale UW.

(2017) Augmented reality in intraventricular neuroendoscopy.

**Acta Neurochir (Wien). 2017 Jun;159(6):1033-1041.**

<https://doi.org/10.1007/s00701-017-3152-x>

**„Hintergrund:** Die individuelle Planung des Eintrittspunktes und der Einsatz von Navigation hat in der intraventrikulären Neuroendoskopie an Relevanz gewonnen. Navigierte neuroendoskopische Lösungen werden kontinuierlich verbessert.

**Zielsetzung:** Wir beschreiben die experimentell gemessene Genauigkeit und unseren ersten Erfahrungen mit Augmented-Reality-unterstützter navigierter Neuroendoskopie für intraventrikuläre Pathologien.

**Patienten und Methoden:** Die Augmented-Reality-unterstützte navigierte Endoskopie wurde in einer experimentellen Umgebung auf ihre Genauigkeit getestet. Dazu wurde ein 3D-gedrucktes Kopfmodell mit einer rechtsparietalen Läsion mit einer Dünnschicht-Computertomographie gescannt. Die Segmentierung der Tumorläsion wurde mit der Navigationssoftware Scopis NovaPlan durchgeführt. Eine optische Referenzmatrix wurde verwendet, um die Geometrie des Neuroendoskops und sein Sichtfeld zu registrieren. Die vorgeplante „region of interest“ (ROI) und die Trajektorie werden in das endoskopische Bild eingeblendet. Die Genauigkeit der überlagerten Konturanpassung auf der endoskopisch visualisierten Läsion wurde durch Messung der Abweichung der beiden Mittelpunkte zueinander erfasst. Die Technik wurde anschließend in 29 Fällen mit Liquorzirkulationspathologien eingesetzt. Die Navigationsplanung umfasste die Definition der Eintrittspunkte, der ROI und der Trajektorien, die während des Eingriffs als Augmented Reality auf dem endoskopischen Videobildschirm eingeblendet wurden. Die Patienten wurden hinsichtlich postoperativer Bildgebung, Reoperationen und möglicher Komplikationen ausgewertet.

**Ergebnisse:** Der experimentelle Aufbau ergab eine Abweichung des ROI-Mittelpunkts vom realen Ziel um  $1,2 \pm 0,4$  mm. Die klinische Studie umfasste 18 Zystenfenestrationen, zehn Biopsien, sieben

endoskopische Drittventrikulostomien, sechs Stent-Platzierungen und zwei Shunt-Implantationen, bei einigen Patienten wurden mehrere Eingriffe kombiniert. Bei den Zystenfenestrationen konnte das Zystenvolumen postoperativ bei allen Patienten um durchschnittlich 47% signifikant reduziert werden. Bei Biopsien lag die diagnostische Ausbeute bei 100%. Reoperationen während einer Nachbeobachtungszeit von  $11,4 \pm 10,2$  Monaten waren in zwei Fällen notwendig. Als Komplikationen traten ein postoperatives Hygrom und eine insuffiziente Fenestration auf.

**Schlussfolgerungen:** Die Augmented-Reality-navigierte Neuroendoskopie ist in der klinischen Anwendung genau und praktikabel. Durch die Integration relevanter Planungsinformationen direkt in das Sichtfeld des Endoskops kann die Sicherheit und Effektivität bei intraventrikulären neuroendoskopischen Eingriffen verbessert werden.“ (148)



















## 4. Diskussion

### 4.1. Das Tethered Cord Syndrom – Therapie, Effektivität und Stabilität im Langzeitverlauf

Bei Patienten\*innen mit einer angeborenen Wirbelsäulenfehlbildung ist neben der initialen operativen Versorgung eine langfristige ambulante Anbindung an einem dafür spezialisierten Zentrum erforderlich. In regelmäßigen Abständen sind sowohl klinisch neurologische Verlaufsuntersuchung, die Durchführung von MRT Untersuchungen des Kopfes und der Wirbelsäule als auch urodynamische Funktionsuntersuchungen erforderlich. Ein häufiges Problem, was sich bei diesen Patienten\*innen im Langzeitverlauf zeigt, ist das Auftreten einer Retethering Episode. Hierzu gibt es insbesondere im pädiatrischen Patientengut umfangreiche Daten. Bei isolierter Betrachtung spezieller Formen einer spinalen Fehlbildung zeigt sich, dass insbesondere bei Patienten\*innen mit einer milden Form der spinalen Fehlbildungen, dem TFT, nur unzureichend Daten bzgl. der Dynamik und potentieller Risikofaktoren einer Retethering Episode vorliegen. Nach der Erstbeschreibung einer Retethering-Episode nach Durchtrennung eines TFT durch Souweidane und Drake haben viele Zentren ihre Patienten\*innen nachuntersucht und fanden überraschend hohe Retethering Raten (127). Veröffentlicht wurden Zahlen zwischen 2,7 und 8,6% (128, 129, 151, 152). Die Retethering-Rate in der von uns ausgewerteten Kohorte liegt mit 5,2% in dem zu erwartenden Bereich und bestätigt die Ergebnisse der zuvor veröffentlichten Artikel. Einige Publikationen postulierten einen Zusammenhang zwischen Wundkomplikationen und der Retethering-Rate (153). Ostling et al. konnten zeigen, dass bei 60% der Kinder, bei denen es zu einer Retethering Episode gekommen ist, im Vorfeld chirurgische Komplikationen nach der ersten Untethering Operation aufgetreten waren (152). In unserer Kohorte kam es nur bei einem Patienten zu einer Liquorfistel, dieser entwickelte im Verlauf keine Retethering Episode. Die Leitsymptome der Patienten\*innen, die in unserer Kohorte eine Retethering Episode entwickelt haben, waren in 75 % der Fälle eine Verschlechterung der neurogenen Blasenfunktionsstörung, gefolgt von Schmerzen in den unteren Extremitäten in zwei Fällen und einer progredienten Schwäche in den Beinen bei einem Patienten. Die Verschlechterung der Blasenfunktion wurde in allen Fällen durch urodynamische Studien diagnostiziert. Ogiwara et al. veröffentlichten ähnliche Ergebnisse; 4 der 6 Patienten\*innen entwickelten eine Blasenfunktionsstörung als Hauptsymptom einer neu aufgetretenen Retethering Episode (151). Regelmäßige und engmaschige urodynamische Studien sollten aus Sicht der Autoren zur Früherkennung einer Retethering-Episode durchgeführt werden. Aufgrund der hohen Invasivität der urodynamischen Untersuchung und des deutlichen Mehraufwands für die betroffenen Familien denken wir, dass regelmäßige MRT Verlaufsuntersuchung besser als Screening Methode geeignet wären. Zur Prüfung unserer Hypothese

erfolgte eine Analyse der prä- und postoperativen MRT- Bilddaten in unserer Patientenkohorte. Bei 37 der 58 ausgewerteten Patienten\*innen (63,8%) lagen sowohl prä- als auch postoperative MRT Datensätze vor. Die alleinige Betrachtung des Konusstands auf der postoperativen MRT-Bildgebung erlaubt keine prognostische Einschätzung bezüglich des Risikos eine Retethering Episode zu entwickeln (131, 151). Ebenfalls ist die alleinige Diagnose eines klinisch relevanten TCS anhand der Bildgebung nicht möglich. Diese Ergebnisse konnten in unserer Studie bestätigt werden ( $p = 0,97$ ). Eine Korrelation zwischen dem Durchmesser des durchtrennten Filum terminales und der Retethering-Rate konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,89$ ). Wir betrachteten in unserer Auswertung 3 bildmorphologische Parameter. Neben der Höhe des Konusstands wurde ebenfalls die postoperative Veränderung des Durchmessers des Rückenmarks als auch des Durchmessers einer vorhandenen Syringomyelie im sagittalen Bild als individuelle Risikofaktoren ausgewertet. Zeigte sich auf den postoperativ durchgeführten MRT Bildern keine Zunahme des Durchmessers des Rückenmarks, keine Abnahme des Durchmessers der Syringomyelie oder ein nach kranial verlagerter Konusstand, so bestand tendenziell ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines klinisch relevanten TCS. Lagen 2 der 3 Risikofaktoren bei einem Patienten\*in vor, so betrug die relative Wahrscheinlichkeit ein Retethering zu entwickeln 13 %, bei allen drei Risikofaktoren erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit auf 65%. Über die genauen pathophysiologischen Hintergründe dieser Beobachtung kann aktuell nur spekuliert werden. Eine mögliche Erklärung kann eine unterschiedliche Elastizität des Rückenmarks und oder des Filum Gewebes sein. Die Beschaffenheit des Filum terminales, also insbesondere die Dichte und die Ausrichtung der vorhandenen elastischen Fasern, könnte ebenfalls eine wichtige Rolle spielen. In kleineren Fallserien mit pathologischer Aufarbeitung des entnommenen Filum terminales konnten bereits strukturelle Unterschiede nachgewiesen werden (154, 155). Bei größerer Elastizität käme es nach der Durchtrennung des Filum terminales zu einer Retraktion aller Strukturen nach kranial. So ließe sich die Zunahme der Dicke des Rückenmarks, die höhere Lage des Conus medullaris und die Abnahme des Durchmessers der Syringomyelie gut erklären. Das Ende des durchtrennten Filums befände sich oberhalb der Duraöffnung, ein lokales Anhaften an der entstehenden Narbe wäre so unwahrscheinlicher. Alle drei ausgewerteten MRT Parameter könnten daher ein Korrelat für die Retrahierbarkeit/Elastizität des Rückenmarks darstellen. Bei Patienten\*innen mit einer postulierten niedrigeren Elastizität käme es somit zu keinen Veränderungen im Bereich der Conushöhe der Dicke des Rückenmarks oder der Ausprägung der Syringomyelie. Die große räumliche Nähe des kranialen Anteils des durchtrennten Filums zum Duraverschluss würde ein späteres Retethering begünstigen. Unsere Ergebnisse erlauben es somit, dass die weiteren Nachuntersuchungen besser an das individuelle Patienten\*innen Risiko angepasst werden können. Bei Patienten\*innen mit einem niedrigen Risiko ist somit eine engmaschige und wiederholte MRT Verlaufsdagnostik nicht erforderlich, hier reichen allein klinische Verlaufskontrolle. Diese sollten jedoch in größeren zeitlichen Abständen bis zum Jugendlichen-/ frühen Erwachsenenalter weitergeführt werden. Diese Empfehlung begründen wir mit der teilweisen sehr hohen zeitlichen Latenz zwischen der initialen operativen Versorgung und der

Entwicklung einer Retethering Episode. Der zeitliche Abstand zwischen der Operation und einem Retethering betrug bei uns im Durchschnitt 2,3 Jahre. Bei Patienten\*innen bei denen sich auf der postoperativen MRT-Bildgebung alle 3 Risikofaktoren nachweisen lassen, sollte über die normale klinische Nachuntersuchung hinaus über die jährliche Wiederholung der MRT-Bildgebung nachgedacht werden. Mögliche Limitation dieser Studie stellen ihr retrospektives und monozentrisches Design sowie die geringe Anzahl von Patienten\*innen, die ein Retethering entwickelt haben, dar. Die Tatsache, dass nicht alle ausgewerteten Patienten\*innen postoperativ mittels MRT-Bildgebung untersucht wurden, kann ebenfalls einen Einfluss auf die Datenqualität haben. Trotz dieser Einschränkungen sind wir jedoch zuversichtlich, dass diese Studie dazu beitragen wird, dass Patienten\*innen mit einem hohen Risiko für eine Retethering Episode frühzeitig diagnostiziert werden können und somit eine Verbesserung der Behandlung im Langzeitverlauf möglich ist.

Bei erwachsenen Patienten\*innen mit einem sekundären TCS handelt es sich um eine weitere bis dato wissenschaftlich nicht vollständig aufgearbeitete Patientengruppe. Insbesondere über den langfristigen klinischen Werdegang nach einer Untethering Operation im Erwachsenenalter ist wenig bekannt. Allen bisher veröffentlichten Publikationen ist die insgesamt sehr inhomogene und niedrige Zahl der eingeschlossenen Patienten\*innen gemein. Der Einfluss von intraoperativem Neuromonitoring auf das Langzeitergebnis ist ebenfalls unbekannt. Bei erwachsenen Patienten\*innen mit einem sekundären TCS handelt es sich um eine eigene Krankheitsentität. Dies zeigt sich bereits an der großen Heterogenität in der Symptomentwicklung. Bei pädiatrischen Patienten\*innen stellt eine kontinuierliche Verschlechterung der Blasenfunktionsstörung das vorherrschende Symptom bei einem Retethering dar (151). Die Symptomentwicklung kann in erster Linie auf das Längenwachstum der Kinder zurückgeführt werden. Anders verhält es sich bei erwachsenen Patienten\*innen. Nach Abschluss des Wachstums des Achsenskeletts spielt hier eine intermittierende Zugbelastung in der Symptomentstehung die Hauptrolle. Durch Bewegungsabläufe kommt es z.B. durch wiederholte Anteflexionsmanöver oder im Rahmen eines Traumas durch den Zug an den neuronalen Strukturen zu einer Verschlechterung (84, 134). Bei einem Großteil der symptomatischen adulten Patienten\*innen kann ein sehr aktiver Lebensstil (sportlich, sexuell aktiv, körperlich anspruchsvolles Arbeitsumfeld) nachgewiesen werden (112). Darüber hinaus stößt die eingeschränkte Plastizität der neuronalen Strukturen, insbesondere bei langjähriger chronischer intermittierender Belastung an ihre Kapazitätsgrenzen (68). Eine Kombination dieser Faktoren sowie ein Fortschreiten der arachnoidalen Verwachsungen im Laufe der Zeit nach multiplen vorangegangenen Untethering Operationen könnten als Erklärung für den Unterschied der Symptomentwicklung bei Erwachsenen dienen. Es ist wissenschaftlich belegt, dass auch bei erwachsenen Patienten\*innen ein hohes Risiko für das Auftreten einer Retethering-Episode mit der Indikation zu wiederholten neurochirurgischen Interventionen besteht (82, 84, 87, 133). Wahrscheinlichkeiten von bis zu 50% lassen sich in der Literatur finden, hier gibt es jedoch deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Veröffentlichungen (133). Die große Variabilität der veröffentlichten Zahlen lässt sich durch die unterschiedliche Dauer des Nachuntersuchungszeitraums

erklären. Eine längere Nachbeobachtung scheint hier mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein erneutes Tethering zu korrelieren. Aufgrund der insgesamt sehr enttäuschenden Langzeitergebnisse besteht kein eindeutiger Konsens bzgl. des Zeitpunkts oder der Operationstechnik. Verfahren, bei denen eine Verkürzung der knöchernen Wirbelsäule durch eine Korporektomie erzielt wird, konkurrieren mit der mikrochirurgischen Untethering Operation (103, 156, 157). Andere Autoren empfehlen eine streng konservative Herangehensweise mit supportiven Maßnahmen, vereinzelt wird auch die Rückenmarksstimulation als mögliche schmerzchirurgische Behandlungsoption diskutiert (133, 158). Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine akribische mikrochirurgische Lösung der angehefteten neuronalen Strukturen bei den meisten Patienten\*innen zu einem akzeptablen bis guten langfristigen Ergebnis führt. Ein höheres Alter spricht bei einem symptomatischen Patienten\*in nicht gegen eine erneute Operation. In unserer ausgewerteten Kohorte korrelierte ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Operation mit einer größeren Chance auf eine Symptomverbesserung. Wiederholte Eingriffe haben mit Ausnahme des Symptoms Schmerz keinen negativen Einfluss auf das Ansprechen der Behandlung. Insgesamt waren Schmerzen mit über 80% das häufigste Symptom, welches in unserer Auswertung zur Diagnose eines sekundären TCS geführt hat. Das Gesamtansprechen der Schmerzen 48 Monate nach der erfolgten Untethering Operation zeigte eine Verbesserung um 60%. Shukla et al. beschrieben ähnliche Ergebnisse in ihre Studie an 20 erwachsenen Patienten\*innen (Alter > 16 Jahre), 11 der 13 Patienten\*innen (84,6%), die sich initial mit Schmerzen vorgestellt haben, gaben postoperativ einen deutlichen Rückgang der Schmerzen an (112). Lee et al. beschrieben Schmerzen als Hauptbeschwerde in ihrer Studie mit 64 Patienten\*innen, 43 Patienten\*innen stellten sich mit Rückenschmerzen und 33 mit Beinschmerzen vor. Einer Verbesserung nach der Operation konnte in 78% und 83% der Fälle nachgewiesen werden (86). Unsere Ergebnisse, bezüglich der Besserung der Parästhesie und der Schwäche der unteren Extremitäten, decken sich mit früher veröffentlichten Artikeln (78, 82, 84, 85, 134, 159). Bereits vorliegende Blasenfunktionsstörungen zeigen auch in der längeren Nachsorge der Patienten\*innen keine statistisch relevante Verbesserung. Dies steht ebenfalls im Einklang mit bereits veröffentlichten Ergebnissen (133). Bei Kindern mit einem TCS gilt die mikrochirurgische Untethering Operation als Goldstandard. Bei der Behandlung von Erwachsenen mit einem TCS gibt es hier jedoch noch keinen durchgreifenden Konsens. Um diesbezüglich verwertbare Daten zu gewinnen, haben wir unserer Analyse ausschließlich adulte Patienten\*innen mit einem sekundären TCS eingeschlossen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass auch wiederholte Untethering Operationen sicher und mit langfristigem Erfolg in der Mehrheit der Patienten\*innen, insbesondere, wenn zusätzlich intraoperative Neuromonitoring zur Anwendung kommt, durchgeführt werden können. Nur bei einem Patienten kam es in Folge der Operation zu einer neurologischen Verschlechterung. Die Wahrscheinlichkeit eine dauerhafte neurologische Verschlechterung nach einer Untethering Operation zu entwickeln wird in der Literatur mit 1.6% beziffert (160). Durch die zusätzliche Verwendung von multimodalem intraoperativen Neuromonitoring mittels SSEPs (hohe Spezifität und geringe Sensitivität) und kontinuierlichem EMG (geringe Spezifität und hohe Sensitivität) ist eine bessere Identifizierung anatomischer Strukturen als

auch der Nachweis der Funktionalität möglich (105, 106, 130). Insbesondere die motorischen Nervenwurzeln können leichter identifiziert und somit geschützt werden. Eine Erhöhung der Patientensicherheit bei einer Untethering Operation mit der Minimierung der kurz- bis mittelfristigen Morbidität durch den Einsatz von IONM wurde bereits an anderer Stelle gezeigt, konnte durch unsere Daten jedoch bestätigt werden (107, 108). Unklar war bis dato, ob die Verwendung des intraoperativen Neuromonitorings einen Einfluss auf das langfristige klinische Outcome oder die Reoperationsrate der Patienten\*innen hat. In unserer Studie konnten wir das erste Mal zeigen, dass Patienten\*innen von der zusätzlichen Verwendung von intraoperativem Neuromonitoring auch langfristig klinisch profitieren. Der Einsatz von IONM hatte einen signifikanten positiven Einfluss auf die Schwäche in den unteren Extremitäten für den gesamten Nachbeobachtungszeitraum (OR= 0,07, 95% CI: 0,01-0,68), die Wahrscheinlichkeit auf ein gutes motorisches Outcome kann um 93% erhöht werden. Unsere Hoffnungen, dass das IONM ein aggressiveres Vorgehen erlaubt, welches sich direkt in eine niedrigere Reoperationsrate übersetzen lässt, wurden nicht erfüllt. Bei der Interpretation unserer Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass es sich um eine retrospektive nicht randomisierte Studie handelt. Die Entscheidung, ob während der Operation das IONM zur Anwendung kam, war nicht an bestimmte Patientenmerkmale gebunden, es resultierte vielmehr aus historisch unterschiedlichen Behandlungsprotokollen. Vor 2013 stand das IONM nicht für jede Operation zur Verfügung. Ebenfalls gab es Abweichungen in der ambulanten Nachsorge. Wir können formell keine Verzerrung der Ergebnisse ausschließen, da es sowohl Unterschiede in der Gesamtdauer der Nachuntersuchung als auch der Häufigkeit, mit der die Patienten\*innen in unserer Ambulanz gesehen wurden, gibt. Diese Einschränkungen führten zu nicht standardisierten neurologischen Nachuntersuchungszeitpunkten sowie einer Variabilität in der Stichprobengröße zu bestimmten Nachbeobachtungszeitpunkten. Die vergleichbar geringe Anzahl eingeschlossener Patienten\*innen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist eine weitere Einschränkung, die berücksichtigt werden muss. Um hier für eine bessere Datensicherheit zu sorgen, müsste eine prospektive randomisierte kontrollierte multizentrische Studie zu diesem Thema durchgeführt werden. Aufgrund der großen Heterogenität in der Behandlung der Patienten\*innen in verschiedenen Zentren sowie der Seltenheit der Erkrankung erscheint uns dies jedoch nur schwer möglich.

#### ***4.2. Behandlung und Prävention von infektiologischen Komplikationen bei Patienten\*innen mit angeborenen Wirbelsäulenfehlbildungen***

Neben der häufig im langfristigen Verlauf relevanten Retethering Episoden bei Patienten\*innen mit angeborener Wirbelsäulenfehlbildung spielt die Vermeidung und frühzeitige Behandlung von Infektionen eine herausragende Rolle. Zum einen müssen bei Patienten\*innen mit offenen Neuralrohrdefekten,

insbesondere Patienten\*innen mit einer MMC, Wundinfektionen vermieden werden. Diese können im Langzeitverlauf zu einer schweren Narbenbildung sowie arachnoidalen Verwachsungen führen, welche eine Retethering Episode im Verlauf deutlich begünstigen (152). Zum anderen kann eine schwere Infektion des Liquorsystems zu einer Verschlechterung der kognitiven Entwicklung der Patienten\*innen führen (92). Um die perioperative Antibiotikabehandlung von Patienten\*innen mit einer MMC zu optimieren, haben wir alle in unserer Klinik zwischen Januar 2010 und Januar 2020 operierten Patienten\*innen nachuntersucht. Der Hauptfokus lag auf der Evaluation der verwendeten Antibiotika, ergänzt wurde die Auswertung durch prospektiv entnommene Wundabstriche der freiliegenden Plakode zum Zeitpunkt der operativen Versorgung. Die vorgestellte prospektive Serie hat die folgenden Hauptergebnisse: **(I)** Die bakterielle Besiedlungsrate der Plakode zum Zeitpunkt der chirurgischen Versorgung betrug 7,3%. Die Tatsache, ob eine Besiedelung vorlag, korrelierte nicht mit der Wahrscheinlichkeit später eine Wund- oder Shuntinfektion zu entwickeln. **(II)** Die Infektionsrate (Wundinfektion und nachfolgende Shuntinfektion) nach offener MMC Versorgung betrug 15,6%. **(III)** Nach Einführung eines standardisierten prophylaktischen Antibiotika-Behandlungsschemas, bestehend aus einer Kombination aus Ampicillin und Gentamicin, konnte eine Verringerung der Infektionsrate beobachtet werden. **(IV)** Eine thorakale oder thorakolumbale Lage der MMC war mit einer höheren Infektionsrate in unserer Kohorte assoziiert. Infektionskomplikationen nach einem offenen MMC-Verschluss sind häufig, insbesondere Patienten\*innen, die ein Shuntsystem in den ersten Lebenswochen implantiert bekommen. Ohne prophylaktische perioperative Antibiotika-Behandlung werden Infektionsraten von bis zu 36% beschrieben (88). Als Ursache für die hohen Infektionsraten in dieser Patientenkohorte vermutete man lange Jahre, dass eine zum Zeitpunkt der Operation vorliegende bakterielle Besiedlung der MMC eine spätere Infektion sowohl lokal als auch des Liquorsystems begünstigt. Diese Vermutung kann durch unsere Ergebnisse nicht bestätigt werden. Nur bei einem kleinen Teil unserer Patienten\*innen (7,3%) konnte eine präoperative Besiedelung der Plakode nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis weicht deutlich von zuvor berichteten Daten ab. Vereinzelt werden hier Raten von über 70 % berichtet (36). Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass in der zitierten Studie 60 % der Patienten\*innen erst 72 Stunden nach Geburt operativ versorgt werden konnten. Alle Patienten\*innen, die in unserer Studie ausgewertet wurden, konnten bis auf eine Ausnahme innerhalb von 48 Stunden, ca. 80 % der Patienten\*innen sogar innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt operativ versorgt werden. Es ist somit möglich, dass die niedrigeren Kolonialisierungsraten zum Zeitpunkt der chirurgischen Behandlung (7% vs. 70%) auf das kürzere Intervall zwischen Geburt und dieser zurückgeführt werden können. Einen weiteren positiven Einfluss können sowohl die Geburtsmodalität (90% unserer Patienten\*innen wurden per Kaiserschnitt geboren), als auch die akribische präoperative aseptische Pflege der Plakode auf den Besiedelungsstatus haben. Eine Korrelation zwischen einer vorhandenen Besiedlung der Plakode sowie der späteren Entwicklung einer infektiologischen Komplikation konnte nicht hergestellt werden. Keiner der Patienten\*innen mit nachgewiesener Besiedlung der Plakode entwickelte im Nachbeobachtungszeitraum eine Infektion.

Diese Studie ist somit die erste prospektive Untersuchung der Prävalenz einer bakteriellen Besiedlung der Plakode von Patienten\*innen mit einem postnatalen MMC-Verschluss. Die vorliegende höhere Anfälligkeit für eine sich entwickelnde Infektion bei Neugeborenen mit einer MMC (große Wundfläche im Verhältnis zur Patientengröße, dünnes subkutanes Gewebe, noch nicht ausgereiftes Immunsystem) rechtfertigt aus unserer Sicht eine prophylaktische Antibiotika Behandlung. Die bei etwa 85 % der MMC Patienten\*innen erforderliche Implantation eines ventrikuloperitonealen Shuntsystems nach der initialen Versorgung des Defekts erhöht das Risiko für eine sich entwickelnde Infektion zusätzlich (40). Die inadäquate oder verspätete Versorgung des Hydrozephalus kann darüber hinaus die Entstehung einer postoperativen Liquorfistel begünstigen, welche wiederum das Risiko für eine Infektion erhöht (40, 161). Die in unserer Studie berichteten Infektionsraten (6,7% lokale Wundinfektionen, 8,8% Shuntinfektionen) liegen im unteren Bereich der zuvor veröffentlichten Ergebnisse (27, 36, 37, 40, 42, 88, 89, 161-169). Gegenwärtig gibt es in der Literatur nicht viele Empfehlungen für das perioperative Antibiotikamanagement bei Patienten\*innen mit einem postnatalen MMC-Verschluss. In den kürzlich veröffentlichten "Congress of Neurological Surgeons guidelines for pediatric myelomeningocele" wird die Einleitung einer Antibiotikatherapie für Patienten\*innen empfohlen, deren MMC-Verschluss erst 48 Stunden nach der Geburt erfolgt (Evidenzstufe III) (44). Charney et al. konnten jedoch zeigen, dass der Einsatz einer prophylaktischen Antibiotikagabe bei Kindern, die innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Geburt operiert wurden, zu einer Reduktion der Liquorinfektionsrate von 19% auf 1% geführt hat (170). Es ist ebenfalls bekannt, dass die zusätzliche topische Verwendung von Rifampicin die Shuntinfektionsrate von 38 auf 7% und die Wundinfektionsrate von 21 auf 3% senken kann (165). Weitere Untersuchungen, die gezielt die Wirkung verschiedener Antibiotika Behandlungsschemata auf die Infektionsrate in dieser Patientenkohorte untersuchen, gibt es unseres Wissens nach nicht. Dies ist somit die erste Studie, die sich dieses Themas annimmt. In der vorgestellten Studie können wir zeigen, dass der standardisierte Einsatz einer Kombination aus Ampicillin und Gentamicin mit einer niedrigeren Infektionsrate im Vergleich zu anderen Behandlungsschemata einhergeht. Nur 6% der Patienten\*innen, die mit dieser Kombination behandelt wurden, entwickelten eine Infektion im Vergleich zu 45% bei Patienten\*innen, die anderweitig antibiotisch abgedeckt wurden. Alle veröffentlichten Untersuchungen seit 1990 zu diesem Thema wurden von uns hinsichtlich der angewandten perioperativen Antibiotika Behandlung und der entsprechenden Infektionsraten ausgewertet. Aufgrund großer Inhomogenitäten der eingeschlossenen Patienten\*innen und Unterschieden in der Berichterstattung, war ein Vergleich der Studien im Sinne einer Meta-Analyse statistisch nicht möglich. Zudem konnte vielen Publikationen nicht entnommen werden, ob eine perioperative Antibiotikabehandlung überhaupt zur Anwendung kam. Wurde in den Veröffentlichungen die Gabe eine perioperative Antibiotikaphylaxe beschrieben, so fand man häufig nur unzureichende Informationen bezüglich der verwendeten Antibiotika und der Behandlungsdauer. Nur 8 der 16 ausgewerteten Veröffentlichungen enthielten konkrete Informationen bezüglich einer Antibiotikaphylaxe. Interessant für uns war die Tatsache, dass nur in einer Publikation aus dem Jahre 1996 zu entnehmen war, dass die operative Versorgung der MMC ohne

Antibiotikaphylaxe durchgeführt wurde. Dies scheint darauf hinzudeuten, dass trotz des Fehlens einer konkreten Empfehlung zur Anwendung einer Antibiotika Prophylaxe und der damit verbundenen unklaren Datenlage für die behandelnden Ärzte, die Mehrheit der Zentren bereits ein festes perioperatives Antibiotika-Regime als Teil ihre Behandlung implementiert haben. Da in dieser Studie nur Patienten\*innen mit einer perioperativen Antibiotikabehandlung ausgewertet wurden, erlauben unsere Daten keine valide Aussage über die Überlegenheit einer 5-tägigen perioperativen Antibiotikaphylaxe gegenüber der singulären präoperativen Gabe. Im Falle der Verwendung einer Antibiotika-Prophylaxe, scheint die Kombination aus Ampicillin und Gentamicin jedoch eine gute Behandlungsoption darzustellen. In der vorgestellten Patientenkohorte wurde nach Einführung eines standardisierten Antibiotika Schemas aus diesen beiden Wirkstoffen im Vergleich zu einer zuvor nicht standardisierten Antibiotikabehandlung eine signifikant niedrigere Gesamtfektionsrate beobachtet. Im Rahmen unserer Studie kam es insgesamt bei 4 Patienten\*innen zu einer Shuntinfektion. Kommt es trotz aller Bemühungen zu einer Infektion des Implantats, so ist eine zeitnahe Erregerdiagnostik und resistenzgerechte Antibiotika Behandlung unabdingbar. Wir haben aus diesem Grund in einer weiteren prospektiven Beobachtungsstudie Patienten\*innen mit einer Shuntinfektion nachuntersucht. Wie bereits früher berichtet, gelingt durch die Punktion des Reservoirs und Analyse des Liquors nur in 10% der Fälle ein Erregernachweis. Durch herkömmliche Untersuchung des entnommenen Implantats kann die Nachweisrate auf 60% erhöht werden (95). Im Umkehrschluss müssen bis zu 40% der Patienten\*innen rein empirisch antibiotisch behandelt werden. Die Erregerdiagnostik bei Implantat-assoziierten Infektionen wird häufig durch die Ausbildung eines Biofilms behindert (171). Die verursachenden Erreger werden durch eine Proteinmatrix geschützt. Sie sind so einer herkömmlichen Analyse nicht gut zugänglich. Eine potentielle Lösung dieses Problems stellt die Verwendung der Sonikation dar. Wie in der prothetischen Gelenkchirurgie bereits gezeigt, kann durch die hochfrequente Ultraschall Behandlung der entfernten Implantate der Biofilm aufgebrochen werden. Die verursachenden Bakterien werden so von der Oberfläche des Geräts freigesetzt, können kultiviert und identifiziert werden (172). Unsere Studie ist die erste große Untersuchung, die die Wirksamkeit der Sonikation zur Verbesserung der mikrobiologischen Nachweisrate bei Shunt-assoziierten Infektionen analysiert. Die Anwendung der Sonikation zeigte bereits in anderen medizinischen Bereichen (z.B. der Herzchirurgie, der plastischen Chirurgie, der Urologie) eine Verbesserung der mikrobiologischen Nachweisrate (139-141, 173). In der vorliegenden Studie konnten wir zeigen, dass durch die Sonikation ein Erregernachweis in allen analysierten Fällen möglich war. Die Nachweisrate durch konventionelle Analysemethoden war signifikant niedriger. Dieser Befund blieb auch in allen weiteren Subgruppenanalysen konsistent. Wie bereits früher in Bezug auf orthopädische Implantatinfektionen berichtet wurde, zeigt die Sonikation auch bei Patienten\*innen mit antimikrobieller Vorbehandlung einen deutlichen Nutzen (97, 172). Die in unserer Studie gesicherte Nachweisrate lag sogar noch über den Werten, die aus vergleichbaren Untersuchungen orthopädischer Implantate bekannt waren. Hier werden Werte zwischen 80% und 90% berichtet (97). Diese Diskrepanz könnte darauf zurückgeführt werden, dass in der prothetischen

Gelenkchirurgie häufig antibiotikahaltiger Knochenzement verwendet wird, welcher möglicherweise bei der Anwendung der Sonikation die Anzüchtung der Erreger erschwert (115). *Staphylococcus epidermidis* und *Cutibacterium acnes* konnten, wie zuvor in der Literatur beschrieben, als die häufigsten verursachenden Pathogene identifiziert werden (99, 138). Waren hochvirulente Krankheitserreger die Ursache für eine Implantatinfektion, so gelang auch durch Anwendung der konventionellen mikrobiologischen Methoden in allen Fällen der Erregernachweis. Die Sonikation zeigte insbesondere bei niedrigvirulenten Erregern, die fast 70% aller Implantatinfektionen verursachen, ihre Überlegenheit. Kam es in beiden Analysemethoden zu einem Erregernachweis, so waren die Art des Erregers sowie das Resistogramm identisch. In der Sonikationsanalyse konnten darüber hinaus jedoch oft mehrere Erreger derselben Gattung mit jeweils unterschiedlichen Antibiotikaresistenzen nachgewiesen werden. Es bleibt unklar, ob hier identische Erreger mit Variationen in der Genexpression oder des metabolischen Zustands nachgewiesen werden, oder ob es sich in der Tat um verschiedene Bakterienstämme der gleichen Gattung handelt. Häufig konnten in der Sonikationsanalyse auch mehrere unterschiedliche Erreger nachgewiesen werden. Dies könnte ein Indiz für die mögliche Ausbildung von gemischten Biofilm-Infektionen sein, welche durch eine Untersuchung mit herkömmlichen mikrobiologischen Methoden unentdeckt bleiben würden. Wir sind uns der Tatsache bewusst, dass diese Ergebnisse in Zukunft durch eine multizentrische Studie validiert werden müssen. Insgesamt glauben wir jedoch nachweisen zu können, dass die Sonikation den herkömmlichen mikrobiologischen Untersuchungen überlegen ist. Mit der gezeigten höheren Erregernachweisrate ist insbesondere bei jungen Patienten\*innen mit Spina bifida und einer Shuntinfektion eine Verbesserung der Behandlung durch eine frühe resistenzgerechte antibiotische Behandlung möglich. Eine nicht adäquat behandelte oder zu spät diagnostizierte Shuntinfektion kann sich zu einer schweren Ventrikulitis entwickeln. Die Ausbildung eines sogenannten multizystischen Hydrozephalus ist dann eine mögliche komplikationsreiche Spätfolge. Durch längerfristig ablaufende inflammatorische Prozesse im Ventrikelsystem, kommt es durch die Ausbildung von Septen zur Abkammerung bestimmter Ventrikelanteile. Anatomische Strukturen werden verlagert und die weitere Sanierung des Infekts deutlich erschwert. Eine Shuntreimplantation über ein Standardbohrloch ist bei diesen Patienten\*innen in der Regel nicht möglich, da durch die reguläre Ventrikelkathetertrajektorie große Teile des abgekapselten Ventrikelsystems nicht erreicht werden und somit isolierte Kompartimente bestehen bleiben, welche bei Größenzunahme den intrakraniellen Druck erhöhen und die Patienten\*innen akut gefährden können. Um diese Patienten\*innen adäquat zu versorgen, müssen alle isolierten Kompartimente miteinander verbunden werden um eine adäquate ubiquitäre Drainage des Liquors zu gewährleisten. Dies ist durch ein endoskopisches intrakranielles Verfahren möglich. Hier werden bei den betroffenen Patienten\*innen über ein atypisch lokalisiertes Bohrloch und einer zuvor geplanten Trajektorie die vorhandenen Zystenkompartimente aufgesucht, ausgespült und gleichzeitig eine Verbindung zum Ventrikelsystem geschaffen. Eine weitere Verbesserung der Technik ist die Kombination aus Navigation und endoskopischem Eingriff (174-178). Durch die „Augmented Reality“

Funktion kann das geplante Trajekt und alle relevanten vorher markierten anatomischen Strukturen direkt auf den Bildschirm des Endoskops übertragen werden. Dies erlaubt eine sehr gute anatomische Orientierung trotz nicht vorhandener anatomischer Landmarken. Die Vorteile der „Augmented Reality“ Funktion konnten bereits bei transsphenoidalen neurochirurgischen Operationen und komplexeren HNO-ärztlichen Eingriffen nachgewiesen werden (179, 180). In unserer Studie konnten wir zum einen im Labor zeigen, dass die Verwendung der „Augmented Reality“ Funktion über eine sehr hohe Genauigkeit auch bis in die Tiefe des Liquorsystems verfügt. In der Literatur wird die mittlere Abweichung nach Registrierung von Knochenschraubenmarkern mit  $1,3 \pm 0,73$  mm und nach Registrierung anatomischer Landmarken mit  $2,03 \pm 1,15$  mm am geplanten Zielpunkt angegeben (180). Unsere Studienergebnisse bei Hybridregistrierung aus anatomischen Landmarken und Oberflächenanpassung ( $1,2 \pm 0,4$  mm mittlere Abweichung) sind vergleichbar mit den bereits publizierten Werten. Zum anderen konnten wir anhand durchgeführter Operationen in unserer Klinik auch die klinische Anwendung des „Augmented Reality“ Verfahrens bei der Endoskopie belegen. Am Beispiel intraventrikulärer Tumorbiopsien konnte in 100% der Fälle die Läsion gefunden und eine pathologisch verwertbare Probe entnommen werden. In früheren Untersuchungen unserer Gruppe erzielten wir eine Genauigkeit von 86,7%, damals erfolgte die Probenentnahme endoskopisch navigiert, jedoch ohne Verwendung der Augmented Reality Funktion (181). In anderen Veröffentlichungen wird eine diagnostische Genauigkeit zwischen 82,4% (182) und 100% unter Verwendung von Neuronavigation und Neuroendoskopie angegeben (183, 184). Somit decken wir mit unseren Veröffentlichungen alle 3 Zeitpunkte der Behandlung einer Shuntinfektion ab. In unserem ersten Manuskript beleuchten wir Optionen zur Infektionsvermeidung, in unserem zweiten Manuskript wurde ein Verfahren analysiert welches eine Infektion mit hoher Genauigkeit diagnostizieren kann und die weitere Behandlung potentiell verbessert und das 3. Manuskript beschreibt ein Verfahren, welches es uns ermöglicht bei vorhandener Spätkomplikation einer Shuntinfektion die Patienten\*innen adäquat zu behandeln.

## 5. Zusammenfassung

Bei Patienten\*innen mit angeborenen Wirbelsäulenfehlbildungen handelt es sich aufgrund der vielen unterschiedlichen Pathologien, welche vorliegen können, insgesamt um ein sehr heterogenes Patientenklientel. Genauso heterogen wie die eigentlichen Wirbelsäulenveränderungen stellen sich auch die Komplikationen oder Spätfolgen dar, welche den Patienten\*innen im Laufe ihres Lebens begegnen können. Die vorgelegten Studien beschäftigen sich alle mit Komplikationen und Spätfolgen, die in der langjährigen Behandlung von Patienten\*innen mit einer angeborenen Wirbelsäulenfehlbildung beherrscht werden müssen. Die grundlegenden Ziele müssen die Verhinderung, Früherkennung und optimale Behandlung einer Retethering Episode sein. Nicht weniger wichtig sind die Vermeidung, zügige Diagnosestellung und Komplikationsbehandlung von postoperativen Infektionen. In unserer Studie zum Retethering nach Durchtrennung eines TFTs konnten wir die Prävalenz eines solchen Ereignisses bestimmen und zusätzlich Faktoren evaluieren, welche eine individuelle Risikoabschätzung erlauben. So ist es möglich, dass Patienten mit einem hohen Risiko für eine Retethering Episode identifiziert und engmaschiger verlaufskontrolliert werden können. In unserer zweiten Studie konnten wir nachweisen, dass auch wiederholte Untethering Eingriffe bei erwachsenen Patienten\*innen ein gutes klinisches Langzeitergebnis vorweisen. Im Besonderen konnten wir auch belegen, dass die Verwendung von intraoperativem Neuromonitoring nicht nur die kurzfristige Morbidität senkt, sondern auch einen dauerhaften positiven Effekt auf die Rückbildung einer Lähmung vorweist. Dieses Ergebnis ist ein weiterer Mosaikstein, der dazu führen soll, dass die Verwendung des intraoperativem Neuromonitorings in der Zukunft nicht als mögliche Option, sondern als essenzieller Bestandteil der operativen Behandlung von Patienten\*innen mit einem Tethered Cord gelten muss. In unserer Studie zur postoperativen Infektion bei Patienten mit einer offenen MMC konnten wir zeigen, dass der standardisierte perioperative Einsatz einer Kombination aus Ampicillin und Gentamicin mit einer niedrigeren Infektionsrate im Vergleich zu anderen Behandlungsschemata einhergeht. Die Besiedelungsrate der Plakode lag deutlich unter den zuvor publizierten Daten. Die geltende Lehrmeinung, dass es einen direkten Zusammenhang zwischen einer bakteriellen Kolonisation der Plakode und einer nachfolgenden Wundinfektion gibt, muss somit in Frage gestellt werden. Bei Verdacht oder Vorliegen einer Shuntinfektion belegen unsere Daten, dass die Sonikationsanalyse der entnommenen Implantate allen vergleichbaren mikrobiologischen Nachweismethoden überlegen ist. Gerade bei antibiotisch vorbehandelten Patienten\*innen mit einer Implantatinfektion und dem damit assoziierten Keimspektrum, sowie dem zu erwartenden maturiertem Biofilm, kann die Sonikationsanalyse verlässlich das pathologische Agens nachweisen. Dies ermöglicht eine gezielte resistenzgerechte antibiotische Behandlung und entspricht dem Zeitgeist des Antibiotic Stewardships. Ein rationaler und verantwortungsvoller Einsatz, was die Wahl des geeigneten Antibiotikums, die Therapiedauer, die Dosierung und die Verabreichungsform angeht, ist möglich, Selektionsprozesse und

die Ausbildung sekundärer Resistenzen können so vermieden werden. Unsere Studie zur Anwendung der Augmented Reality Funktion in der Neuroendoskopie belegt, dass mit dieser Technik eine hohe Genauigkeit und gute Übersichtlichkeit gepaart mit erhaltener anatomischer Orientierung möglich ist. Auch bei schwierigen anatomischen Verhältnissen, wie sie z.B. bei einer Ventrikulitis oder einem postinfektiösen multilokulären Hydrozephalus vorliegen, kann endoskopisch die komplexe Liquorzirkulationsstörung sicher behandelt werden. Mit den von uns gewonnenen Erkenntnissen hoffen wir zur weiteren Verbesserung der Behandlung von Patienten\*innen mit angeborenen Wirbelsäulenfehlbildungen beitragen zu können.

## 6. Literaturverzeichnis:

1. Rufener SL, Ibrahim M, Raybaud CA, Parmar HA. Congenital spine and spinal cord malformations--pictorial review. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(3 Suppl):S26-37.
2. Alzahrani A, Alsowayan O, Farmer JP, Capolicchio JP, Jednak R, El-Sherbiny M. Comprehensive analysis of the clinical and urodynamic outcomes of secondary tethered spinal cord before and after spinal cord untethering. *J Pediatr Urol.* 2016;12(2):101 e1-6.
3. Reghunath A, Ghasi RG, Aggarwal A. Unveiling the tale of the tail: an illustration of spinal dysraphisms. *Neurosurg Rev.* 2019.
4. Alvarado E, Leach J, Care M, Mangano F, S OH. Pediatric Spinal Ultrasound: Neonatal and Intraoperative Applications. *Semin Ultrasound CT MR.* 2017;38(2):126-42.
5. Tortori-Donati P, Rossi A, Cama A. Spinal dysraphism: a review of neuroradiological features with embryological correlations and proposal for a new classification. *Neuroradiology.* 2000;42(7):471-91.
6. Kaplan KM, Spivak JM, Bendo JA. Embryology of the spine and associated congenital abnormalities. *Spine J.* 2005;5(5):564-76.
7. Thawait GK, Chhabra A, Carrino JA. Spine segmentation and enumeration and normal variants. *Radiol Clin North Am.* 2012;50(4):587-98.
8. Finger T, Schaumann A, Pennacchietti V, Buhner C, Thomale UW, Schulz M. Reduced rates of infection after myelomeningocele closure associated with standard perioperative antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Childs Nerv Syst.* 2020.
9. Pang D, Di Rocco C, Di Rocco C, Pang D, Rutka J. Classification of Spinal Dysraphic Malformations According to Embryogenesis: Gastrulation Defects and Split Cord Malformation: Springer; 2018.
10. Pang D. Split cord malformation: Part II: Clinical syndrome. *Neurosurgery.* 1992;31(3):481-500.
11. Pang D, Dias MS, Ahab-Barmada M. Split cord malformation: Part I: A unified theory of embryogenesis for double spinal cord malformations. *Neurosurgery.* 1992;31(3):451-80.
12. Pang D, Zovickian J, Wong ST, Hou YJ, Moes GS. Limited dorsal myeloschisis: a not-so-rare form of primary neurulation defect. *Childs Nerv Syst.* 2013;29(9):1459-84.
13. Finger T, Schaumann A, Grillet F, Schulz M, Thomale UW. Retethering after transection of a tight filum terminale, postoperative MRI may help to identify patients at risk. *Childs Nerv Syst.* 2020;36(7):1499-506.
14. Pang D. Total Resection of Complex Spinal Cord Lipomas: How, Why, and When to Operate? *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2015;55(9):695-721.
15. Pang D, Zovickian J, Oviedo A. Long-term outcome of total and near-total resection of spinal cord lipomas and radical reconstruction of the neural placode: part I-surgical technique. *Neurosurgery.* 2009;65(3):511-28; discussion 28-9.
16. Pang D, Zovickian J, Oviedo A. Long-term outcome of total and near-total resection of spinal cord lipomas and radical reconstruction of the neural placode, part II: outcome analysis and preoperative profiling. *Neurosurgery.* 2010;66(2):253-72; discussion 72-3.
17. Pang D, Zovickian J, Wong ST, Hou YJ, Moes GS. Surgical treatment of complex spinal cord lipomas. *Childs Nerv Syst.* 2013;29(9):1485-513.
18. Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, Fletcher JM, Holmbeck GN, Shaw GM. Spina bifida. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15007.

19. Danzer E, Johnson MP, Adzick NS. Fetal surgery for myelomeningocele: progress and perspectives. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(1):8-14.
20. Phillips BC, Gelsomino M, Pownall AL, Ocal E, Spencer HJ, O'Brien MS, et al. Predictors of the need for cerebrospinal fluid diversion in patients with myelomeningocele. *J Neurosurg Pediatr.* 2014;14(2):167-72.
21. Talamonti G, D'Aliberti G, Collice M. Myelomeningocele: long-term neurosurgical treatment and follow-up in 202 patients. *J Neurosurg.* 2007;107(5 Suppl):368-86.
22. Burke R, Liptak GS, Council on Children with D. Providing a primary care medical home for children and youth with spina bifida. *Pediatrics.* 2011;128(6):e1645-57.
23. Tamber MS, Flannery AM, McClung-Smith C, Assassi N, Bauer DF, Beier AD, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on the Incidence of Shunt-Dependent Hydrocephalus in Infants With Myelomeningocele After Prenatal Versus Postnatal Repair. *Neurosurgery.* 2019;85(3):E405-E8.
24. Kestle JR, Holubkov R, Douglas Cochrane D, Kulkarni AV, Limbrick DD, Jr., Luerssen TG, et al. A new Hydrocephalus Clinical Research Network protocol to reduce cerebrospinal fluid shunt infection. *J Neurosurg Pediatr.* 2016;17(4):391-6.
25. Riva-Cambrin J, Kestle JR, Holubkov R, Butler J, Kulkarni AV, Drake J, et al. Risk factors for shunt malfunction in pediatric hydrocephalus: a multicenter prospective cohort study. *J Neurosurg Pediatr.* 2016;17(4):382-90.
26. Tuli S, Drake J, Lamberti-Pasculli M. Long-term outcome of hydrocephalus management in myelomeningoceles. *Childs Nerv Syst.* 2003;19(5-6):286-91.
27. Al-Hakim S, Schaumann A, Schneider J, Schulz M, Thomale UW. Experience in shunt management on revision free survival in infants with myelomeningocele. *Childs Nerv Syst.* 2018;34(7):1375-82.
28. Sprung C, Schlosser HG, Lemcke J, Meier U, Messing-Junger M, Trost HA, et al. The adjustable proGAV shunt: a prospective safety and reliability multicenter study. *Neurosurgery.* 2010;66(3):465-74.
29. Xinxing L, Hongyu D, Yunhui L. Using individualized opening pressure to determine the optimal setting of an adjustable proGAV shunt in treatment of hydrocephalus in infants. *Childs Nerv Syst.* 2015;31(8):1267-71.
30. McClugage SG, Watanabe K, Shoja MM, Loukas M, Tubbs RS, Oakes WJ. The history of the surgical repair of spina bifida. *Childs Nerv Syst.* 2012;28(10):1693-700.
31. Ingraham F, Hamlin H. Spina bifida and cranium bifidum; surgical treatment. *N Engl J Med.* 1943;228:631-41.
32. Goodrich J. A historical review of the surgical treatment of spina bifida. *Spina bifida: outcome and management.* 1st ed. Italy: Springer; 2008. p. 3-17.
33. Sharrard W, Zachary R, Lorber J. The long-term evaluation of a trial of immediate and delayed closure of spina bifida cystica. *Clin Orthod Res.* 1967(50):197-207.
34. Adzick NS, Walsh DS. Myelomeningocele: prenatal diagnosis, pathophysiology and management. *Semin Pediatr Surg.* 2003;12(3):168-74.
35. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW, 3rd, Burrows PK, Johnson MP, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011;364(11):993-1004.
36. Anegebe AO, Shokunbi MT, Oyemolade TA, Badejo OA. Intracranial infection in patients with myelomeningocele: profile and risk factors. *Childs Nerv Syst.* 2019;35(11):2205-10.
37. Attenello FJ, Tuchman A, Christian EA, Wen T, Chang KE, Nallapa S, et al. Infection rate correlated with time to repair of open neural tube defects (myelomeningoceles): an institutional and national study. *Childs Nerv Syst.* 2016;32(9):1675-81.

38. Boulet SL, Yang Q, Mai C, Kirby RS, Collins JS, Robbins JM, et al. Trends in the postfortification prevalence of spina bifida and anencephaly in the United States. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008;82(7):527-32.
39. Cherian J, Stammers KA, Pan IW, Lopresti M, Jea A, Lam S. Thirty-day outcomes after postnatal myelomeningocele repair: a National Surgical Quality Improvement Program Pediatric database analysis. *J Neurosurg Pediatr*. 2016;18(4):416-22.
40. Demir N, Peker E, Gulsen I, Agengin K, Tuncer O. Factors affecting infection development after meningomyelocele repair in newborns and the efficacy of antibiotic prophylaxis. *Childs Nerv Syst*. 2015;31(8):1355-9.
41. Kshetry VR, Kelly ML, Rosenbaum BP, Seicean A, Hwang L, Weil RJ. Myelomeningocele: surgical trends and predictors of outcome in the United States, 1988-2010. *J Neurosurg Pediatr*. 2014;13(6):666-78.
42. Schroeder HK, Nunes JC, Madeira L, Moritz JL, Walz R, Linhares MN. Postsurgical infection after myelomeningocele repair: a multivariate analysis of 60 consecutive cases. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114(7):981-5.
43. Wolff T, Witkop CT, Miller T, Syed SB, Force USPST. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):632-9.
44. Mazzola CA, Assassi N, Baird LC, Bauer DF, Beier AD, Blount JP, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines for Pediatric Myelomeningocele: Executive Summary. *Neurosurgery*. 2019;85(3):299-301.
45. Guggisberg D, Hadj-Rabia S, Viney C, Bodemer C, Brunelle F, Zerah M, et al. Skin markers of occult spinal dysraphism in children: a review of 54 cases. *Arch Dermatol*. 2004;140(9):1109-15.
46. Sung HJ, Lee HS. Dorsal midline cutaneous stigmata associated with occult spinal dysraphism in pediatric patients. *Korean J Pediatr*. 2019;62(2):68-74.
47. O'Connor KP, Smitherman AD, Milton CK, Palejwala AH, Lu VM, Johnston SE, et al. Surgical Treatment of Tethered Cord Syndrome in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2020;137:e221-e41.
48. Snow-Lisy DC, Yerkes EB, Cheng EY. Update on Urological Management of Spina Bifida from Prenatal Diagnosis to Adulthood. *J Urol*. 2015;194(2):288-96.
49. Ausili E, Maresca G, Massimi L, Morgante L, Romagnoli C, Rendeli C. Occult spinal dysraphisms in newborns with skin markers: role of ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Childs Nerv Syst*. 2018;34(2):285-91.
50. Nagaraj UD, Bierbrauer KS, Stevenson CB, Peiro JL, Lim FY, Zhang B, et al. Spinal Imaging Findings of Open Spinal Dysraphisms on Fetal and Postnatal MRI. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39(10):1947-52.
51. Singh S, Behari S, Singh V, Bhaisora KS, Halder R, Krishna Kumar G, et al. Dynamic magnetic resonance imaging parameters for objective assessment of the magnitude of tethered cord syndrome in patients with spinal dysraphism. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019;161(1):147-59.
52. Thakur NH, Lowe LH. Borderline low conus medullaris on infant lumbar sonography: what is the clinical outcome and the role of neuroimaging follow-up? *Pediatr Radiol*. 2011;41(4):483-7.
53. Pierre-Kahn A, Zerah M, Renier D, Cinalli G, Sainte-Rose C, Lellouch-Tubiana A, et al. Congenital lumbosacral lipomas. *Childs Nerv Syst*. 1997;13(6):298-334; discussion 5.
54. Usami K, Lallemand P, Roujeau T, James S, Beccaria K, Levy R, et al. Spinal lipoma of the filum terminale: review of 174 consecutive patients. *Childs Nerv Syst*. 2016;32(7):1265-72.

55. Massimi L, Feitosa Chaves TM, Legninda Sop FY, Frassanito P, Tamburrini G, Caldarelli M. Acute presentations of intradural lipomas: case reports and a review of the literature. *BMC Neurol.* 2019;19(1):189.
56. Rachel RA. Surgical treatment of hydrocephalus: a historical perspective. *Pediatr Neurosurg.* 1999;30(6):296-304.
57. Dandy WE, KD B. Internal hydrocephalus: A clinical and pathological study. *Am J Dis Child* 1914;8:406-82.
58. Nulsen FE, EB S. Treatment of hydrocephalus by direct shunt from ventricles to jugular vein. *Surg Forum* 1952;2:399-403.
59. Pudenz RH, al. e. Ventriculoauriculostomy: A technique for shunting cerebrospinal fluid into the right auricle. *J Neurosurg.* 1957;14:171- 9.
60. IJ J. A review of the surgical treatment of internal hydrocephalus. *J Pediatr* 1951;38:251-7.
61. Robertson JS, Maraqa MI, Jennett B. Ventriculooperitoneal shunting for hydrocephalus. *Br Med J.* 1973;2(5861):289-92.
62. Hayward R. "Casey and Theo": the children who changed the face of "water-on-the-brain". *Br J Neurosurg.* 2009;23(4):347-50.
63. Keen J. Casey Holter and the Spitz-Holter valve. *Eur J Pediatr Surg.* 1992;2 Suppl 1:5-6.
64. Garceau GJ. The filum terminale syndrome (the cord-traction syndrome). *J Bone Joint Surg Am.* 1953;35-A(3):711-6.
65. Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP. The tethered spinal cord: its protean manifestations, diagnosis and surgical correction. *Childs Brain.* 1976;2(3):145-55.
66. Yamada S, Zinke DE, Sanders D. Pathophysiology of "tethered cord syndrome". *J Neurosurg.* 1981;54(4):494-503.
67. Yamada S, Won DJ. What is the true tethered cord syndrome? *Childs Nerv Syst.* 2007;23(4):371-5.
68. Yamada S, Won DJ, Pezeshkpour G, Yamada BS, Yamada SM, Siddiqi J, et al. Pathophysiology of tethered cord syndrome and similar complex disorders. *Neurosurg Focus.* 2007;23(2):E6.
69. Yamada S, Knerium DS, Mandybur GM, Schultz RL, Yamada BS. Pathophysiology of tethered cord syndrome and other complex factors. *Neurol Res.* 2004;26(7):722-6.
70. Yamada S, Iacono RP, Andrade T, Mandybur G, Yamada BS. Pathophysiology of tethered cord syndrome. *Neurosurg Clin N Am.* 1995;6(2):311-23.
71. Yamada S, Won DJ, Siddiqi J, Yamada SM. Tethered cord syndrome: overview of diagnosis and treatment. *Neurol Res.* 2004;26(7):719-21.
72. Finger T, Aigner A, Depperich L, Schaumann A, Wolter S, Schulz M, et al. Secondary tethered cord syndrome in adult patients: retethering rates, long-term clinical outcome, and the effect of intraoperative neuromonitoring. *Acta Neurochir (Wien).* 2020;162(9):2087-96.
73. Yamada S. Tethered cord syndrome in adults and children. *Neurol Res.* 2004;26(7):717-8.
74. Yamada S, Colohan AR, Won DJ. Tethered cord syndrome. *J Neurosurg Spine.* 2009;10(1):79-80; author reply -1.
75. Tsitouras V, Sgouros S. Syringomyelia and tethered cord in children. *Childs Nerv Syst.* 2013;29(9):1625-34.
76. Tuite GF, Thompson DNP, Austin PF, Bauer SB. Evaluation and management of tethered cord syndrome in occult spinal dysraphism: Recommendations from the international children's continence society. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(3):890-903.
77. Bowman RM, Mohan A, Ito J, Seibly JM, McLone DG. Tethered cord release: a long-term study in 114 patients. *J Neurosurg Pediatr.* 2009;3(3):181-7.

78. Huttmann S, Krauss J, Collmann H, Sorensen N, Roosen K. Surgical management of tethered spinal cord in adults: report of 54 cases. *J Neurosurg.* 2001;95(2 Suppl):173-8.
79. Lew SM, Kothbauer KF. Tethered cord syndrome: an updated review. *Pediatr Neurosurg.* 2007;43(3):236-48.
80. Tani S, Yamada S, Fuse T, Nakamura N. [Changes in lumbosacral canal length during flexion and extension--dynamic effect on the elongated spinal cord in the tethered spinal cord]. *No To Shinkei.* 1991;43(12):1121-5.
81. Tani S, Yamada S, Knighton RS. Extensibility of the lumbar and sacral cord. Pathophysiology of the tethered spinal cord in cats. *J Neurosurg.* 1987;66(1):116-23.
82. Yamada S, Lonser RR. Adult tethered cord syndrome. *J Spinal Disord.* 2000;13(4):319-23.
83. Warder DE, Oakes WJ. Tethered cord syndrome: the low-lying and normally positioned conus. *Neurosurgery.* 1994;34(4):597-600; discussion
84. Pang D, Wilberger JE, Jr. Tethered cord syndrome in adults. *J Neurosurg.* 1982;57(1):32-47.
85. Iskandar BJ, Fulmer BB, Hadley MN, Oakes WJ. Congenital tethered spinal cord syndrome in adults. *Neurosurg Focus.* 2001;10(1):e7.
86. Lee GY, Paradiso G, Tator CH, Gentili F, Massicotte EM, Fehlings MG. Surgical management of tethered cord syndrome in adults: indications, techniques, and long-term outcomes in 60 patients. *J Neurosurg Spine.* 2006;4(2):123-31.
87. Rajpal S, Tubbs RS, George T, Oakes WJ, Fuchs HE, Hadley MN, et al. Tethered cord due to spina bifida occulta presenting in adulthood: a tricenter review of 61 patients. *J Neurosurg Spine.* 2007;6(3):210-5.
88. Clemmensen D, Rasmussen MM, Mosdal C. A retrospective study of infections after primary VP shunt placement in the newborn with myelomeningocele without prophylactic antibiotics. *Childs Nerv Syst.* 2010;26(11):1517-21.
89. Kellogg R, Lee P, Deibert CP, Tempel Z, Zwagerman NT, Bonfield CM, et al. Twenty years' experience with myelomeningocele management at a single institution: lessons learned. *J Neurosurg Pediatr.* 2018;22(4):439-43.
90. Enger PO, Svendsen F, Wester K. CSF shunt infections in children: experiences from a population-based study. *Acta Neurochir (Wien).* 2003;145(4):243-8; discussion 8.
91. Reddy GK, Bollam P, Caldito G. Ventriculoperitoneal shunt surgery and the risk of shunt infection in patients with hydrocephalus: long-term single institution experience. *World Neurosurg.* 2012;78(1-2):155-63.
92. Vinchon M, Dhellemmes P. Cerebrospinal fluid shunt infection: risk factors and long-term follow-up. *Childs Nerv Syst.* 2006;22(7):692-7.
93. Whitehead WE, Kestle JR. The treatment of cerebrospinal fluid shunt infections. Results from a practice survey of the American Society of Pediatric Neurosurgeons. *Pediatr Neurosurg.* 2001;35(4):205-10.
94. Korinek AM, Fulla-Oller L, Boch AL, Golmard JL, Hadji B, Puybasset L. Morbidity of ventricular cerebrospinal fluid shunt surgery in adults: an 8-year study. *Neurosurgery.* 2011;68(4):985-94; discussion 94-5.
95. Vanaclocha V, Saiz-Sapena N, Leiva J. Shunt malfunction in relation to shunt infection. *Acta Neurochir (Wien).* 1996;138(7):829-34.
96. Conen A, Raabe A, Schaller K, Fux CA, Vajkoczy P, Trampuz A. Management of neurosurgical implant-associated infections. *Swiss Med Wkly.* 2020;150:w20208.
97. 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.

98. Costerton JW, Montanaro L, Arciola CR. Biofilm in implant infections: its production and regulation. *Int J Artif Organs*. 2005;28(11):1062-8.
99. 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.
100. Prinz V, Bayerl S, Renz N, Trampuz A, Vajkoczy P, Finger T. Sonication Improves Pathogen Detection in Ventriculoperitoneal Shunt-Associated Infections. *Neurosurgery*. 2019;85(4):516-23.
101. Sonderholm M, Bjarnsholt T, Alhede M, Kolpen M, Jensen PO, Kuhl M, et al. The Consequences of Being in an Infectious Biofilm: Microenvironmental Conditions Governing Antibiotic Tolerance. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12).
102. Crabbe A, Jensen PO, Bjarnsholt T, Coenye T. Antimicrobial Tolerance and Metabolic Adaptations in Microbial Biofilms. *Trends Microbiol*. 2019;27(10):850-63.
103. Hsieh PC, Stapleton CJ, Moldavskiy P, Koski TR, Ondra SL, Gokaslan ZL, et al. Posterior vertebral column subtraction osteotomy for the treatment of tethered cord syndrome: review of the literature and clinical outcomes of all cases reported to date. *Neurosurg Focus*. 2010;29(1):E6.
104. Tan DCH, Vaughan KA, Koeck H. Endoscopic-Assisted Spinal Arachnoiditis Adhesiolysis and Placement of a Spinal Cysto-Subarachnoid Shunt. *World Neurosurg*. 2019;131:43-6.
105. Paradiso G, Lee GY, Sarjeant R, Hoang L, Massicotte EM, Fehlings MG. Multimodality intraoperative neurophysiologic monitoring findings during surgery for adult tethered cord syndrome: analysis of a series of 44 patients with long-term follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(18):2095-102.
106. Pouratian N, Elias WJ, Jane JA, Jr., Phillips LH, 2nd, Jane JA, Sr. Electrophysiologically guided untethering of secondary tethered spinal cord syndrome. *Neurosurg Focus*. 2010;29(1):E3.
107. Sala F, Squintani G, Tramontano V, Arcaro C, Faccioli F, Mazza C. Intraoperative neurophysiology in tethered cord surgery: techniques and results. *Childs Nerv Syst*. 2013;29(9):1611-24.
108. Sala F, Tramontano V, Squintani G, Arcaro C, Tot E, Pinna G, et al. Neurophysiology of complex spinal cord untethering. *J Clin Neurophysiol*. 2014;31(4):326-36.
109. Desai SK, Paulson D, Thompson BJ, Patterson J, Mohanty A. The role of flexible hollow core carbon dioxide lasers in resection of lumbar intraspinal lipomas. *Childs Nerv Syst*. 2012;28(10):1785-90.
110. Kang JK, Yoon KJ, Ha SS, Lee IW, Jeun SS, Kang SG. Surgical management and outcome of tethered cord syndrome in school-aged children, adolescents, and young adults. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009;46(5):468-71.
111. Seki T, Hida K, Yano S, Sasamori T, Hamauch S, Koyanagi I, et al. Surgical Outcome of Children and Adolescents with Tethered Cord Syndrome. *Asian Spine J*. 2016;10(5):940-4.
112. Shukla M, Sardhara J, Sahu RN, Sharma P, Behari S, Jaiswal AK, et al. Adult Versus Pediatric Tethered Cord Syndrome: Clinicoradiological Differences and its Management. *Asian J Neurosurg*. 2018;13(2):264-70.
113. Ascione T, Balato G, Mariconda M, Rotondo R, Baldini A, Pagliano P. Continuous Antibiotic Therapy Can Reduce Recurrence of Prosthetic Joint Infection in Patients Undergoing 2-Stage Exchange. *J Arthroplasty*. 2019;34(4):704-9.
114. Tan TL, Kheir MM, Rondon AJ, Parvizi J, George J, Higuera CA, et al. Determining the Role and Duration of the "Antibiotic Holiday" Period in Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2018;33(9):2976-80.
115. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004;351(16):1645-54.

116. Conen A, Walti LN, Merlo A, Fluckiger U, Battegay M, Trampuz A. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. *Clin Infect Dis*. 2008;47(1):73-82.
117. Mallucci CL, Jenkinson MD, Conroy EJ, Hartley JC, Brown M, Dalton J, et al. Antibiotic or silver versus standard ventriculoperitoneal shunts (BASICS): a multicentre, single-blinded, randomised trial and economic evaluation. *Lancet*. 2019;394(10208):1530-9.
118. Konstantelias AA, Vardakas KZ, Polyzos KA, Tansarli GS, Falagas ME. Antimicrobial-impregnated and -coated shunt catheters for prevention of infections in patients with hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2015;122(5):1096-112.
119. Zimmerli W, Sendi P. Role of Rifampin against Staphylococcal Biofilm Infections In Vitro, in Animal Models, and in Orthopedic-Device-Related Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(2).
120. Brown EM, Edwards RJ, Pople IK. Conservative management of patients with cerebrospinal fluid shunt infections. *Neurosurgery*. 2008;62 Suppl 2:661-9.
121. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(6):e34-e65.
122. Krause M, Mahr CV, Schob S, Nestler U, Wachowiak R. Topical instillation of vancomycin lowers the rate of CSF shunt infections in children. *Childs Nerv Syst*. 2019;35(7):1155-7.
123. Raygor KP, Oh T, Hwang JY, Phelps RRL, Ghousaini K, Wong P, et al. Ventriculoperitoneal shunt infection rates using a standard surgical technique, including topical and intraventricular vancomycin: the Children's Hospital Oakland experience. *J Neurosurg Pediatr*. 2020:1-9.
124. van Lindert EJ, Bilsen MV, Flier MV, Kolwijck E, Delye H, Oever JT. Topical vancomycin reduces the cerebrospinal fluid shunt infection rate: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190249.
125. Gaderer C, Schaumann A, Schulz M, Thomale UW. Neuroendoscopic lavage for the treatment of CSF infection with hydrocephalus in children. *Childs Nerv Syst*. 2018;34(10):1893-903.
126. Andresen M, Juhler M. Multiloculated hydrocephalus: a review of current problems in classification and treatment. *Childs Nerv Syst*. 2012;28(3):357-62.
127. Souweidane MM, Drake JM. Retethering of sectioned fibrolipomatous filum terminales: report of two cases. *Neurosurgery*. 1998;42(6):1390-3.
128. Vassilyadi M, Tataryn Z, Merziotis M. Retethering in children after sectioning of the filum terminale. *Pediatr Neurosurg*. 2012;48(6):335-41.
129. Yong RL, Habrock-Bach T, Vaughan M, Kestle JR, Steinbok P. Symptomatic retethering of the spinal cord after section of a tight filum terminale. *Neurosurgery*. 2011;68(6):1594-601; discussion 601-2.
130. Haro H, Komori H, Okawa A, Kawabata S, Shinomiya K. Long-term outcomes of surgical treatment for tethered cord syndrome. *J Spinal Disord Tech*. 2004;17(1):16-20.
131. Oi S, Yamada H, Matsumoto S. Tethered cord syndrome versus low-placed conus medullaris in an over-distended spinal cord following initial repair for myelodysplasia. *Childs Nerv Syst*. 1990;6(5):264-9.
132. Yamada S, Knierim D, Yonekura M, Schultz R, Maeda G. Tethered cord syndrome. *J Am Paraplegia Soc*. 1983;6(3):58-61.
133. Sun J, Zhang Y, Wang H, Wang Y, Yang Y, Kong Q, et al. Clinical Outcomes of Primary and Revision Untethering Surgery in Patients with Tethered Cord Syndrome and Spinal Bifida. *World Neurosurg*. 2018;116:e66-e70.

134. Gupta SK, Khosla VK, Sharma BS, Mathuriya SN, Pathak A, Tewari MK. Tethered cord syndrome in adults. *Surg Neurol.* 1999;52(4):362-9; discussion 70.
135. Lim JM, Singh SR, Duong MC, Legido-Quigley H, Hsu LY, Tam CC. Impact of national interventions to promote responsible antibiotic use: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(1):14-29.
136. Ahmad NJ, Althemery AU, Haseeb A, Yusuf RF, Hassali AA, Khan AH. Inclining Trend of the Researchers Interest in Antimicrobial Stewardship: A Systematic Review. *J Pharm Bioallied Sci.* 2020;12(1):11-5.
137. Dona D, Barbieri E, Daverio M, Lundin R, Giaquinto C, Zaoutis T, et al. Implementation and impact of pediatric antimicrobial stewardship programs: a systematic scoping review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020;9:3.
138. Portillo ME, Salvado M, Alier A, Martinez S, Sorli L, Horcajada JP, et al. Advantages of sonication fluid culture for the diagnosis of prosthetic joint infection. *J Infect.* 2014;69(1):35-41.
139. Guembe M, Martin-Rabadan P, Cruces R, Perez Granda MJ, Bouza E. Sonicating multi-lumen sliced catheter tips after the roll-plate technique improves the detection of catheter colonization in adults. *J Microbiol Methods.* 2016;122:20-2.
140. Oliva A, Pavone P, D'Abramo A, Iannetta M, Mastroianni CM, Vullo V. Role of Sonication in the Microbiological Diagnosis of Implant-Associated Infections: Beyond the Orthopedic Prosthesis. *Adv Exp Med Biol.* 2016;897:85-102.
141. Rohacek M, Weisser M, Kobza R, Schoenenberger AW, Pfyffer GE, Frei R, et al. Bacterial colonization and infection of electrophysiological cardiac devices detected with sonication and swab culture. *Circulation.* 2010;121(15):1691-7.
142. Al Menabbawy A, El Refaee E, Soliman MAR, Elborady MA, Katri MA, Fleck S, et al. Outcome improvement in cerebral ventriculitis after ventricular irrigation: a prospective controlled study. *J Neurosurg Pediatr.* 2020:1-9.
143. Albanese V, Tomasello F, Sampaolo S. Multiloculated hydrocephalus in infants. *Neurosurgery.* 1981;8(6):641-6.
144. Schulz M, Bohner G, Knaus H, Haberl H, Thomale UW. Navigated endoscopic surgery for multiloculated hydrocephalus in children. *J Neurosurg Pediatr.* 2010;5(5):434-42.
145. Jamjoom AB, Mohammed AA, al-Boukai A, Jamjoom ZA, Rahman N, Jamjoom HT. Multiloculated hydrocephalus related to cerebrospinal fluid shunt infection. *Acta Neurochir (Wien).* 1996;138(6):714-9.
146. Sandberg DI, McComb JG, Krieger MD. Craniotomy for fenestration of multiloculated hydrocephalus in pediatric patients. *Neurosurgery.* 2005;57(1 Suppl):100-6; discussion -6.
147. El-Ghandour NM. Endoscopic cyst fenestration in the treatment of multiloculated hydrocephalus in children. *J Neurosurg Pediatr.* 2008;1(3):217-22.
148. Finger T, Schaumann A, Schulz M, Thomale UW. Augmented reality in intraventricular neuroendoscopy. *Acta Neurochir (Wien).* 2017;159(6):1033-41.
149. Di Ieva A, Tam M, Tschabitscher M, Cusimano MD. A journey into the technical evolution of neuroendoscopy. *World Neurosurg.* 2014;82(6):e777-89.
150. Somji M, Badhiwala J, McLellan A, Kulkarni AV. Diagnostic Yield, Morbidity, and Mortality of Intraventricular Neuroendoscopic Biopsy: Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2016;85:315-24 e2.
151. Ogiwara H, Lyszczarz A, Alden TD, Bowman RM, McLone DG, Tomita T. Retethering of transected fatty filum terminales. *J Neurosurg Pediatr.* 2011;7(1):42-6.
152. Ostling LR, Bierbrauer KS, Kuntz Ct. Outcome, reoperation, and complications in 99 consecutive children operated for tight or fatty filum. *World Neurosurg.* 2012;77(1):187-91.

153. Samuels R, McGirt MJ, Attenello FJ, Garces Ambrossi GL, Singh N, Solakoglu C, et al. Incidence of symptomatic retethering after surgical management of pediatric tethered cord syndrome with or without duraplasty. *Childs Nerv Syst.* 2009;25(9):1085-9.
154. Fontes RB, Saad F, Soares MS, de Oliveira F, Pinto FC, Liberti EA. Ultrastructural study of the filum terminale and its elastic fibers. *Neurosurgery.* 2006;58(5):978-84; discussion -84.
155. Liu FY, Li JF, Guan X, Luo XF, Wang ZL, Dang QH. SEM study on filum terminale with tethered cord syndrome. *Childs Nerv Syst.* 2011;27(12):2141-4.
156. Aldave G, Hansen D, Hwang SW, Moreno A, Briceno V, Jea A. Spinal column shortening for tethered cord syndrome associated with myelomeningocele, lumbosacral lipoma, and lipomyelomeningocele in children and young adults. *J Neurosurg Pediatr.* 2017;19(6):703-10.
157. Kokubun S, Ozawa H, Aizawa T, Ly NM, Tanaka Y. Spine-shortening osteotomy for patients with tethered cord syndrome caused by lipomyelomeningocele. *J Neurosurg Spine.* 2011;15(1):21-7.
158. Novik Y, Vassiliev D, Tomycz ND. Spinal Cord Stimulation in Adult Tethered Cord Syndrome: Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2019;122:278-81.
159. van Leeuwen R, Notermans NC, Vandertop WP. Surgery in adults with tethered cord syndrome: outcome study with independent clinical review. *J Neurosurg.* 2001;94(2 Suppl):205-9.
160. Krassioukov AV, Sarjeant R, Arkia H, Fehlings MG. Multimodality intraoperative monitoring during complex lumbosacral procedures: indications, techniques, and long-term follow-up review of 61 consecutive cases. *J Neurosurg Spine.* 2004;1(3):243-53.
161. McDowell MM, Lee PS, Foster KA, Greene S. The Use of External Ventricular Drainage to Reduce the Frequency of Wound Complications in Myelomeningocele Closure. *Pediatr Neurosurg.* 2018;53(2):100-7.
162. Arslan M, Esegolu M, Gudu BO, Demir I, Kozan A, Gokalp A, et al. Comparison of simultaneous shunting to delayed shunting in infants with myelomeningocele in terms of shunt infection rate. *Turk Neurosurg.* 2011;21(3):397-402.
163. Brau RH, Rodriguez R, Ramirez MV, Gonzalez R, Martinez V. Experience in the management of myelomeningocele in Puerto Rico. *J Neurosurg.* 1990;72(5):726-31.
164. Caldarelli M, Di Rocco C, La Marca F. Shunt complications in the first postoperative year in children with meningomyelocele. *Childs Nerv Syst.* 1996;12(12):748-54.
165. Demir N, Peker E, Gulsen I, Kocaman S, Tuncer O, Kirimi E. Powder Topical Rifampin for Reducing Infections After Neural Tube Defect Surgery in Infants. *World Neurosurg.* 2016;95:165-70.
166. Gamache FW, Jr. Treatment of hydrocephalus in patients with meningomyelocele or encephalocele: a recent series. *Childs Nerv Syst.* 1995;11(8):487-8.
167. Gurbuz MS, Yuksel MO. The Association between the Timing of Shunt Placement and Shunt Infection in Hydrocephalus Associated with Myelomeningocele. *Turk Neurosurg.* 2020;30(1):94-8.
168. Lien SC, Maher CO, Garton HJ, Kasten SJ, Muraszko KM, Buchman SR. Local and regional flap closure in myelomeningocele repair: a 15-year review. *Childs Nerv Syst.* 2010;26(8):1091-5.
169. Rodrigues AB, Krebs VL, Matushita H, de Carvalho WB. Short-term prognostic factors in myelomeningocele patients. *Childs Nerv Syst.* 2016;32(4):675-80.
170. Charney EB, Melchionni JB, Antonucci DL. Ventriculitis in newborns with myelomeningocele. *Am J Dis Child.* 1991;145(3):287-90.
171. Corvec S, Portillo ME, Pasticci BM, Borens O, Trampuz A. Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *Int J Artif Organs.* 2012;35(10):923-34.
172. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med.* 2007;357(7):654-63.
173. Rieger UM, Mesina J, Kalbermatten DF, Haug M, Frey HP, Pico R, et al. Bacterial biofilms and capsular contracture in patients with breast implants. *Br J Surg.* 2013;100(6):768-74.

174. Alberti O, Riegel T, Hellwig D, Bertalanffy H. Frameless navigation and endoscopy. *J Neurosurg.* 2001;95(3):541-3.
175. Fiorindi A, Delitala A, Francaviglia N, Longatti P. Neuroendoscopic options in the treatment of mesencephalic expanding cysts: report of four cases and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(11):2370-6.
176. Kim K, Yeon JY, Seol HJ, Shin HJ. Transventricular endoscopic biopsy of suprasellar tumors: a pediatric case series. *Childs Nerv Syst.* 2013;29(8):1285-91.
177. Lee MH, Kim HR, Seol HJ, Shin HJ. Neuroendoscopic biopsy of pediatric brain tumors with small ventricle. *Childs Nerv Syst.* 2014;30(6):1055-60.
178. Paraskevopoulos D, Biyani N, Constantini S, Beni-Adani L. Combined intraoperative magnetic resonance imaging and navigated neuroendoscopy in children with multicompartamental hydrocephalus and complex cysts: a feasibility study. *J Neurosurg Pediatr.* 2011;8(3):279-88.
179. Kawamata T, Iseki H, Shibasaki T, Hori T. Endoscopic augmented reality navigation system for endonasal transsphenoidal surgery to treat pituitary tumors: technical note. *Neurosurgery.* 2002;50(6):1393-7.
180. Winne C, Khan M, Stopp F, Jank E, Keeve E. Overlay visualization in endoscopic ENT surgery. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2011;6(3):401-6.
181. Knaus H, Matthias S, Koch A, Thomale UW. Single burr hole endoscopic biopsy with third ventriculostomy-measurements and computer-assisted planning. *Childs Nerv Syst.* 2011;27(8):1233-41.
182. Ahn ES, Goumnerova L. Endoscopic biopsy of brain tumors in children: diagnostic success and utility in guiding treatment strategies. *J Neurosurg Pediatr.* 2010;5(3):255-62.
183. Prat R, Galeano I. Endoscopic biopsy of foramen of Monro and third ventricle lesions guided by frameless neuronavigation: usefulness and limitations. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111(7):579-82.
184. Song JH, Kong DS, Seol HJ, Shin HJ. Transventricular Biopsy of Brain Tumor without Hydrocephalus Using Neuroendoscopy with Navigation. *J Korean Neurosurg Soc.* 2010;47(6):415-9.

## 7. Danksagung

Im Besonderen möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Nico Schäfer danken. Er hat damals mein Interesse wissenschaftlich zu arbeiten geweckt und steht mir auch nach all den Jahren noch regelmäßig mit Rat zur Seite. Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. Peter Vajkoczy bedanken, da er mir damals die Tür zur Neurochirurgie geöffnet hat und mir eine hervorragende klinische, operative und wissenschaftliche Ausbildung zuteilwerden hat lassen. Herrn Prof. Dr. Ulrich-Wilhelm Thomale möchte ich dafür danken, dass er mir mit viel Begeisterung und Tiefgang den Fachbereich der pädiatrischen Neurochirurgie näher gebracht hat. Durch die ausgezeichnete Ausbildung und das damit verbundene Mentoring hat er so das Fundament errichtet auf dem ich meine weitere Zukunft aufbauen kann. Nicht weniger möchte ich mich auch bei Herrn PD Dr. Matthias Schulz für die gute operative Ausbildung und sein Engagement sowie seine Geduld mit mir bedanken. Herrn Dr. Andreas Schaumann danke ich für die gute gemeinsame Zeit und die vielen anregenden Unterhaltungen. Mit Herrn Dr. Vincent Prinz und Herrn Dr. Simon Bayerl verbindet mich eine enge Freundschaft, die gerade in den ersten Jahren unserer gemeinsamen Ausbildung wachsen konnte. Viele gute Ideen und gemeinsame wissenschaftliche Projekte sind aus unserem Trio hervorgegangen. Mein großer Dank gilt ebenfalls dem ganzen Team des Arbeitsbereichs Pädiatrische Neurochirurgie. Sie waren der Grundstein für meine Begeisterung am Fach pädiatrische Neurochirurgie und haben immer für eine wundervolle Arbeitsatmosphäre gesorgt.

Meinen Eltern möchte ich einen besonderen Dank aussprechen. All die Jahre standen Sie mir stets mit Rat und Tat zur Seite. Es war und ist weiter stets mein Bestreben dem guten Vorbild meiner Eltern zu folgen.

Allen voran danke ich meiner geliebten Ehefrau und unserem Sohn Henri für die Unterstützung und die große Nachsicht, die Sie mit meinen häufigen Abwesenheiten hatten. Sie sind und waren für mich immer der ruhige Hafen an dem ich am Ende eines Arbeitstags einlaufen konnte. Ohne Sie wäre eine solche Leistung nicht möglich gewesen.

## 8. Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

---

Datum

---

Unterschrift