

**Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Ralf-Ingo Ernestus

Schädeldachplastiken:

**Ein Vergleich zwischen freihand-modellierten- (Palacos®) und
computer-assistiert hergestellten (CAD-CAM) - PMMA Implantaten**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Vorgelegt von

Dustin Hädrich

aus Würzburg

Würzburg, April 2022



Referent: Prof. Dr. med. Thomas Westermaier

Koreferent: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Christian Linz

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 11.10.2022

Der Promovend ist Arzt.

Für Ruth und Klara

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Begriffliche Einordnungen	2
1.2	Historische Grundlagen der Kraniotomie und Kranioplastik	3
1.2.1	Kraniotomie.....	3
1.2.2	Kranioplastik	3
1.3	Kraniotomie und Kranioplastik heute	5
1.3.1	Indikationen zur Kraniotomie	5
1.3.2	Indikationen und Kontraindikationen zur Kranioplastik.....	6
1.3.3	Materialien und Techniken in der Kranioplastik.....	7
1.3.3.1	Autologer Knochendeckel.....	7
1.3.3.2	Polymethylmethacrylat (PMMA).....	9
1.3.3.3	Freihand-modellierte Technik vs. CAD-CAM-Systeme aus PMMA	10
1.3.4	Präoperative Vorgehensweise	13
1.3.4.1	Vorgehen bei Palacos® R + G	14
1.3.4.2	Vorgehen bei CAD-CAM	15
1.3.5	Intraoperative Vorgehensweise	19
1.3.5.1	Insertion bei Palacos® R + G.....	20
1.3.5.2	Insertion bei CAD-CAM.....	21
1.3.6	Ökonomische Aspekte der Kranioplastik.....	23
1.4	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	25
1.5	Hypothesen.....	26
2	MATERIAL UND METHODEN	28
2.1	Ethik- und Tierversuchsvotum	28
2.2	Studiendesign	28
2.3	Erhebung der Parameter	28

2.3.1	Parameter aus SAP®-Programm und Patientenakte	28
2.3.2	Parameter aus telefonischer Befragung	31
2.4	Methoden der Datenanalyse	34
2.5	Angewendete Testverfahren	34
3	ERGEBNISSE	35
3.1	Ein- und Ausschlusskriterien der Studie	35
3.2	Grundlegende Merkmale der Stichprobe	36
3.3	Präoperative und Implantat-bezogene Parameter	38
3.4	Operative Parameter	40
3.5	Postoperative Parameter	41
3.5.1	Postoperative Hospitalisierung	41
3.5.2	Postoperativer Sitz des Implantats	43
3.5.3	Postoperative Komplikationen	43
3.5.3.1	Revisionspflichtige Komplikationen	43
3.5.3.2	Operative Mehrfachrevisionen	46
3.5.3.3	Nicht-revisionspflichtige Komplikationen	47
3.6	Ergebnisse im Rahmen der Nachsorge	48
3.6.1	Neurologisches Ergebnis	48
3.6.2	Ästhetisches Ergebnis	49
3.6.3	Lebenszufriedenheit	50
3.6.4	Kalt-Warm-Missempfindungen	52
3.7	Zusammenfassender tabellarischer Vergleich	52
4	DISKUSSION	54
4.1	Diskussion des Studiendesigns	54

4.2	Diskussion der Haupthypothese.....	58
4.3	Diskussion der Nebenhypothesen	69
5	ZUSAMMENFASSUNG	74
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	76

APPENDIX

I. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

II. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

III. TABELLENVERZEICHNIS

IV. DANKSAGUNG

V. EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN UND KONGRESSBEITRÄGE

1 Einleitung

Die Schädeldachplastik (SDP) bzw. Kranioplastik kann im Wesentlichen definiert werden als chirurgische Wiederherstellung der Kontinuität der Schädelkalotte nach Entfernung von Schädelknochen. [1] Die Entstehung dieser Schädeldefekte resultiert in der Regel aus Kraniotomien bzw. Kraniektomien, die aufgrund von zahlreichen Krankheitsbildern durchgeführt wird. Dazu gehören Schädel-Hirn-Traumata (SHT), Infarkte und intrazerebrale Blutungen, aber auch Tumore und zerebrovaskuläre Malformationen. [2-4] Die hohe medizinische Relevanz dieser Operationen beweist ein Blick auf die Anzahl der Operationen und Prozeduren im Jahr 2018. Laut statistischem Bundesamt wurden 7.320 Kraniotomien/Kraniektomien und 10.605 Kranioplastiken bei insgesamt 806.465 Operationen im ganzen Bereich Neurochirurgie durchgeführt. [5]

Die hauptsächlichen Gründe für die Deckung der Defekte liegen im Schutz des darunterliegenden Gehirns, der Verbesserung der neurologischen Funktion (u.a. „Syndrome of the Trephined“) und kosmetischen Aspekten. [2, 6-8] Weiterhin hat die Kranioplastik positive Auswirkungen auf den zerebralen Metabolismus und kann die Rehabilitation des/der Patienten/in erleichtern. [9-11] Das ideale Material sollte dabei an den Schädel angepasst sein und den ganzen Defekt ausfüllen. Es sollte strahlendurchlässig, durch Hitze nicht erweiterbar, beständig gegenüber biomechanischen Prozessen, resistent gegenüber Infektionen, einfach zu formen, nicht teuer und gebrauchsfertig sein. [12]

Alle derzeit verwendeten Materialien und Techniken sind in der Lage, einen Schädeldefekt adäquat zu schließen. Bisher konnte jedoch kein verfügbares Material alle geforderten Kriterien erfüllen und sich damit gegenüber anderen Materialien eindeutig durchsetzen. [8] Die Entscheidung für ein bestimmtes Material ist daher weitestgehend abhängig von der Präferenz des Chirurgen, der Größe und Lokalisation des Defekts, dem Alter und der zugrunde liegenden Pathologie des/der Patienten/in. [1, 6, 13-17] Auch wirtschaftliche Aspekte, wie die Kosten des Implantats, werden in die Entscheidung für ein Material mit einbezogen. [18]

Die Suche nach dem optimalen Material und der besten Technik zur Kranioplastik ist und bleibt deshalb eine Herausforderung der Medizin und des Bioengineering [19], denn

jedes Material und jede Technik hat seine Vor- und Nachteile, die den Einsatz in der Kranioplastik rechtfertigen und gleichzeitig limitieren. [20] Diese Tatsache und die Wichtigkeit der Kranioplastik für den/die Patienten/-in zeigen die klinische Relevanz von Studien, wie der Vorliegenden, die sich mit der Untersuchung und Bewertung der verfügbaren Materialien und Operationstechniken beschäftigen.

1.1 Begriffliche Einordnungen

Die Trepanation des Schädels ist die älteste bekannte neurochirurgische Maßnahme und eine der ältesten chirurgischen Prozeduren überhaupt. [21] Sie diente dazu, den Schädel aus medizinischen und mystischen Gründen zu eröffnen und das Innere des Schädels darzustellen. [22] Das Wort Trepanation leitet sich aus dem Griechischen von „τρύπανον“ ab und bedeutet „bohren“. [23]

Der Begriff Kraniotomie wird synonym zum Begriff Trepanation verwendet. Dabei ist zwischen *osteoplastischer* und *osteoklastischer* Kraniotomie zu unterscheiden. Bei einer *osteoplastischen* Kraniotomie wird der entstehende Defekt in der gleichen Operation wieder verschlossen, bspw. mit dem autologen Knochendeckel. Bei einer *osteoklastischen* Kraniotomie wird der Defekt zunächst von Haut und Weichteilen bedeckt verschlossen. Wochen oder Monate später erhält der/die Patient/-in dann eine Deckung des knöchernen Defekts mittels eigenem Knochendeckel oder alloplastischem Material (z.B. Palacos®). [24] Im Rahmen der *osteoklastischen* Kraniotomie gibt es noch die (*Hemi-*)*Kraniektomie*, bei der ein erhöhter Hirndruck (z.B. nach SHT) nach vorheriger Ausschöpfung aller konservativen Maßnahmen zur Entfernung des Knochendeckels führt. [25]

Die verwendeten Materialien zur Kranioplastik können in *autolog*, *allogen*, *xenogen* und *alloplastisch* eingeteilt werden. *Autologes* Material entspricht dem eigenen (z.T. kryokonservierten) Knochendeckel des/der Patienten/-in, während bei *allogenen* Implantaten das Material von der gleichen Spezies verwendet wird (z.B. Fremdknochen). Unter *alloplastischen* Materialien versteht man künstlich hergestellte Implantate, bspw. aus Polymethyl-Methacrylat (PMMA), Polyetheretherketon (PEEK), Titan und viele weitere. [26] Xenogene Implantate stammen von anderen Spezies, z.B. Rinderknochen. [27]

1.2 Historische Grundlagen der Kraniotomie und Kranioplastik

1.2.1 Kraniotomie

Bereits in der Antike haben diverse Zivilisationen, wie die Inka, Asiaten, Polynesier, nordamerikanische Indianer, keltische Briten und nordafrikanische Kulturen, Schädel kraniotomiert. Eine Untersuchung an insgesamt 10.000 Mumien zeigte, dass 6% der Schädel eine Kraniotomie hatten. [21] Das zeigt, dass sich Zivilisationen seit frühester Zeit mit Schädelverletzungen und deren Behandlung auseinandersetzten. [28] Bei Schädeln mit multiplen Kraniotomien zeigte sich außerdem, dass die eingebrachten Materialien mit dem umgebenden Gewebe verwachsen. Dies legt nahe, dass der/die Patient/-in zu dieser Zeit mit einem Trepanationsdefekt überleben konnten und die Kraniotomie nicht erst post mortem stattgefunden haben. [21, 29]

Die Gründe für eine Kraniotomie zur damaligen Zeit waren vielfältig. Die Kraniotomien wurden für Rituale genutzt, um beispielsweise Menschen von bösen Gedanken zu heilen, indem man deren Köpfe öffnete. [30, 31] Diese rituellen Schädelöffnungen wurden sowohl am Lebenden als auch postmortal am/an der Patienten/-in ausgeführt. [31, 32] Ebenso wurden Menschen aufgrund von Schädeltraumata und offenen, gesplitterten Schädelverletzungen trepaniert. [33]

Im Laufe der Zeit kamen weitere Indikationen zur Trepanation/Kraniotomie hinzu. Beispiele hierfür sind die Entleerung von Subduralhämatomen (SDH), das Entfernen von eingedrückten Schädelfrakturen [34], Kopfschmerzen und Epilepsie [35], psychische Erkrankungen, Aphasien, Infektionen, Hemiplegien [36] und Amaurose. [37]

1.2.2 Kranioplastik

Die entstandenen Schädeldefekte wurden anschließend zu dieser Zeit mit verschiedensten Materialien gedeckt. Einige trepanierte Schädel wurden neben Kokosnuss-Schalen, Gold- und Silberplatten gefunden, was auf die Durchführung von Kranioplastiken hindeuten könnte. [38] Auch der archäologische Fund eines peruanischen Schädels aus dem Jahr 2000 v. Chr., welcher eine links-frontale, 1mm dicke Kranioplastik aus Gold hatte, unterstreicht diese Hypothese. [21] Ebenso dienten Schalen von Kürbisgewächsen zur Deckung der Schädeldefekte. [38]

Im weiteren Verlauf wurde mit verschiedensten Materialien zur Deckung des Knochendefektes experimentiert. So nutzen *Hippokrates* und *Galen* im antiken Griechenland Verbände aus Leinen, um das Knochenwachstum zu stimulieren und den Defekt damit zu verschließen. [39] *Ibrahim bin Abdullah* veröffentlichte im Jahr 1505 die erste Beschreibung einer Kranioplastik mit Ziegenknochen. [40] *Hans von Gersdorff* verwendete dann eine Mixtur aus Wein, Holzöl und Holzwolle, welche in den Defekt gepresst wurde. [41]

Fallopious führte die vermutlich erste Kranioplastik mit autologem Knochendeckel durch. Demnach sollte dieser in den kranialen Defekt reimplantiert werden, falls die Dura nicht verletzt worden sei. Bei Verletzung der Dura sollte eine Metallplatte aus Gold verwendet werden. [42] Des Weiteren wurden auch Xenograft-Materialien zur Deckung genutzt, wie z.B. *van Meekeren* 1668 berichtet. In diesem Fall wurde der Schädelknochen eines toten Hundes verwendet. [43-45] Andere Chirurgen nutzten Affen-, Adler- und Kalbknochen oder Ochsen- und Büffelhorn. [1] Da sich jedoch bessere Ergebnisse mit autologen Transplantaten und Knochenersatztechniken zeigten, wurde die Verwendung von Xenograft-Materialien eingestellt. [45]

Den Weg für die Nutzung des autologen Schädelknochens ebneten *MacEwen* 1881 und *Burrell* im Jahr 1885, in dem sie den verbliebenen Schädelknochen wieder reimplantierten. [46] Anfang des 20. Jahrhunderts verwendete *Moristin* menschlichen Knorpel aus toten Menschen. Der Knorpel eignete sich aufgrund von einem großen Infektionsrisiko allerdings nicht nachhaltig. [47, 48]

Die Zeit der Weltkriege führte zu einer Intensivierung der Suche nach einem idealen Material zur Kranioplastik, da zu dieser Zeit Schädelverletzungen durch Kriegshandlungen vermehrt auftraten. [34] Dabei wurde der Fokus vermehrt auf alloplastische Stoffe gelegt, die jedoch oftmals aufgrund von gravierenden Nachteilen nicht nachhaltig eingesetzt wurden. Folgende Materialien mit ihren Nachteilen wurden im Verlauf der Zeit verwendet:

- **Zellulose:** inflammatorische Reaktionen mit Flüssigkeitsansammlungen rund um das Implantat [21, 49, 50]

- **Aluminium:** Irritation des umliegenden Gewebes und Auslöser von epileptischen Anfällen [21]
- **Gold und Platin:** zu kostenintensiv [51]
- **Silber:** oxidative Reaktionen mit umliegendem Gewebe und leichte Verformbarkeit [21]
- **Blei:** Toxizität auf Gewebe [6]
- **Vitallium:** Korrosion und Freisetzung von hoch toxischen Chrom-Salzen, fehlende Verformbarkeit [52]
- **Tantalum:** verstärkte Wärme- und Kälteleitung, zu kostenintensiv und Verursachung von Artefakten in radiologischer Bildgebung [53]

Neben den vorgestellten alloplastischen Materialien wird die Verwendung des autologen Schädelknochens aufgrund seiner Osteokonduktivität und der fehlenden immunologischen Reaktion heutzutage vielfach als Gold-Standard bzw. Material der Wahl angesehen. [46]

1.3 Kraniotomie und Kranioplastik heute

1.3.1 Indikationen zur Kraniotomie

Heutzutage werden Kraniotomien einerseits in Form einer dekompressiven Kraniektomie durchgeführt, vor allem bei der Akutversorgung von Schädeltraumen. [54] Das Ziel ist es, den intrazerebralen Druck zu verringern und die Schäden auf das Gehirn zu minimieren. [55] Weitere Indikationen zur dekompressiven Kraniektomie sind ischämische oder hämorrhagische Infarkte, intrazerebrale Blutungen, rupturierte zerebrovaskuläre Malformationen, subarachnoidale Blutungen, Sinusvenenthrombosen, sowie subdurale und epidurale Hämatome (EDH). [3, 56-64] Des Weiteren wird sie bei Hirnschwellung nach Tumorextirpation z.B. bei Meningeomen angewendet. [4]

Kraniektomien werden aber auch durchgeführt, wenn der Hirndruck nicht erhöht ist. Beispiele hierfür sind infiltrativ wachsende Tumore oder eine Fibröse Dysplasie, die den Schädelknochen zerstören und eine Entfernung nötig machen. [65-67] Ebenfalls zählen infektiöse Erkrankungen, wie Osteomyelitis, intrazerebrale Abszesse, subdurale Empyeme oder infizierte SDP zu den Indikationen für eine Kraniektomie. [68-71]

Diese immer größer werdende Bandbreite an Indikationen zur osteoklastischen Kraniotomie bzw. dekompressiven Kraniektomie führen dazu, dass immer mehr Patienten/-innen mit einer anschließenden Kranioplastik versorgt werden. [72]

1.3.2 Indikationen und Kontraindikationen zur Kranioplastik

Im klinischen Alltag ist die Kranioplastik ein zumeist elektiver Eingriff [73, 74], der grundsätzlich ab einer Defektgröße von 6 cm² als sinnvoll erachtet wird [2, 75]. Selbst kleinere Läsionen an sichtbaren Stellen können zu einer erheblichen psychosozialen Einschränkung und damit zu Behandlungswürdigkeit führen. [74] Im Vordergrund stehen dabei der Schutz des Hirns vor stumpfen und spitzen Traumata und die Wiederherstellung der Schädelform zur Verbesserung des kosmetischen Aussehens. [76-79] Die Reparatur der Schädeldefekte führt einerseits zu einer Verbesserung der sozialen Leistungsfähigkeit und lindert andererseits psychische Nachteile in Form von Angst, Minderwertigkeitsgefühlen und Depressionen. [80, 81] Eine Kranioplastik trägt außerdem dazu bei, dass neurologische Defizite behoben und die Kognition wieder verbessert werden. [6, 7]

Bei großen Kraniotomien tritt oftmals das „Sinking-Skin-Flap-Syndrom“ auf, welches mit einer neurologischen Verschlechterung einhergeht. [82] Ein Grund dafür könnte in der Komprimierung des unter der Schädeldecke befindlichen Gewebes liegen. Die Kranioplastik kann als mechanische Stütze den Metabolismus und die Dynamik dieses Gewebes aufrechterhalten, die sonst durch den atmosphärischen Druck beeinträchtigt werden könnte. [81, 83] Dadurch kann diesem Syndrom entgegengewirkt werden und es kommt zu einer Verbesserung der neurologischen und kognitiven Defizite. [84-89]

Die Verbesserung des neurologischen Status, sowie eine deutliche Steigerung im zerebralen Blutfluss auf der ipsilateralen und kontralateralen Seite der Kranioplastik wird darüber hinaus durch weitere Studien bestätigt. [78, 88, 90-97] Weiterhin wird über eine Optimierung der Liquorzirkulation und die Verhinderung von epileptischen Anfällen berichtet. [98]

Mögliche Kontraindikationen zur Kranioplastik sind Infektionen, das Vorhandensein eines Hydrozephalus oder einer Hirnschwellung, sowie eine dünne Kopfhaut, vorrangig bei älteren Patienten/-innen. [2] Letzteres ist aufgrund des vermehrten Auftretens von

Wunddehiszenzen und Wundheilungsstörungen (WHS) als relative Kontraindikation zur Kranioplastik anzusehen. [80]

Obwohl die Kranioplastik eine standardisierte Operation ist, gibt es ausreichend Evidenz für hohe postoperative Komplikationsraten, wie beispielsweise Infektionen. [99-103] Daher ist unter Berücksichtigung der patienten/-innen-spezifischen Charakteristika im Einzelfall eine Abwägung der Vor- und Nachteile anzustreben.

1.3.3 Materialien und Techniken in der Kranioplastik

Es gibt heutzutage verschiedene Materialien, die zur Kranioplastik verwendet werden. Grundsätzlich werden im klinischen Alltag körpereigene (autologe) Materialien, wie der eigene Knochendeckel, und alloplastisches Material, wie Hydroxylapatit, Polyetheretherketon (PEEK), Titan oder Polymethylmethacrylat (PMMA) verwendet [20] Dabei gibt es unterschiedliche Vorgehensweisen hinsichtlich Herstellungs- und Insertionsprozess.

Im Folgenden soll einerseits auf den autologen Knochendeckel eingegangen werden, da dieser von vielen Autoren als Goldstandard beschrieben wird [104] und am kostengünstigsten ist. [77] Andererseits wird auf PMMA mit der freihand-modellierten- und computer-assistierten, präformierten Technik (CAD-CAM) eingegangen, da dies der Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Studie ist.

1.3.3.1 Autologer Knochendeckel

Die Verwendung des autologen Knochendeckels wird nach wie vor als „Gold-Standard“ der Kranioplastik beschrieben, vor allem wegen seiner Biokompatibilität und fehlender immunologischer Reaktionen [105, 106], sowie geringer Kosten und guter Verfügbarkeit. [77] Insbesondere bei pädiatrischen Patienten/-innen wird der autologe Knochendeckel, aufgrund seiner Integration während des Wachstums, als präferiertes Material angesehen und empfohlen. [107, 108]

Im Rahmen einer Kraniotomie oder Kraniektomie wird der Knochendeckel aus dem Schädelknochen des/der Patienten/-in entnommen. Anschließend sollte dieser Knochen steril gelagert werden, um später wieder eingesetzt werden zu können. [109] Dies kann einerseits über eine Implantation in eine subkutane Tasche der Bauchdecke [110] (siehe

Abbildung 1), des anterolateralen Oberschenkels [111] oder auch des Schädels [112] erfolgen. Andererseits kann der Knochen auch kryokonserviert bei -80°C gelagert werden. Mit beiden Methoden kann der autologe Schädelknochen zur elektiven SDP wieder steril entnommen und in den Schädeldefekt implantiert werden. [109]

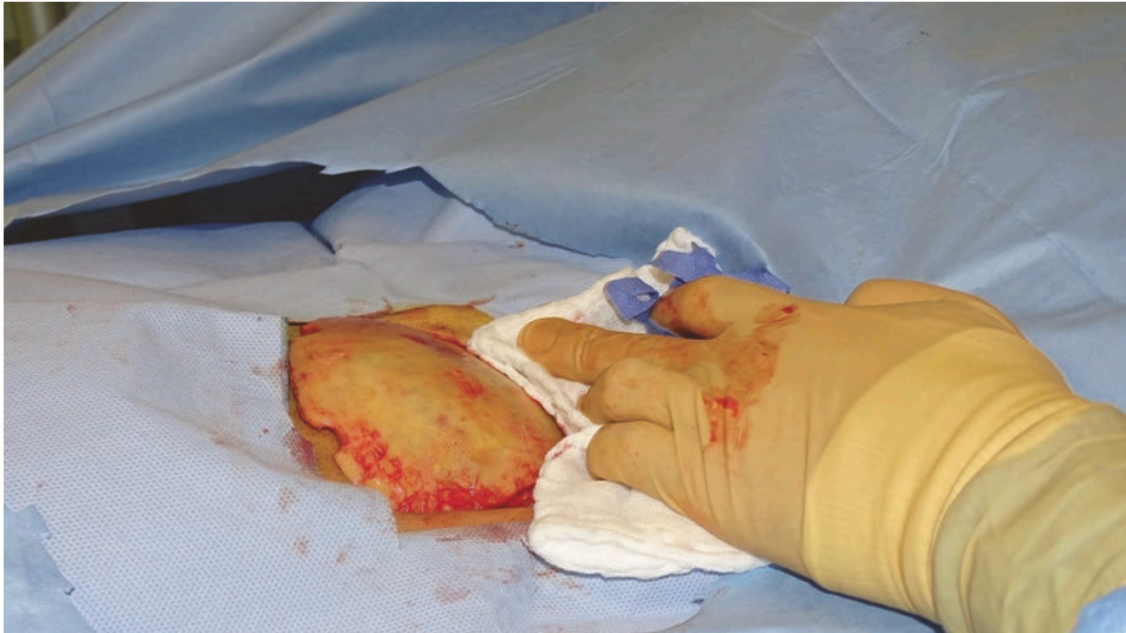


Abbildung 1: Bergung des autologen Knochendeckels aus der Bauchdecke des/der Patienten/-in. [113] Dieser kann nach Kraniektomie in die epifasziale Schicht der Bauchdecke eingelagert werden. Bei Verschluss des Defekts wird der Knochen wieder geborgen und kann nach Setzen von Durahochnähten und deren Bohrlöchern wieder implantiert werden. Abbildung mit Genehmigung des Verlags Springer Nature.

Der Knochendeckel kann jedoch auch unbenutzbar werden, wie bspw. bei Trümmerfrakturen und großen traumatischen Defekten, sowie nach Tumorexzision wegen des erhöhtem Rezidivrisikos. [114] Ebenso kann der Knochendeckel auch postoperativ verloren gehen, indem er sich infiziert, atrophiert oder resorbiert wird. [115-118] In einigen dieser Fälle kann auf eine „split calvarial“-Technik zurückgegriffen werden, bei der Teile des eigenen Knochens zur Deckung genutzt werden. Dadurch wird der Defekt nicht komplett verschlossen und induziert damit die Osteogenese. [119]

Als Nachteile werden beim autologen Knochendeckel vor allem die hohen Resorptions- und Infektionsraten im Vergleich zu alloplastischen Materialien, wie z.B. PMMA oder Titan, angesehen. [2, 120, 121] Die sogenannte „bone flap resorption“ betrifft in vielen Fällen pädiatrische Patienten/-innen [1] und große Defekte ab 16 cm^2 . Der stabile und

rigide Kontakt zwischen autologem Knochendeckel und Knochenrändern ist notwendig, um eine ausreichende Blutversorgung sicherzustellen und das Knochenwachstum zum vollständigen Verschluss des Defekts anzuregen. Sind diese Voraussetzungen nicht gegeben, kann es zur „Bone flap resorption“ kommen. [77] Eine weitere Ursache der hohen Resorptionsraten kann auch die Lagerung durch Kryokonservierung sein, die zur Zerstörung der Matrix für Osteoprogenitorzellen führt. [1] Bei Komplikationen werden zumeist eine Re-Operation und die Versorgung des Defekts mit einem alloplastischen oder anderen Material notwendig. [122, 123]

In der Gesamtbetrachtung zeigt sich, dass die Verwendung des autologen Knochendeckels einen hohen organisatorischen Aufwand bedingt, welcher durch die notwendige Kryokonservierung und der damit verbundenen Lagerung, Kontrolle der Kühlkette, sowie etwaigen Transplantationsrichtlinien zustande kommen. Es zeigt sich zudem ein höheres Infektionsrisiko für kryokonservierte Transplantate als für subkutan gelagerte Knochendeckel. [124, 125] Die zusätzliche subkutane Tasche im Abdomen bedingt jedoch Infektions- und Operationsrisiken. [126] Desweiteren zeigt sich, dass bei den autologen Knochendeckeln im Vergleich zu alloplastischen Materialien eine höhere Rate an Re-Operationen zu beobachten ist. Sie sind den alloplastischen Materialien unterlegen. [118]

1.3.3.2 Polymethylmethacrylat (PMMA)

PMMA, ein polymerisierter Acrylsäuresester, wurde im Jahr 1939 entdeckt [127] und in den 1940er Jahren während und nach dem 2. Weltkrieg als Material zur SDP genutzt. [49, 128] Es ist eines der meist-genutzten Materialien zur alloplastischen Schädelrekonstruktion [14] und wird seit seinem erstmaligen Einsatz während des zweiten Weltkrieges von vielen Neurochirurgen als Goldstandard betrachtet. [129, 130]

Das Material ist chemisch inert, kostengünstig [131], sowie einfach zu verformen, leicht, nicht-wärmeleitend, langlebig, leicht verfügbar und produziert keine sichtbaren Artefakte in der radiologischen Bildgebung. [6, 116, 131-134] PMMA wird gut vom Körper toleriert und es zeigen sich keine Fremdkörperreaktionen. [135] Außerdem ist es resistent gegenüber Belastung und funktionellem Stress, was zu einem guten Schutz des darunterliegenden Gewebes führt. Nicht zuletzt wegen dieser Eigenschaft wird PMMA seit langem als Material zur Kranioplastik genutzt. [20, 136, 137]

Als nachteilig wird die fehlende Porosität des Materials beschrieben, welche die Vaskularisation und Osteokonduktion unterbindet und die Interaktion mit umliegendem Gewebe beeinträchtigen kann. [133] Es scheint außerdem, verglichen mit autologem Knochen, mehr zu Infektionen zu neigen. [20, 138] Weiterhin wird berichtet, dass PMMA-Plastiken von postoperativem Schrumpfen betroffen sind, sodass der Defekt nicht mehr vollständig abgedeckt wird. [139] Zudem sind Brüche im Implantat durch die gute Röntgenopazität des Materials kaum darstellbar [140] und erfordern eine Beimischung anderer Stoffe, z.B. Barium, um den möglichen Defekt sichtbar zu machen. [2]

PMMA kann in freihand-modellierter Technik oder vorgefertigt in den Schädeldefekt eingebracht werden. [141] Auf die Vor- und Nachteile dieser beiden Techniken bei PMMA-Implantaten soll im folgenden Kapitel eingegangen werden.

1.3.3.3 Freihand-modellierte Technik vs. CAD-CAM-Systeme aus PMMA

Die freihand-modellierte Technik beginnt mit dem Anmischen eines Monomers (Methylacrylat) und eines Beschleunigers (Benzoylperoxid), der das Material in eine cremige Substanz überführt. [142] Diese kann dann in den Defekt einmodelliert werden. Nach einiger Zeit härtet dieses Material in Form einer exothermen Reaktion mit Polymerisationshitze aus. [1, 2, 142] Die Hersteller empfehlen zum Hitzeschutz die Einlage von feuchter Baumwolle oder Zellulose mit einer dünnen Plastik- oder Aluminiumfolie in den Defekt (siehe Abbildung 2). [143] Es wird so lange zugewartet, bis ausreichend Festigkeit erreicht ist, um die Plastik dann für kurze Zeit wieder zu entnehmen. Dadurch soll der finale Aushärtungsvorgang mit der meisten Polymerisationswärme extrakorporal ablaufen und toxische Nebenwirkungen reduziert werden. [135, 144] Es wird vielfach Refobacin-PMMA benutzt, welches durch einen Zusatz von Gentamicin Infektionen verhindern soll. [145]

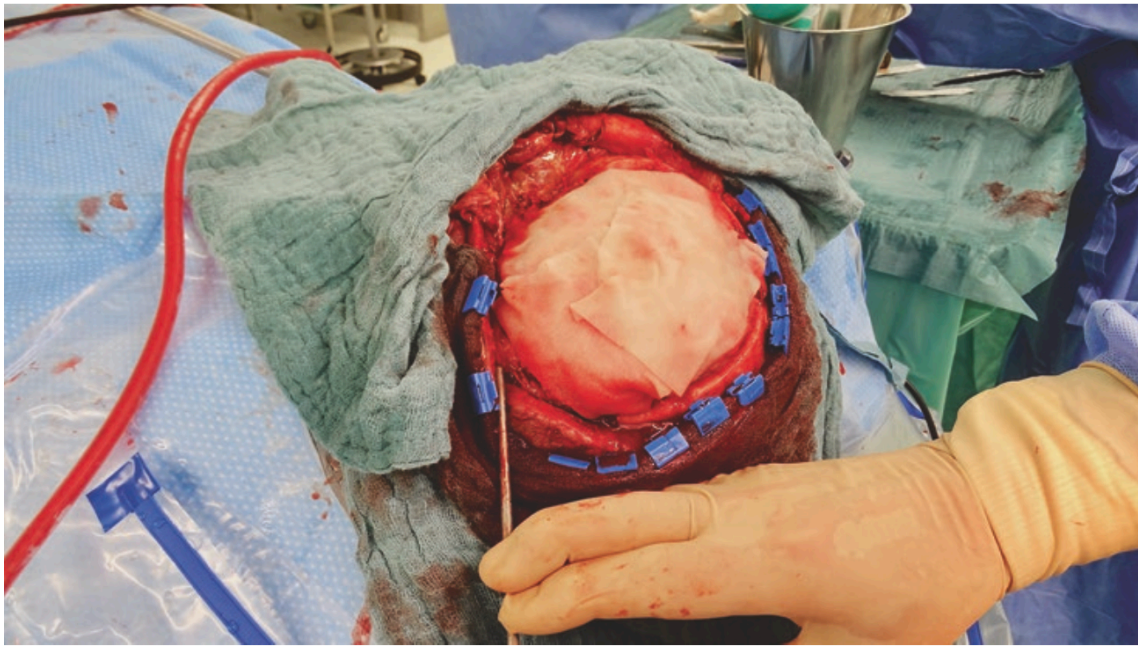


Abbildung 2: Schutz der Dura und des zerebralen Gewebes durch feuchte Watten. [113]

Um die beim Aushärtungsvorgang entstehende Polymerisationshitze zu minimieren, wird vom Hersteller die Einlage feuchter Watten empfohlen. Nachdem die Plastik ausreichend Festigkeit erreicht hat, wird sie für den finalen Aushärtungsvorgang entnommen. Der Grund dafür ist, dass die meiste Polymerisationswärme im letzten Abschnitt der Aushärtung entwickelt wird. Abbildung mit Genehmigung des Verlags Springer Nature.

Ein wesentlicher Nachteil ist ein unbefriedigendes ästhetisches Ergebnis durch die Freihand-modellierung sein. [146] Vor allem bei großen und komplizierten Defekten wird oftmals ein schlechter kosmetischer Outcome erzielt. [147] Gründe dafür könnten die Abhängigkeit des ästhetischen Ergebnisses vom handwerklichen Geschick des/der Operateurs/-in sein [148] und dass „[...] die Formgebung durch die Einschränkungen der Operationsfeldabdeckung nicht in ihrer Gesamtheit vorhersagbar [...]“ sind. [149] Zudem kann die intraoperative Modellierung durch den Operateur aufgrund bestehender Hämatome, der Lage des Defekts, intraoperativer Schwellung des Gehirns oder durch OP-Abdecktücher, welche die Kontur des Schädels verbergen, beeinträchtigt sein. [150-152] Insbesondere, wenn die Rekonstruktion des Schädels an zwei unterschiedlichen Stellen des Schädels stattfindet, bspw. Viszerokranium und Teile der Stirn, ist das kosmetische Outcome schlecht. [153, 154] Die Implantate wirken oftmals flach, asymmetrisch, rau oder kosmetisch inakzeptabel. [155]

Weiterhin hat PMMA durch die, beim Aushärtungsvorgang entstehende Polymerisationshitze, potentielle neurotoxische Effekte und kann toxische Stoffe freisetzen. [129, 142, 143, 147] Es wird vermutet, dass nach dem Mischen Restmonomere verbleiben, die zu einer Bildung von freien Radikalen und letztendlich zur Lockerung des Implantats führt. [156] Außerdem können die Bestandteile der Mischung, wie z.B. Benzoyl-Peroxide oder N, N-dimethyl-p-toluidine, allergische Reaktionen auslösen. [129, 157, 158] Freihand-modellierte Plastiken sind zuletzt auch durch eine verlängerte Operationszeit gekennzeichnet. [129]

Diese Nachteile sorgen dafür, dass CAD-CAM-Systeme immer mehr die freihand-modellierte Technik in den Schatten stellen. Vereinfacht zusammengefasst versteht man unter CAD-CAM-Plastiken die präoperative Herstellung von Schädelimplantaten mittels 3-D-Drucker unter Vorlage des patientenspezifischen Schädeldefekts durch radiologische Bildgebung. [16, 159-164]

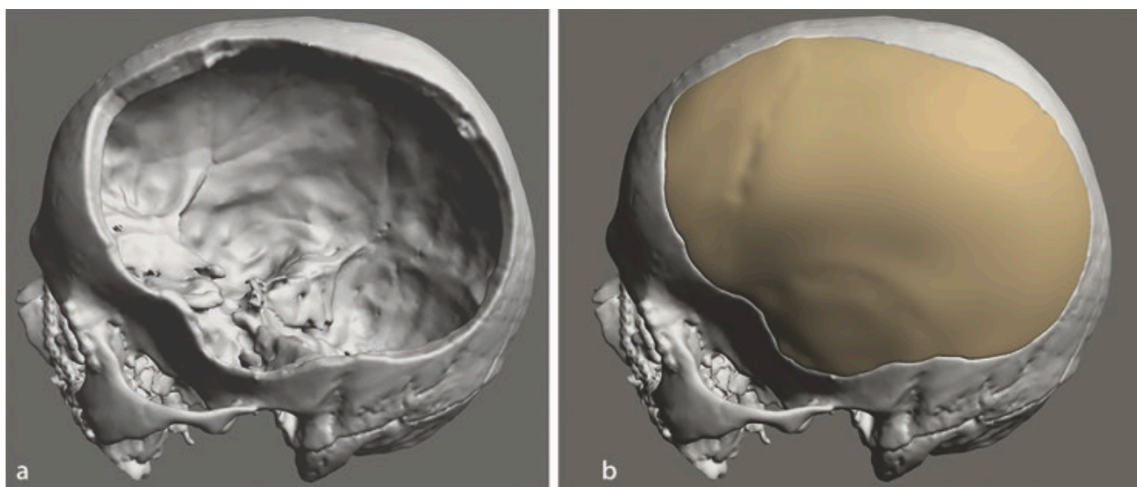


Abbildung 3: a, b Virtuelle Planung der CAD-CAM-SDP. [113]

Mittels Dünnschicht-CT kann eine 3D-Aufnahme des Knochendefektes angefertigt werden (a), welche als Vorlage zu Herstellung des Implantates dient (b).
Abbildung mit Genehmigung des Verlags Springer Nature.

Im Verlauf der letzten Jahre gab es bei CAD-CAM-Systemen einige Fortschritte, sodass Implantate in der kraniofazialen Chirurgie heutzutage vermehrt auf diese Art und Weise hergestellt werden. [165-169] Dazu haben vor allem Verbesserungen in der

radiologischen Bildgebung beigetragen, indem die benötigten Computertomographie-Aufnahmen in dünneren Schichten angefertigt und somit akkuratere Implantate hergestellt werden können. [170]

Die CAD-CAM-SDP bilden die ursprüngliche Kontur des Schädels ab und erzeugen ein passendes Implantat, welches zu einem guten ästhetischen Ergebnis für den/die Patienten/-innen führt. [16, 171] Ebenso werden positive Effekte auf den Heilungsverlauf, sowie im Vergleich zu anderen Techniken eine weniger invasive und technisch einfachere Operationstechnik, ein geringerer intraoperativer Blutverlust und eine schnellere Rehabilitation des/der Patienten/-in beschrieben. [16, 143, 152, 161] Unter Einbezug dieser Faktoren erreichen CAD-CAM-Systeme dadurch niedrigere Gesamtkosten. [143] Im Vergleich zur intraoperativen Modellierung bei großen Defekten zeigt sich weiterhin ein geringeres Risiko der intraoperativen Kontaminierung, [155, 172, 173] die eine Reduktion des Infektionsrisikos zur Folge haben könnte. [151] CAD-CAM-Plastiken eignen sich zudem für große und geometrisch komplexe Defekte und erreichen einen akkurateren postoperativen Sitz der Plastik. [174-176]

Die präoperative Vorbereitung ist jedoch durch die komplexen technischen Voraussetzungen deutlich erhöht. [113] Ein flächendeckender Einsatz der Technik in Ländern der 3. Welt ist aufgrund der technischen und wirtschaftlichen Voraussetzungen, jedoch aktuell noch schwierig. [141]

1.3.4 Präoperative Vorgehensweise

In der vorliegenden Studie erhielten die Patienten/-innen mit einer intraoperativ-modellierten Plastik einen Knochenzement der Firma Heraeus Medical GmbH (Wehrheim, Deutschland), welcher unter dem Handelsnamen „Palacos® R+G“ vertrieben wird. Die Patienten/innen mit CAD-CAM-Implantat wurden mit einem Implantat der Firma Zimmer Biomet (Warsaw, USA) versorgt.

Beide Materialien sind anerkannt, zugelassen und werden routinemäßig im klinischen Alltag verwendet. Nachfolgend wird exemplarisch das prä- und intraoperative Vorgehen für die verwendeten Materialien beschrieben, sowie für Implantate anderer Hersteller gleicher Art und Werkstoffes.

1.3.4.1 Vorgehen bei Palacos® R + G

Vom Hersteller wird das Material als Polymer-Pulver mit einer Monomer-Flüssigkeit (Methylacrylat) zuzüglich eines Benzylperoxid-Katalysators bereitgestellt. [142] Die chemische Bezeichnung lautet Acryl- oder Plexiglas.[14]

Palacos® ist ein hoch-visköses, strahlendurchlässiges Material. Es enthält zusätzlich das Aminoglykosid-Antibiotikum Gentamicin, welches durch den Zusatz „G“ im Markennamen gekennzeichnet ist. Dieser Zusatz soll den gehärteten Zement und die angrenzenden Gewebe vor der Besiedelung mit Gentamicin-empfindlichen Keimen schützen. Die Röntgenopazität wird bei Palacos® R+G durch den Bestandteil Zirkoniumdioxid erreicht. Die Abgrenzbarkeit bzw. Sichtbarkeit im Operationsfeld wird durch die Beimischung des Farbstoffes Chlorophyll (E141) erreicht.

Die Indikationen zur Anwendung von Palacos® R+G sind, wie in der vorliegenden Studie beschrieben, einerseits die primäre und sekundäre plastische Wiederherstellung von Knochendefekten, andererseits kann das Material aber auch in der Endoprothetik zur stabilen Verankerung der Prothesen im Knochen verwendet werden. Bei Überempfindlichkeit gegenüber den Bestandteilen des Zementes, bei Schwangerschaft, in der Stillzeit, bei schwerer Niereninsuffizienz oder bei Infektion mit Gentamicin-unempfindlichen Keimen ist die Verwendung von Palacos® R+G kontraindiziert.

Eine Packung Palacos® R+G wird wie folgt geliefert: je nach Packungsgröße einen bzw. zwei Beutel mit Zementpulver und eine bzw. zwei Braunglas-Ampullen mit der Monomerflüssigkeit. Die Verpackung des Pulvers besteht aus drei Teilen: die äußere Verpackung ist ein unsteriler Aluminium-Schutzbeutel, welcher einen Polyethylen-Papierbeutel enthält, der von außen unsteril und von innen steril ist. In diesem Papierbeutel befindet sich ein weiterer Polyethylen-Papierbeutel, in dem der Zement enthalten ist. Die Monomerflüssigkeit ist sterilt gefiltert in der Braunglas-Ampulle enthalten, welche in einem Ethylenoxid sterilisierten Einzelblister steril abgepackt ist.

Die Bestandteile des Zementpulvers sind: Poly-(Methylacrylat, Methylmethacrylat) (81,9%), Zirkoniumdioxid (15%), Benzoylperoxid (1%) und Gentamicin-Sulfat (2,1%). Die Bestandteile der Monomerflüssigkeit sind: Methylmethacrylat (98%) und N, N-Dimethyl-p-toluidin (2%). [177]

1.3.4.2 Vorgehen bei CAD-CAM

Die Implantate bestehen aus PMMA-Makro-Kügelchen, die mittels Polyhydroxyethyl-Methacrylat (PHEMA) verklebt bzw. zusammengefügt werden. Sie haben zusätzlich eine Bariumeinlagerung zur besseren Röntgensichtbarkeit und ein Kalzium-Coating zur Förderung der Osteointegration. Die Indikationen für diese Implantate sind die Rekonstruktion und Augmentation bei kraniofazialen Operationen, um Hohlräume oder knöcherne Defekte im Bereich des Schädels zu decken.














Die Verwendung dieser Implantate ist durch einige Vorteile für den/die Patienten/-in und den/die Operateur/-in gekennzeichnet. Die patientenspezifische Passform des Implantats ermöglicht ein kosmetisch zufriedenstellendes Ergebnis. Die Hydrophilie erlaubt die präoperative Platzierung in einer antibiotikahaltigen Lösung, die Infektionen verhindert und postoperativ einen vaskulären Fluss im Bereich des Implantats ermöglicht. Die poröse Struktur mit einem Durchmesser von 150-350 Mikrometer unterstützt die Integration des Implantats in den Knochen und in die umliegenden Gewebe. Die Starrheit des Implantats ist vergleichbar mit der eines Knochens und kann postoperativ durch eine gute Radioopazität überwacht und kontrolliert werden. Die negative Oberflächenspannung verhindert zudem die Adhäsion von Bakterien, da die Bakterien zum Großteil negativ geladen sind und damit von der Implantatoberfläche abgestoßen werden. Das Implantat kann intraoperativ gegebenenfalls großzügig bearbeitet werden und es gibt die Möglichkeit der präoperativen Verplattung, um die Operationszeit zu reduzieren.

Es gibt vier verschiedene Versionen der Implantate, die sich auf die Passform beziehen. Bei fehlendem Schädelknochen gibt es zunächst „Custom Fit“, bei dem das Implantat eng am knöchernen Rand anliegt. Weiterhin gibt es den „Standard Fit“ welches dem „Custom Fit“ entspricht, jedoch abgerundete Kanten hat. Die Version „Reduced Fit“ entspricht dem „Standard Fit“ mit 0,75 mm Lücke zwischen Implantat und Knochen. Bei vorhandenem Schädelknochen gibt es zuletzt noch die Version „Onlay Fit“, welches mit 3-5 mm Dicke dünner ist als die anderen drei Versionen und damit direkt auf der Knochenoberfläche befestigt werden kann. Weiterhin kann, wie bereits beschrieben, eine Vorverplattung stattfinden, welche in der vorliegenden Studie mit dem ThinFlap™ System durchgeführt wurde. Hierbei werden die Titanplättchen, die zur späteren

Fixierung an den umliegenden Knochenrändern bereits im Vorfeld an der Implantatseite angebracht und mitgeliefert. Dabei gibt es verschiedene Formen der Platten, wobei vorrangig die „Double Y Plate, 18 mm“ und die „4-Hole Straight Plate Long, 22 mm“ verwendet wurden. Zur Befestigung des Implantats werden „1,5 x 4 mm Self-Drilling X-Drive Screw“ benutzt (siehe Abbildung 4).

Pre-Plating Form

HTR-PMMA implants can be pre-plated during the manufacturing process with plates and screws you select. If you would like plates and screws pre-fixed on the final implant, please mark the location and plate type desired.

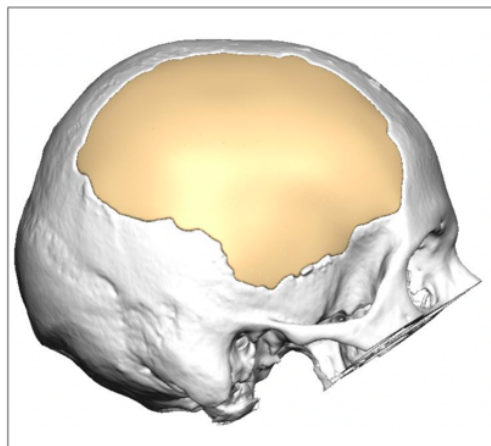
1.5mm Neuro Standard			ThinFlap™		
a.  01-7048	b.  01-7057	c.  01-7104	i.  19-1040	j.  19-1045	
d.  01-7114	e.  01-7136	f.  01-7137	k.  19-1060	l.  19-1065	m.  SP-2046
h.  91-6104			n.  91-6704		

Additional Items

Qty.	Part #	Description

Perfusion Holes: Please indicate on image, the location and quantity of holes.

Additional Comments



Please fill out this form and email to htrpmi@zimmerbiomet.com or fax 904.741.9424 • For questions or additional information, please call the HTR Hotline at 904.741.9242.

5/6

BIOMET MICROFIXATION GLOBAL HEADQUARTERS 1520 Tradeport Drive • Jacksonville, FL 32218-2480 • Tel. 904.741.4400 • Toll-free 800.874.7711 • Order Fax 904.741.9424 • www.zimmerbiomet.com
EUROPE Toermalijnring 600 • 3316 LC Dordrecht • The Netherlands • Tel +31 78 629 10 • Fax +31 78 629 29 12

All content herein is protected by copyright, trademarks and other intellectual property rights owned by or licensed to Zimmer Biomet or its affiliates unless otherwise indicated, and must not be re-distributed, duplicated or disclosed, in whole or in part, without the express written consent of Zimmer Biomet. This material is intended for healthcare professionals and the Zimmer Biomet sales force. Distribution to any other recipient is prohibited. Devices shown in this brochure may not be cleared or licensed for use or sale in your individual country. Please contact your local distributor for information regarding availability of these products. For complete product information, including indications, contraindications, warnings, precautions and potential adverse effects, see the package insert and www.zimmerbiomet.com. Form No. 00-Form31914 • Rev1-1807-1899.

Abbildung 4: Formular zur Vorverplattung des Implantats (Fa. Zimmer Biomet Deutschland GmbH).
 Die gewünschte Vorverplattung und die Befestigungsschrauben können mit diesem Formular gewählt werden. Die Darstellung des Implantats kann genutzt werden, um den genauen Ort der Verplattung anzuzeichnen. Dadurch kann optimal auf die Wünsche des/der Operateurs/-in eingegangen werden. Abbildung mit Genehmigung des Unternehmens.

Der Ablauf von Bestellung und Lieferung umfasst mehrere Schritte und beginnt mit der Anfertigung eines Dünnschicht-CTs des Patienten/-innen-Schädels. Dabei muss eine maximale Schichtdicke von 1,25mm eingehalten werden. Diese Daten werden mit dem Bestellformular an die Firma Zimmer Biomet gesendet, woraufhin innerhalb von 3-5 Tagen ein Online-View für den Chirurgen erstellt wird. Das gibt dem Chirurgen die Möglichkeit virtuell Anpassungen am Implantat vorzunehmen. 3-5 Tage danach wird ein Stereolithographie-Modell des Schädels mit farblich hervorgehobenem und entfernbarem Implantat zugesendet, um eine finale Überprüfung durchzuführen (siehe Abbildung 5). Nach Freigabe durch den Chirurgen wird ein doppeltes Implantat innerhalb von 3-4 Wochen zugesendet. Das Implantat wird in zweifacher Ausfertigung steril verpackt geliefert, damit auf etwaige Komplikationen intraoperativ (z.B. Implantat wird unsteril) reagiert werden kann. Bei Nichtverwendung des zweiten Implantats wird dieses eingelagert und aufbewahrt. [178]



Abbildung 5: Stereolithographie-Modell des Schädels mit Implantat, eigenes Foto.

Nachdem die CT-Daten gesendet wurden und der/die Operateur/-in nach Sichtung des Virtual Plannings sein Einverständnis zur Produktion des Implantats gegeben hat, wird dieses Modell zugesendet. Es dient zur präoperativen Vorbereitung und Veranschaulichung des Operationssitus.

1.3.5 Intraoperative Vorgehensweise

Die Insertion der Kranioplastik erfolgt in Allgemeinanästhesie mittels Intubationsnarkose. Danach wird der Patient in die Rückenlage gebracht und je nach Lokalisation des Schädeldefektes auf eine Seite gedreht. Anschließend erfolgt bei Seitenlage die Unterpolsterung der Schulter.

Nach Überprüfung der bestehenden Kraniektomie-Narbe wird eine (Teil-)Rasur der Haare durchgeführt und es erfolgt das Einspannen des Kopfes in die Mayfield-Klemme, das sterile Abdecken des Operationsfeldes und die großzügige Hautdesinfektion. Im Anschluss wird der vorherige Hautschnitt der Kraniektomie schrittweise wiedereröffnet und bei Bedarf eine Blutstillung mit Hilfe der Bipolarpinzette durchgeführt. Danach erfolgt die Anlage von Kölner- und Außenklemmen.

Im nächsten Schritt wird der Galeahautlappen abpräpariert und nach frontal mittels Federhaken über eine feuchte Kompresse ausgespannt, um die vollständige Kraniektomielücke darzustellen. Der Musculus temporalis wird, soweit möglich, von der Dura abpräpariert und ebenso mit den Federhaken nach frontal ausgespannt, um später auf das Implantat gebracht werden zu können. Danach erfolgt die Untersuchung auf etwaige Duraleckagen mit Liquorfluss, die verschlossen werden müssen. Auch Hirnschwellungen, die zu einer Vorwölbung aus dem Kraniektomie-Defekt führen, können mittels Ventrikel- oder Lumbalpunktion, sowie Hyperventilation, der Gabe von Mannitol oder Oberkörperhochlagerung behandelt werden. Dadurch soll ein optimaler Sitz der SDP sichergestellt werden.

Danach erfolgt die Insertion der SDP, wobei sich die Vorgehensweisen bei den verwendeten Implantatarten unterscheiden. Darauf wird in den Kapiteln 1.3.5.1 & 1.3.5.2 eingegangen.

Nach Insertion der Plastik werden die zuvor angelegten Dura-Hochnähte zur Vermeidung eines peri-/postoperativen EDH hindurchgefädelt und verknotet. Dann wird der ausgespannte Musculus temporalis durch Muskelfasziennähte adaptiert und durch Nähte am Implantat ausgespannt. Nach ausgiebiger Blutstillung erfolgt die Einlage einer subgalealen und subfaszialen Redondrainage, welche untertunnelt ausgeleitet werden.

Zum Abschluss der Operation werden die Hautlappen wieder zurückgeklappt und die Kölner- und Außenklemmen entfernt. Die Wunde wird mittels schichtweisem Wundverschluss (Subkutan und Hautnaht) verschlossen und die Redondrainage durch Annaht auf der Haut fixiert. Nach Anschluss der Drainage an ein Ableitsystem, erfolgt die Anlage eines sterilen, milden Druck- und Wundverbandes.

1.3.5.1 Insertion bei Palacos® R + G

Bei der Insertion von Palacos® R + G ist eine vollständige Darstellung des knöchernen Kraniektomie-Randes, Reinigung, Aspiration und Trocknung nötig, um eine optimale Fixierung des Implantats zu erreichen. Dies kann durch stumpfe Präparation oder bei vermehrtem Narbengewebe, mittels Dissektor und Raspatorium, erreicht werden. Bei Bedarf erfolgt eine weitere Blutstillung.

Danach wird eine, mit Paraffinöl getränkte Watte, in den Kraniektomiedefekt einlegt. Für den zusätzlichen Schutz des darunterliegenden Gewebes wird eine Aluminium- oder Kunststofffolie hinzugefügt. Nach vorheriger, mindestens 24 Stunden dauernder Kühlung, kann nun der Knochenzement hergestellt werden, der entweder mit einem Vakuum-Mischgerät bei einem Druck von ca. 200 mbar insgesamt 30 Sekunden oder per Hand in einem separaten Behältnis 30 Sekunden angemischt wird. Es muss immer der gesamte Inhalt der beiden Bestandteile verwendet werden. [177]

Anschließend erfolgt die Einmodellierung in den Defekt, wobei eine Schichtdicke von maximal 4-5mm erreicht werden soll. Die Plastik wird anschließend entnommen und in Wasser gekühlt, damit die, bei der Aushärtung entstehende Polymerisationshitze, nicht zu Schäden am umliegenden Gewebe führt. Bereits beim Einmodellieren der Plastik in situ wird aus diesem Grund eine Spülung mit körperwarmer Kochsalzlösung durchgeführt. [177]

Nach Erkalten und Entnahme der Plastik werden, abhängig von der Größe des Defekts, multiple Löcher gebohrt. Diese dienen einerseits dem Abfluss von epiduraler Flüssigkeit im Bereich der Plastik, andererseits aber auch der Befestigung der Dura-Hochnähte und der Förderung des Einwachsens des umliegenden Gewebes in die Plastik. Danach werden die Hirnwatten und die Folie entfernt, sowie die Plastik und die Dura mittels Nähte fixiert (siehe Abbildung 6).

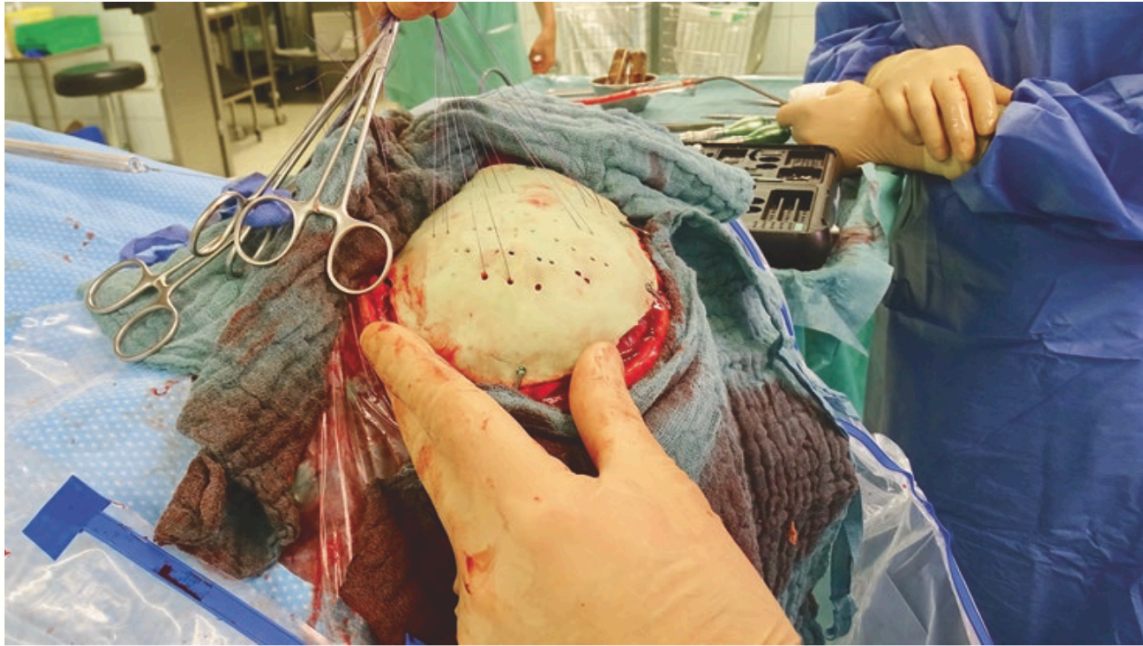


Abbildung 6: Zentrale Durahochnähte und Befestigung der Palacos®-Plastik mittels Verplattung. [113]
Die Durahochnähte werden durch die Bohrlöcher gezogen, um ein postoperatives EDH zu verhindern. Die Plastik wird mittels Miniplatten-Osteosynthese an der Schädelkalotte befestigt. Abbildung mit Genehmigung des Verlags Springer Nature.

1.3.5.2 Insertion bei CAD-CAM

Die Plastik wird, wie geliefert, aus der sterilen Packung entnommen und in eine Vancomycin-Lösung gelegt. Nach Darstellung des Kraniektomiedefektes und der Knochenränder (siehe Abbildung 7) wird die Plastik aus der Lösung entnommen und in den Defekt eingelegt. Dabei wird der Sitz der Plastik überprüft, welcher durch Schwellung des Gehirns oder nicht optimaler Passform der Plastik eingeschränkt sein kann. Die Hirnswellung kann, durch die in Kapitel 1.3.5 beschriebenen Maßnahmen behandelt werden, während die Passform der Plastik durch Abschleifen mittels Rosen- und Diamantbohrer optimiert werden kann. Bei korrektem Sitz der Plastik werden die Durahochnähte durch die bereits vorhandenen Bohrlöcher gezogen und mittels der gelieferten Schrauben an den vorverplatteten Stellen am Knochen fixiert (siehe Abbildung 8).

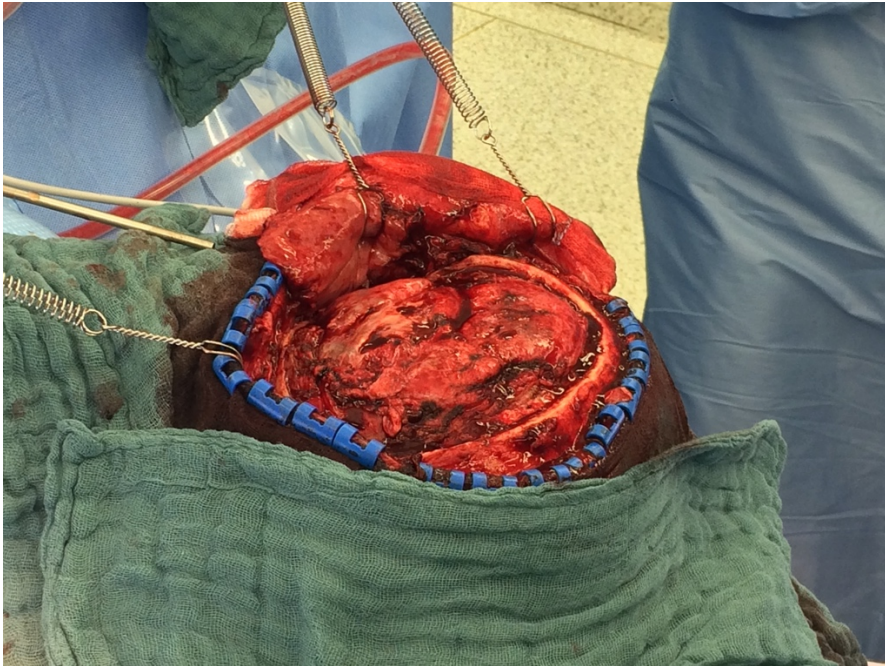


Abbildung 7: Vollständige Darstellung des Kalottendefektes, eigenes Foto.

Zur Schaffung optimaler Voraussetzung bei Einsatz der Plastik werden die Knochenränder vollständig dargestellt und ggf. auftretende Blutungen gestillt. Damit kann eine korrekte Verplattung des Implantats erfolgen.

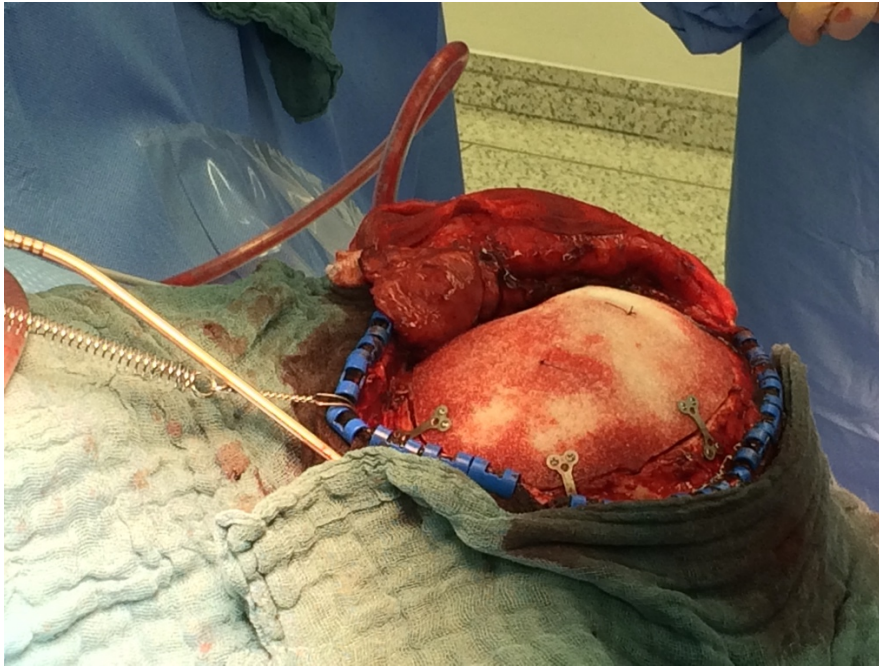


Abbildung 8: Eingesetzte CAD-CAM-Kranioplastik in situ, eigenes Foto.

Die Durahochnähte werden durch bereits vorgebohrte Löcher gezogen und befestigt. Danach wird die Plastik mittels Vorverplattung an der Schädelkalotte befestigt.

1.3.6 Ökonomische Aspekte der Kranioplastik

Bei der Auswahl der Materialien und Implantate sind auch ökonomische Aspekte zu berücksichtigen. Das folgende Kapitel soll aufzeigen welche Kosten und Erlöse mit den beschriebenen Materialien verbunden sind. Grundlage der Berechnung sind die Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS), die Diagnosebezogenen Fallgruppen (Diagnosis related groups, DRG), sowie der Bundesbasisfallwert (3544,97€ [179]) für das Jahr 2019. Die Grunderkrankung „Subarachnoidalblutung, ausgehend von der Art. Cerebri media“ (ICD I60.1) und ein Patienten/-innenalter über 18 Jahre werden als Referenz zur Berechnung herangezogen.

Der autologe Knochendeckel ist mit den geringsten Kosten verbunden, wie bereits in der Literatur beschrieben. [77] Es fallen keine zusätzlichen Kosten zur Implantatherstellung an, jedoch muss eine adäquate Lagerung im Rahmen der Kryokonservierung (-80°C) gewährleistet sein. Mit der OPS- Codierung 5-020.2 ergibt sich DRG B20D mit einem Relativgewicht von 2,380. Hier ist ein voraussichtlicher Erlös von 8.437,03€ zu erwarten. Zusatzentgelte werden dabei nicht gewährt. [180]

Bei den Freihand-Palacos®-PMMA-Plastiken sind Materialkosten von 40-60€ zu veranschlagen (siehe Appendix 3.) Experteninterview). Mit der OPS-Codierung 5-020.70 ergibt sich DRG B20B mit einem Relativgewicht von 3,160. Hier ist somit ein Erlös von 11.202,11€ zu erwarten. Zusatzentgelte werden hier ebenfalls nicht gewährt. [180]

Eine CAD-CAM-PMMA-Plastik der Firma Zimmer Biomet kostet am Uniklinikum Würzburg pauschal 4.450€ inklusive Mehrwertsteuer (siehe Appendix 3.) Experteninterview). Diese Plastiken haben die OPS-Codierung 5.020.72 und die DRG B20B mit einem Relativgewicht von 3,160. Dadurch ist ein Erlös von 11.202,11€ zu erwarten. Zusätzlich sind bei diesen Implantaten die Voraussetzungen für das Zusatzentgelt ZE2019-04 erfüllt, wodurch krankenhausesindividuelle Entgelte zum Erlös hinzukommen. [180] Am Uniklinikum Würzburg beläuft sich dieses Zusatzentgelt aktuell auf ca. 4.500,00€. (siehe Appendix 3.) Experteninterview)

Eine tabellarische Zusammenfassung der voraussichtlichen Kosten und Erlöse sind in Tabelle 1 dargestellt. Es ist zu sehen, dass die alloplastischen Materialien einen höheren Erlös generieren als der autologe Knochendeckel. Die Mehrkosten der CAD-CAM-PMMA-Plastik gegenüber den Freihand-Palacos®-PMMA-Plastiken können unter anderem über das Zusatzentgelt ausgeglichen werden. Diese unterschiedlichen Erlöse und Kosten können wesentliche Faktoren für die Auswahl des Materials sein. Jedoch müssen auch klinische Aspekte im Sinne der eingriffsbezogenen Faktoren in den Entscheidungsprozess mit einbezogen werden.

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Erlöse und Kosten je Implantat.

Für die Berechnung wurde das Jahr 2019, die Diagnose „Subarachnoidalblutung, ausgehend von der Art. Cerebri media“ (ICD I60.1) und ein Patienten/-innenalter von >18 Jahren genommen. Weiterhin wurde der bundesweite Basisfallwert von 2019 (3544,97€) zugrunde gelegt. Hier zeigte sich, dass die alloplastischen Materialien einen höheren Erlös als der autologe Knochendeckel generieren. Die Mehrkosten des CAD-CAM-PMMA-Implantats können durch das gewährte Zusatzentgelt ausgeglichen werden.

Implantat	DRG	Relativgewicht	Zusatzentgelt	Erlös	Kosten	Summe
<i>Autologer Knochendeckel</i>	B20D	2,380	nein	8437,03€	n. n. b.	8437,03€
<i>Freihand-Palacos®-PMMA</i>	B20B	3,160	nein	11202,11€	40-60€	ca. 11142,11€
<i>CAD-CAM-PMMA</i>	B20B	3,160	4500,00€	15702,11€	4450,00€	11252,11€

1.4 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Es gibt eine Vielzahl verfügbarer Materialien und Methoden zur plastischen Deckung eines Schädeldefekts. Die Suche nach dem idealen Material ist Bestandteil vieler Studien und konnte bisher noch nicht zufriedenstellend abgeschlossen werden. [8] Alloplastisches Material scheint jedoch dem autologen Knochendeckel überlegen zu sein [118], wobei PMMA aufgrund seiner Eigenschaften als das gebräuchlichste Material gilt und seit vielen Jahren im Einsatz ist. [181, 182] Nachdem die alloplastischen Materialien über viele Jahre freihand-modelliert in den Schädeldefekt eingebracht wurden, begann ab den 1990er Jahren die Entwicklung von CAD-CAM-Implantaten, zunächst aus Titan oder PEEK [183, 184] und später aus PMMA [185].

Die Entscheidung für ein bestimmtes Material und/oder Art des Implantats kann dabei von verschiedenen Faktoren abhängig gemacht werden. Aus ökonomischer Sicht ist der autologe Knochendeckel mit seinen geringen Kosten zu bevorzugen [77], der jedoch spezielle technische Anforderungen benötigt (Kryokonservierung) [109] und ein erhöhtes Risiko für Infektionen und bone flap resorption aufweist [118, 186] Die freihand-

modellierte PMMA-Plastik ist ebenfalls kostengünstig [131], kann aber durch die Polymerisierung toxische Schäden begünstigen [187] und führt oftmals zu einem unbefriedigenden ästhetischen Ergebnis [16].

Die CAD-CAM-PMMA-Plastiken sind aus Sicht des Materials, sowie des Herstellungs- und Insertionsprozesses in der Lage, den Nachteilen der anderen Implantate zu begegnen. Allerdings sind diese Plastiken mit den höchsten Kosten verbunden. [188] Durch die Optimierung der eingriffsbezogenen Faktoren wie verkürzte OP-Zeiten, weniger postoperative Komplikationen, einem verbesserten ästhetischen Ergebnis, sowie der ökonomischen Faktoren (vgl. Kapitel 1.3.6) können die initial höheren Kosten amortisiert und insgesamt reduzierte Gesamtkosten erreicht werden. [143] Dies könnte entscheidend für eine flächendeckende Anwendung im klinischen Alltag sein.

Die verfügbaren Materialien zur Kranioplastik wurden bereits in einer Vielzahl von Studien verglichen, ebenso CAD-CAM-Implantate aus unterschiedlichen Werkstoffen. Untersuchungen zum Vergleich zwischen freihand-modellierten- und CAD-CAM-Plastiken aus PMMA wurden bisher nur in wenigen Studien durchgeführt.

Daher beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit dem Vergleich zwischen diesen beiden Implantaten. Sie soll einen Beitrag zur Diskussion leisten, inwiefern CAD-CAM-PMMA-Plastiken vorteilhafter als freihand-modellierte PMMA-Plastiken sind und diese in Zukunft als neurochirurgische Standardversorgung von Schädeldefekten genutzt werden können.

1.5 Hypothesen

Zur Untersuchung der Forschungsfrage soll auf folgende Haupt- und Nebenhypothesen eingegangen werden.

***H1₁:** CAD-CAM-PMMA-Plastiken sind hinsichtlich eingriffsbezogener und ökonomischer Faktoren den Freihand-Palacos®-PMMA-Plastiken überlegen.*

***H1₀:** Es gibt bei beiden Implantat-Gruppen keinen Unterschied im Bereich eingriffsbezogener und ökonomischer Faktoren und Gesamtkosten.*

Die CAD-CAM-PMMA-Plastiken werden durch ihren Herstellungsprozess, im Gegensatz zu Freihand-Palacos®-PMMA-Plastiken bereits vorverplattet und vorgeformt bereitgestellt (siehe Kapitel 1.3.4.2). Daher besteht die Annahme, dass die Operationszeit bei CAD-CAM-PMMA kürzer als bei Freihand-Palacos®-PMMA ist. Neben den ökonomischen Vorteilen einer kürzeren Saalbelegung könnte daraus ein geringerer intraoperativer Blutverlust und eine kürzere Narkosedauer folgen, was ebenfalls vorteilhaft wäre.

Es wird weiterhin angenommen, dass CAD-CAM-PMMA Implantate durch den vereinfachten operativen Ablauf auch Auswirkungen auf die Schnelligkeit der postoperativen Rehabilitation der Patient/-innen hat und damit zu einer kürzeren postoperativen Hospitalisierung führt. Damit einhergehend wird angenommen, dass CAD-CAM-PMMA-Plastiken weniger postoperative Komplikationen und durch den Herstellungsprozess insbesondere weniger postoperative Dislokationen aufweisen als Freihand-Palacos®-PMMA-Plastiken.

Kapitel 1.3.6 zeigt im Rahmen einer Aufstellung von Kosten- und Erlösen je Implantat, dass die CAD-CAM-PMMA-Implantate durch die Generierung von Zusatzentgelten vorteilhafter als die Freihand-Palacos®-PMMA-Implantate sind.

NI₁: CAD-CAM-PMMA-Plastiken erzielen ein besseres postoperatives ästhetisches Ergebnis als Freihand-Palacos®-PMMA-Plastiken.

NI₀: Es gibt bei beiden Implantaten keinen Unterschied im ästhetischen Ergebnis.

Die präoperative Herstellung des Implantats mittels Dünnschicht-CT-Aufnahme des/der Patienten/in bei CAD-CAM führt zu einem individuellen Implantat, welches exakt die ursprüngliche Schädelform abbildet. Daher besteht die Annahme, dass das ästhetische Ergebnis besser ist als bei der freihand-modellierten Technik, bei der zudem die intraoperative Modellierung durch diverse Faktoren erschwert und daher ästhetisch unbefriedigender sein kann.

N2₁: CAD-CAM-PMMA-Implantate haben einen positiveren Einfluss auf die Lebenszufriedenheit als Freihand-Palacos®-PMMA-Implantate.

N20: Es gibt bei beiden Implantaten keinen Unterschied im Hinblick auf die Lebenszufriedenheit der Patient/-innen.

CAD-CAM-PMMA-Implantate haben möglicherweise ein besseres operatives Verfahren (u.a. eine kürzere OP-Zeit, eine verminderte postoperative Hospitalisierung) und ein besseres ästhetisches Ergebnis als Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen. Diese Einflüsse könnten dazu führen, dass CAD-CAM Patient/-innen eine höhere aktuelle Lebenszufriedenheit aufweisen als Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen.

2 Material und Methoden

2.1 Ethik- und Tierversuchsvotum

Die Auswertung aller beschriebenen Patienten/-innen-Daten erfolgte nach Prüfung und Zustimmung durch die Ethikkommission der Universität Würzburg mit dem Aktenzeichen 20200205 03.

2.2 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine retrospektiv-klinische Untersuchung zum Vergleich zwischen Freihand-Palacos®-PMMA- und CAD-CAM-PMMA-Schädeldachplastiken.

Zur Untersuchung der Fragestellung wurden insgesamt 350 Patienten/-innen einbezogen, die zwischen dem 01. Januar 2005 und dem 31.12.2018 insgesamt 359 Schädeldachplastiken in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Würzburg erhielten. Die Kohorte unterteilte sich in 133 Fälle von intraoperativ-modellierten-PMMA-Plastiken („Palacos® R+G“, Firma Heraeus Medical GmbH, Wehrheim, Deutschland) und 226 Fälle von CAD-CAM-PMMA-Plastiken der Firma Zimmer Biomet (Jacksonville, USA).

2.3 Erhebung der Parameter

2.3.1 Parameter aus SAP®-Programm und Patientenakte

Zur Untersuchung der Haupthypothese H1 wurden Daten der Patienten/-innen aus dem Programm SAP® (SAP® Deutschland SE & Co. KG, Walldorf, Deutschland) ausgelesen, welches innerhalb des Universitätsklinikums Würzburg verwendet wird. Die

darin befindlichen Dokumente, wie z.B. Arztbriefe, Operationsprotokolle und radiologische Diagnostik, konnten zur Datenaufnahme verwendet werden. Des Weiteren wurden die Papierakten der Patient/-innen verwendet, um weitere Informationen, wie z.B. Anästhesieprotokolle mit Angabe des intraoperativen Blutverlustes, zu erfassen.

Die erhobenen Daten umfassten:

1. **Alter** (in Jahren) und **Geschlecht** (männlich/weiblich) des/der Patienten/in
2. **Body-Mass-Index (BMI)**: Erfassung von Größe und Körpergewicht, Berechnung über die Formel:
$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Körpergröße [m]} * \text{Körpergröße [m]}}$$
3. **Grunderkrankung** und Indikation zur Kraniektomie
4. **Vorerkrankungen** im Rahmen einer Einteilung in: Immundefizienz, Besiedelung mit multiresistenten Erregern, Bluterkrankungen und präoperative Krampfanfälle
5. **Risikofaktoren**: Einnahme blutgerinnungshemmender Medikamente, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Nikotin- und Alkoholabusus.
6. **Zeitpunkt der Kraniektomie und Kranioplastik** zur Berechnung des Intervalls (in Tagen)
7. **Lokalisation der SDP**
8. Operationsbezogene Daten: **intraoperativer Blutverlust** (in ml.), **Operationsdauer** (in min.)
9. Intraoperative Komplikationen: **Duraleckage** oder **-verletzung**
10. **Postoperative Hospitalisierung** (in Tagen)

Die Auswahl der **Vorerkrankungen** erfolgte auf Grundlage von assoziierten postoperativen Komplikationen, die in der Literatur beschrieben sind. Dabei ist ein Zusammenhang von Erkrankungen der Hämostase mit postoperativen Blutungen beschrieben. [189] Weiterhin gibt es einen Zusammenhang zwischen postoperativen Infektionen und der Besiedelung mit multiresistenten Erregern [190], sowie zwischen postoperativen Wundheilungsstörungen und Immundefizienz [191]. Die Dokumentation präoperativer Krampfanfälle dient dazu, eventuell postoperativ auftretende Krampfanfälle zu erklären.

Die Auswahl der **Risikofaktoren** erfolgte ebenfalls auf Grundlage von angenommener Assoziation mit postoperativen Komplikationen. Dabei besteht ein Zusammenhang zwischen postoperativen Wundheilungsstörungen mit Nikotin [192], Diabetes mellitus [193] und Alkohol [194]. Weiterhin wurde eine Assoziation von postoperativen Nachblutungen mit arterieller Hypertension und der Einnahme blutgerinnungshemmender Medikation beschrieben. [189]

Der **postoperative Sitz der Plastik** konnte mittels kranialer Computertomographie (cCT) und seltener mittels Magnetresonanztomographie evaluiert werden. Bei allen implantierten SDP fand die Bildgebung standardmäßig am ersten postoperativen Tag mit der Fragestellung nach regelrechtem Sitz der Plastik statt. Dabei wurde durch die radiologische Fachabteilung bewertet, ob die Plastik regelrecht sitzt und zwischen Implantat und Schädelkalotte keine Stufenbildung besteht. Die Ergebnisse der Bildgebung wurden in die Studie übernommen.

Die **Größe der SDP** wurde bei CAD-CAM-Plastiken aus den Bestell- und Lieferformularen ausgelesen. Bei fehlender Angabe, sowie bei allen Freihand-Palacos®-PMMA-Plastiken, wurde die Größe mittels MERLIN Diagnostic Workcenter (Version 5.3.150501, Phönix PACS GmbH, Freiburg i. B., Deutschland) im SAP®-System der Klinik bestimmt. Dabei diente das Messwerkzeug zur Berechnung der Größe in cm², berechnet nach der Ellipsenformel $\pi \cdot a \cdot b$ (a = Hälfte der maximalen cranio-caudalen Ausbreitung, b = Hälfte der maximalen rostro-dorsalen Ausbreitung [100]; siehe Abbildung 9). Bei weiteren fehlenden und nicht erfassbaren Daten wurden diese entsprechend mit n/a gekennzeichnet.

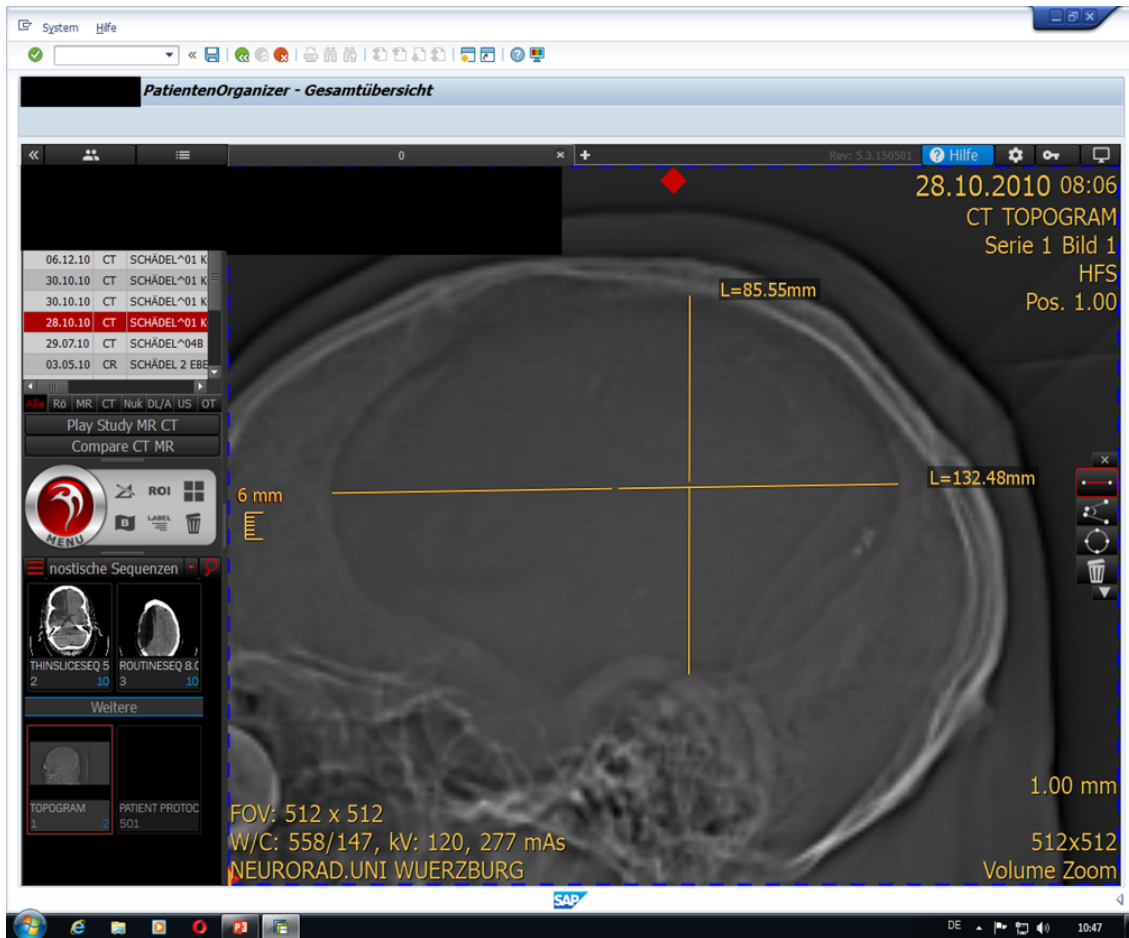


Abbildung 9: Ausmessung der Defektgröße zur Bestimmung der Implantatgröße, eigene Darstellung.

Das Messwerkzeug der Software MERLIN diente zur Abmessung der maximalen cranio-caudalen und rostro-dorsalen Ausbreitung des Defekts. Mit Hilfe der Ellipsenformel $\pi \cdot a \cdot b$ konnte somit die Größe des Defektes in cm^2 berechnet werden. [100]

Bei Auftreten von postoperativen **Komplikationen** erfolgten zwei unterschiedliche Einteilungen. Einerseits wurden Komplikationen in Kurzzeit-Komplikationen (Auftreten < 30 Tage nach Kranioplastik) und Langzeit-Komplikationen (Auftreten > 30 Tage nach Kranioplastik) unterteilt. Andererseits gab es eine Einteilung nach revisionspflichtigen und nicht-revisionspflichtigen Komplikationen. Erfasst wurde in beiden Fällen die Art der Komplikation und bei Auftreten von Langzeit-Komplikationen zudem die Zeitspanne (in Tagen) bis zum Ereignis.

2.3.2 Parameter aus telefonischer Befragung

Die Untersuchung der Nebenhypothesen N1 und N2 erfolgte durch die routinemäßige Erhebung nachfolgender Parameter in standardisierter Form mittels Telefoninterview im

Rahmen der Qualitätskontrolle des postoperativen Verlaufs. Alle Patienten/-innen wurden vor Beginn über den Grund der Befragung und die pseudonymisierte Datenverarbeitung aufgeklärt. Dazu wurde anschließend das Einverständnis der Patienten/-innen eingeholt. Der gesamte Fragebogen ist im Anhang einzusehen, wobei einzelne Fragen im Folgenden abgebildet sind.

Nachfolgend sind die Parameter dargestellt, die im Fragebogen enthalten waren und durch die Befragung erfasst werden konnten.

Die **aktuelle Lebenszufriedenheit** wurde, mittels der zehnstufigen Kurzsкала Lebenszufriedenheit-1 (L-1) des Leibniz Instituts für Sozialwissenschaften, erhoben. [195] Diese Kurzsкала ist ein validiertes, reliables und ökonomisches Messinstrument zur Erhebung der Lebenszufriedenheit und zum Vergleich von Gruppen innerhalb von sozialwissenschaftlichen Befragungen. [196] Sie ist vor allem für Selbstausfüller und Online-Surveys validiert. [195]

Die Erhebung des **Glasgow Outcome Scale (GOS)/Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE)** erfolgte zur Beurteilung des postoperativen neurologischen Ergebnisses. Die GOSE ist eine Weiterentwicklung der GOS [197], die eine genauere Differenzierung zwischen den erreichbaren Wiederherstellungsstufen erlauben soll. [198] Der erreichte Wert lässt eine Interpretation hinsichtlich der Alltagsfähigkeiten zu und kann in direktem Zusammenhang mit der GOS bestimmt werden. Die GOS wurde 1981 vorgestellt und dient seit ihrer Veröffentlichung durch *Jennett* und *Bond* dazu, den Outcome von Patienten/-innen nach traumatischen Schädelverletzungen bzw. Hirnschäden zu evaluieren. [199] Die Interpretation ist in Tabelle 9 im Anhang dargestellt.

Außerdem wurde im Rahmen des neurologischen Outcomes der **modified Rankin-Scale (mRS)** erhoben. Die mRS ist ein Messinstrument mit einer siebenstufigen Skala, die das Outcome des/der Patienten/-in nach einem Schlaganfall messen soll. Es wird in Studien als primäres Outcome-Messinstrument bei akuten Infarkten verwendet. [200] Die mRS evaluiert die Unabhängigkeit des/der Patienten/-in im Alltag und nicht dessen Fähigkeit zur Ausübung bestimmter Tätigkeiten. Die Anwendbarkeit mittels telefonischer Befragung ist validiert, da es keine signifikanten Unterschiede zwischen einer telefonischen Befragung und einem Face-to-Face-Assessment zeigt. [201, 202] In der

vorliegenden Studie wurde ein Fragebogen angelehnt an den telefonischen mRS-Algorithmus von Bruno et. al (2010) verwendet. [203] Die mRS ist tabellarisch im Anhang einsehbar.

Weiterhin wurde das **ästhetische** bzw. **kosmetische Ergebnis** der SDP-Operation abgefragt. Die Zufriedenheit mit dem ästhetischen Ergebnis sollte durch die Befragten auf einer fünfstufigen Skala von „sehr unzufrieden“ bis „sehr zufrieden“ zum Befragungszeitpunkt eingeschätzt werden (siehe Abbildung 10).

Wie zufrieden sind Sie heute mit dem ästhetischen Ergebnis Ihrer Schädel-OP mit Implantat?

<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
sehr unzufrieden	unzufrieden	teils/teils	zufrieden	sehr zufrieden

Abbildung 10: Befragung zum ästhetischen Ergebnis der Kranioplastik.

Die Patienten/-innen sollten auf der fünfstufigen Skala das ästhetische Ergebnis zum Befragungszeitpunkt einschätzen und bewerten. Dabei war eine Bewertung von „sehr unzufrieden“ bis „sehr zufrieden“ möglich.

Die Patienten/-innen wurden zudem zu **Kalt-Warm-Missempfindung** (ja/nein) am Kopf im Bereich der Schädeldachplastik befragt.

Am Ende der telefonischen Befragung wurde nach dem **Zusammenhang** zwischen der anfänglich beschriebenen, aktuellen **Lebensqualität** und dem **Ergebnis der Kranioplastik-OP** gefragt. Die Befragten konnten auf einer zehnstufigen Skala die Stärke des Zusammenhangs von „überhaupt nicht“ bis „sehr stark“ einschätzen (siehe Abbildung 11).

Wie stark, glauben Sie, hängt ihre am Anfang beschriebene, aktuelle Lebensqualität mit dem Ergebnis der Operation zusammen?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Überhaupt nicht sehr stark

Abbildung 11: Zusammenhang Lebensqualität und Ergebnis der Operation.

Die Befragten konnten auf einer zehnstufigen Skala die Stärke des Zusammenhangs von aktueller Lebensqualität und dem Ergebnis der Operation einschätzen. Dabei konnten sie von 0 („überhaupt nicht“) bis 10 („sehr stark“) wählen.

2.4 Methoden der Datenanalyse

Zur Datensammlung und -auswertung, sowie zur Erstellung der Diagramme diente das Programm Microsoft[®] Excel für Mac 2019 (Version 16.37, Microsoft[®] Corporation, Redmond, USA) und SPSS[®] Statistics für Mac (Version 26.0.0.0, IBM[®] Corporation, Armonk, USA). Die Textverarbeitung, sowie die Erstellung des Layouts und der Tabellen erfolgten mit Microsoft[®] Word für Mac 2019 (Version 16.37, Microsoft[®] Corporation, Redmond, USA). Die Ergebnisse der Literaturrecherche wurden mittels EndNote[™] für Mac (Version X9.3.3, Clarivate Analytics, Philadelphia, USA) katalogisiert, in das Dokument eingefügt und zur Erstellung des Literaturverzeichnisses genutzt.

Alle beschriebenen Arbeiten an der Studie wurden an einem Apple[®] MacBook Pro[®] (16 Zoll, 2019, macOS Catalina, Version 10.15.5, Apple[®] Inc., Cupertino, USA) durchgeführt.

2.5 Angewendete Testverfahren

Die statistische Beschreibung der Stichproben für den jeweiligen Parameter erfolgte mit Hilfe von deskriptiven Statistiken und absoluten und relativen Häufigkeiten unter Angabe von Mittelwert und Standardabweichung. Nach Testung der Voraussetzungen (Normalverteilung und Varianzenhomogenität) wurde der t-Test oder Mann-Whitney-Test verwendet, um den Unterschied der Mittelwerte bei metrischer Ausprägung der

Variable zwischen beiden Implantatgruppen zu berechnen. Bei Vorhandensein von drei oder mehr Gruppen (z.B. Lebensqualität, ästhetisches Ergebnis) erfolgte diese Testung durch univariate Varianzanalyse mit ANOVA oder Kruskal-Wallis-Test.

Bei kategorialen Variablen wurden die Unterschiede beider Implantatgruppen mittels Fishers Exakten Test oder Chi-Quadrat berechnet. Das Signifikanzniveau (zwei-seitig) wurde für $p \leq 0.05$ als signifikant und für $p \leq 0.005$ als hochsignifikant betrachtet. Die statistische Analyse mittels SPSS® Statistics erfolgte eigenständig.

3 Ergebnisse

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Es wurden grundsätzlich alle Patienten/-innen, die in diesem Zeitraum eine oder mehrere SDP erhielten, in die Studie eingeschlossen und jeweils als einzelner Fall gezählt. Insgesamt vier Patienten/-innen (3x CAD-CAM-PMMA, 1x Freihand-Palacos®-PMMA) erhielten zwei voneinander unabhängige Implantate, bspw. rechts und links fronto-temporo-parietal, in der gleichen Operation. Diese Patienten/-innen wurden dementsprechend für jedes Implantat als Einzelfall aufgenommen. Das galt auch für Patienten/-innen, die im zeitlichen Verlauf eine SDP aus einem anderen Material, an anderer Lokalisation oder mit unterschiedlicher Größe erhielten (z.B. zunächst Freihand-Palacos®-PMMA, dann CAD-CAM-PMMA).

Bezüglich des/der Patienten/-innenalters, der minimalen oder maximalen Ausdehnung des zu deckenden Defektes, sowie der Vor- bzw. Begleiterkrankungen wurden keine Einschränkungen gesetzt. Die Operationsdauer musste bei einzeitiger Vorgehensweise (Kraniektomie und Kranioplastik in einer OP) ausgeschlossen werden, da dies eine Differenzierung in Kraniektomie und Implantation der SDP nicht zuließ.

Bei Patienten/-innen, deren Zeitpunkt der Kraniektomie aufgrund der Durchführung *alio loco* nicht nachvollzogen werden konnte, wurde der Parameter „Intervall Kraniektomie/Kranioplastik“ aus der Analyse ausgeschlossen. Ausgeschlossen wurden ebenfalls Patienten/-innen, die während des stationären Aufenthalts verstarben und so die Betrachtung der postoperativen Komplikationen nicht ausreichend möglich war. Diese

Todesfälle standen nicht in Zusammenhang mit der Schädeldachplastik und waren durch die Grunderkrankung bedingt.

3.2 Grundlegende Merkmale der Stichprobe

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt einen Vergleich der beiden Implantate hinsichtlich der grundlegenden Charakteristika der Stichprobe. Die Auswahl der Vorerkrankungen und Risikofaktoren ist in Kapitel 2.3.1 erläutert.

Tabelle 2: Übersicht der grundlegenden Merkmale der Stichprobe.

Die Tabelle zeigt den Vergleich der beiden Implantat-Arten hinsichtlich der grundlegenden Merkmale der Stichprobe. Im Bereich der Signifikanz wurden Unterschiede wie folgt gekennzeichnet: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.005$; *** = $p < 0.001$

Parameter	Freihand-Palacos®- PMMA	CAD-CAM- PMMA	Signifikanz (p- Wert)
	<i>n (%)</i>		
	133 (63,1%)	226 (63,1%)	
Geschlecht	<i>n (%)</i>		
männlich	80 (60,2%)	135 (59,7%)	
weiblich	53 (39,8%)	91 (40,3%)	
	<i>Mittelwert (Standardabweichung)</i>		
Alter	41,61 Jahre (18,71)	47,70 Jahre (16,11)	**
Body-Mass-Index	24,37 kg/m ² (4,44)	24,96 kg/m ² (4,23)	
Risikofaktoren	<i>n (%)</i>		
art. Hypertonie	42 (32%)	90 (40%)	
blutgerinnungshemmende Medikamente	16 (12%)	45 (20%)	
Diabetes mellitus	9 (7%)	12 (5%)	
Alkohol	13 (10%)	27 (12%)	
Nikotin	24 (18%)	83 (37%)	***
Vorerkrankungen	<i>n (%)</i>		
Immundefizienz	22 (16,5%)	35 (15,6%)	
Krampfanfall	32 (24,1%)	36 (16,1%)	
Erkrankung der Hämostase	4 (3,0%)	8 (3,6%)	
multiresistente Erreger	7 (5,3%)	30 (13,4%)	*

3.3 Präoperative und Implantat-bezogene Parameter

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt den Vergleich zwischen beiden Gruppen im Hinblick auf präoperative und Implantat-bezogene Parameter.

In der Kategorie der „Vor-Operationen“ wurden die Operationen erfasst, bei denen im Bereich des späteren Implantats bereits eine Operation bzw. ein großer Hautschnitt erfolgte. Die Patienten/-innen, die in der gleichen Operation kraniotomiert und mit einer Kranioplastik versorgt wurden, gingen mit null Vor-Operationen in die Statistik ein.

Tabelle 3: Vergleich der präoperativen und Implantat-bezogenen Parameter beider Gruppen.

Die Tabelle vergleicht beide Gruppen hinsichtlich der präoperativen, sowie der Implantat-bezogenen Parameter. Im Bereich der Signifikanz wurden Unterschiede wie folgt gekennzeichnet: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.005$; *** = $p < 0.001$.

	Freihand- Palacos®-PMMA	CAD-CAM- PMMA	Signifikanz (p- Wert)
Indikation zur Plastik	<i>n (%)</i>		
Schädel-Hirn-Trauma	48 (36,1%)	78 (34,5%)	
ischämischer Schlaganfall	22 (16,5%)	45 (19,9%)	
spontane intrazerebrale Blutungen	17 (12,8%)	48 (21,2%)	
Tumorerkrankungen und Fehlbildungen	33 (24,8%)	13 (5,8%)	
Infektionen	10 (7,5%)	26 (11,5%)	
Dislokation	3 (2,3%)	16 (7,1%)	
	<i>Mittelwert (Standardabweichung)</i>		
Vor-Operationen	1,31 (0,79)	1,66 (1,21)	**
Intervall Kraniektomie/Kranioplastik	110,3 (115,17)	105,4 (87,2)	
Größe des Implantats	75,46 cm ² (26,12)	90,87 cm ² (32,26)	***
Lokalisation des Implantats	<i>n (%)</i>		
rechtshemisphärisch	57 (42,8%)	108 (47,8%)	
linkshemisphärisch	34 (25,6%)	84 (37,2%)	*
bihemisphärisch	15 (11,3%)	2 (0,9%)	***
frontal	20 (15%)	23 (10,2%)	
bifrontal	3 (2,3%)	7 (3,1%)	
okzipital	4 (3,0%)	2 (0,9%)	

3.4 Operative Parameter

Die Operationszeit konnte aufgrund der Ausschlusskriterien für 75,3 % der CAD-CAM-PMMA-Patienten/-innen (n=171) und 65,4% der Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen (n=87) erfasst werden. Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen ($M = 199,00$ min., $SD = 80,73$) hatten eine längere Operationszeit als CAD-CAM-Patienten/-innen ($M = 145,10$ min., $SD = 45,27$). Dieser Unterschied ist signifikant ($Z = -6,424$; $p < 0,000$).

Ein ähnliches Bild zeigt sich beim intraoperativen Blutverlust, wobei dieser Parameter lediglich bei 66,9% der Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen (n=89) und bei 56,6% der CAD-CAM-PMMA-Patienten/-innen (n=128) erfasst werden konnte. In der Freihand-Palacos®-PMMA-Gruppe hatten die Patienten/-innen einen durchschnittlichen Blutverlust von 502,84 ml ($SD = 386,66$). Dem gegenüber steht die CAD-CAM-PMMA-Gruppe mit einem niedrigeren durchschnittlichen Blutverlust von 300,55 ml ($SD = 220,67$). Demzufolge hatten CAD-CAM-PMMA-Patienten/-innen einen signifikant niedrigeren Blutverlust als Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen ($Z = -4,473$, $p < 0,000$).

Beide Parameter sind als Boxplot in Abbildung 12 dargestellt.

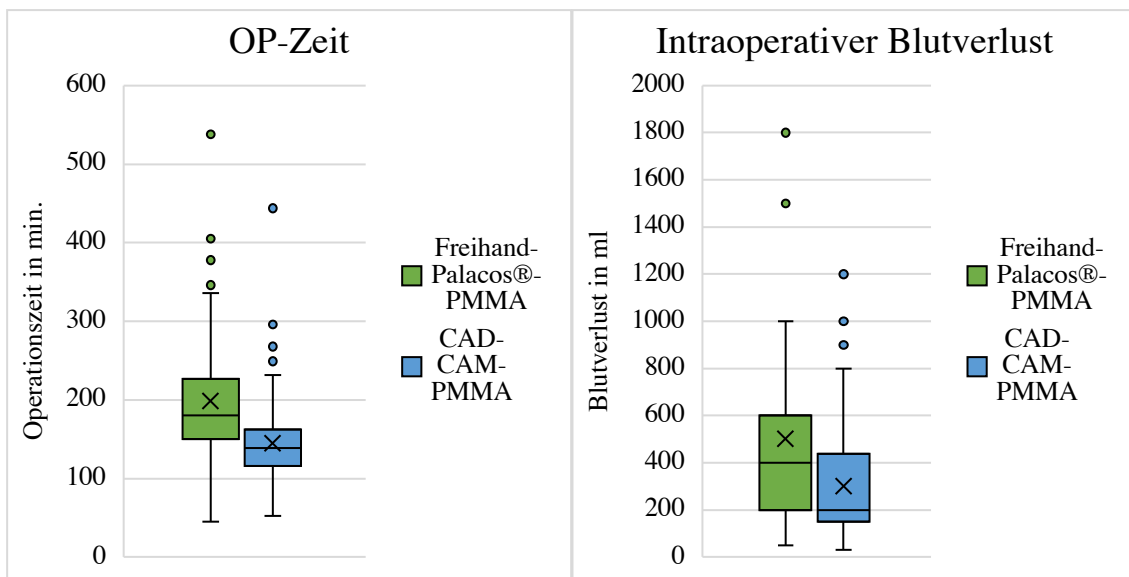


Abbildung 12: Boxplots zur OP-Zeit und intraoperativem Blutverlust je Implantat.

Die Abbildung zeigt, dass CAD-CAM-PMMA-Patienten/-innen gegenüber Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen sowohl eine signifikant kürzere OP-Zeit ($Z = -6,424$; $p < 0,000$), als auch einen signifikant geringeren intraoperativen Blutverlust ($Z = -4,473$, $p < 0,000$) aufwiesen.

Die Haupthypothese H1 lautete: „CAD-CAM-PMMA-Plastiken sind hinsichtlich eingriffsbezogener Faktoren und damit niedrigeren Gesamtkosten den Freihand-Palacos®-PMMA-Plastiken überlegen.“ Die OP-Zeit und der intraoperative Blutverlust werden den eingriffsbezogenen Faktoren zugerechnet, die einen Einfluss auf die Gesamtkosten haben. Die Ergebnisse zeigen, durch die Berechnung mit dem Mann-Whitney-U-Test, eine signifikant niedrigere OP-Zeit ($Z = -6,424$; $p < 0.000$) und einen signifikant geringeren intraoperativen Blutverlust ($Z = -4,473$, $p < 0.000$) bei CAD-CAM-PMMA-Patienten/-innen. Dementsprechend wird die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen.

3.5 Postoperative Parameter

3.5.1 Postoperative Hospitalisierung

Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen ($M = 8,7$ Tage, $SD = 4,35$) waren postoperativ länger hospitalisiert als CAD-CAM-PMMA-Patienten/-innen ($M = 7,57$, $SD = 4,26$). Damit waren Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen signifikant länger postoperativ hospitalisiert als CAD-CAM-PMMA-Patienten/-innen ($Z = -3,769$, $p < 0.000$). Abbildung 13 illustriert diesen Vergleich mittels Boxplot.

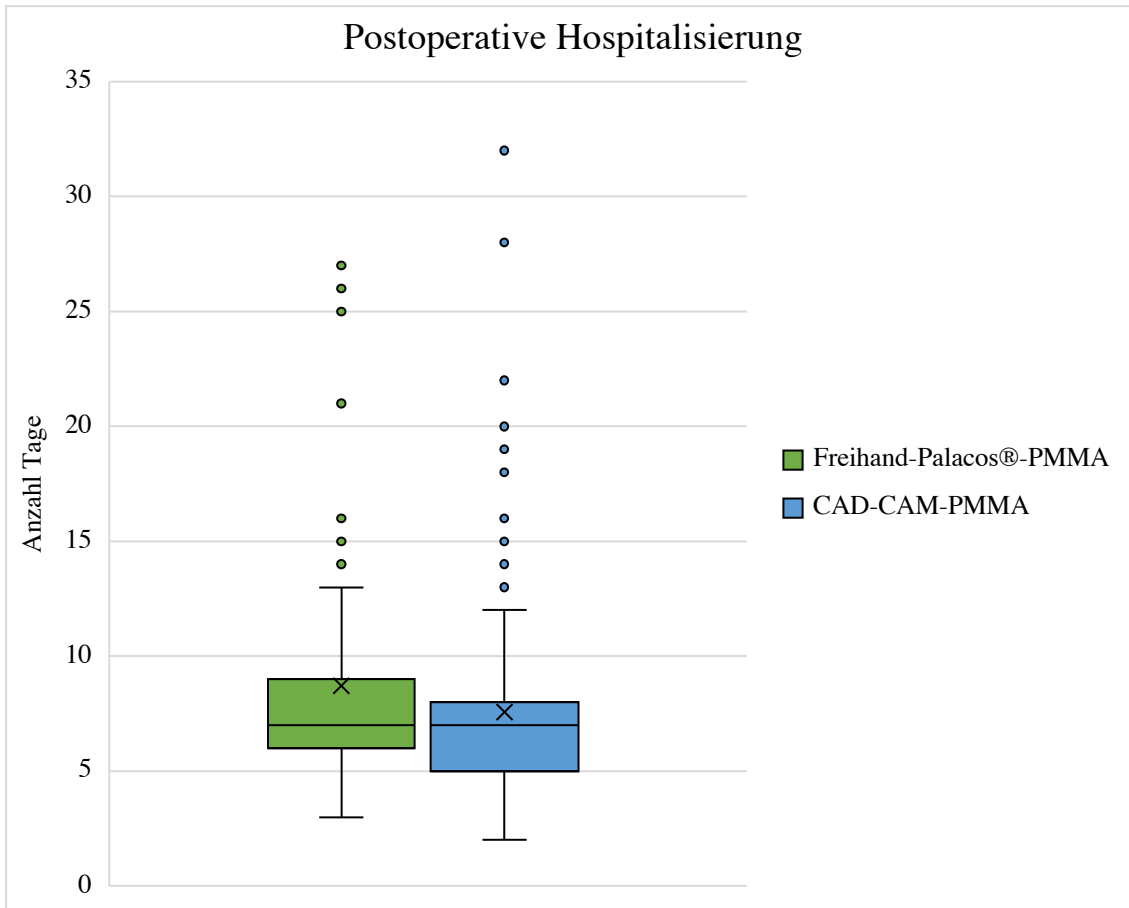


Abbildung 13: Boxplot zur postoperativen Hospitalisierung nach Kranioplastik je Implantat.

Die Abbildung verdeutlicht die geringere postoperative Hospitalisierung bei CAD-CAM-PMMA-Patienten/-innen im Vergleich zu Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen. Dieser Unterschied stellte sich als signifikant dar ($Z = -3,769$, $p < 0.000$).

Die Haupthypothese H1 lautete: „CAD-CAM-PMMA-Plastiken sind hinsichtlich eingriffsbezogener Faktoren und damit niedrigeren Gesamtkosten den Freihand-Palacos®-PMMA-Plastiken überlegen.“ Die postoperative Hospitalisierung wird den eingriffsbezogenen Faktoren zugerechnet, die einen Einfluss auf die Gesamtkosten haben. Die Berechnung mittels Mann-Whitney-U-Test ergab eine signifikant kürzere postoperative Hospitalisierung bei CAD-CAM-PMMA-Patienten/-innen, im Vergleich zu Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen. Daraus folgend kann die Nullhypothese abgelehnt und die Alternativhypothese angenommen werden.

3.5.2 Postoperativer Sitz des Implantats

Als Standard wird, sofern möglich, am ersten postoperativen Tag eine kraniale Computertomographie angefertigt, um den korrekten Sitz der Plastik zu überprüfen. (siehe Kapitel 2.3.1) Dies wurde bei 88,0% (n = 117) der Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen und bei allen CAD-CAM-PMMA-Patienten/-innen durchgeführt. Es zeigte sich in beiden Gruppen ein homogenes Bild. In der Freihand-Palacos®-PMMA-Gruppe war der Sitz in 88,8% (n=104) der Fälle regelrecht, verglichen mit 88,9% (n=201) regelrechter Sitz der Plastiken in der CAD-CAM-PMMA-Gruppe.

3.5.3 Postoperative Komplikationen

Die postoperativen Komplikationen wurden in revisionspflichtige (schwerwiegende, operative) Komplikationen und nicht-revisionspflichtige (geringfügige) Komplikationen gegliedert.

3.5.3.1 Revisionspflichtige Komplikationen

Tabelle 4 zeigt den Vergleich beider Implantate hinsichtlich der revisionspflichtigen Komplikationen.

Tabelle 4: Vergleich der revisionspflichtigen Komplikationen beider Implantate im Kurz- und Langzeitverlauf

Die Tabelle zeigt den Vergleich der beiden Implantat-Arten hinsichtlich der revisionspflichtigen Komplikationen im Kurz- und Langzeitverlauf. Im Bereich der Signifikanz wurden Unterschiede wie folgt gekennzeichnet: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.005$; *** = $p < 0.001$. EDH = Epiduralhämatom, SDH = Subduralhämatom, WHS = Wundheilungsstörungen.

Parameter	Freihand-Palacos®-PMMA	CAD-CAM-PMMA	Signifikanz (p-Wert)
	<i>n (%)</i>		
Revisionspflichtige Komplikationen	21 (15,8%)	29 (12,8%)	
Kurzzeit (<30 Tage)	8 (6,0%)	17 (7,5%)	
EDH	7 (5,2%)	12 (5,3%)	
Dislokation	1 (0,8%)	1 (0,4%)	
Liquorfistel	0 (0%)	1 (0,4%)	
SDH	0 (0%)	1 (0,4%)	
WHS	0 (0%)	1 (0,4%)	
Langzeit (>30 Tage)	13 (9,8%)	12 (5,3%)	
Infektion	5 (3,8%)	4 (1,8%)	
Dislokation	6 (4,5%)	0 (0%)	
SDH	1 (0,8%)	0 (0%)	
WHS	0 (0%)	7 (3,1%)	*
Liquorfistel	1 (0,8%)	1 (0,4%)	
	Mittelwert (Standardabweichung)		
Zeitliches Auftreten der Langzeitkomplikationen	566,7 Tage (809,95)	133,42 Tage (151,05)	

Im tabellarischen Vergleich ist zu erkennen, dass bei CAD-CAM-PMMA-Implantaten signifikant häufiger WHS zu operativen Revisionen führen, als bei Freihand-Palacos®-PMMA-Implantaten ($p = 0.028$). Gleichzeitig zeigte sich, dass diese Patienten/-innen eine höhere Anzahl an kraniellen Vor-Operationen aufwiesen. Abbildung 14 illustriert diesen Zusammenhang mittels Boxplot.

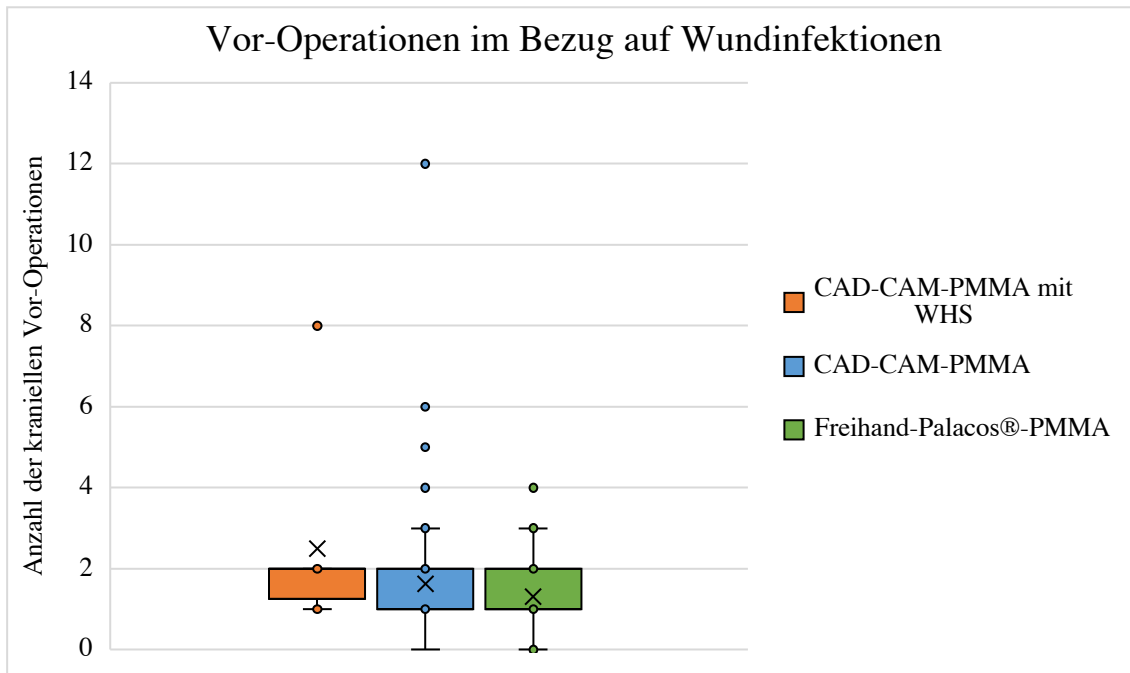


Abbildung 14: Boxplot zur Anzahl an Vor-Operationen bei Patienten/-innen mit und ohne Wundheilungsstörungen (WHS).

Es ist zu erkennen, dass die Patienten/-innen, die im Verlauf wegen einer WHS operativ revidiert werden mussten, mehr Vor-Operationen hatten. Im Vergleich zum Freihand-Palacos®-PMMA-Kollektiv hatten sie signifikant mehr Vor-Operationen ($Z = -2,297$; $p = 0.022$).

Die Revisionspatienten/-innen mit WHS in der CAD-CAM-PMMA-Gruppe hatten demnach im Mittel $2,5 \pm 2,27$ Vor-Operationen. Der Boxplot zeigt, dass sowohl die Freihand-Palacos®-PMMA-Gruppe ($n=131$; $M = 1,31$ Vor-Operationen, $SD = 0,79$) als auch die restliche CAD-CAM-Gruppe ($n=215$; $M = 1,63$ Vor-Operationen, $SD = 1,15$) eine niedrigere Anzahl von Vor-Operationen aufweisen. Der Unterschied zwischen Patienten/-innen mit WHS und Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen zeigte sich als signifikant ($Z = -2,297$; $p = 0.022$).

3.5.3.2 Operative Mehrfachrevisionen

Von den 50 Patienten/-innen, die eine revisionspflichtige Komplikation hatten, musste bei 6% der Patienten/-innen (n=3) im Verlauf das eingesetzte Implantat erneut entfernt und operativ revidiert werden. Dabei kam es bei zwei Fällen zu einer erneuten Explantation. Insgesamt wurden 47 Patienten/-innen (13,1%) einmalig revidiert, ein Patient (0,2%) zweifach und zwei Patienten/-innen (0,6%) dreifach behandelt, bei insgesamt 86,1% Patienten/-innen (n=309), die keiner Revision bedurften.

Die drei Zweitrevisionen erfolgten aufgrund einer Wunddehiszenz, einer WHS oder einer Liquorfistel. Die zwei Drittrevisionen mussten beide aufgrund von WHS vorgenommen werden. Somit ist zu erkennen, dass die Patienten/-innen mit Mehrfachrevisionen vorinfiziert waren, da die Revisionen überwiegend aufgrund von infektionsassoziierten Komplikation durchgeführt werden mussten.

Die Material-Neuversorgung in dieses vor-infizierte Gewebe erfolgte im Anschluss an die drei Zweitrevisionen mit zwei CAD-CAM-PMMA-Plastiken und einer Deckung mittels Lat. Dorsi. In zwei dieser Fälle musste erneut eine Revision (Drittrevision) durchgeführt werden. Dabei wurde eine CAD-CAM-PMMA-Plastik implantiert und eine Lappenplastik durchgeführt. In der Analyse der postoperativen Komplikationen (vgl. Kapitel 3.5.3.1) sind diese Zweit- und Dritt-Komplikationen den CAD-CAM-PMMA-Plastiken zugeordnet, da sie zeitlich auf die Implantation dieser Plastik folgten. Sie können den CAD-CAM-PMMA-Plastiken aber nicht eindeutig zugeschrieben werden, da die Implantation bei diesen Mehrfachrevisionen, wie bereits beschrieben, in vorinfiziertes Gewebe erfolgte.

Es ist daher erkennbar, dass die CAD-CAM-PMMA-Implantate auch bei Implantation in vor-infiziertes Gewebe in nahezu allen Fällen eine endgültige infektionsfreie Versorgung des Defekts ermöglichten. Lediglich ein Fall wurde abschließend mit einer Lappenplastik versorgt.

3.5.3.3 Nicht-revisionspflichtige Komplikationen

Den Vergleich beider Implantate im Hinblick auf nicht-revisionspflichtige Komplikationen fasst Tabelle 5 wie folgt zusammen.

Tabelle 5: Vergleich der nicht-revisionspflichtigen Komplikationen beider Implantate im Kurz- und Langzeitverlauf

Die Tabelle zeigt den Vergleich der beiden Implantat-Arten hinsichtlich der nicht-revisionspflichtigen Komplikationen im Kurz- und Langzeitverlauf. Im Bereich der Signifikanz wurden Unterschiede wie folgt gekennzeichnet: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.005$; *** = $p < 0.001$. WHS = Wundheilungsstörungen.

Parameter	Freihand-Palacos®-PMMA	CAD-CAM-PMMA	Signifikanz (p-Wert)
	<i>n (%)</i>		
Nicht-revisionspflichtige Komplikationen	77 (57,9%)	84 (37,2%)	*
Kurzzeit (<30 Tage)	62 (46,6%)	76 (33,6%)	*
Nachblutung	42 (31,6%)	48 (21,2%)	
WHS	1 (0,8%)	4 (1,8%)	
Wundpolster	4 (3,0%)	15 (6,6%)	
Liquorpolster	19 (14,3%)	14 (6,2%)	*
Krampfanfall	0 (0%)	7 (3,1%)	
Langzeit (>30 Tage)	15 (11,3%)	8 (3,5%)	*
Krampfanfall	9 (6,8%)	7 (3,1%)	
Liquorpolster	6 (4,5%)	0 (0%)	*
WHS	0 (0%)	1 (0,4%)	
	Mittelwert (Standardabweichung)		
Zeitliches Auftreten der Langzeitkomplikationen	222,3 Tage (272,55)	215,75 Tage (123,7)	

Die Haupthypothese H1 lautete: „CAD-CAM-PMMA-Plastiken sind hinsichtlich eingriffsbezogener Faktoren und damit niedrigeren Gesamtkosten den Freihand-Palacos®-PMMA-Plastiken überlegen.“ Die postoperativen Komplikationen werden den eingriffsbezogenen Faktoren zugerechnet, die einen Einfluss auf die Gesamtkosten haben. Die revisionspflichtigen und nicht-revisionspflichtigen Komplikationen zeigen ein besseres Ergebnis bei CAD-CAM-PMMA-Implantaten, jedoch sind nur die nicht-revisionspflichtigen Komplikationen signifikant weniger als bei Freihand-Palacos®-PMMA-Implantaten. Daher können die postoperativen Komplikationen alleinstehend keine signifikante Aussage treffen, inwiefern die Haupthypothese H1 anzunehmen ist.

3.6 Ergebnisse im Rahmen der Nachsorge

Die folgenden Ergebnisse konnten bei 26,2% (n=94) des Gesamtkollektivs mittels telefonischen Interviews erhoben werden. Die befragten Patienten/-innen unterteilen sich in 39,4% (n=37) Freihand-Palacos®-PMMA und 60,6% (n=57) CAD-CAM-PMMA.

3.6.1 Neurologisches Ergebnis

Im Rahmen der Nachsorge wurden zwei verschiedene Scores (mRS und GOSE) erhoben, um das neurologische Ergebnis der Patienten/-innen nach Schädeldachplastik zu bewerten. Insgesamt wurden 72 Patienten/-innen in die Auswertung eingeschlossen. Die Patienten/-innen hatten als Grunderkrankung ein SHT, einen Infarkt oder eine intrazerebrale Blutung, wodurch sie mit den genannten Scores bewertet werden konnten.

Beim mRS zeigte sich in der Freihand-Palacos®-PMMA-Gruppe ($M = 1,76$, $SD = 1,27$) ein geringer Grad an Behinderung, ebenso wie in der CAD-CAM-PMMA-Gruppe ($M = 2,44$, $SD = 1,45$). Dieser Unterschied erwies sich als signifikant ($Z = -1,963$; $p = 0.050$).

Im Bereich des GOSE ergaben sich ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse. Der Boxplot in Abbildung 15 zeigt den Vergleich zwischen Freihand-Palacos®-PMMA und CAD-CAM-PMMA.

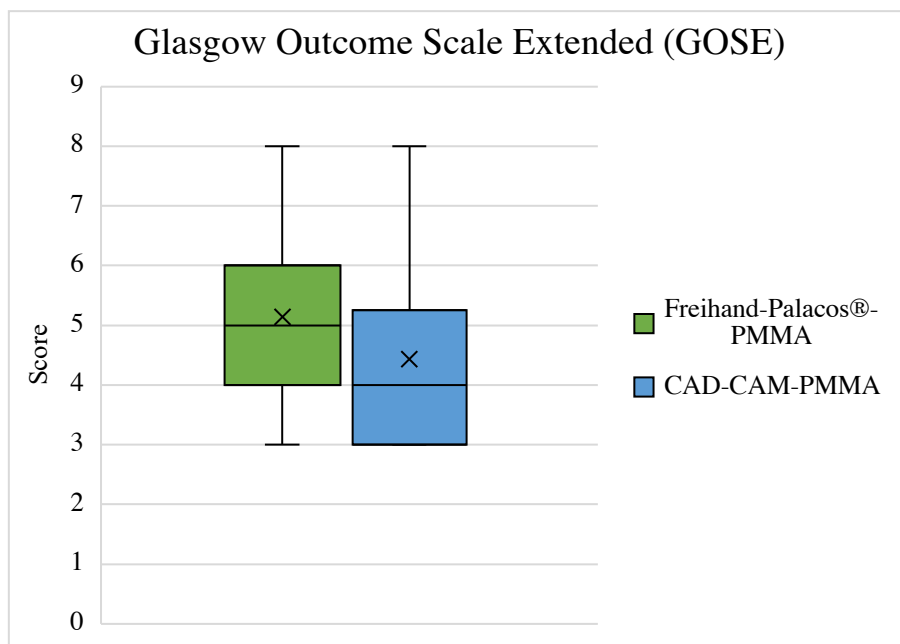


Abbildung 15: Boxplot zum neurologischen Outcome im Rahmen des GOSE nach Implantat.

Der Boxplot zeigt, dass Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten im Durchschnitt einen besseren Score im GOSE erreichten. Der Unterschied erwies sich als signifikant ($p = 0.017$).

Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen ($M = 5,14 \pm 1,43$) erreichten durchschnittlich einen höheren Score als CAD-CAM-PMMA-Patienten/-innen ($M = 4,40 \pm 1,61$). Beide Mittelwerte entsprachen einer mäßigen Behinderung und waren signifikant unterschiedlich ($Z = -2,384$; $p = 0.017$).

3.6.2 Ästhetisches Ergebnis

Das ästhetische Ergebnis sollte im Rahmen der Nachsorge auf einer fünfstufigen Skala bewertet werden. Es wurden nur die Patienten/-innen in die Auswertung einbezogen, die das ästhetische Ergebnis selbstständig einschätzen konnten ($n = 94$). Dort zeigte sich, dass Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen ($M = 3,97$, $SD = 1,28$) im Durchschnitt etwas unzufriedener waren, als CAD-CAM-PMMA-Patienten/-innen ($M = 4,23$, $SD = 1,00$), wobei beide Gruppen das ästhetische Ergebnis mit „zufrieden“ bewerteten. Es lässt sich zwischen den beiden Implantaten kein signifikanter Unterschied darstellen ($X^2(4, N=94) = 4,616$; $p = 0.329$).

Für die Berechnungen zum Einfluss verschiedener Einflussparameter auf das ästhetische Ergebnis wurden die Patienten/-innen in drei Gruppen unterteilt. Die Bewertungen „1“

und „2“ wurden als „unzufrieden“ zusammengefasst. Die Bewertung „3“ blieb als „teils/teils“ bestehen, während die Wertungen „4“ und „5“ die Gruppe „zufrieden“ bildeten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Mögliche Einflussfaktoren auf das ästhetische Ergebnis bei Freihand-Palacos®-PMMA und CAD-CAM-PMMA.

Die Tabelle zeigt, dass es in keinem Parameter einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen gibt. SDP = Schädeldachplastik.

Parameter	Signifikanz	
	Freihand-Palacos®-PMMA	CAD-CAM-PMMA
Geschlecht	$p = 0.272$	$p = 0.643$
Alter	$p = 0.527$	$p = 0.284$
Größe der SDP	$p = 0.384$	$p = 0.198$
postoperativer Sitz der SDP	$p = 0.305$	$p = 0.529$

Die Nebenhypothese N1 lautete: „CAD-CAM-PMMA-Plastiken erzielten ein besseres postoperatives ästhetisches Ergebnis als Freihand-modellierte PMMA-Plastiken.“ Die Ästhetik bei CAD-CAM-PMMA-Patienten/-innen wurde besser bewertet als bei Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen. Dieser Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant. Daher ist die Nullhypothese beizubehalten.

3.6.3 Lebenszufriedenheit

Die allgemeine Lebenszufriedenheit wurde auf einer zehnstufigen Skala erhoben und konnte bei drei Patienten/-innen (1 x CAD-CAM-PMMA, 2 x Freihand-Palacos®-PMMA) nicht erfasst werden. Dabei zeigte sich, dass die CAD-CAM-PMMA versorgten Patienten/-innen ($M = 6,77$, $SD = 2,66$) ihre aktuelle Lebenszufriedenheit besser bewerteten als Freihand-Palacos®-PMMA versorgten Patienten/-innen ($M = 6,14$, $SD = 2,70$). Ein signifikanter Unterschied war nicht zu beobachten ($Z = -1,199$; $p = 0.231$).

Zur Einbeziehung möglicher Einflussfaktoren auf die Lebenszufriedenheit erfolgte eine Einteilung in drei Gruppen. Die Gruppe „unzufrieden“ („zufrieden –“) beinhaltete die

Bewertungen 0-3, während die Gruppe „mittlere Lebenszufriedenheit“ („zufrieden +/-“) die Bewertungen 4-7 enthält. Die dritte Gruppe „zufrieden“ („zufrieden +“) beinhaltet die Bewertungen 8-10.

Beim Zusammenhang von Lebenszufriedenheit und Ergebnis der Operation zeigte sich bei beiden Implantaten bei guter Lebenszufriedenheit eine höhere Assoziation mit dem Ergebnis der Operation. Umso höher die Lebenszufriedenheit, desto mehr wird dies in Zusammenhang mit der Kranioplastik gebracht.

In Tabelle 7 wird der Zusammenhang zwischen Lebenszufriedenheit und Operationsergebnis bei Freihand-Palacos®-PMMA und CAD-CAM-PMMA gezeigt.

Tabelle 7: Zusammenhang zwischen Operationsergebnis und Lebenszufriedenheit bei Freihand-Palacos®-PMMA und CAD-CAM-PMMA.

Es ist zu erkennen, dass CAD-CAM-PMMA versorgten Patienten/-innen ihre gute Lebensqualität durchschnittlich mehr in Zusammenhang mit der Operation bringen als Freihand-Palacos®-PMMA versorgte Patienten/-innen. „+“ = zufrieden, „ +/-“ = teils/teils, „-“ = unzufrieden

	Zufrieden(heit)	Zusammenhang mit Operationsergebnis	Signifikanz
Freihand-Palacos®-PMMA	+	$M = 6,3$	$p = 0.393$
	+/-	$M = 4,7$	
	-	$M = 4,5$	
CAD-CAM-PMMA	+	$M = 6,9$	$p = 0.141$
	+/-	$M = 6,0$	
	-	$M = 4,3$	

Bei beiden Implantaten zeigte sich sowohl innerhalb der Gruppen als auch im Vergleich von Freihand-Palacos®-PMMA und CAD-CAM-PMMA kein signifikanter Unterschied. Es ist jedoch erkennbar, dass CAD-CAM-PMMA-Patienten/-innen ihre gute Lebenszufriedenheit durchschnittlich mehr in Verbindung mit dem Operationsergebnis brachten als Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen (6,9 zu 6,3).

Die Nebenhypothese N2 lautete: „CAD-CAM-PMMA-Implantate haben einen positiveren Einfluss auf die Lebenszufriedenheit als Freihand-Palacos®-PMMA-Implantate.“ Anhand der berechneten Ergebnisse kann die Alternativhypothese nicht angenommen werden und es wird folglich die Nullhypothese beibehalten.

3.6.4 Kalt-Warm-Missempfindungen

Bei Freihand-Palacos®-PMMA berichteten insgesamt 16,2% (n=6) der befragten Patienten/-innen von Kalt-Warm-Missempfindungen am Kopf im Bereich des Implantats. Im Vergleich dazu waren bei CAD-CAM-PMMA 19,6% (n=11) der Befragten von Kalt-Warm-Missempfindungen im Bereich des Implantats betroffen. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen erwies sich als nicht signifikant ($p = 0.787$).

3.7 Zusammenfassender tabellarischer Vergleich

In nachfolgender Tabelle 8 ist eine zusammenfassende Übersicht zum Vergleich der beiden Implantate in den wichtigsten Parametern aufgeführt.

Tabelle 8: Freihand-Palacos®- und CAD-CAM-PMMA-Implantate im tabellarischen Vergleich der wichtigsten Parameter unserer Studie.

Die Unterschiede in den jeweiligen Parameter wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit mit ↑ (=höher, mehr oder länger) und ↓ (= niedriger, weniger oder kürzer) gekennzeichnet. Signifikante Unterschiede sind wie folgt gekennzeichnet: * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.005$; *** = $p < 0.001$. EDH = Epiduralhämatom, WHS = Wundheilungsstörungen.

<i>Parameter</i>	Freihand-Palacos®- PMMA	CAD-CAM-PMMA
<i>Operationszeit</i> ***	↑	↓
<i>intraoperativer Blutverlust</i> ***	↑	↓
<i>postoperative Hospitalisierung</i> ***	↑	↓
<i>revisionspflichtige Komplikationen</i>	↑	↓
<i>postoperative EDH</i>	↓	↑
<i>postoperative Dislokationen</i> **	↑	↓
<i>postoperative WHS</i> *	↓	↑
<i>postoperative Infektionen</i>	↑	↓
<i>nicht-revisionspflichtige Komplikationen</i> *	↑	↓
<i>postoperatives neurologisches Ergebnis (mRS, GOSE)</i> *	↑	↓
<i>ästhetisches Ergebnis</i>	↓	↑
<i>Lebenszufriedenheit</i>	↓	↑
<i>Zusammenhang Lebenszufriedenheit und Operation</i>	↓	↑

4 Diskussion

PMMA wird seit vielen Jahren als Standardmaterial zur Kranioplastik genutzt. [14] Obwohl es sich im klinischen Einsatz bewährt hat, konnte es sich ebenso wie andere Materialien bislang nicht entscheidend abheben. [8] In bisherigen Studien zum Vergleich von Kranioplastiken wurden zumeist verschiedene Materialien und Werkstoffe verglichen. Wir haben diese Studie durchgeführt, um Freihand-Palacos®-PMMA- und CAD-CAM-PMMA-Implantate miteinander zu vergleichen. Wir wollten untersuchen, inwiefern die CAD-CAM-PMMA-Implantate hinsichtlich eingriffsbezogener Faktoren und damit niedrigeren Gesamtkosten den Freihand-Palacos®-PMMA-Plastiken überlegen sind. Dabei wurde der Schwerpunkt auf die perioperativen Modalitäten, die kurz- und langfristigen Komplikationsraten, sowie die ästhetischen und neurologischen Ergebnisse gelegt.

Diese retrospektive Single-Center-Analyse wurde bei 350 Patienten mit 359 Schädeldachplastiken durchgeführt, die sich in 133 Freihand-Palacos®-PMMA-Fälle (01/2005-12/2012) und 226 CAD-CAM-PMMA-Fälle (01/2010-12/2018) aufteilen.

CAD-CAM-Patienten hatten eine kürzere Operationszeit ($p < 0.001$), einen geringeren intraoperativen Blutverlust ($p < 0.001$) und eine kürzere postoperative Hospitalisierung ($p < 0.005$) als Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten. CAD-CAM-PMMA-Implantate wiesen zudem weniger revisionspflichtige- und nicht-revisionspflichtige Komplikationen auf. Infektionen des Implantats traten bei 3,8 % der Freihand-Palacos®-PMMA-Fälle und bei 1,8 % der CAD-CAM-PMMA-Fälle auf. Wundheilungsstörungen traten bei CAD-CAM-PMMA-Patienten häufiger auf, was allerdings mit einer höheren Anzahl an Vor-Operationen im Bereich der alten Narbe verbunden war. Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten hatten signifikant mehr Implantatdislokationen ($p < 0.05$). CAD-CAM-PMMA-Patienten berichteten zudem über ein besseres ästhetisches Ergebnis im Vergleich zu Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten.

4.1 Diskussion des Studiendesigns

Die Studie umfasste eine Stichprobengröße von 350 Patienten/-innen mit insgesamt 359 PMMA-SDP, die am Universitätsklinikum Würzburg implantiert wurden. Diese Stichprobe unterteilt sich in 133 Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen und 226

CAD-CAM-PMMA-Patienten/-innen. Damit stellte sich die Stichprobe im Hinblick auf andere Studien zum Vergleich verschiedener SDP quantitativ inhomogener dar. [16, 133] Jedoch erreicht die vorliegende Studie eine der bisher weltweit größten Anzahl an Patienten/-innen zur Gegenüberstellung von PMMA-SDP. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist dadurch höher als bei vergleichbaren Studien mit kleineren Stichproben.

Weiterhin erstreckt sich der Betrachtungszeitraum für beide Implantate über unterschiedliche Zeiträume. Es wurden Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen in die Studie eingeschlossen, die das Implantat im Zeitraum von 2005 – 2012 erhielten. Zudem wurden Patienten/-innen mit CAD-CAM-PMMA-Implantat eingeschlossen, die ihr Implantat im Zeitraum zwischen 2010 – 2018 implantiert bekamen. Die unterschiedlichen Zeiträume erklären sich dadurch, dass am Universitätsklinikum Würzburg vor dem Jahr 2010 hauptsächlich Freihand-Palacos®-PMMA-Implantate zur Schädeldeckung genutzt wurden, während danach hauptsächlich CAD-CAM-PMMA-Implantate eingesetzt wurden.

Die Zeitspannen von sieben (Freihand-Palacos®-PMMA) bzw. acht Jahren (CAD-CAM-PMMA) wurden zur besseren Vergleichbarkeit gewählt und ermöglichten dadurch eine hohe Stichprobengröße. In beiden Kollektiven ist der Nachbeobachtungszeitraum mindestens 2,5 Jahre, wodurch eine gute Aussagekraft erreicht werden kann. Damit folgt diese Studie der Vorgehensweise anderer Autoren, die ebenfalls einen Zeitraum von mindestens 2,5 Jahren vorschlagen. [204] Die zeitlich frühere Implantation der Freihand-Palacos®-PMMA-Implantate ab 2005 erlaubt einen längeren Nachbeobachtungszeitraum als bei CAD-CAM-PMMA. Dies könnte im Langzeitverlauf zu einem Bias hinsichtlich einer höheren Anzahl von beobachteten Langzeitkomplikationen bei Freihand-Palacos®-PMMA-Implantaten geführt haben. Demgegenüber konnte im Bereich der Kurzzeitkomplikationen eine sehr gute Beurteilbarkeit und Vergleichbarkeit beider Implantate erreicht werden. Die Untergliederung in Kurz- und Langzeitkomplikationen, sowie jeweils revisionspflichtigen und nicht-revisionspflichtigen Komplikationen ist detaillierter als in vergleichbaren Studien. [18] Dies erlaubt einen konkreten Überblick über die Art und zeitliche Abfolge eingetretener postoperativer Komplikationen.

Die retrospektive Erfassung der verschiedenen Parameter erfolgte durch das klinikeigene Informationssystem und Akten der Patienten/-innen. Dieses Studiendesign wurde auch

bei allen vergleichbaren Studien zu diesem Thema angewandt. [141, 205, 206] Durch die standardisierte Datenaufnahme ist eine gute Vergleichbarkeit der Daten beider Implantate gegeben. Die exakte Größe der SDP konnte für die CAD-CAM-Implantate in der überwiegenden Zahl der Fälle anhand der Bestell- und Lieferformulare der Firma Zimmer-Biomet entnommen werden, die für die Konstruktion und Lieferung der CAD-CAM-PMMA Implantate beauftragt wurde. Die individuelle, manuelle Anfertigung der Freihand-Palacos®-PMMA-Implantate führte ebenfalls dazu, dass die Größe der SDP nicht aus den Daten entnommen werden konnten. Diese fehlenden Größen wurden daher mittels Messwerkzeug des verwendeten Bilddokumentationssystems der Klinik bestimmt. Dies entspricht der Vorgehensweise anderer Autoren. [100] Die manuelle Ausmessung in Kombination mit der anzuwendenden Formel ergibt eine Annäherung an die tatsächliche Implantatgröße bei Freihand-Palacos®-PMMA und den fehlenden CAD-CAM-PMMA-Implantaten. Durch deren Anwendung konnte erreicht werden, dass die Größen für die Mehrzahl der Implantate erfasst wurden und dieser Parameter in der statistischen Auswertung berücksichtigt werden konnte.

Zur Untersuchung des neurologischen und ästhetischen Ergebnisses im postoperativen Verlauf wurde ein strukturiertes Telefoninterview durchgeführt. In der vorliegenden Studie konnte nur rund ein Drittel der Patienten/-innen telefonisch erreicht und befragt werden. Gründe hierfür sind eine hohe Rate an Patienten, die aufgrund der schweren Vorerkrankungen (SAB, ICB, SHT, Hirnabszess, etc.) auch nach der mit dem Zeitpunkt der Anlage der SDP zunächst überstandener Primärerkrankung eine oft limitierte Prognose und eine reduzierte Lebenserwartung haben. Ein weiterer Teil des Patientenkollektivs ist in Pflegeheimen untergebracht und steht wegen schlechter Erreichbarkeit nicht für ein Telefoninterview zur Verfügung oder kann aus neurologischen Gründen, z.B. wegen einer Aphasie, keine Auskunft geben. Allerdings ist die neurologische Erholung nach der Grunderkrankung nicht das primäre Ziel dieser Studie. Der erreichte und interviewte Teil der Patienten dürfte aber durchaus einen repräsentativen Charakter für die beiden Patientengruppen haben.

Die Entscheidung zur Durchführung des telefonischen Fragebogens wurde vorrangig aufgrund der Möglichkeit schneller und hoher Antwortraten gewählt. Als vorteilhaft erwies sich, dass die Befragung von Patienten/-innen am Telefon durch die unmittelbare

Beantwortung der Fragen zu schnellen Ergebnissen bzw. direkten Rückmeldungen führte. Dieses Phänomen beschreiben ebenfalls vergleichbare Studien mit hohen Raten von beantworteten Fragebögen bei Nutzung der telefonischen Befragung. [207]

Der verwendete Fragebogen diente zur Evaluation der Lebenszufriedenheit, des neurologischen Outcomes und des ästhetischen Ergebnisses. Sowohl die Verwendung der Kurzskala Lebenszufriedenheit-1 zur Erhebung der Lebenszufriedenheit [195], als auch die telefonischen Fragebögen zur Erhebung der GOS/GOSE [208, 209] und mRS [201, 202] stellen reliable und validierte Messinstrumente dar. Der GOS/GOSE wird zur postoperativen Beurteilung vorrangig bei verschiedenen traumatischen Schädelverletzungen [210], aber auch bei Schlaganfall [211] und intrazerebralen Blutungen verwendet. [212] Gleiches gilt für den mRS, der insbesondere für Patienten/-innen mit akutem Schlaganfall [200], aber auch bei traumatischen Schädelverletzungen [213] und intrazerebralen Blutungen eingesetzt wird. [214, 215] Wenngleich bei 22 befragten Patienten/-innen keine der genannten Grunderkrankungen vorlagen, konnte in der vorliegenden Studie der Großteil der Befragten (n = 72) in die Auswertung der Scores eingeschlossen werden. In weiteren Studien zum Thema SDP werden ebenfalls der GOS/GOSE und der mRS zur Messung des postoperativen neurologischen Outcomes verwendet [216, 217] und somit als passende Messinstrumente angesehen. Die Befragung zum ästhetischen Ergebnis erfolgte mit einer fünfstufigen, verbalisierten Skala. In der Literatur wird ebenfalls die Verwendung von fünf- bis siebenstufigen Skalen mit vollverbalisierten Ratingskalen empfohlen, um eine gute Reliabilität und Validität zu erreichen. [218-220]

Die vorliegende Studie bildet mit 359 Fällen die bislang größte Serie einer single-center-Studie zum Thema Schädeldachplastiken. Der retrospektive Vergleich von Freihand-Palacos®-PMMA- und CAD-CAM-PMMA-Implantaten wird in wenigen vergleichbaren Studien mit einer geringeren Fallzahl vorgenommen. In der vorliegenden Studie ist es zudem gelungen, die postoperativen Komplikationen durch die Einteilung in revisionspflichtige und nicht-revisionspflichtige Komplikationen im Kurz- und Langzeitverlauf systematisch und detailliert zu strukturieren. Die Erhebung des ästhetischen und neurologischen Ergebnisses wird in vergleichbaren Studien zumeist mit schriftlichem Fragebogen durchgeführt. In der vorliegenden Studie führte die

Verwendung eines telefonischen Interviews zu schnellen und unmittelbaren Antworten. Dies zeigt, dass das Telefoninterview ebenfalls ein praktikables Instrument zur ästhetischen und neurologischen Evaluation sein kann.

4.2 Diskussion der Haupthypothese

OP-Zeit und intraoperativer Blutverlust

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass CAD-CAM-PMMA Plastiken eine signifikant geringere OP-Zeit als Freihand-Palacos®-PMMA-Plastiken hatten ($p < 0.000$). Dies deckt sich mit den Beobachtungen in einer Studie von Lee et al. (2009), die von einer signifikant kürzeren Operationszeit bei präformierten PMMA-Implantaten berichtet. Weitere Studien beschreiben, neben der kürzeren OP-Zeit, ebenfalls einen verminderten intraoperativen Blutverlust. [16, 80] Dies konnte in unserer Studie ebenfalls gezeigt werden, da Patienten/-innen mit CAD-CAM-PMMA-Implantate einen signifikant ($p < 0.000$) geringeren intraoperativen Blutverlust als mit Freihand-Palacos®-PMMA-Implantate hatten. Der intraoperative Blutverlust konnte nur bei 66,9% der Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen (n=89) und bei 56,6% der CAD-CAM-PMMA-Patienten/-innen (n=128) sicher erfasst werden, dennoch wird die Anzahl der Patienten/-innen in den einzelnen Implantatgruppen als vergleichbar und ausreichend angesehen.

Mögliche Gründe für die längere OP-Zeit und den höheren intraoperativen Blutverlust könnten im intraoperative Modellierungsprozess bei Freihand-Palacos®-PMMA liegen. Dieser ist einerseits zeitaufwendiger und benötigt andererseits oftmals eine Nachbearbeitung mittels Bohrer, um die Kontur des Schädels so gut wie möglich wiederzugeben. [16] Der Blutverlust könnte, unabhängig von der Art des Implantats, auch mit patientenspezifischen Charakteristika wie bspw. der Defektgröße zusammenhängen, indem größere Defekte auch einen höheren Blutverlust bedingen. Dies zeigte sich in unserer Studie nicht, da CAD-CAM-PMMA Plastiken im Mittel größer waren als Freihand-Palacos®-PMMA-Implantate (90,87 cm² vs. 75,46 cm²). Letztlich könnte der geringere intraoperative Blutverlust bei CAD-CAM-PMMA auch an der geringeren OP-Zeit und der damit kürzeren Zeit mit exponierter Wunde liegen. Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie und die Einnahme blutgerinnungshemmende Medikamente könnte ebenfalls zu einer erhöhten Blutungsneigung und damit einen

höheren intraoperativen Blutverlust bedingt haben. Jedoch zeigte sich in unserer Stichprobe ein höherer Anteil dieser Patienten in der CAD-CAM-PMMA-Gruppe (siehe Kapitel 3.2), sodass der höhere intraoperative Blutverlust bei Freihand-Palacos®-PMMA dadurch nicht erklärbar ist.

CAD-CAM Implantate erreichen durch den Herstellungs- und Insertionsprozess bessere Ergebnisse bezüglich der OP-Zeit und dem intraoperativen Blutverlust. Nout & Mommaerts (2018) beschreiben ebenfalls ein vereinfachtes und zeitsparendes Vorgehen im Insertionsprozess bei CAD-CAM durch die präoperative Herstellung des Implantats. [221] Durch die gegebene Möglichkeit der Vorverplattung bei der in dieser Studie verwendeten Implantaten der Firma Biomet kann eine zusätzliche Zeitersparnis erreicht werden. Ein weiterer Grund für unterschiedliche Operationszeiten bei beiden Implantaten könnten auch in der Verwendung eines Neuro-Patches liegen. Dieser nicht-absorbierende Patch, bestehend aus Polyesterurethan, wird auf der Dura mater befestigt und dient der Verhinderung der Adhäsion von Musculus temporalis und Dura mater nach Kraniektomie. Damit soll einer späteren zeitaufwendigen Präparation vorgebeugt werden und Komplikationen, wie Liquor-Leckagen und Blutungen, vorgebeugt werden. [222] Jeong et al. (2019) berichten in ihrer Studie von längeren OP-Zeiten und einem größeren intraoperativen Blutverlust bei Patienten/-innen, die keinen Neuro-Patch erhielten. Diese Beobachtung resultierte daraus, dass bei diesen Patienten/-innen die Adhäsionen von Muskel und Dura sorgfältig präpariert werden mussten, um Duraverletzungen, Liquorfluss und eine Verletzung des Muskels zu verhindern. [223] Der Einsatz eines solchen Patches erfolgt im Rahmen der initialen Kraniektomie und ist damit als unabhängig von der Kranioplastik und dem verwendeten Material anzusehen. Sie könnten aber als Erklärungsansatz dienen, da diese Patches vermehrt im Laufe der letzten Jahre eingesetzt wurden und dementsprechend bei den früheren Freihand-Palacos®-PMMA-Operationen nicht so häufig eingesetzt wurden. Die unterschiedlichen Operationszeiten könnten auch vom Operateur und dessen Erfahrung abhängig sein. Im Universitätsklinikum Würzburg ist grundsätzlich immer ein Oberarzt oder Facharzt für Kranioplastik zuständig, wodurch ein hohes Maß an Kompetenz, Erfahrung und standardisierten Abläufen sichergestellt wird. Die genaue Anzahl der verschiedenen verantwortlichen Operateure im Beobachtungszeitraum konnte im Rahmen der Studie nicht exakt ermittelt werden. In jedem Fall belief sich die Anzahl jedoch auf weniger als

10 unterschiedliche Operateure. Inwiefern sich die Operateure in beiden Implantat-Gruppen unterschieden und welchen Einfluss dies auf die Operationszeit hatte, kann in der vorliegenden Studie nicht abschließend beurteilt werden. Es bedarf daher in diesem Zusammenhang weiterer Forschung.

Zusammenfassend bestätigen auch weitere Studien unsere Beobachtungen und Ergebnisse hinsichtlich der kürzeren OP-Zeit [154, 175, 176, 224], wenn auch mit kleineren Stichproben als die der vorliegenden Studie.

Postoperative Hospitalisierung

Ein weiterer Vorteil der CAD-CAM-PMMA-Plastiken gegenüber Freihand-Palacos®-PMMA-Plastiken ist eine verkürzte postoperative Hospitalisierung. Luo et al. (2012) beschreiben höhere initiale Kosten bei CAD-CAM-PMMA-Implantaten, die jedoch durch kürzere Krankenhausaufenthalte ausgeglichen werden. [80] Dean et al. (2003) sprechen von einer schnelleren Rehabilitation von Patienten/-innen, die eine vorgefertigte SDP erhielten, was ebenfalls zu einer kürzeren Hospitalisierung führen kann. [161] In der vorliegenden Studie konnten diese Beobachtungen beim CAD-CAM-PMMA-Kollektiv im Vergleich zum Freihand-Palacos®-PMMA-Kollektiv ebenfalls festgestellt werden. Northam et al. (2020) beschreiben, dass die postoperative Hospitalisierung auch mit dem Geschlecht des/der Patienten/-in zusammenhängen kann. Sie fanden heraus, dass männliche Patienten nach SDP länger hospitalisiert waren als weibliche Patientinnen. [225] In unserer Studie war die Verteilung der männlichen Patienten bei beiden Implantaten nahezu identisch (CAD-CAM-PMMA: 60,2%, Freihand-Palacos®-PMMA: 59,7%) und kann daher als potentieller Einflussfaktor vernachlässigt werden. Hill et al. (2012) zeigten einen Zusammenhang zwischen einem größeren Schädeldefekt und längerer postoperativer Hospitalisierung, allerdings in einem Kollektiv mit Titan-Implantaten. [226] Dieser Zusammenhang kann in unserer Studie ebenfalls nicht hergestellt werden, da die CAD-CAM-Implantate ($M = 90,87 \text{ cm}^2$, $SD = 32,26$) größer als die Freihand-Palacos®-PMMA-Implantate ($M = 75,46 \text{ cm}^2$, $SD = 26,12$) waren. Die postoperative Hospitalisierung könnte auch mit dem Zeitintervall zwischen Kraniektomie und Kranioplastik in Zusammenhang gebracht werden. Demnach haben Patienten/-innen mit einem kurzen Intervall einen kürzeren postoperativen stationären Aufenthalt. [227] In unserer Studie zeigte sich tatsächlich, dass Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-

innen ($M = 110,3$ Tage, $SD = 115,17$) ein längeres Intervall als CAD-CAM-PMMA-Patient/-innen ($M = 105,4$ Tage, $SD = 87,2$) aufwiesen. Inwiefern ein statistischer Zusammenhang besteht, konnte nicht nachgewiesen werden und benötigt weitere Forschung. Komplikationen der Grunderkrankung der Patienten/-innen könnten zudem zu einer Verfälschung der Ergebnisse geführt haben, wenn diese im Kurzzeitverlauf auftraten. Der postoperative stationäre Aufenthalt könnte dadurch verlängert worden sein. Dieser Bias bestätigte sich in unserer Stichprobe nicht, da auch die CAD-CAM-PMMA-Patienten/-innen ohne Kurzzeitkomplikationen signifikant kürzer postoperativ hospitalisiert waren als Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen. ($p = 0.010$) Weiterhin ist zu beobachten, dass seit einigen Jahren kürzere postoperative Hospitalisierungen auf Grundlage des Wirtschaftlichkeitsgebotes (SGB § 5) bevorzugt werden. Dies könnte dazu geführt haben, dass die Patienten/-innen mit den neueren CAD-CAM-PMMA-Implantaten unabhängig von ihrem Implantat früher entlassen wurden als Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen. Zuletzt ist die postoperative Hospitalisierung auch von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten und deren Ermessen abhängig, was ein Einflussfaktor darstellen könnte.

Postoperative Komplikationen allgemein

Die Betrachtung der postoperativen Komplikationen in Bezug auf SDP ist ein viel diskutiertes und untersuchtes Themengebiet in der Literatur. Dabei werden im Allgemeinen bei SDP Komplikationsraten zwischen 12% - 50% berichtet. [18, 103, 116, 123, 228-233] Diese vergleichsweise hohen Komplikationsraten sind unabhängig vom Implantat auch mit dem Patientenkollektiv erklärbar, welches aufgrund der schweren Grunderkrankung und des langen Krankenhausaufenthaltes sehr vulnerabel ist. Speziell für PMMA-SDP zeigten Studien Komplikationsraten von 14,1 % [133], 24% [131] und 11,31%. [234] Die Einteilung in revisionspflichtige und nicht-revisionspflichtige Komplikationen in der vorliegenden Studie ermöglichte eine ausführliche und umfassende Betrachtung aller postoperativen Komplikationen in unserem Kollektiv. Bei alleiniger Betrachtung der revisionspflichtigen Komplikationen kann ein guter Vergleich mit anderen Studien durchgeführt werden, da in diesem Bereich ähnliche Komplikationen erfasst wurden, wie z.B. bei Morselli et al. (2019). Die Autoren inkludierten Hämatome, Flüssigkeitsansammlungen, Infektionen, Dislokationen und Fragmentierung der

Implantate. [18] In deren Meta-Analyse wurden insgesamt 27 Studien mit 1686 Patienten/-innen mit präformierten (CAD-CAM) SDP aus PEEK, PMMA, Titan und Hydroxyapatit verglichen. Dabei zeigte sich eine Komplikationsrate von insgesamt 20,64%, bezogen auf alle verglichenen Materialien. Die PMMA-Gruppe hatte die geringste Rate von postoperativen Komplikationen (19,26%), jedoch die höchste Rate an Revisions-Operationen (17,57%). [18] Beim Blick auf die revisionspflichtigen Komplikationen unserer Studie zeigt sich eine Gesamtkomplikationsrate von 13,9%, was eine Vergleichbarkeit mit genannten Studien zeigt. [131, 133, 234] Bei der Literaturrecherche stellte sich jedoch auch heraus, dass sich die beschriebenen Komplikationsraten zumeist auf freihand- bzw. intraoperativ modellierte PMMA-Plastiken beziehen. [235] Vor diesem Hintergrund sind Studien, wie die von Morselli et al. (2019) und Cheng et al. (2008), die für präformierte (CAD-CAM) PMMA Plastiken Komplikationsraten von 19,26% [18] bzw. 10% [236] beschreiben, unterrepräsentiert. In der vorliegenden Studie hatten 12,83% der CAD-CAM-PMMA-Patienten/-innen postoperative Komplikationen, die sich damit im Bereich der zwei genannten Studien bewegen. Die Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen hatten in der vorliegenden Studie in 15,78% der Fälle postoperative Komplikationen, verglichen mit 5,6-21% in weiteren Studien. [141, 233, 237, 238] Höhne et al. (2018) berichten sogar von 43% Komplikationen, jedoch werten sie auch Tumor-Rezidive als Komplikationen, was nicht als Implantat-assoziierte Komplikation angesehen werden kann. [205] Die geringfügigen, nicht-revisionspflichtigen Komplikationen, die in unserer Studie ebenfalls ausgewertet wurden, ermöglichen einen noch detaillierteren Überblick über die aufgetretenen Komplikationen im Vergleich zu anderen Studien. Hier zeigte sich, dass CAD-CAM-PMMA Implantate signifikant weniger Komplikationen aufwiesen als Freihand-Palacos®-PMMA-Plastiken. In der vorliegenden Studie konnte demnach gezeigt werden, dass Freihand-Palacos®-PMMA-Plastiken sowohl mehr revisionspflichtige als auch nicht-revisionspflichtige Komplikationen aufwiesen als CAD-CAM-PMMA-Implantate.

In der Literatur wird auch diskutiert, inwiefern andere Faktoren unabhängig vom Implantat zu einer Steigerung der Komplikationsrate beitragen können. Sahoo et al. (2018) berichten, dass die Komplikationen mit der Grunderkrankung des/der Patienten/-in, dem Alter, dem chirurgischen Verfahren, der Erfahrung des/ Operateurs/-in oder dem Material der SDP zusammenhängen könnten. [127, 239] Auch bestimmte Indikationen

zur Kranioplastik, wie z.B. das akute SDH, werden diskutiert. [240] In der vorliegenden Studie konnte keiner der genannten Faktoren als unabhängiger Einflussfaktor auf postoperative Komplikationen festgestellt werden. Lediglich die Länge der postoperativen Hospitalisierung zeigte einen Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen: Je länger ein/e Patient/-in hospitalisiert war, desto mehr stieg die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von postoperativen Komplikationen (OR: 12,7; 1,064 – 1,194; $p < 0.000$). Dies erscheint nachvollziehbar, da auftretende postoperative Komplikationen speziell im Kurzzeitverlauf auch zu einer Verlängerung der postoperativen Hospitalisierung geführt haben. Demnach besteht ein inverser Zusammenhang zwischen beiden Variablen, der eine abschließende Interpretation schwierig macht.

Postoperative Infektionen

Als häufigste Art der Komplikationen bei SDP werden Infektionen genannt. [133] Dies konnte in unserer Studie nicht gezeigt werden, da die Epiduralhämatome der häufigste Grund für operative Revisionen war. So waren bei Leao et al. (2018) mehr als die Hälfte aller postoperativer Komplikationen Infektionen. [133] Im Hinblick auf die verwendeten Materialien berichten Chang et al. (2010) von niedrigeren Infektionsraten bei autologer SDP (4,6%) im Vergleich zu künstlichen Implantaten (18,4%). [229] Demgegenüber zeigten Cheng et al. (2008) geringere Infektionsraten bei PMMA-Implantaten im Vergleich zu autologem Knochenersatz. [236] Auch Im et al. (2012) beschreiben eine stärkere Tendenz zur Infektion bei autologen Knochendeckeln gegenüber künstlichen Implantaten. [241] Bei genauer Betrachtung der Infektionsraten von PMMA-Implantaten zeigten sich in der Literatur Raten von 6,25% bis 17%. [118, 120, 131, 237, 242] Für Freihand-Palacos®-PMMA-Implantate werden von 6,4-10,8% Infektionen berichtet, bei CAD-CAM hingegen nur 6,99%. [206, 243] In der vorliegenden Studie zeigte sich im Rahmen der Major Komplikationen eine Gesamtinfektionsrate von 2,5%, wobei alle Infektionen im Langzeitverlauf, also mehr als 30 Tage nach Implantation, auftraten. Beim Blick auf die einzelnen Implantate hatten die CAD-CAM-PMMA-Patient/-innen mit 1,8% weniger postoperative Infektionen als Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen mit 3,8%. Damit sind die beobachteten Infektionen in der vorliegenden Studie niedriger als die in den genannten Studien. Dies könnte damit zusammenhängen, dass in einigen

Studien eine uneinheitliche Definition von Infektionen existiert, die eine Vergleichbarkeit erschwert. [241] Zudem wurde in der aktuellen Studie zwischen Infektionen, Wunddehiszenzen und WHS differenziert, während andere Autoren diese Komplikationen zur Gruppe der Infektionen subsumiert haben könnten. Die unterschiedlichen Infektionsraten der verschiedenen Materialien in der Literatur, sowie unsere Beobachtungen bei zwei unterschiedlichen PMMA-Implantaten führen zu der Annahme, dass Infektionen durch bestimmte Materialien begünstigt werden könnten. Mollmann und Haines (1986), sowie Park et al. (2001) vermuteten, dass künstliche Implantate als Fremdkörper Infektionen begünstigen könnten. [244, 245] Yadla et al. (2011) zeigten in ihrer Meta-Analyse, dass das Material jedoch keinen Einfluss auf die Infektionsraten einer Kranioplastik hat. [246] Dem schließen sich Im et al. (2012) an, in deren Studie das benutzte Material ebenfalls kein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Infektion darstellte. [241] Die Unterschiede in den Infektionsraten, die auch in unserer Studie zu erkennen sind, müssten daher durch andere Einflussfaktoren erklärbar sein. So werden patientenspezifische Charakteristika, wie arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus [247], Rauchen [248], bestehende systemische Infektionen, hämorrhagischer Infarkt als Indikation zur Kranioplastik [249] oder ein schlechter neurologischer Status [241] mit der Entwicklung von Infektionen assoziiert. Zum grundsätzlichen Einfluss des Zeitintervalls zwischen Kraniektomie und Kranioplastik auf die Infektionsrate, sowie des Vorteils eines kürzeren (< 3 Monate) oder längeren (> 3 Monate) Intervalls gibt es in der Literatur gegensätzliche Meinungen. [236, 249-252] Lediglich der Diabetes mellitus oder die Immundefizienz war bei Freihand-Palacos®-PMMA mehr vertreten als bei CAD-CAM-PMMA und könnten daher zu mehr Infektionen geführt haben. In unserer Studie konnte aber keiner der genannten Faktoren als Einflussfaktor auf die postoperativen Infektionen herausgearbeitet werden. Dass bei den CAD-CAM-PMMA-Implantaten trotzdem mehr WHS auftraten, kann dadurch erklärt werden, dass diese Patienten/-innen einerseits signifikant größere Plastiken erhielten (siehe Kapitel 3.3) und andererseits im Vergleich zu Freihand-Palacos®-PMMA versorgten Patienten/-innen eine stark erhöhte Anzahl an kraniellen Voroperationen aufwiesen. Darüber hinaus konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass sich nach Implantation von CAD-CAM-PMMA in ehemals infiziertes Gewebe (n = 30) lediglich ein Implantat im weiteren Verlauf infizierte bzw. eine persistierende

Wundinfektion zeigte und dadurch revidiert werden musste. Durch die abschließende Implantation einer CAD-CAM-PMMA Plastik konnte eine vorbestehende Wundinfektion endgültig saniert werden. Dieser positive Einfluss auf den postoperativen Verlauf und die geringeren Infektionsraten im Vergleich zu Freihand-Palacos®-PMMA zeigen einen Trend, der durch weitere Forschung bestätigt werden muss.

Postoperative Hämatome/Blutungen

Postoperative Hämatome werden ebenfalls als häufige Komplikation der SDP angeführt. [253] In der Literatur finden sich Raten im Bereich von 1,8%-12,24% für postoperative Hämatome. [99, 103, 131, 233, 241, 254] Für SDP mit PMMA als verwendetes Material zeigten sich bei 2,1% [118] bis 17,5% [133] der Fälle postoperative Hämatome. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie reihen sich in diesen Bereich mit einer Gesamtrate von 5,0% ein. Im Hinblick auf die unterschiedlichen PMMA-Implantate finden sich für CAD-CAM-PMMA Implantate in der Literatur in 3,4-12% [240, 255] und bei Freihand-Palacos®-PMMA versorgten Patienten/-innen in 3,5-12,1% der Fälle [141, 206, 256, 257] postoperative EDH. Unsere Studie ergab für Freihand-Palacos®-PMMA in 5,3% der Fälle und für CAD-CAM-PMMA in 4,9% der Fälle ein postoperatives EDH, was sich ebenfalls mit Erkenntnissen anderer Studien vergleichen lässt. Die EDH erwiesen sich damit in der aktuellen Studie als Hauptkomplikation im postoperativen Verlauf. Die Literatur zeigt weiterhin, dass sich extra-/epidurale Hämatome vermehrt in der frühen postoperativen Phase ereignen. [70, 99, 258] Auch dies konnte in unserem Kollektiv gezeigt werden, in der das EDH ausschließlich als Kurzzeitkomplikation auftrat. Trotz der geringen Unterschiede zwischen Freihand-Palacos®-PMMA und CAD-CAM-PMMA scheint die Rate an postoperativen Hämatomen nicht mit der Wahl des Materials zusammen zu hängen [259], wenngleich andere Autoren Unterschiede zwischen autologem Knochen, PMMA, PEEK und Hydroxylapatit festgestellt haben. [18] Dies legt den Verdacht nahe, dass die Unterschiede im Herstellungs- und Insertionsprozess bei den PMMA-Implantaten nicht ausschlaggebend für die Entwicklung von postoperativen EDH sind. Möglicherweise führen daher andere Einflussfaktoren, wie z.B. die unterschiedliche Anzahl von Durahochnähten [260], zu einer erhöhten Rate an Hämatomen, die in unserer Studie jedoch nicht gezeigt werden konnten und weitere Forschung notwendig machen.

Ebenso wenig zeigten sich Korrelationen mit der Einnahme blutgerinnungshemmender Medikation oder dem Vorliegen einer arterieller Hypertension.

Postoperative Implantat-Dislokationen

Eine weitere postoperative Komplikation bildeten die Dislokationen, die in der Literatur für PMMA-Implantate mit Raten von 1,28-20% beschrieben werden. [18, 133, 206] In der vorliegenden Studie führten alle Dislokationen zu einer Re-OP und ereigneten sich bei insgesamt 0,6% der Patienten/-innen im Kurzzeit- (<30 Tage postoperativ) und 1,7% der Patienten/-innen im Langzeitverlauf (>30 Tage postoperativ). Dabei ist zu beobachten, dass vor allem Freihand-Palacos®-PMMA-Implantate betroffen sind, die zu 0,8% (Kurzzeit) bzw. 4,5% (Langzeit) dislozierten. CAD-CAM-PMMA Implantate hingegen erlitten lediglich in einem Fall im Kurzzeitverlauf eine Dislokation (0,4%). Im Vergleich zu unserer Studie weisen anderen Studien für CAD-CAM-Implantate höhere Dislokationsraten im Bereich von 1,28-20% [18] auf, während Vince et al. (2019) bei freihand-modellierten Plastiken mit 6,4% Dislokationen eine ähnliche Rate berichteten. [206] Der Grund für die höhere Dislokationsrate bei Freihand-Palacos®-PMMA in unserer Studie könnte auf die vermehrte Freisetzung von Sauerstoffradikalen der freihand-modellierten Plastiken zurückzuführen sein. Es wird beschrieben, dass dies vermehrt zu Lockerungen des Implantats führen könnte. [156] Die Aushärtung des Materials nach dem Einmodellieren in den Defekt führt zu lokal-toxischen Reaktionen. Diese können zur Bildung eines bindegewebigen Interface zwischen dem PMMA-Implantat und dem Knochen führen. [261] Dadurch werden Mikrobewegungen begünstigt, die dann letztendlich in einer Lockerung des Implantats enden könnten. [156] Die Studie von Kalteis et al. (2014) beschreibt diese Beobachtung im Rahmen endoprothetischer Versorgung. Auch hier wird Freihand-Palacos®-PMMA-Knochenzement untersucht, wie auch im Rahmen der Freihand-PMMA-SDP verwendet wird. Daher kann diese Beschreibung als Erklärungsansatz für die vermehrten Lockerungen des Implantats bei Freihand-Palacos®-PMMA hinzugezogen werden. Die Schrumpfung des Materials im Aushärtungsvorgang könnte ein weiterer Grund für eine Lockerung sein [131]. Auch Bonda et al. (2015) beschreiben die postoperative Schrumpfung der PMMA-Implantate, die zu einer mangelhaften Deckung des Defekts und möglicherweise einer Lockerung des Implantats führt. Somit wären die präformierten

CAD-CAM-PMMA-Implantate im Vorteil, da das Risiko des Schrumpfens durch den fehlenden intraoperativen Aushärtungsvorgang nicht gegeben ist. Zuletzt könnte die fehlende Porosität der Freihand-Palacos®-PMMA-Implantate die Dislokationen begünstigen, weil sie eine ausreichende Vaskularisierung und Osteointegration unterbindet und die Interaktion mit dem umliegenden Gewebe beeinträchtigen kann. [133] Es werden zwar nach dem Aushärten Löcher in das Implantat gebohrt, um die Dura befestigen zu können, jedoch sind sie weniger porös als die CAD-CAM-PMMA-Implantate. Die genannten Faktoren könnten dazu geführt haben, dass in der vorliegenden Studie mehr Freihand-Palacos®-PMMA-Implantate dislozierten, jedoch ist eine definitive Ursache im Rahmen dieser Studie nicht zu eruieren.

Postoperative Wundheilungsstörungen

In der vorliegenden Studie zeigte sich bei den CAD-CAM-PMMA-Plastiken mit 0,4% im Kurzzeit- und 3,1% im Langzeitverlauf eine signifikant höhere Rate an revisionsbedürftigen WHS, als bei der Verwendung von Freihand-Palacos®-PMMA-Implantaten. Auch im Bereich der nicht-revisionsbedürftigen WHS zeigten sich bei CAD-CAM-PMMA-Plastiken mit insgesamt fünf Fällen eine höhere Anzahl als bei Freihand-Palacos®-PMMA mit einem Fall. Diese Beobachtung machten auch Giese et al. (2020) in ihrer Studie, in der 7,2% der Patient/-innen mit CAD-CAM-PMMA-Plastik eine WHS entwickelten. [235] Im Gegensatz dazu zeigten Höhne et al. (2018) eine starke Assoziation von Freihand-Palacos®-PMMA mit WHS. [205] Einige in unserer Studie beobachteten Zusammenhänge könnten zu einer erhöhten Neigung an WHS bei CAD-CAM-PMMA-Implantaten geführt haben. Zunächst war zu beobachten, dass die CAD-CAM-PMMA-Patient/-innen mit revisionsbedürftigen WHS eine signifikant höhere Anzahl an Vor-Operationen hatten. Es ist anzunehmen, dass die mehrfache Wiedereröffnung des alten Hautschnittes bei CAD-CAM-PMMA-Patienten/-innen für eine WHS prädisponiert haben könnte. Weiterhin erzeugen die CAD-CAM-PMMA-Plastiken durch die bessere Wiedergabe der natürlichen Schädelkontur mehr Spannung auf die Haut als Freihand-Palacos®-PMMA-Plastiken. Ebenso könnten die signifikant größeren Plastiken bei CAD-CAM-PMMA Patienten/-innen durch eine größere Wundfläche bzw. Naht zu vermehrten WHS geführt haben. Zudem wurde beobachtet, dass bei zwei CAD-CAM-Patienten/-innen (25%) mit WHS als Grunderkrankung eine

Infektion und bei einem dieser Patienten/-innen zusätzlich eine Immundefizienz vorlag. Diese Vorerkrankungen bedingen Wundheilungsstörungen [191], sodass dadurch die Infektion des Implantats begünstigt werden konnte. Auch Rosetto et al. (2015) zeigten, dass eine vorbestehende Infektion ein Einflussfaktor für eine postoperative Wundinfektion/-heilungsstörung ist. [262]

Aus finanzieller Sicht zeigt sich, dass die CAD-CAM-PMMA-Implantate initial höhere Kosten verursachen (vgl. Kapitel 1.3.6). Auf Grundlage der aktuell gültigen DRG amortisieren sich diese Mehrkosten jedoch bereits durch das krankenhaus-individuelle Zusatzentgelt, für welches diese Plastiken im Vergleich zu Freihand-Palacos®-PMMA-Implantaten und autologen Knochendeckeln berechtigt sind. Die hier gezeigten besseren intra- und postoperativen Parameter (vgl. Kapitel 3.5 und Kapitel 3.6) der CAD-CAM-PMMA-Implantate erzeugen unabhängig davon aus gesamtökonomischen Aspekten insgesamt niedrigere Gesamtkosten, die durch beispielsweise kürzere Saalbelegungen erreicht werden. Im Speziellen zeigten die CAM-PMMA-Plastiken signifikant kürzere OP-Zeiten, niedrigere intraoperative Blutverluste, kürzere postoperative Hospitalisierungen und geringere Raten an postoperativen Komplikationen im Vergleich zu Freihand-Palacos®-PMMA Plastiken. In Zusammenschau aller Faktoren ist zu erkennen, dass die CAD-CAM-PMMA-Plastiken sowohl im Rahmen eingriffbezogener Parameter als auch wirtschaftlicher/ökonomischer Aspekte den Freihand-Palacos®-PMMA-Plastiken überlegen sind.

Es ist anzumerken, dass nicht alle Patienten/-innen am strukturierten Nachsorgeprogramm teilnahmen und die vereinbarten Wiedervorstellungstermine wahrgenommen haben. Außerdem könnten Komplikationen, die erst nach einigen Jahren auftraten, an anderen Kliniken ambulant bzw. stationär behandelt worden sein. All das könnte dazu geführt haben, dass im Langzeitverlauf nicht alle relevanten Komplikationen erfasst werden konnten. Es bedarf an dieser Stelle eventuell prospektiver anstatt retrospektiver Studiendesigns, um ein strukturiertes Nachsorgeprogramm und die Erfassung aller postoperativen Komplikationen bei den Patienten/-innen sicherzustellen.

4.3 Diskussion der Nebenhypothesen

Ästhetisches Ergebnis

Wesentliche Gründe für eine Kranioplastik sind der Schutz des Hirns vor stumpfen und spitzen Traumata, sowie die Wiederherstellung der Schädelform zur Verbesserung des kosmetischen Aussehens. [76-79] Insbesondere bei Patienten/-innen mit guter neurologischer Rehabilitation hat das kosmetische Ergebnis einen hohen Einfluss auf die postoperative Lebensqualität [235] und kann zu einer erfolgreichen sozialen Rehabilitation beitragen. Es gibt jedoch wenige Studien, die sich speziell mit dem kosmetischen Ergebnis nach einer SDP beschäftigen. [164, 186, 263, 264] Insbesondere bei freihand-modellierten PMMA-Plastiken erscheint es schwer, ein akzeptables kosmetisches Ergebnis zu erreichen. [265] Dies beschreiben auch Eufinger et al. (1995) und Kim et al. (2012), die insbesondere bei großen und komplizierten Defekten von einem unbefriedigenden ästhetischen Ergebnis durch die Freihand-Modellierung berichten [146, 147] In der vorliegenden Studie waren 78,9% der Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen mit dem ästhetischen Ergebnis „zufrieden“ oder „sehr zufrieden“ und bewerteten es durchschnittlich mit 3,97 ($SD = 1,28$) auf einer fünfstufigen Skala. Dies widerspricht den vorher genannten Studien, aber geht mit den Beobachtungen von Kriegel et al. (2007) und Fischer et al. (2012) einher, bei denen 83,9% bzw. 82,6% der Patienten/-innen mit dem ästhetischen Ergebnis zufrieden waren. [237, 263] Die Patienten/-innen in unserer Studie bewerteten das ästhetische Ergebnis verglichen mit den genannten Studien etwas weniger zufriedenstellend, was unterschiedliche Gründe haben kann. Einerseits verwendeten Fischer et al. (2012) eine vierstufige Skala, die eine vergleichsweise weniger differenzierte Betrachtung zugelassen haben könnte. Dabei befanden sich in dieser Einteilung eventuell mehr Patient/-innen im Bereich „zufrieden“, die in unserer Studie mit „teils/teils“ geantwortet hätten. Andererseits könnten die Operateure in unserer Studie ein schlechteres handwerkliches Geschick gehabt haben, was als entscheidenden Einfluss auf die intraoperative Modellierung beschrieben wird. [148] Demgegenüber bewerteten die CAD-CAM-PMMA-Patienten/-innen unserer Studie ihr ästhetische Ergebnis mit durchschnittlich 4,23 ($SD = 1,06$). Insgesamt waren 83,3% der befragten Patienten/-innen „zufrieden“ oder „sehr zufrieden“. Dies deckt sich mit weiteren Studien, wie z.B. Giese et al. (2020), die sogar von über 90% Zufriedenheit

bei Patienten/-innen mit CAD-CAM-PMMA berichten, jedoch ebenfalls eine vierstufige Skala mit einem geringeren Differenzierungsgrad als in unserer Studie verwendeten. [235] Auch andere Studien zeigten, dass patienten-spezifische Implantate im Hinblick auf das kosmetische Ergebnis am besten abschneiden. [105, 266] Im Studienkollektiv von Eufinger et al. (2005) waren 72,1% der Patient/-innen mit dem kosmetischen Ergebnis zufrieden, jedoch wurden hier überwiegend CAD-CAM-Implantate aus Titan verwendet. [267]

Die Unterschiede zwischen Freihand-Palacos®-PMMA und CAD-CAM-PMMA-Implantaten hinsichtlich des ästhetischen Ergebnisses könnte zum einen in den unterschiedlichen Herstellungs- und Insertionsprozessen der Implantate liegen. Die Modellierung bei Freihand-Palacos®-PMMA-Implantaten kann durch intraoperative Gegebenheiten, wie Hämatome, der Lage des Defekts, intraoperative Schwellung des Gehirns oder OP-Abdecktücher, welche die Kontur des Schädels verbergen, eingeschränkt sein. [150-152] Freihand-modellierte PMMA-Implantate wirken daher oftmals flach, asymmetrisch, rau oder kosmetisch inakzeptabel. [155] Das inakzeptable kosmetische Ergebnis entstand insbesondere dann, wenn die Rekonstruktion mit Freihand-Palacos®-PMMA-Implantaten an zwei verschiedenen Stellen des Schädels durchgeführt wurde, bspw. Viszerokranium und Teile der Stirn. [153, 154] Der Herstellungsprozess bei CAD-CAM führt hingegen zu einem Implantat, welches die ursprüngliche Kontur des Schädels unabhängig von intraoperativen Gegebenheiten abbildete und damit einhergehend zu einem guten ästhetischen Ergebnis für den Patienten/-innen führt. [16, 171] Außerdem bietet sich bei CAD-CAM-PMMA die Möglichkeit eines präoperativen Muskelausgleichs für den Musculus temporalis, durch dessen Schrumpfung, Atrophie oder Verklebung mit der Dura mater eine eingedellte Stelle an der Schläfe entstehen kann, die Patient/-innen als störend empfinden. [235] Daher wird dies als Einflussfaktor auf das ästhetische Ergebnis angesehen. [263] Durch die prominente Formung des Implantats in der Region dieses Muskels könnte demnach ein positiver Einfluss auf das ästhetische Ergebnis genommen werden. Dieser Zusammenhang wurde in der vorliegenden Studie nicht explizit untersucht und erfordert weitere Erforschung. Zum anderen können die Unterschiede bei Freihand-Palacos®-PMMA und CAD-CAM-PMMA in unserer Studie auch an Faktoren liegen, die unabhängig vom Implantat sind. Fischer et al. (2012) führen an, dass mehrere Vor-

Operationen einen negativen Einfluss auf das kosmetische Ergebnis haben. [263] In der vorliegenden Studie hatten die befragten CAD-CAM-PMMA-Patienten/-innen mit durchschnittlich 1,59 Vor-Operationen ($SD = 0,71$) mehr Vor-Operationen als Freihand-Palacos®-PMMA versorgte Patienten/-innen mit durchschnittlich 1,24 ($SD = 0,68$), was den Unterschied im ästhetischen Ergebnis demnach nicht hinreichend erklärt. Ein Erklärungsansatz könnte auch sein, dass mehrfach voroperierte Patienten/-innen mit Freihand-Palacos®-PMMA-Implantaten nach Explantation explizit in die Universitätsklinik Würzburg kamen, da dort die neueren CAD-CAM-PMMA-Implantate verwendet werden.

Die Literaturrecherche ließ die Annahme zu, dass CAD-CAM-PMMA-Implantate ein deutlich besseres ästhetisches Ergebnis erreichen als Freihand-Palacos®-PMMA-Plastiken. Die erhobenen Ergebnisse dieser Studie zeigten zwar bessere ästhetische Ergebnisse bei CAD-CAM-PMMA im Vergleich zu Freihand-Palacos®-PMMA, jedoch war der Unterschied nicht signifikant. Dafür könnte es mehrere Gründe geben. Zunächst konnten nur 28,57% (Freihand-Palacos®-PMMA) bzw. 26,55% (CAD-CAM-PMMA) der Patienten/-innen zum ästhetischen Ergebnis befragt werden. Eine höhere Anzahl an befragten Patienten/-innen hätte einen signifikanten Unterschied erbringen können. Weiterhin ist die Implantation der Plastik bei Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen zum Teil länger her als bei CAD-CAM-PMMA. Daher könnten Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen gelernt haben, mit etwaigen schlechten kosmetischen Ergebnissen zu leben und diese weniger kritisch zu bewerten als Patienten/-innen mit einer kürzeren Zeit nach der Operation. Es könnte zudem angenommen werden, dass das ästhetische Ergebnis abhängig von Alter und Geschlecht ist. In der vorliegenden Studie zeigte sich bei keinem dieser Faktoren zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied. Auch Fischer et al. (2012) beschreiben ebenfalls keinen Einfluss von Alter und Geschlecht auf das ästhetische Ergebnis, jedoch zeigten sich in deren Studie Patienten/-innen mit kleineren Defekten zufriedener als Patienten/-innen mit größeren Defekten. [263] In der vorliegenden Studie hatten die befragten Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen eine durchschnittliche Größe der SDP von 70,57 cm² ($SD = 28,25$), während die Plastiken der CAD-CAM-PMMA-Patienten/-innen durchschnittlich 91,75 cm² ($SD = 31,37$ cm²) groß waren. Die kleineren Defekte bei Freihand-Palacos®-PMMA könnte die Zufriedenheit mit dem Implantat daher erhöht und dazu beigetragen

haben, dass der Unterschied zu CAD-CAM-PMMA nicht signifikant ist. Das vergleichsweise gute ästhetische Ergebnis bei Freihand-Palacos®-PMMA-Implantaten könnte sich auch dadurch erklären, dass die Operateure/-innen in unserer Studie eventuell ein gutes handwerkliches Geschick hatten und die Implantate dadurch symmetrisch geformt wurden. In der Studie von Fischer et al. (2012) zeigte sich zudem, dass Patienten/-innen mit einem Defekt, der weiter posterior gelegen war, zufriedener mit dem ästhetischen Ergebnis waren. [263] Eufinger et al. (2005) machten eine ähnliche Beobachtung in ihrer Studie zu CAD-CAM-Titan Plastiken. Es zeigte sich eine Zufriedenheit von 81% bei Defekten <100 cm² und 93% bei Defekten >100 cm² bei temporalen Lage. [267] Dies erscheint nachvollziehbar, da die behaarte Kopfhaut an dieser Stelle den Defekt und die dazu gehörige Narbe besser überdecken kann im Gegensatz zu frontalen Defekten. Jedoch zeigte sich auch bei keinem der Patient/-innen in beiden Implantatgruppen ein schlechtes ästhetisches Ergebnis bei frontaler Lokalisation des Defektes.

Bei Betrachtung der Studien ist auch zu erkennen, dass es bisher kein wissenschaftlich anerkanntes und passendes Messinstrument zur Bestimmung des ästhetischen und funktionalen Ergebnisses gibt, welches eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse nach einer Kranioplastik zwischen verschiedenen Studien zulässt. [186, 268-270] Es erscheint zudem noch schwieriger eine Methode zu finden, die einen computergestützten Vergleich zwischen der realen und der idealen Rekonstruktion zulässt. Daher sind die Bewertungen der Ästhetik vor allem subjektiv und könnten von neurologischen oder kognitiven Einschränkungen beeinflusst werden. [259] Dadurch sind die Ergebnisse unserer Studie letztendlich nur eingeschränkt mit denen anderer Studien vergleichbar. Einen Versuch zur Entwicklung eines standardisierten Messinstruments haben Henker et al. (2017) unternommen, indem sie einen Score entwickelten, der das ästhetische und funktionale Ergebnis nach Kranioplastik objektiv evaluieren soll. Im Rahmen des „Rostock functional and cosmetic Cranioplasty (RFCC-) Score“ wird die Haut über der Plastik, die Symmetrie, der Sitz der Plastik, sowie die Öffnung des Kiefers beurteilt. [271] Die Implementierung und Validierung eines solchen Scores erfordert jedoch noch weitere Forschung und Anwendung in weiteren Studien.

Neurologisches Ergebnis

Eine Kranioplastik trägt dazu bei, dass neurologische Defizite behoben und die Kognition wieder verbessert werden. [6, 7] Mehrere Studien berichten auch von einer Verbesserung des neurologischen Status, sowie einer deutlichen Steigerung im zerebralen Blutfluss auf der ipsilateralen und kontralateralen Seite der Kranioplastik. [78, 88, 90-97] In der aktuellen Studie konnten die neurologischen Scores GOS/GOSE und mRS im postoperativen Verlauf der Kranioplastik erhoben werden. Ein Vergleich zur präoperativen Situation kann nicht hergestellt werden, um oben genannte Studienergebnisse zu replizieren. In der vorliegenden Studie zeigte sich bei Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen ein besseres neurologisches Ergebnis als bei CAD-CAM-PMMA-Patienten. Die Unterschiede können zu einem großen Teil auf die Schwere der Grunderkrankung und weniger auf die Schädeldachplastik oder das verwendete Material zurückzuführen sein. Weitere Einflussfaktoren, wie der Altersbereich von 51-70 Jahren (Krause Tietz 2016) und das Intervall von Kraniektomie und Kranioplastik [272] konnten in unserer Studie nicht nachgewiesen werden. Zur Erfassung von potentiellen Einflussfaktoren auf ein schlechtes neurologisches Ergebnis sollte eine größere Kohorte, sowie eine multifaktorielle Analyse durchgeführt werden, um unabhängige Einflussfaktoren feststellen zu können.

Postoperative Lebenszufriedenheit

Das Auftreten von postoperativen Komplikationen kann einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten/-innen haben. [235] Der Einfluss dieser Komplikationen auf die Lebensqualität war bereits Gegenstand mehrerer Studien, welche mittels Fragebögen, wie dem SF36, EQ5D, Glasgow Benefit Inventory (GBI) oder QOLIBRI bestimmt wurde. So zeigten Worm et al. (2019) durch Evaluation mit dem SF36, dass nach einem Follow-Up von 24 Monaten bei allen untersuchten Patienten/-innen eine Verbesserung der Lebensqualität nach der Kranioplastik auftrat. [273] Diese Verbesserung konnte von Yeung et al. (2016) mittels QOLIBRI-Fragebogen [274], sowie Giese et al. (2020), die im Gegensatz dazu den SF36 und EQ5D nutzten [235], ebenso gezeigt werden. Wehmöller et al. (2004) berichteten von einem positiven Einfluss speziell der CAD-CAM Implantate. [275] Der Einfluss eines guten ästhetischen Ergebnisses auf die Lebensqualität wird ebenfalls beschrieben. [9]

In der vorliegenden Studie konnte beobachtet werden, dass CAD-CAM-PMMA-Patienten/-innen zufriedener waren als Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen. Die möglichen Einflussfaktoren könnten das ästhetische Ergebnis, bestehende Grunderkrankungen, die persönliche Lebenssituation und Stressoren beim Telefoninterview sein. Patienten/-innen mit guter Lebenszufriedenheit brachten diese bei CAD-CAM-PMMA-Implantaten mehr in Zusammenhang mit der Kranioplastik als bei Freihand-Palacos®-PMMA-Implantaten. Daher kann geschlussfolgert werden, dass die CAD-CAM-PMMA-Plastiken einen positiveren Einfluss auf die Lebensqualität haben könnten.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns war keine Erhebung des präoperativen Status möglich, wodurch kein Vergleich der prä- und postoperativen Lebensqualität getroffen werden konnte. Zudem wurde in der vorliegenden Studie kein standardisierter Fragebogen zur Beurteilung der Lebenszufriedenheit, wie z.B. SF36, GBI o.ä. verwendet. Beides führt zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit mit anderen Studien. Die Ergebnisse zeigen eine Tendenz, die durch weitere Forschung zu bestätigen ist.

Zusammenfassend kann bei der Betrachtung der Nebenhypothesen gezeigt werden, dass die CAD-CAM-PMMA-Plastiken ein besseres ästhetisches Ergebnis und einen positiveren Einfluss auf die Lebenszufriedenheit haben als Freihand-Palacos®-PMMA-Implantate.

5 Zusammenfassung

Die Schädeldachplastik ist ein elektiver neurochirurgischer Eingriff zur Wiederherstellung der Kontinuität der Schädelkalotte nach dekompressiver Kraniektomie/Kraniotomie. Diese kann mit verschiedenen Materialien und Techniken durchgeführt werden, die ihrerseits unterschiedliche Vor- und Nachteile aufweisen. Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie war es, insgesamt 133 Fälle von Freihand-Palacos®-PMMA- und 226 Fälle von CAD-CAM-PMMA-Schädeldachplastiken zu vergleichen und zu untersuchen, inwiefern die CAD-CAM-PMMA-Implantate hinsichtlich eingriffsbezogener und ökonomischer Faktoren überlegen sind.

Die bisherigen Erkenntnisse der wissenschaftlichen Literatur hinsichtlich einer niedrigeren Operationszeit, eines geringeren intraoperativen Blutverlustes und einer

kürzeren Hospitalisierung zugunsten der CAD-CAM-PMMA-Implantate konnten mit signifikantem Ergebnis bestätigt werden. Bei Freihand-Palacos®-PMMA-Plastiken ereigneten sich im postoperativen Verlauf signifikant mehr postoperative Implantatdislokationen, wohingegen CAD-CAM-PMMA-Patienten/-innen signifikant mehr Wundheilungsstörungen entwickelten, die ihrerseits jedoch durch eine signifikant erhöhte Anzahl an kraniellen Vor-Operationen erklärbar sind. Die CAD-CAM-PMMA-Implantate erwiesen sich mit 1,8% Infektionen weniger infektionsanfällig als Freihand-Palacos®-PMMA-Implantate (3,8% Infektionen). In der Gesamtbetrachtung entwickelten CAD-CAM-PMMA-Implantate weniger revisionspflichtige und nicht-revisionspflichtige Komplikationen. Patienten/-innen mit CAD-CAM-PMMA-Implantat bewerteten zudem das postoperative ästhetische Ergebnis besser als Freihand-Palacos®-PMMA-Patienten/-innen, wenn auch nicht signifikant. Die Amortisierung der initial höheren Kosten bei CAD-CAM-PMMA-Implantaten wird unabhängig von besseren intra- und postoperativen Parametern zum aktuellen Zeitpunkt durch krankenhausesindividuelle Zusatzentgelte und höhere Erlöse im Rahmen der DRG erreicht.

Die vorliegende Studie zeigt, dass die CAD-CAM-PMMA-Implantate im Hinblick auf die eingriffsbezogenen Faktoren, repräsentiert durch intraoperative Parameter, postoperative Komplikationen und Ästhetik, und ökonomischer Aspekte den Freihand-Palacos®-PMMA-Implantaten vorzuziehen sind. Die Aufgabe von zukünftigen Studien liegt insbesondere in der weiteren Erfassung von Langzeitkomplikationen bei CAD-CAM-PMMA-Plastiken. Zudem gilt es, die gezeigte positive Tendenz hinsichtlich eines besseren ästhetischen Ergebnisses bei CAD-CAM-PMMA-Implantaten durch die Vergrößerung des befragten Patienten/-innenkollektivs zu bestätigen.

6 Literaturverzeichnis

1. Shah, A.M., H. Jung, and S. Skirboll, *Materials used in cranioplasty: a history and analysis*. Neurosurg Focus, 2014. **36**(4): p. E19.
2. Kapapa, T., C. Wirtz, and P. Richter, *Kranioplastiken: Indikationen und Materialien*. OP-JOURNAL, 2017. **33**(01): p. 49–55.
3. Wijidicks, E.F., et al., *Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2014. **45**(4): p. 1222–38.
4. Missori, P., et al., *Emergency decompressive craniectomy after removal of convexity meningiomas*. Surgical neurology international, 2016. **7**: p. 96.
5. Bundesamt, S., *Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller) - 2018*.
6. Aydin, S., et al., *Cranioplasty: Review of materials and techniques*. Journal of neurosciences in rural practice, 2011. **2**(2): p. 162–167.
7. Jelcic, N., et al., *Case series evidence for improvement of executive functions after late cranioplasty*. Brain Inj, 2013. **27**(13-14): p. 1723–6.
8. Servadei, F. and C. Iaccarino, *The therapeutic cranioplasty still needs an ideal material and surgical timing*. World neurosurgery, 2015. **83**(2): p. 133–135.
9. Staffa, G., et al., *Custom made bioceramic implants in complex and large cranial reconstruction: a two-year follow-up*. J Craniomaxillofac Surg, 2012. **40**(3): p. e65-70.
10. Cabraja, M., M. Klein, and T.-N. Lehmann, *Long-term results following titanium cranioplasty of large skull defects*. Neurosurgical focus, 2009. **26**(6): p. E10.
11. Stefini, R., et al., *Use of "custom made" porous hydroxyapatite implants for cranioplasty: postoperative analysis of complications in 1549 patients*. Surg Neurol Int, 2013. **4**: p. 12.
12. Blake, D.P., *The use of synthetics in cranioplasty: a clinical review*. Military medicine, 1994. **159**(6): p. 466–469.
13. Scolozzi, P., A. Martinez, and B. Jaques, *Complex orbito-fronto-temporal reconstruction using computer-designed PEEK implant*. The Journal of craniofacial surgery, 2007. **18**(1): p. 224–228.
14. Spetzger, U., V. Vougioukas, and J. Schipper, *Materials and techniques for osseous skull reconstruction*. Minimally invasive therapy & allied technologies : MITAT : official journal of the Society for Minimally Invasive Therapy, 2010. **19**(2): p. 110–121.

15. Szpalski, C., et al., *Cranial bone defects: current and future strategies*. Neurosurg Focus, 2010. **29**(6): p. E8.
16. Lee, S.-C., et al., *Cranioplasty using polymethyl methacrylate prostheses*. Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia, 2009. **16**(1): p. 56–63.
17. Sahoo, N., et al., *Comparative evaluation of autogenous calvarial bone graft and alloplastic materials for secondary reconstruction of cranial defects*. J Craniofac Surg, 2010. **21**(1): p. 79-82.
18. Morselli, C., et al., *Comparison between the different types of heterologous materials used in cranioplasty: a systematic review of the literature*. Journal of neurosurgical sciences, 2019.
19. Marbacher, S., et al., *Primary reconstruction of open depressed skull fractures with titanium mesh*. The Journal of craniofacial surgery, 2008. **19**(2): p. 490–495.
20. Zanotti, B., et al., *Cranioplasty: Review of Materials*. J Craniofac Surg, 2016. **27**(8): p. 2061-2072.
21. Sanan, A. and S.J. Haines, *Repairing holes in the head: a history of cranioplasty*. Neurosurgery, 1997. **40**(3): p. 588–603.
22. Missios, S., *Hippocrates, Galen, and the uses of trepanation in the ancient classical world*. Neurosurgical focus, 2007. **23**(1): p. E11.
23. Arnott, R., ed. *Trepanation: Discovery, history, theory*. 2003, Swets & Zeitlinger: Lisse. 408 p.
24. Junghanns, K., J. Hamer, and C. Dosch, *Neurochirurgische Operationen: Weiterbildung*. 2013: Springer Berlin Heidelberg.
25. Sahuquillo, J. and J.A. Dennis, *Decompressive craniectomy for the treatment of high intracranial pressure in closed traumatic brain injury*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. **12**: p. CD003983.
26. Maier, W., *[Biomaterials in reconstructive skull base surgery]*. Laryngorhinootologie, 2009. **88 Suppl 1**: p. S64-75.
27. Berghaus, A. *Alloplastische Implantate in der Kopf- und Halschirurgie*. 1992. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
28. Weigel, R., J.K. Krauss, and P. Schmiedek, *Concepts of neurosurgical management of chronic subdural haematoma: historical perspectives*. British journal of neurosurgery, 2004. **18**(1): p. 8–18.

29. Andrushko, V.A. and J.W. Verano, *Prehistoric trepanation in the Cuzco region of Peru: a view into an ancient Andean practice*. American journal of physical anthropology, 2008. **137**(1): p. 4–13.
30. Clower, W.T. and S. Finger, *Discovering trepanation: the contribution of Paul Broca*. Neurosurgery, 2001. **49**(6): p. 1417-25; discussion 1425-6.
31. Campillo, D., *Neurosurgical pathology in prehistory*. Acta neurochirurgica, 1984. **70**(3-4): p. 275–290.
32. Wahl, J., *Erfolgreiche Steinzeitchirurgen im Taubertal: Verschiedene Operationstechniken und eine hohe Überlebensrate*. Denkmalpflege in Baden-Württemberg, 2012. **41**(2): p. 83–88.
33. Mariani-Costantini, R., et al., *New light on cranial surgery in ancient Rome*. Lancet, 2000. **355**(9200): p. 305-7.
34. Bonfield, C.M., A.R. Kumar, and P.C. Gerszten, *The history of military cranioplasty*. Neurosurgical focus, 2014. **36**(4): p. E18.
35. Moghaddam, N., et al., *Survival after trepanation-Early cranial surgery from Late Iron Age Switzerland*. International journal of paleopathology, 2015. **11**: p. 56–65.
36. van Alphen, H.A., *Elective trepanation for acute epidural hematoma by Dr. Nicolaes Tulp (1593-1674)*. Neurosurgery, 2001. **48**(2): p. 401-4; discussion 404-5.
37. Riddle, J.M., et al., *Peripheral blood elements found in an Egyptian mummy: a three-dimensional view*. Science, 1976. **192**(4237): p. 374-5.
38. Asenjo, A., *Neurosurgical techniques*. British Journal of Surgery, 1964. **51**(4): p. 318.
39. Wilkins, R.H., *Neurosurgical classic. XXXVI*. J Neurosurg, 1965. **23**(1): p. 117-25.
40. Aciduman, A. and D. Belen, *The earliest document regarding the history of cranioplasty from the Ottoman era*. Surg Neurol, 2007. **68**(3): p. 349-52; discussion 352-3.
41. Billings, J.S., *The history and literature of surgery*. 1970: [New York]: Argosy-Antiquarian.
42. Courville, C.B., *Cranioplasty in prehistoric times*. Bull Los Angel Neuro Soc, 1959. **24**(1): p. 1-8.
43. Elsalanty, M.E. and D.G. Genecov, *Bone grafts in craniofacial surgery*. Craniomaxillofacial trauma & reconstruction, 2009. **2**(3): p. 125–134.
44. Fernandez de Grado, G., et al., *Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management*. Journal of tissue engineering, 2018. **9**: p. 2041731418776819.
45. Durand, J.L., D. Renier, and D. Marchac, *L'histoire des cranioplasties*. Annales de chirurgie plastique et esthetique, 1997. **42**(1): p. 75–83.

46. Prolo, D.J., et al., *Autogenous skull cranioplasty: fresh and preserved (frozen), with consideration of the cellular response*. *Neurosurgery*, 1979. **4**(1): p. 18-29.
47. Morestin, H., *Les transplantations cartilagineuses dans la chirurgie réparatrice*. *Soc Chir Bull Mem*, 1915. **41**: p. 1994-2046.
48. Munroe, A.R., *The Operation of Cartilage-Cranioplasty*. *Canadian Medical Association Journal*, 1924. **14**(1): p. 47-49.
49. Woolf, J. and A. Walker, *Cranioplasty: collective review*. *Int Abstr Surg*, 1945. **81**: p. 1-23.
50. Pringle, J., *Remarks on the closure of gaps in the skull, with notes of cases*. *Br Med J*, 1906. **1**: p. 246-248.
51. Grant, F. and N. Norcross, *Repair of cranial defects by cranioplasty*. *Ann Surg*, 1939. **110**: p. 488-512.
52. Burke, G., *The corrosion of metals in tissues; and an introduction to tantalum*. *Can Med Assoc J*, 1940. **43**: p. 125-128.
53. Yu, Q., et al., *Skull repair materials applied in cranioplasty: History and progress*. *临床转化神经科学*, 2017. **3**(1): p. 48-57.
54. Cooper, D.J., et al., *Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(16): p. 1493-502.
55. Brown, D.A. and E.F.M. Wijndicks, *Decompressive craniectomy in acute brain injury*. *Handbook of clinical neurology*, 2017. **140**: p. 299-318.
56. Gupta, A., et al., *Hemicraniectomy for Ischemic and Hemorrhagic Stroke: Facts and Controversies*. *Neurosurgery clinics of North America*, 2017. **28**(3): p. 349-360.
57. Lo, Y.T., A.A.Q. See, and N.K.K. King, *Decompressive Craniectomy in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Case-Control Study*. *World neurosurgery*, 2017. **103**: p. 815-820.e2.
58. Hayman, E.G., et al., *Decompressive Craniectomy in Neurocritical Care*. *Seminars in neurology*, 2016. **36**(6): p. 508-519.
59. Kakar, V., J. Nagaria, and P. John Kirkpatrick, *The current status of decompressive craniectomy*. *British journal of neurosurgery*, 2009. **23**(2): p. 147-157.
60. Phan, K., et al., *Craniotomy Versus Decompressive Craniectomy for Acute Subdural Hematoma: Systematic Review and Meta-Analysis*. *World neurosurgery*, 2017. **101**: p. 677-685.e2.

61. Otani, N., et al., *Surgical outcome following a decompressive craniectomy for acute epidural hematoma patients presenting with associated massive brain swelling*. Acta neurochirurgica. Supplement, 2010. **106**: p. 261–264.
62. Vahedi, K., et al., *Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials*. Lancet Neurol, 2007. **6**(3): p. 215-22.
63. Ong, Y.K., K.Y. Goh, and C. Chan, *Bifrontal decompressive craniectomy for acute subdural empyema*. Childs Nerv Syst, 2002. **18**(6-7): p. 340-3; discussion 344.
64. Stefini, R., et al., *Emergent Decompressive Craniectomy in Patients with Fixed Dilated Pupils Due to Cerebral Venous and Dural Sinus Thrombosis*. Neurosurgery, 1999. **45**(3): p. 626-630.
65. Kotwica, Z., et al., *Cranioplasty of an extremely large cranial defect caused by transitional meningioma with a knitted polypropylen-polyester prothesis "Codubix"*. Acta neurochirurgica, 1991. **112**(3-4): p. 147–150.
66. Bowers, C.A., P. Taussky, and W.T. Couldwell, *Surgical treatment of craniofacial fibrous dysplasia in adults*. Neurosurg Rev, 2014. **37**(1): p. 47-53.
67. Lei, P., et al., *Surgical treatment of skull fibrous dysplasia*. Surg Neurol, 2009. **72 Suppl 1**: p. S17-20.
68. Dujovny, M., et al., *Post-cranioplasty cerebrospinal fluid hydrodynamic changes: Magnetic resonance imaging quantitative analysis*. Neurological research, 1997. **19**(3): p. 311–316.
69. Kural, C., et al., *Intracranial infections: lessons learned from 52 surgically treated cases*. Neurosurgical focus, 2019. **47**(2): p. E10.
70. Lee, L., et al., *A retrospective analysis and review of an institution's experience with the complications of cranioplasty*. British journal of neurosurgery, 2013. **27**(5): p. 629–635.
71. French, H., et al., *Intracranial subdural empyema: a 10-year case series*. Ochsner J, 2014. **14**(2): p. 188-94.
72. Schuss, P., et al., *Cranioplasty after decompressive craniectomy: the effect of timing on postoperative complications*. Journal of neurotrauma, 2012. **29**(6): p. 1090–1095.
73. Quiñones-Hinojosa, A., H.H. Schmidek, and W.H. Sweet, *Schmidek and Sweet's Operative neurosurgical techniques: Indications, methods, and results*. 6th ed. ed. 2012, Philadelphia, Pa.; London: Saunders. 2 volumes.
74. Piazza, M. and M.S. Grady, *Cranioplasty*. Neurosurgery clinics of North America, 2017. **28**(2): p. 257–265.

75. Dujovny, M., et al., *Cranioplasty: cosmetic or therapeutic?* Surgical neurology, 1997. **47**(3): p. 238–241.
76. Feroze, A.H., et al., *Evolution of cranioplasty techniques in neurosurgery: historical review, pediatric considerations, and current trends.* J Neurosurg, 2015. **123**(4): p. 1098–107.
77. Goldstein, J.A., J.T. Paliga, and S.P. Bartlett, *Cranioplasty: indications and advances.* Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery, 2013. **21**(4): p. 400–409.
78. Winkler, P.A., et al., *Influence of cranioplasty on postural blood flow regulation, cerebrovascular reserve capacity, and cerebral glucose metabolism.* Journal of neurosurgery, 2000. **93**(1): p. 53–61.
79. Greenberg, M.S. and N.A. Abel, *Handbook of neurosurgery.* 7th ed. ed. 2010, Tampa, Fla.; New York: Greenberg Graphics Thieme. xiv, 1337.
80. Luo, J., et al., *Comparison of manually shaped and computer-shaped titanium mesh for repairing large frontotemporoparietal skull defects after traumatic brain injury.* Neurosurgical focus, 2012. **33**(1): p. E13.
81. Andrabi, S.M., et al., *Cranioplasty: Indications, procedures, and outcome - An institutional experience.* Surgical neurology international, 2017. **8**: p. 91.
82. Schorl, M., *Sinking skin flap syndrome (SSFS) - clinical spectrum and impact on rehabilitation.* Cent Eur Neurosurg, 2009. **70**(2): p. 68-72.
83. Wee, H.-Y. and J.-R. Kuo, *Never neglect the atmospheric pressure effect on a brain with a skull defect.* International medical case reports journal, 2014. **7**: p. 67.
84. Dujovny, M., R. Evenhouse, and C. Anger, *Pre-formed prosthesis from computed tomography data: repair of large cranial defects.* Calvarial and dural reconstruction: Neurosurgical topics. Rengachary S., Benzel E., ed. AANS Publ Com, 1998. **7**: p. 77-87.
85. Gardner, W., *Closure of defects of the skull with tantalum.* Surg Gynecol Obstet, 1945. **80**: p. 303.
86. Schiffer, J., et al., *Symptomatic patients after craniectomy.* Surg Neurol, 1997. **47**(3): p. 231-7.
87. Segal, D.H., J.S. Oppenheim, and J.A. Murovic, *Neurological recovery after cranioplasty.* Neurosurgery, 1994. **34**(4): p. 729-31; discussion 731.
88. Suzuki, N., S. Suzuki, and T. Iwabuchi, *Neurological improvement after cranioplasty. Analysis by dynamic CT scan.* Acta Neurochir (Wien), 1993. **122**(1-2): p. 49-53.
89. Yamaura, A., et al., *Cranioplasty following decompressive craniectomy--analysis of 300 cases (author's transl).* No shinkei geka. Neurological surgery, 1977. **5**(4): p. 345-353.

90. Coelho, F., et al., *Comprehensive cognitive and cerebral hemodynamic evaluation after cranioplasty*. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014. **10**: p. 695-701.
91. Yoshida, K., et al., *Dynamics of cerebral blood flow and metabolism in patients with cranioplasty as evaluated by ¹³³Xe CT and ³¹P magnetic resonance spectroscopy*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996. **61**(2): p. 166-71.
92. Sakamoto, S., et al., *CT perfusion imaging in the syndrome of the sinking skin flap before and after cranioplasty*. *Clin Neurol Neurosurg*, 2006. **108**(6): p. 583-5.
93. Erdogan, E., et al., *The effect of cranioplasty on cerebral hemodynamics: evaluation with transcranial Doppler sonography*. *Neurol India*, 2003. **51**(4): p. 479-81.
94. Maeshima, S., et al., *Unilateral spatial neglect related to a depressed skin flap following decompressive craniectomy*. *Eur Neurol*, 2005. **53**(3): p. 164-8.
95. Decaminada, N., et al., *CT Perfusion Evaluation of Cerebral Haemodynamics before and after Cranioplasty*. *Neuroradiol J*, 2008. **21**(4): p. 459-71.
96. Wen, L., et al., *The impact of cranioplasty on cerebral blood perfusion in patients treated with decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury*. *Brain Inj*, 2015. **29**(13-14): p. 1654-60.
97. Song, J., et al., *Beneficial impact of early cranioplasty in patients with decompressive craniectomy: evidence from transcranial Doppler ultrasonography*. *Acta Neurochir (Wien)*, 2014. **156**(1): p. 193-8.
98. Rish, B.L., et al., *Cranioplasty: a review of 1030 cases of penetrating head injury*. *Neurosurgery*, 1979. **4**(5): p. 381-385.
99. Coulter, I.C., et al., *Routine but risky: a multi-centre analysis of the outcomes of cranioplasty in the Northeast of England*. *Acta Neurochir (Wien)*, 2014. **156**(7): p. 1361-8.
100. Schoekler, B. and M. Trummer, *Prediction parameters of bone flap resorption following cranioplasty with autologous bone*. *Clin Neurol Neurosurg*, 2014. **120**: p. 64-7.
101. Martin, K.D., et al., *Autologous bone flap cranioplasty following decompressive craniectomy is combined with a high complication rate in pediatric traumatic brain injury patients*. *Acta Neurochir (Wien)*, 2014. **156**(4): p. 813-24.
102. Broughton, E., L. Pobereskin, and P.C. Whitfield, *Seven years of cranioplasty in a regional neurosurgical centre*. *Br J Neurosurg*, 2014. **28**(1): p. 34-9.
103. Gooch, M.R., et al., *Complications of cranioplasty following decompressive craniectomy: analysis of 62 cases*. *Neurosurg Focus*, 2009. **26**(6): p. E9.
104. Koper, D., et al., *Cranioplasty with patient-specific implants in repeatedly reconstructed cases*. *J Craniomaxillofac Surg*, 2019. **47**(5): p. 709-714.

105. Zegers, T., et al., *The therapeutic effect of patient-specific implants in cranioplasty*. J Craniomaxillofac Surg, 2017. **45**(1): p. 82-86.
106. Iwama, T., et al., *The use of frozen autogenous bone flaps in delayed cranioplasty revisited*. Neurosurgery, 2003. **52**(3): p. 591-6; discussion 595-6.
107. Grant, G.A., et al., *Failure of autologous bone—assisted cranioplasty following decompressive craniectomy in children and adolescents*. Journal of Neurosurgery: Pediatrics, 2004. **100**(2): p. 163–168.
108. Greene, A.K., et al., *Pediatric cranioplasty using particulate calvarial bone graft*. Plast Reconstr Surg, 2008. **122**(2): p. 563-71.
109. Inamasu, J., T. Kuramae, and M. Nakatsukasa, *Does difference in the storage method of bone flaps after decompressive craniectomy affect the incidence of surgical site infection after cranioplasty? Comparison between subcutaneous pocket and cryopreservation*. The Journal of trauma, 2010. **68**(1): p. 183-7; discussion 187.
110. Zingale, A. and V. Albanese, *Cryopreservation of autogeneous bone flap in cranial surgical practice: what is the future? A grade B and evidence level 4 meta-analytic study*. J Neurosurg Sci, 2003. **47**(3): p. 137-9.
111. Nakajima, T., et al., *Subcutaneous preservation of free skull bone flap taken out in decompressive craniectomy-- a follow-up study*. No Shinkei Geka, 1977. **5**(13): p. 1329-33.
112. Pasaoglu, A., et al., *Cranioplasty with bone flaps preserved under the scalp*. Neurosurg Rev, 1996. **19**(3): p. 153-6.
113. König, A. and U. Spetzger, *Rekonstruktive operative Verfahren nach Schädel-Hirn-Trauma*, in *Neurochirurgische Therapie des Schädel-Hirn-Traumas: Operative Akutversorgung und rekonstruktive Verfahren*. 2019, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 93-107.
114. Bikmaz, K., R. Mrak, and O. Al-Mefty, *Management of bone-invasive, hyperostotic sphenoid wing meningiomas*. J Neurosurg, 2007. **107**(5): p. 905-12.
115. Wiggins, A., et al., *Cranioplasty with custom-made titanium plates--14 years experience*. Neurosurgery, 2013. **72**(2): p. 248-56; discussion 256.
116. Moreira-Gonzalez, A., et al., *Clinical outcome in cranioplasty: critical review in long-term follow-up*. The Journal of craniofacial surgery, 2003. **14**(2): p. 144–153.
117. Schebesch, K.-M., et al., *Preformed titanium cranioplasty after resection of skull base meningiomas - a technical note*. Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery, 2013. **41**(8): p. 803–807.

118. van de Vijfeijken, S.E.C.M., et al., *Autologous Bone Is Inferior to Alloplastic Cranioplasties: Safety of Autograft and Allograft Materials for Cranioplasties, a Systematic Review*. World neurosurgery, 2018. **117**: p. 443-452.e8.
119. Inoue, A., et al., *Cranioplasty with split-thickness calvarial bone*. Neurol Med Chir (Tokyo), 1995. **35**(11): p. 804-7.
120. Matsuno, A., et al., *Analyses of the factors influencing bone graft infection after delayed cranioplasty*. Acta neurochirurgica, 2006. **148**(5): p. 535-40; discussion 540.
121. Lee, S.H., et al., *Resorption of Autogenous Bone Graft in Cranioplasty: Resorption and Reintegration Failure*. Korean J Neurotrauma, 2014. **10**(1): p. 10-4.
122. Bowers, C.A., et al., *Risk factors and rates of bone flap resorption in pediatric patients after decompressive craniectomy for traumatic brain injury*. J Neurosurg Pediatr, 2013. **11**(5): p. 526-32.
123. Grant, G.A., et al., *Failure of autologous bone-assisted cranioplasty following decompressive craniectomy in children and adolescents*. Journal of neurosurgery, 2004. **100**(2 Suppl Pediatrics): p. 163–168.
124. Shafiei, M., et al., *Comparison of subcutaneous pocket with cryopreservation method for storing autologous bone flaps in developing surgical wound infection after Cranioplasty: A randomized clinical trial*. J Clin Neurosci, 2021. **91**: p. 136-143.
125. Chan, D.Y.C., et al., *Cryostored autologous skull bone for cranioplasty? A study on cranial bone flaps' viability and microbial contamination after deep-frozen storage at -80 degrees C*. J Clin Neurosci, 2017. **42**: p. 81-83.
126. Rosinski, C.L., et al., *Autologous Bone Cranioplasty: A Retrospective Comparative Analysis of Frozen and Subcutaneous Bone Flap Storage Methods*. World Neurosurg, 2019. **131**: p. e312-e320.
127. Abd El-Ghani, W.M.A., *Cranioplasty with polymethyl methacrylate implant: solutions of pitfalls*. Egyptian Journal of Neurosurgery, 2018. **33**(1): p. 7.
128. Elkins, C.W. and J.E. Cameron, *Cranioplasty with acrylic plates*. J Neurosurg, 1946. **3**: p. 199-205.
129. Chamo, D., et al., *Accuracy Assessment of Molded, Patient-Specific Polymethylmethacrylate Craniofacial Implants Compared to Their 3D Printed Originals*. J Clin Med, 2020. **9**(3).
130. Small, J.M. and M.P. Graham, *Acrylic resin for the closure of skull defects*. Br J Surg, 1945. **33**: p. 106-13.
131. Jaberri, J., et al., *Long-term clinical outcome analysis of poly-methyl-methacrylate cranioplasty for large skull defects*. Journal of oral and maxillofacial surgery : official

- journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2013. **71**(2): p. e81-8.
132. Turgut, G., Ö. Özkaya, and M.U. Kayali, *Computer-aided design and manufacture and rapid prototyped polymethylmethacrylate reconstruction*. The Journal of craniofacial surgery, 2012. **23**(3): p. 770–773.
 133. Leão, R.d.S., et al., *Complications with PMMA compared with other materials used in cranioplasty: a systematic review and meta-analysis*. Brazilian oral research, 2018. **32**: p. e31.
 134. Prakash, P., V.S. Parmar, and T. Prasanth, *Cranioplasty with PMMA Alloplastic Implant using Custom Made Compression Clamp and Flask – An Innovative Approach*. International Journal of Contemporary Medical Research [IJCMR], 2018. **5**.
 135. Knöringer, P., *Langzeitergebnisse der Schädelplastik mit Acrylharz*. Zentralblatt für Neurochirurgie, 1979. **40**(3): p. 197–202.
 136. Marchac, D. and A. Greensmith, *Long-term experience with methylmethacrylate cranioplasty in craniofacial surgery*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2008. **61**(7): p. 744-52; discussion 753.
 137. Munoz, X.M., et al., *Cranioplasty With Poly-Methyl Methacrylate Resin*. J Craniofac Surg, 2017. **28**(1): p. 294-295.
 138. Goiato, M.C., et al., *Reconstruction of skull defects: currently available materials*. J Craniofac Surg, 2009. **20**(5): p. 1512-8.
 139. Bonda, D.J., et al., *The Recent Revolution in the Design and Manufacture of Cranial Implants: Modern Advancements and Future Directions*. Neurosurgery, 2015. **77**(5): p. 814-24; discussion 824.
 140. Henry, H.M., C. Guerrero, and R.A. Moody, *Cerebrospinal fluid fistula from fractured acrylic cranioplasty plate. Case report*. J Neurosurg, 1976. **45**(2): p. 227-8.
 141. Caro-Osorio, E., et al., *Cranioplasty with polymethylmethacrylate prostheses fabricated by hand using original bone flaps: Technical note and surgical outcomes*. Surgical neurology international, 2013. **4**: p. 136.
 142. Pikiş, S., J. Goldstein, and S. Spektor, *Potential neurotoxic effects of polymethylmethacrylate during cranioplasty*. J Clin Neurosci, 2015. **22**(1): p. 139-43.
 143. Golz, T., et al., *Temperature elevation during simulated polymethylmethacrylate (PMMA) cranioplasty in a cadaver model*. J Clin Neurosci, 2010. **17**(5): p. 617-22.
 144. WÖRINGER, E. and G. THOMALSKE, *Über die plastische Deckung von Schädelknochendefekten mit autopolymerisierender Kunstharzmasse. Eine neue*

- Schnellmethode*. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, vereinigt mit Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie, 1953. **191**(2): p. 100–113.
145. Strobecker, J., *Schädeldachplastik mit Refobacin-Palacos*. European Surgery, 1980. **12**(5-6): p. 105–108.
 146. Eufinger, H., et al., *Reconstruction of craniofacial bone defects with individual alloplastic implants based on CAD/CAM-manipulated CT-data*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 1995. **23**(3): p. 175–181.
 147. Kim, B.-J., et al., *Customized cranioplasty implants using three-dimensional printers and polymethyl-methacrylate casting*. Journal of Korean Neurosurgical Society, 2012. **52**(6): p. 541–546.
 148. Kempe, L., *Computeranimation statt Handarbeit: Rekonstruktion von Schädeldefekten*. Deutsches Ärzteblatt, 1997. **94**(11): p. A-680.
 149. Eufinger, H., et al., *Die Rekonstruktion kraniofazialer Knochendefekte mit individuellen Titanimplantaten*. Deutsches Ärzteblatt, 1997. **94**(38): p. A-2407-2410.
 150. Taub, P.J., et al., *Prefabricated alloplastic implants for cranial defects*. Plast Reconstr Surg, 2003. **111**(3): p. 1233-40.
 151. van Gool, A.V., *Preformed polymethylmethacrylate cranioplasties: report of 45 cases*. J Maxillofac Surg, 1985. **13**(1): p. 2-8.
 152. van Putten, M.C., Jr. and S. Yamada, *Alloplastic cranial implants made from computed tomographic scan-generated casts*. J Prosthet Dent, 1992. **68**(1): p. 103-8.
 153. Marbacher, S., et al., *Intraoperative patient-specific reconstruction of partial bone flap defects after convexity meningioma resection*. World Neurosurg, 2013. **79**(1): p. 124-30.
 154. D'Urso, P.S. and M.J. Redmond, *A method for the resection of cranial tumours and skull reconstruction*. Br J Neurosurg, 2000. **14**(6): p. 555-9.
 155. Cooper, P.R., et al., *A pre-formed methyl methacrylate cranioplasty*. Surg Neurol, 1977. **8**(3): p. 219-21.
 156. Kalteis, T., et al., *[Acute tissue toxicity of PMMA bone cements]*. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 2004. **142**(6): p. 666-72.
 157. Thomas, P., et al., *Knochenzementallergie*. Der Orthopade, 2006. **35**(9): p. 956, 958-60.
 158. Gautschi, O.P., et al., *Laboratory confirmed polymethyl-methacrylate (Palacos)-hypersensitivity after cranioplasty*. Clin Neurol Neurosurg, 2010. **112**(10): p. 915-6.
 159. Chrzan, R., et al., *Cranioplasty prosthesis manufacturing based on reverse engineering technology*. Med Sci Monit, 2012. **18**(1): p. MT1-6.
 160. Chiarini, L., et al., *Cranioplasty using acrylic material: a new technical procedure*. J Craniomaxillofac Surg, 2004. **32**(1): p. 5-9.

161. Dean, D., K.J. Min, and A. Bond, *Computer aided design of large-format prefabricated cranial plates*. J Craniofac Surg, 2003. **14**(6): p. 819-32.
162. Gerber, N., et al., *Using rapid prototyping molds to create patient specific polymethylmethacrylate implants in cranioplasty*. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2010. **2010**: p. 3357-60.
163. Goh, R.C., et al., *Customised fabricated implants after previous failed cranioplasty*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2010. **63**(9): p. 1479-84.
164. Rotaru, H., et al., *Cranioplasty with custom-made implants: analyzing the cases of 10 patients*. J Oral Maxillofac Surg, 2012. **70**(2): p. e169-76.
165. Meehan, M., M. Teschner, and S. Girod, *Three-dimensional simulation and prediction of craniofacial surgery*. Orthod Craniofac Res, 2003. **6 Suppl 1**: p. 102-7.
166. Eckardt, A. and G.R. Swennen, *Virtual planning of composite mandibular reconstruction with free fibula bone graft*. J Craniofac Surg, 2005. **16**(6): p. 1137-40.
167. Roser, S.M., et al., *The accuracy of virtual surgical planning in free fibula mandibular reconstruction: comparison of planned and final results*. J Oral Maxillofac Surg, 2010. **68**(11): p. 2824-32.
168. Seruya, M., et al., *Computer-aided design and manufacturing in cranosynostosis surgery*. J Craniofac Surg, 2013. **24**(4): p. 1100-5.
169. Chim, H., N. Wetjen, and S. Mardini, *Virtual Surgical Planning in Craniofacial Surgery*. Seminars in Plastic Surgery, 2014. **28**(3): p. 150–158.
170. Zhao, L., P.K. Patel, and M. Cohen, *Application of virtual surgical planning with computer assisted design and manufacturing technology to cranio-maxillofacial surgery*. Arch Plast Surg, 2012. **39**(4): p. 309-16.
171. Hoffmann, B. and A. Sepehrnia, *Taylored implants for alloplastic cranioplasty--clinical and surgical considerations*. Acta Neurochir Suppl, 2005. **93**: p. 127-9.
172. Beumer III, J., T.A. Curtis, and T.M. Mark, *Maxillofacial Rehabilitation: Prosthodontic and surgical considerations*. Ishiyaku EuroAmerica. Inc. St Louis, 1996: p. 225-247.
173. Brown, K.E., *Fabrication of an alloplastic cranioimplant*. J Prosthet Dent, 1970. **24**(2): p. 213-24.
174. Singare, S., et al., *Rapid prototyping assisted surgery planning and custom implant design*. Rapid Prototyping Journal, 2009.
175. Oh, J.H., *Recent advances in the reconstruction of cranio-maxillofacial defects using computer-aided design/computer-aided manufacturing*. Maxillofac Plast Reconstr Surg, 2018. **40**(1): p. 2.

176. Peel, S., et al., *Evolution of design considerations in complex craniofacial reconstruction using patient-specific implants*. Proc Inst Mech Eng H, 2017. **231**(6): p. 509-524.
177. GmbH, H.M., *Palacos R+G: Instructions for use: High viscosity, radiopaque bone cement containing*, H. Heraeus Medical Gmb, Editor. 2019: Wehrheim.
178. Biomet, Z. *HTR®-PMI*. 2020 [cited 2020 05.06.2020]; Available from: <http://www.biomet.at/userfiles/files/Microfixation/HTRPMI%20Broschüre.pdf>.
179. *Bundesbasisfallwert*. 2021 16.01.2021]; Available from: <https://reimbursement.institute/glossar/bundesbasisfallwert/>.
180. *Kodierhinweise 2019*. 15.01.2022]; Available from: https://www.zimmerbiomet.com/content/dam/zimmer-biomet/medical-professionals/reimbursement/Kodierhinweise-2019_geschutzt_030419.pdf.
181. Gladstone, H.B., M.W. McDermott, and D.D. Cooke, *Implants for cranioplasty*. Otolaryngologic clinics of North America, 1995. **28**(2): p. 381–400.
182. Drosos, G.I., et al., *Mechanical characterization of bone graft substitute ceramic cements*. Injury, 2012. **43**(3): p. 266–271.
183. Heissler, E., et al., *Custom-made cast titanium implants produced with CAD/CAM for the reconstruction of cranium defects*. Int J Oral Maxillofac Surg, 1998. **27**(5): p. 334-8.
184. Mankovich, N.J., et al., *Surgical planning using three-dimensional imaging and computer modeling*. Otolaryngol Clin North Am, 1994. **27**(5): p. 875-89.
185. Unterhofer, C., et al., *Reconstruction of large cranial defects with poly-methyl-methacrylate (PMMA) using a rapid prototyping model and a new technique for intraoperative implant modeling*. Neurol Neurochir Pol, 2017. **51**(3): p. 214-220.
186. Marbacher, S., et al., *Intraoperative template-molded bone flap reconstruction for patient-specific cranioplasty*. Neurosurgical review, 2012. **35**(4): p. 527-35; discussion 535.
187. Costantino, P.D., C.D. Friedman, and A. Lane, *Synthetic biomaterials in facial plastic and reconstructive surgery*. Facial Plast Surg, 1993. **9**(1): p. 1-15.
188. Binhammer, A., et al., *Comparative Cost-Effectiveness of Cranioplasty Implants*. Plast Surg (Oakv), 2020. **28**(1): p. 29-39.
189. Seifman, M.A., et al., *Postoperative intracranial haemorrhage: a review*. Neurosurg Rev, 2011. **34**(4): p. 393-407.
190. Cheadle, W.G., *Risk factors for surgical site infection*. Surg Infect (Larchmt), 2006. **7** Suppl 1: p. S7-11.

191. Balakirski, G., et al., *Surgical site infections after microscopically controlled skin surgery in immunocompromised patients: a retrospective two-center cohort study*. Arch Dermatol Res, 2020. **312**(7): p. 491-499.
192. Silverstein, P., *Smoking and wound healing*. Am J Med, 1992. **93**(1A): p. 22S-24S.
193. Greenhalgh, D.G., *Wound healing and diabetes mellitus*. Clinics in plastic surgery, 2003. **30**(1): p. 37-45.
194. Guo, S. and L.A. Dipietro, *Factors affecting wound healing*. J Dent Res, 2010. **89**(3): p. 219-29.
195. Beierlein, C., et al., *Kurzskala zur Erfassung der Allgemeinen Lebenszufriedenheit (L-1)*.
196. Pinquart, M. and S. Sörensen, *Influences of socioeconomic status, social network, and competence on subjective well-being in later life: A meta-analysis*. Psychology and Aging, 2000. **15**(2): p. 187-224.
197. JENNETT, B., et al., *Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1981. **44**(4): p. 285-293.
198. Weir, J., et al., *Does the extended Glasgow Outcome Scale add value to the conventional Glasgow Outcome Scale?* Journal of neurotrauma, 2012. **29**(1): p. 53-58.
199. JENNETT, B., *ASSESSMENT OF OUTCOME AFTER SEVERE BRAIN DAMAGE A Practical Scale*. The Lancet, 1975. **305**(7905): p. 480-484.
200. Broderick, J.P., O. Adeoye, and J. Elm, *Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials*. Stroke, 2017. **48**(7): p. 2007-2012.
201. Savio, K., et al., *Reliability of the modified Rankin Scale applied by telephone*. Neurology international, 2013. **5**(1): p. e2.
202. Baggio, J.A.O., et al., *Validation of a structured interview for telephone assessment of the modified Rankin Scale in Brazilian stroke patients*. Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland), 2014. **38**(4): p. 297-301.
203. Bruno, A., et al., *Improving modified Rankin Scale assessment with a simplified questionnaire*. Stroke, 2010. **41**(5): p. 1048-50.
204. Yeap, M.C., et al., *Long-Term Complications of Cranioplasty Using Stored Autologous Bone Graft, Three-Dimensional Polymethyl Methacrylate, or Titanium Mesh After Decompressive Craniectomy: A Single-Center Experience After 596 Procedures*. World Neurosurg, 2019. **128**: p. e841-e850.
205. Höhne, J., et al., *Outcomes of Cranioplasty with Preformed Titanium versus Freehand Molded Polymethylmethacrylate Implants*. Journal of neurological surgery. Part A, Central European neurosurgery, 2018. **79**(3): p. 200-205.

206. Vince, G.H., et al., *Comparison between autologous bone grafts and acrylic (PMMA) implants - A retrospective analysis of 286 cranioplasty procedures*. J Clin Neurosci, 2019. **61**: p. 205-209.
207. Novick, G., *Is there a bias against telephone interviews in qualitative research?* Res Nurs Health, 2008. **31**(4): p. 391-8.
208. McMillan, T., et al., *The Glasgow Outcome Scale - 40 years of application and refinement*. Nature reviews. Neurology, 2016. **12**(8): p. 477–485.
209. LeGrand, S.A., et al., *Reliability of a telephone-based Glasgow Outcome Scale assessment using a structured interview in a heterogenous population of patients and examiners*. Journal of neurotrauma, 2007. **24**(9): p. 1437–1446.
210. Barthelemy, E.J., et al., *Decompressive Craniectomy for Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review*. World Neurosurg, 2016. **88**: p. 411-420.
211. Hacke, W., *Intravenöse Thrombolyse beim akuten Schlaganfall*. Klinische Neuroradiologie, 2004. **14**(1): p. 3-12.
212. Scharbrodt, W., et al., *The prediction of long-term outcome after subarachnoid hemorrhage as measured by the Short Form-36 Health Survey*. J Clin Neurosci, 2009. **16**(11): p. 1409-13.
213. Sadaka, F., D. Patel, and R. Lakshmanan, *The FOUR Score Predicts Outcome in Patients After Traumatic Brain Injury*. Neurocritical Care, 2012. **16**(1): p. 95-101.
214. Kim, D.H., C.L. Haney, and G. Van Ginhoven, *Utility of outcome measures after treatment for intracranial aneurysms: a prospective trial involving 520 patients*. Stroke, 2005. **36**(4): p. 792-6.
215. Rautalin, I.M., et al., *Screening tools for early neuropsychological impairment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurol Sci, 2020. **41**(4): p. 817-824.
216. Nasi, D., et al., *Decompressive Craniectomy for Traumatic Brain Injury: The Role of Cranioplasty and Hydrocephalus on Outcome*. World Neurosurg, 2018. **116**: p. e543-e549.
217. De Cola, M.C., et al., *Timing for cranioplasty to improve neurological outcome: A systematic review*. Brain Behav, 2018. **8**(11): p. e01106.
218. Menold, N. and K. Bogner, *Gestaltung von Ratingskalen in Fragebögen*. Mannheim, GESIS–Leibniz-Institut für Sozialwissenschaften (SDM Survey Guidelines). DOI, 2015. **10**.
219. Krosnick, J.A. and L.R. Fabrigar, *Designing rating scales for effective measurement in surveys*. Survey measurement and process quality, 1997: p. 141-164.

220. Maitland, A., *How many scale points should I include for attitudinal questions*. Survey Practice, 2009. **6**.
221. Nout, E. and M.Y. Mommaerts, *Considerations in computer-aided design for inlay cranioplasty: technical note*. Oral and maxillofacial surgery, 2018. **22**(1): p. 65–69.
222. Huang, Y.H., et al., *Safety of the nonabsorbable dural substitute in decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury*. J Trauma, 2011. **71**(3): p. 533-7.
223. Jeong, T.S., W.K. Kim, and M.J. Jang, *Cranioplasty Results after the Use of a Polyester Urethane Dural Substitute (Neuro-Patch®) as an Adhesion Prevention Material in Traumatic Decompressive Craniectomy*. J Trauma Inj, 2019. **32**(4): p. 195-201.
224. Kang, S.H., M.K. Kim, and J.Y. Lee, *Single-tooth dento-osseous osteotomy with a computer-aided design/computer-aided manufacturing surgical guide*. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg, 2016. **42**(2): p. 127-30.
225. Northam, W., et al., *Cranioplasty length of stay: Relationship with indication, surgical decision-making factors, and sex*. Trauma, 2020. **22**(4): p. 256-264.
226. Hill, C.S., et al., *Titanium cranioplasty and the prediction of complications*. Br J Neurosurg, 2012. **26**(6): p. 832-7.
227. Tasiou, A., et al., *Cranioplasty optimal timing in cases of decompressive craniectomy after severe head injury: a systematic literature review*. Interdisciplinary Neurosurgery, 2014. **1**(4): p. 107-111.
228. Beauchamp, K.M., et al., *Cranioplasty after postinjury decompressive craniectomy: is timing of the essence?* J Trauma, 2010. **69**(2): p. 270-4.
229. Chang, V., et al., *Outcomes of cranial repair after craniectomy*. Journal of neurosurgery, 2010. **112**(5): p. 1120–1124.
230. Chun, H.J. and H.J. Yi, *Efficacy and safety of early cranioplasty, at least within 1 month*. J Craniofac Surg, 2011. **22**(1): p. 203-7.
231. De Bonis, P., et al., *Cranial repair: how complicated is filling a "hole"?* J Neurotrauma, 2012. **29**(6): p. 1071-6.
232. Liang, W., et al., *Cranioplasty of large cranial defect at an early stage after decompressive craniectomy performed for severe head trauma*. J Craniofac Surg, 2007. **18**(3): p. 526-32.
233. Bobinski, L., L.O. Koskinen, and P. Lindvall, *Complications following cranioplasty using autologous bone or polymethylmethacrylate--retrospective experience from a single center*. Clin Neurol Neurosurg, 2013. **115**(9): p. 1788-91.
234. Oliver, J.D., et al., *Alloplastic Cranioplasty Reconstruction: A Systematic Review Comparing Outcomes With Titanium Mesh, Polymethyl Methacrylate, Polyether Ether*

- Ketone, and Norian Implants in 3591 Adult Patients*. Ann Plast Surg, 2019. **82**(5S Suppl 4): p. S289-S294.
235. Giese, H., et al., *Polymethylmethacrylate patient-matched implants (PMMA-PMI) for complex and revision cranioplasty: analysis of long-term complication rates and patient outcomes*. Brain Inj, 2020. **34**(2): p. 269-275.
236. Cheng, Y.K., et al., *Factors affecting graft infection after cranioplasty*. J Clin Neurosci, 2008. **15**(10): p. 1115-9.
237. Kriegel, R.J., C. Schaller, and H. Clusmann, *Cranioplasty for large skull defects with PMMA (Polymethylmethacrylate) or Tutoplast processed autogenic bone grafts*. Zentralbl Neurochir, 2007. **68**(4): p. 182-9.
238. Krause-Titz, U.R., et al., *Factors influencing the outcome (GOS) in reconstructive cranioplasty*. Neurosurgical review, 2016. **39**(1): p. 133–139.
239. Sahoo, N.K., et al., *Complications of Cranioplasty*. J Craniofac Surg, 2018. **29**(5): p. 1344-1348.
240. Goedemans, T., et al., *Complications in cranioplasty after decompressive craniectomy: timing of the intervention*. J Neurol, 2020. **267**(5): p. 1312-1320.
241. Im, S.H., et al., *Long-term incidence and predicting factors of cranioplasty infection after decompressive craniectomy*. J Korean Neurosurg Soc, 2012. **52**(4): p. 396-403.
242. Cheng, C.H., et al., *Surgical results of cranioplasty using three-dimensional printing technology*. Clin Neurol Neurosurg, 2018. **168**: p. 118-123.
243. Kwarcinski, J., et al., *Cranioplasty and craniofacial reconstruction: a review of implant material, manufacturing method and infection risk*. Applied sciences, 2017. **7**(3): p. 276.
244. Mollman, H.D. and S.J. Haines, *Risk factors for postoperative neurosurgical wound infection. A case-control study*. J Neurosurg, 1986. **64**(6): p. 902-6.
245. Park, G.C., et al., *Comparison of the Results of Cranioplasty Using Refrigerated Autogenous Bone Flap and Methyl Methacrylate*. Journal of Korean Neurosurgical Society, 2001. **30**(sup1): p. 51-54.
246. Yadla, S., et al., *Effect of early surgery, material, and method of flap preservation on cranioplasty infections: a systematic review*. Neurosurgery, 2011. **68**(4): p. 1124-9; discussion 1130.
247. Piitulainen, J.M., et al., *Outcomes of cranioplasty with synthetic materials and autologous bone grafts*. World Neurosurg, 2015. **83**(5): p. 708-14.
248. Sorensen, L.T., T. Karlsmark, and F. Gottrup, *Abstinence from smoking reduces incisional wound infection: a randomized controlled trial*. Ann Surg, 2003. **238**(1): p. 1-5.

249. Zanaty, M., et al., *Complications following cranioplasty: incidence and predictors in 348 cases*. Journal of neurosurgery, 2015. **123**(1): p. 182–188.
250. Walcott, B.P., et al., *Predictors of cranioplasty complications in stroke and trauma patients*. Journal of neurosurgery, 2013. **118**(4): p. 757-762.
251. Bjornson, A., et al., *A case series of early and late cranioplasty-comparison of surgical outcomes*. Acta neurochirurgica, 2019. **161**(3): p. 467–472.
252. Thavarajah, D., et al., *The minimum time for cranioplasty insertion from craniectomy is six months to reduce risk of infection--a case series of 82 patients*. British journal of neurosurgery, 2012. **26**(1): p. 78–80.
253. Kato, A., H. Morishima, and G. Nagashima, *Unexpected complications immediately after cranioplasty*. Acute Med Surg, 2017. **4**(3): p. 316-321.
254. Wachter, D., et al., *Cranioplasty after decompressive hemicraniectomy: underestimated surgery-associated complications?* Clin Neurol Neurosurg, 2013. **115**(8): p. 1293-7.
255. Worm, P.V., et al., *Polymethylmethacrylate imbedded with antibiotics cranioplasty: An infection solution for moderate and large defects reconstruction?* Surgical neurology international, 2016. **7**(Suppl 28): p. S746-S751.
256. Kim, S.H., et al., *Comparison of Complications Following Cranioplasty Using a Sterilized Autologous Bone Flap or Polymethyl Methacrylate*. Korean journal of neurotrauma, 2017. **13**(1): p. 15–23.
257. Stieglitz, L.H., et al., *Intraoperative fabrication of patient-specific moulded implants for skull reconstruction: single-centre experience of 28 cases*. Acta Neurochir (Wien), 2014. **156**(4): p. 793-803.
258. Roth, J., et al., *Multiple epidural hematomas and hemodynamic collapse caused by a subgaleal drain and suction-induced intracranial hypotension: case report*. Neurosurgery, 2011. **68**(1): p. E271-5; discussion E276.
259. Acciarri, N., F. Nicolini, and M. Martinoni, *Cranioplasty: Routine Surgical Procedure or Risky Operation?* World Journal of Surgical Research, 2016. **5**(5).
260. Steiger, H.J. and H.J. Reulen, *Manual neurochirurgie*. 2006: ecomed-Storck GmbH.
261. Goodman, S., et al., *Loosening and osteolysis of cemented joint arthroplasties: a biologic spectrum*. Clinical Orthopaedics and Related Research®, 1997. **337**: p. 149-163.
262. Rosseto, R.S., et al., *Risk Factors for Graft Infection After Cranioplasty in Patients with Large Hemicranial Bony Defects*. World Neurosurg, 2015. **84**(2): p. 431-7.
263. Fischer, C.M., et al., *Aesthetic outcome in patients after polymethyl-methacrylate (PMMA) cranioplasty - a questionnaire-based single-centre study*. Neurological research, 2012. **34**(3): p. 281–285.

264. Moles, A., et al., *Long-Term Follow-Up Comparative Study of Hydroxyapatite and Autologous Cranioplasties: Complications, Cosmetic Results, Osseointegration*. World neurosurgery, 2017.
265. Han, S.-E., et al., *Aesthetic Refinement of Secondary Cranioplasty Using Methyl Methacrylate Bone Cements*. Aesthetic Plastic Surgery, 2013. **37**(3): p. 592-600.
266. Mrad, M.A., K. Murrad, and O. Antonyshyn, *Analyzing the Cost of Autogenous Cranioplasty Versus Custom-Made Patient-Specific Alloplastic Cranioplasty*. J Craniofac Surg, 2017. **28**(5): p. 1260-1263.
267. Eufinger, H., et al., *CAD/CAM titanium implants for cranioplasty—an evaluation of success and quality of life of 169 consecutive implants with regard to size and location*. International Congress Series, 2005. **1281**: p. 827–831.
268. Honeybul, S., *Management of the temporal muscle during cranioplasty*. Journal of Neurosurgery: Pediatrics, 2016. **17**(6): p. 701-704.
269. Welling, L.C., et al., *Prospective randomized study comparing clinical, functional, and aesthetic results of minipterional and classic pterional craniotomies*. Journal of Neurosurgery, 2015. **122**(5): p. 1012-1019.
270. Abdulazim, A., et al., *Postcraniotomy function of the temporal muscle in skull base surgery: technical note based on a preliminary study*. The Scientific World Journal, 2012. **2012**.
271. Henker, C., et al., *Validation of a novel Clinical Score: The Rostock functional and cosmetic Cranioplasty (RFCC-) Score*. Journal of neurotrauma, 2017.
272. Malcolm, J.G., et al., *Early Cranioplasty is Associated with Greater Neurological Improvement: A Systematic Review and Meta-Analysis*. 2018: United States.
273. Worm, P.V., et al., *The impact of cranioplasty on the patients' quality of life*. J Craniomaxillofac Surg, 2019. **47**(5): p. 715-719.
274. Yeung, E., R. Bentley, and K. Fan, *Quality of Life Outcome Measures for Patients Following Cranioplasty*. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2016. **54**(10): p. e142.
275. Wehmöller, M., et al. *CAD/CAM-prefabricated titanium implants for large skull defects—clinical experience with 166 patients from 1994 to 2000*. in *International Congress Series*. 2004. Elsevier.

Appendix

1.) Tabellen zum neurologischen Ergebnis

Tabelle 9: Die Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE), angelehnt an Honeybul et. al (2015)

Der Score wird über die Beantwortung eines telefonischen Fragebogens durch den/die Patienten/-in berechnet. Im Gegensatz zum GOS lässt der GOSE eine noch differenziertere Betrachtung der Auswirkungen auf die Alltagsfähigkeit des/der Patienten/in zu. Es kann gleichzeitig ein Rückschluss auf den GOS gezogen werden, da beide Scales eng zusammenhängen.

GOSE-Scale	Interpretation
1 (=GOS 1)	Patient ist tot
2 (=GOS 2)	Vegetativer Status: Abwesenheit von Selbst- und Umweltbewusstsein
3 (=GOS 3)	sehr schwere Behinderung: Patient benötigt vollständige Unterstützung bei Aktivitäten des täglichen Lebens
4 (=GOS 3)	schwere Behinderung: Patient benötigt teilweise Unterstützung bei Aktivitäten des täglichen Lebens
5 (=GOS 4)	mäßige Behinderung: Patient ist unabhängig, aber kann nicht zur Arbeit/Schule zurückkehren oder alle vorherigen Aktivitäten ausführen
6 (=GOS 4)	leichte Behinderung: Es existieren einige Einschränkungen, aber der Patient kann teilweise zur Arbeit oder vorherigen Aktivitäten zurückkehren
7 (=GOS 5)	gute Erholung: Geringe physische oder psychische Symptome, die den Alltag einschränken
8 (=GOS 5)	sehr gute Erholung: Vollständige Erholung oder geringe Symptome, die den Alltag nicht einschränken

Tabelle 10: Die modified Rankin Scale (mRS), in Anlehnung an Sacks et. Al (2018).

Dieses Messinstrument wird vorrangig für die Bewertung des neurologischen Outcomes bei Infarkt-Patienten/-innen genutzt. Die Berechnung des Scores nach telefonischer Befragung ist validiert und lässt eine Bewertung der Alltagsfähigkeit der Patient/-innen zu.

Score	Beschreibung
0	Keine Symptome
1	Trotz Symptomatik keine signifikante Behinderung: Patienten/-innen sind fähig alle Pflichten und Tätigkeiten des Alltags auszuführen
2	Geringe Behinderung: Patienten/-innen können nicht mehr alle Tätigkeiten ausführen, sind aber in ihrer Lebensführung unabhängig
3	Leichte Behinderung: Patienten/-innen benötigen Hilfe, können aber noch ohne Hilfe laufen
4	Schwere Behinderung: Patienten/-innen können ohne Hilfe weder laufen noch den eigenen Alltag bewältigen
5	Sehr schwere Behinderung: Patienten/-innen sind bettlägerig, inkontinent und benötigen Hilfe bei allen Alltagsverrichtungen
6	Tod

2.) Fragebogen Schädeldachplastik

Guten Tag, mein Name ist Dustin Hädrich aus der Neurochirurgie des Uniklinikums Würzburg. Spreche ich mit Herrn/Frau ...? Es geht um Folgendes: wir führen im Moment eine wissenschaftliche Studie mit Patienten durch, die eine Operation am Schädel mit Implantat hatten, so wie Sie. Dazu machen wir eine telefonische Befragung mit einem standardisierten Fragebogen, um einen Eindruck vom Ergebnis der OP zu bekommen. Die Befragung dauert ca. 10 Minuten und die Ergebnisse werden im Falle einer Veröffentlichung anonymisiert veröffentlicht. Sind Sie damit einverstanden und würden an der Befragung teilnehmen?

Gut, dann würde ich gleich den Fragebogen mit Ihnen starten. Vorher bitte Sie, ausschließlich auf die gestellten Fragen zu antworten. Ich werde nach jeder Frage ein wertfreies „OK“ anschließen, damit Sie wissen, dass ich Ihre Antwort verstanden habe. Wenn Sie eine Frage nicht verstanden haben, dann wiederhole ich diese gerne für Sie. Am Ende der Befragung gibt es noch einmal Raum für Ihre Fragen. Ist das so für Sie in Ordnung? Gibt es vorab noch Fragen Ihrerseits?

Dann starte ich jetzt die Befragung.

Lebenszufriedenheit

Zunächst geht es um Ihre allgemeine Lebenszufriedenheit. Wie zufrieden sind Sie gegenwärtig, alles in allem, mit Ihrem Leben?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Überhaupt nicht zufrieden

völlig zufrieden

Im Folgenden werde ich Ihnen Fragen zu Ihrer Selbstständigkeit im alltäglichen Leben stellen. Sie können die Fragen mit Ja oder Nein beantworten.

mRS Fragebogen

Können Sie allein, ohne die Hilfe einer anderen Person, im alltäglichen Leben zu Recht?
Das heißt z.B. Sie können allein baden, die Toilette benutzen, Essen kochen und zu sich nehmen und Ihre Finanzen regeln?

JA ↓

NEIN ↓

Können Sie alle Dinge tun, die Sie vor Ihrer Erkrankung getan haben, wenn auch langsamer oder nicht in demselben Umfang?

Können Sie ohne die Hilfe einer anderen Person von einem Raum in den anderen gehen?

JA ↓

NEIN = 2

JA = 3

NEIN ↓

Sind Sie vollständig so wiederhergestellt, wie Sie vor Ihrer Erkrankung und Operation waren?

Können Sie im Bett ohne die Hilfe einer anderen Person aufrecht sitzen?

JA = 0

NEIN = 1

JA = 4

NEIN = 5

Als nächstes möchte ich Ihnen ein paar Fragen zu den Auswirkungen Ihrer Operation und Erkrankung auf den Alltag stellen.

GOSE-Fragebogen

Ist die erkrankte Person in der Lage einfachen Aufforderungen zu folgen, oder irgendwelche Worte zu sprechen?

Ja Nein (= GOS/GOSE 2)

2a. Sind Sie bei Tätigkeiten des täglichen Lebens (z.B. sich waschen, sich anziehen, Essen kochen) zu Hause auf Hilfe durch andere Personen angewiesen?

Ja Nein (*weiter zu Frage 3*)

2b. Benötigen Sie häufig Hilfe, beziehungsweise sind Sie ständig auf fremde Hilfe angewiesen? (mehr als einmal innerhalb von acht Stunden)

Ja (=GOS/GOSE 3) Nein (= GOS 3/GOSE 4)

2c. Waren Sie schon vor der Erkrankung, die Sie zu uns führte, zu Hause auf fremde Hilfe angewiesen?

Ja (*Wertung dieser Fragegruppe nicht einbeziehen*) Nein

3a. Sind Sie in der Lage, ohne fremde Hilfe einkaufen zu gehen?

Ja (*weiter zu Frage 4*) Nein (=GOS 3/GOSE 4)

3b. Waren Sie schon vor der Erkrankung, die Sie zu uns führte auf fremde Hilfe beim Einkaufen angewiesen?

Ja (*Wertung dieser Fragegruppe nicht einbeziehen*) Nein

4a. Sind Sie in der Lage selbständig zu reisen oder irgendwo hinzufahren (z.B. den Bus zu benutzen, ein Taxi zu rufen und dem Fahrer zu schildern, wohin Sie möchten)?

Ja (*weiter zu Frage 5*) Nein (=GOS/GOSE 4)

4b. Waren Sie schon vor der Erkrankung, die Sie zu uns führte, in der Lage selbständig zu reisen oder irgendwo hinzufahren?

Ja Nein (*Wertung dieser Fragegruppe nicht einbeziehen*)

5a. Sind Sie zur Zeit in der Lage mit der gleichen Leistungsfähigkeit wie vor der Erkrankung zu arbeiten? (Falls Sie keiner beruflichen Tätigkeit nachgingen oder Rentner(in) waren: Ist Ihre Leistungsfähigkeit einer Tätigkeit nachzugehen gleich geblieben?)

Ja (*weiter zu Frage 6*) Nein (=GOS 4; *weiter mit Frage 5b*)

5b. Sie haben diese Frage mit Nein beantwortet. Sie können nun zwischen 3 verschiedenen Antwortmöglichkeiten auswählen.

Ich kann/könnte mit geringerer Arbeitsbelastung (z.B. Teilzeit oder Ähnliches) einer Tätigkeit nachgehen. (= GOSE 6)

Ich kann/könnte einen Arbeitsplatz für Behinderte wahrnehmen, in einer Behindertenwerkstatt arbeiten. (=GOSE 5)

Ich kann keiner Tätigkeit nachgehen. (=GOS 4/GOSE 5)

5c. Waren Sie unmittelbar vor der Erkrankung, die Sie zu uns führte, berufstätig, beziehungsweise arbeitssuchend?

Ja Nein (*Wertung dieser Fragegruppe nicht einbeziehen*)

6a. Sind Sie nach der Erkrankung in der Lage Ihren gesellschaftlichen Aktivitäten oder Ihren Freizeitaktivitäten außerhalb des Hauses wie gewohnt nachzugehen?

Ja (*weiter mit Frage 7*) Nein (=GOS 5)

6b. Falls NEIN, wie weit können Sie diesen Tätigkeiten noch nachgehen:

etwas weniger als sonst (mehr als halb soviel wie vor der Erkrankung) (=GOSE 7)

deutlich weniger als sonst (weniger als halb soviel wie vor der Erkrankung) (=GOS 4/GOSE 6)

selten oder gar nicht (=GOS 4/GOSE 5)

6c. Sind Sie vor der Erkrankung gesellschaftlichen Aktivitäten oder Freizeitaktivitäten außerhalb des Hauses nachgegangen?

Ja Nein (*Wertung dieser Fragegruppe nicht einbeziehen*)

7. Sind bei Ihnen durch die Erkrankung zwischenmenschliche Probleme aufgetreten, bei denen Ihr Verhalten (z.B. Unruhe, Reizbarkeit, Ängstlichkeit, Depression) zu Schwierigkeiten in der Familie oder zu Schwierigkeiten innerhalb von Freundschaften geführt hat?

Ja Nein (*weiter mit Frage 8*)

7b. Falls JA, in welchem Ausmaß:

- gelegentlich (weniger als einmal wöchentlich) (=GOS 5/GOSE 7)
- häufig (einmal in der Woche oder mehr / aber erträglich) (=GOS 4/GOSE 6)
- ständig (täglich / nicht erträglich) (=GOS 4/GOSE 5)

7c. Hatten Sie schon vor der Erkrankung, die Sie zu uns führte, solche Probleme innerhalb der Familie oder innerhalb von Freundschaften? (Wenn die Probleme vor der OP bestanden und nach der OP merkbar schlimmer wurden, dann trotzdem „Nein“)

Ja (*Wertung dieser Fragegruppe nicht einbeziehen*) Nein

8a. Gibt es irgendwelche anderen Probleme in Ihrem täglichen Leben, die durch die Erkrankung aufgetreten sind (z.B. Kopfschmerzen, Müdigkeit, Lichtempfindlichkeit, Geräuschempfindlichkeit, Langsamkeit, Vergesslichkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Schwindel usw.)?

Ja (=GOSE 7) Nein (=GOSE 8)

8b. Gab es ähnliche Probleme schon vor der Erkrankung?

Ja Nein

8c. Falls JA, haben sich diese Probleme durch die Erkrankung deutlich verschlechtert?

Ja Nein

Zum Schluss möchte ich Ihnen noch ein paar Fragen speziell zum Ergebnis Ihrer Operation mit Implantat stellen.

Wie zufrieden sind Sie heute mit dem ästhetischen Ergebnis Ihrer Schädel-OP mit Implantat?

<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
sehr unzufrieden	unzufrieden	teils/teils	zufrieden	sehr zufrieden

Haben Sie Kalt-Warm-Missempfindungen im Bereich des Implantats?

Ja Nein

Hatten Sie nach der Operation der Schädeldachplastik eine Thrombose?

Ja Nein

Zuletzt noch eine Frage bezogen auf den Anfang dieser Umfrage.

Wie stark, glauben Sie, hängt ihre am Anfang beschriebene, aktuelle Lebensqualität mit dem Ergebnis der Operation?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Überhaupt nicht

sehr stark

Nun sind wir am Ende der Befragung angelangt.

Haben Sie abschließend noch Fragen oder Anmerkungen?

Vielen Dank für Ihre Teilnahme.

Quellen:

1. Wilson, L., Boase, K., Nelson, L. D., Temkin, N. R., Giacino, J. T., Markowitz, A. J., ... & Manley, G. T. (2021). A manual for the glasgow outcome scale-extended interview. *Journal of neurotrauma*, **38** (17), 2435-2446.
2. Bruno, A., et al., Improving modified Rankin Scale assessment with a simplified questionnaire. *Stroke*, 2010. **41**(5): p. 1048-50.

*3.) Telefonisches Experteninterview vom 28.10.2019 mit Dr. Florian Eigler,
Gebietsleiter CMF & Thorax D-Südwest, Firma Zimmer Biomet Deutschland
GmbH*

Hädlich: Hallo Herr Dr. Eigler. Wie viel kostet ein CAD-CAM-PMMA-Implantat am Uniklinikum Würzburg?

Dr. Eigler: Das Implantat wird pauschal mit 4.450€ inklusive Mehrwertsteuer berechnet. Dieser Pauschalbetrag ist zudem gut für das Klinikum, da dadurch eine erleichterte Abrechenbarkeit gewährleistet ist.

Hädlich: Welche Erlöse können die CAD-CAM-PMMA-Implantate generieren? Gibt es zusätzliche Entgelte, die für diese Implantate abgerechnet werden können?

Dr. Eigler: CAD-CAM-PMMA-Implantate können mittels DRG abgerechnet werden. Zusätzlich können für diese Implantate Zusatzentgelt beantragt werden. Dies beträgt im Falle der CAD-CAM-PMMA-Plastiken von Zimmer Biomet im Uniklinikum Würzburg 4500,00€. Dies ist ein wesentlicher Unterschied zu Freihand-Palacos®-PMMA-Implantaten, für die keine zusätzliche Entgelte berechnet werden können.

Hädlich: Wie viel kosten Freihand-Palacos®-PMMA-Implantate?

Dr. Eigler: Dabei sind, je nach Klinikum, Kosten von ca. 40-60€ pro Packung Palacos® anzunehmen.

Hädlich: Vielen Dank für das Interview und die Informationen Herr Dr. Eigler.

I. Abkürzungsverzeichnis

ASA-Score	Klassifizierung American Society of Anesthesiologists
BMI	Body-Mass-Index
CAD-CAM	computer-assisted designed – computer-assisted manufactured
CT	Computertomographie
EDH	Epiduralhämatom
GBI	Glasgow Benefit Inventory
GOS	Glasgow Outcome Scale
GOSE	Glasgow Outcome Scale Extended
PEEK	Polyetheretherketon
PMMA	Polymethyl-Methacrylat
SDH	Subduralhämatom
SDP	Schädeldachplastik
WHS	Wundheilungsstörung

II. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Bergung des autologen Knochendeckels aus der Bauchdecke des/der Patienten/-in</i>	8
<i>Abbildung 2: Schutz der Dura und des zerebralen Gewebes durch feuchte Watten</i>	11
<i>Abbildung 3: a, b Virtuelle Planung der CAD-CAM-SDP</i>	12
<i>Abbildung 4: Formular zur Vorverplattung des Implantats (Fa. Zimmer Biomet Deutschland GmbH)</i>	17
<i>Abbildung 5: Stereolithographie-Modell des Schädels mit Implantat, eigenes Foto</i>	18
<i>Abbildung 6: Zentrale Durahochnähte und Befestigung der Palacos®-Plastik mittels Verplattung</i>	21
<i>Abbildung 7: Vollständige Darstellung des Kalottendefektes, eigenes Foto</i>	22
<i>Abbildung 8: Eingesetzte CAD-CAM-Kranioplastik in situ, eigenes Foto</i>	23
<i>Abbildung 9: Ausmessung der Defektgröße zur Bestimmung der Implantatgröße, eigene Darstellung</i>	31
<i>Abbildung 10: Befragung zum ästhetischen Ergebnis der Kranioplastik</i>	33
<i>Abbildung 11: Zusammenhang Lebensqualität und Ergebnis der Operation</i>	34
<i>Abbildung 12: Boxplots zur OP-Zeit und intraoperativem Blutverlust je Implantat</i>	40
<i>Abbildung 13: Boxplot zur postoperativen Hospitalisierung nach Kranioplastik je Implantat</i>	42
<i>Abbildung 14: Boxplot zur Anzahl an Vor-Operationen bei Patienten/-innen mit und ohne Wundheilungsstörungen (WHS)</i>	45
<i>Abbildung 15: Boxplot zum neurologischen Outcome im Rahmen des GOSE nach Implantat</i>	49

III. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Gegenüberstellung der Erlöse und Kosten je Implantat.....</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 2: Übersicht der grundlegenden Merkmale der Stichprobe.....</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 3: Vergleich der präoperativen und Implantat-bezogenen Parameter beider Gruppen.....</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 4: Vergleich der revisionspflichtiger Komplikationen beider Implantate im Kurz- und Langzeitverlauf.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 5: Vergleich der nicht-revisionspflichtigen Komplikationen beider Implantate im Kurz- und Langzeitverlauf.....</i>	<i>47</i>
<i>Tabelle 6: Mögliche Einflussfaktoren auf das ästhetische Ergebnis bei Freihand-Palacos®-PMMA und CAD-CAM-PMMA.</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 7: Zusammenhang zwischen Operationsergebnis und Lebenszufriedenheit bei Freihand-Palacos®-PMMA und CAD-CAM-PMMA.</i>	<i>51</i>
<i>Tabelle 8: Freihand-Palacos®- und CAD-CAM-PMMA-Implantate im tabellarischen Vergleich der wichtigsten Parameter unserer Studie.</i>	<i>53</i>
<i>Tabelle 9: Die Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE), angelehnt an Honeybul et. al (2015)</i>	<i>95</i>
<i>Tabelle 10: Die modified Rankin Scale (mRS), in Anlehnung an Sacks et. Al (2018). ...</i>	<i>96</i>

IV. Danksagung

Ich möchte mich hier zunächst bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Thomas Westermaier bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, meine Promotion unter seiner Leitung anzufertigen.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Dr. Nadine Lilla bedanken, die mich im Rahmen der Doktorarbeit wissenschaftlich betreut hat. Sie unterstützte mich jederzeit mit fachlichem Rat, Hilfsbereitschaft und Korrekturlesen bei der Erstellung der Arbeit.

Herr Dr. Paul Pakos möchte ich für die Einführung in das Themengebiet, sowie die initiale Bereitstellung der gesammelten Patientendaten, welche die Grundlage der nun erstellten Datenbank darstellt, bedanken.

Herrn Dr. Andrea Cattaneo danke ich für seine Hilfsbereitschaft und sein Engagement während der Bearbeitung des Themas.

Herrn Dr. Florian Eigler von der Firma Zimmer Biomet, der mir viele Informationen und Material zur Verfügung gestellt hat und jederzeit ein verlässlicher Ansprechpartner für Fragen zum Implantat war, möchte ich ebenfalls danken.

Außerdem möchte ich mich bei den Sekretärinnen der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik, Frau Denise Scheuner, Frau Sabrina Nick und Frau Anne Fischer für ihre Hilfsbereitschaft bei der Bereitstellung und Durchsicht der Patientenakten, sowie der angenehmen und kurzweiligen Arbeitsatmosphäre bedanken.

Insbesondere danke ich meiner Frau Ruth, die mich mit Geduld, Verständnis, Rat und Motivation auf dem Weg durch mein Studium und die Promotion begleitete und viele Stunden auf mich verzichten musste. Sie hat mir dabei geholfen, in schwierigen Situationen einen kühlen Kopf zu bewahren, mich zu fokussieren und das Ziel nicht aus den Augen zu verlieren.

Ebenso danke ich meinen Eltern Jens und Ines, die mich jederzeit unterstützten und mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

Zuletzt danke ich meinen Freunden, speziell Gordon Strunz, für die Unterstützung und die schöne gemeinsame Zeit, die mein Studium in Würzburg unvergesslich gemacht hat.

V. Eigene Veröffentlichungen und Kongressbeiträge

Veröffentlichungen:

Submitted:

Lilla, N.*, Hädrich D.*, Pakos P., Kessler A. F., Cattaneo A., Ernestus R.-I., Westermaier T. (2022): Intraoperative molded- versus CAD-CAM-PMMA cranioplasty - A retrospective single-center analysis of 359 cases regarding perioperative modalities, postoperative short- and long-term complications and aesthetic results.

*geteilte Erst-Autorenschaft

Abstracts/Abstract-Veröffentlichungen

- Hädrich et al. (2021). Early vs. late cranioplasty after TBI: A single-center analysis of 129 patients with regard to perioperative modalities as well as postoperative complications and neurological function. *Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung*, 28(1), 6.
- Hädrich et al. (2021). Intraoperative-moulded vs CAD-CAM- cranioplasty after decompressive craniectomy: A retrospective single-center-analysis of 258 cases with regard to perioperative modalities as well as short- and long-term complication rates and aesthetic results. *Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung*, 28(1), 8.

Vorträge Kongresse/Tagungen:

- „Comparison between intraoperative-moulded- and CAD-CAM-PMMA-implants for cranioplasty: A retrospective single-center-analysis of 343 cases with regard to perioperative modalities as well as short- and long-term postoperative results” (Jahrestagung der Sektion Intensivmedizin und Neurotraumatologie der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, 2019)
- “Intraoperative-moulded and CAD/CAM-PMMA cranioplasty after decompressive craniectomy: A single-center study of 258 cases with regard to perioperative modalities and postoperative complications” (Jahrestagung der

Sektion Intensivmedizin und Neurotraumatologie der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie 2020)

- “Early vs. late cranioplasty after TBI: A single-center analysis of 129 patients with regard to perioperative modalities as well as postoperative complications and neurological function” (Arbeitstagung Neurointensivmedizin (ANIM) 2021)
- “Intraoperative-moulded vs CAD-CAM- cranioplasty after decompressive craniectomy: A retrospective single-center-analysis of 258 cases with regard to perioperative modalities as well as short- and long-term complication rates and aesthetic results” (Arbeitstagung Neurointensivmedizin (ANIM) 2021)