

## **PROTOKOLL**

### **KRANIOPLASTIK NACH (DEKOMPRESSIVER) KRANIEKTOMIE – REGISTERSTUDIE –**

Kurztitel:

**GERMAN CRANIAL RECONSTRUCTION REGISTRY (GCRR)**

## INHALTSVERZEICHNIS

1. VERANTWORTLICHKEITEN UND ANSCHRIFTEN .....	4
2. ZUSAMMENFASSUNG DES PRÜFPLANS .....	5
3. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	7
4. EINLEITUNG .....	8
4.1. Kraniektomie .....	8
4.2. Kranioplastik .....	9
5. ZIELE DER STUDIE .....	14
6. ZIELKRITERIEN DER STUDIE/QUALITÄTSINDIKATOREN .....	14
6.1. Endpunkte von primärem Interesse.....	14
6.2. Endpunkte von sekundärem Interesse.....	14
7. PRÜFVERFAHREN .....	15
8. STUDIENDESIGN.....	15
9. PATIENTEN .....	16
9.1. Einschlusskriterien.....	16
9.2. Ausschlusskriterien.....	16
10. STUDIENABLAUF UND DOKUMENTATION.....	18
10.1. Zeitpunkt 0: Screening und Einschluss .....	18
10.2. Zeitpunkt 1: Präoperative Datenerhebung .....	19
10.3. Zeitpunkt 2: Perioperativ (Kraniektomie).....	20
10.4. Zeitpunkt 3: Postoperativer Verlauf (nach Kraniektomie).....	20
10.5. Zeitpunkt 4: (Wieder-)Aufnahme für kranioplastischen Eingriff .....	20
10.6. Zeitpunkt 5: Perioperativ (Kranioplastik) .....	21
10.7. Zeitpunkt 6: Postoperative Kontrolle .....	22
10.8. Zeitpunkt 7: Follow-up .....	22
11. VERÖFFENTLICHUNG DER ERGEBNISSE .....	22
12. GEPLANTE DAUER DER STUDIE UND FALLZAHL .....	23
13. ABBRUCHKRITERIEN .....	23
13.1. Individuelle Abbruchkriterien.....	23
13.2. Abbruchkriterien für die Gesamtstudie.....	23
14. STATISTIK .....	23
15. DOKUMENTATION UND DATENMANAGEMENT .....	24

15.1. Dokumentation .....	24
15.2. Datenmanagement .....	24
16. STUDIENMONITORING.....	25
17. ETHISCHE UND RECHTLICHE ASPEKTE .....	26
17.1. Ethikkommission .....	26
17.2. Datenschutz/Einblick in die Originalunterlagen .....	26
17.3. Patienteninformation / Information des gesetzlichen Vertreters / Einverständniserklärung .....	27
18. FINANZIERUNG DER STUDIE.....	28
19. STUDIENORGANISATION UND STUDIENKOMITTEES .....	28
19.1. Steering Committee .....	28
20. LITERATURLISTE .....	30
21. UNTERSCHRIFTEN .....	34

## 1. VERANTWORTLICHKEITEN UND ANSCHRIFTEN

### Hauptverantwortliche Leiter des Registers:

Prof. Dr. med. Oliver W. Sakowitz  
 Universitätsklinikum Heidelberg  
 Neurochirurgische Klinik  
 Im Neuenheimer Feld 400  
 69120 Heidelberg  
 Tel.: 06221-56-6909  
 Fax.: 06221-56-5856

PD Dr. med. Jan Regelsberger  
 Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf  
 Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie  
 Martinistr. 52  
 20246 Hamburg  
 Tel.: 040-741053750  
 Fax.: 040-741058522

### Leiter der Studie:

Dr. med. Henrik Giese  
 Universitätsklinikum Heidelberg  
 Klinik für Neurochirurgie  
 Im Neuenheimer Feld 400  
 69120 Heidelberg

Dr. med. Thomas Sauvigny  
 Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf  
 Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie  
 Martinistr. 52  
 20246 Hamburg

### Initiierende Kliniken:

PD Dr. med. Erdem Güresir /  
 Dr. med. Patrick Schuss  
 Universitätsklinikum Bonn  
 Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie  
 Sigmund-Freud-Straße 25  
 53127 Bonn

Prof. Dr. med. Veit Rohde /  
 PD Dr. med. Dorothee Mielke  
 Universitätsmedizin Göttingen  
 Klinik für Neurochirurgie  
 Robert-Koch-Straße 40  
 Göttingen

Prof. Dr. med. Martin Scholz  
 Klinikum Duisburg  
 Neurochirurgie  
 Zu den Rehwiesen 9  
 47055 Duisburg

Dr. med. Dirk Lindner  
 Universitätsklinikum Leipzig  
 Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie  
 Liebigstraße 20  
 04103 Leipzig

Dr. med. Robert Pannewitz /  
 Dr. med. Philipp Slotty  
 Universitätsklinikum Düsseldorf  
 Klinik für Neurochirurgie  
 Moorenstraße 5  
 40225 Düsseldorf

Dr. med. Julius Höhne  
 Universitätsklinikum Regensburg  
 Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie  
 Franz-Josef-Strauß-Allee 11  
 93053 Regensburg

Dr. med. Christian Henker  
 Universitätsmedizin Rostock  
 Chirurgische Klinik und Poliklinik  
 Abteilung für Neurochirurgie  
 Schillingallee 35  
 18057 Rostock

Dr. med. Michael Bierschneider  
 Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Murnau  
 – Neurochirurgie  
 Prof.- Küntscher-Str. 8  
 82418 Murnau

### Biometrie:

Lorenz Uhlmann  
 Universitätsklinikum Heidelberg  
 Institut für Medizinische  
 Biometrie und Informatik  
 Im Neuenheimer Feld 305  
 69120 Heidelberg

### Datenmanagement:

Christina Klose  
 Universitätsklinikum Heidelberg  
 Institut für Medizinische  
 Biometrie und Informatik  
 Im Neuenheimer Feld 305  
 69120 Heidelberg

## 2. ZUSAMMENFASSUNG DES PRÜFPLANS

<b>HAUPTVERANTWORTLICHE STUDIENLEITER UND STUDIENKOORDINATOREN</b>	<p>Prof. Dr. med. Oliver W. Sakowitz          Universitätsklinikum Heidelberg          Neurochirurgische Klinik          Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg          Tel.: 06221-56-6909          Fax.: 06221-56-5856</p> <p>PD Dr. med. Jan Regelsberger          Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf          Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie          Martinistr. 52          20246 Hamburg          Tel.: 040-741053750          Fax.: 040-741058522</p>
<b>STUDIENTITEL</b>	<b>German Cranial Reconstruction Registry (GCRR)</b>
<b>HINTERGRUND</b>	<p>Entlastungstrepanationen oder auch dekompressive Kraniektomie genannt haben einen steigenden Stellenwert in der modernen Neurochirurgie. Sie dienen in der Akutphase eines erhöhten intrakraniellen Druckes, z.B. bedingt durch einen raumfordernden Hirninfarkt oder durch eine Hirnschwellung nach Schädelhirntrauma, der schnellen Druckentlastung. Durch die Entfernung des Knochens wird die Möglichkeit einer Ausdehnung des geschwollenen Hirngewebes nach außen geschaffen, ohne dass es zu einer Bedrängung oder Schädigung gesunder Hirnareale kommt. Dank zahlreicher Studien konnte der Nutzen und die Evidenz der Kraniektomie bei einigen Krankheitsbildern belegt werden. Nach erfolgreicher Operation und regelrechtem Krankheitsverlauf ist jedoch eine Deckung des entstandenen Defektes notwendig. Bei der kranioplastischen Operation wird mit Hilfe von eigenem Knochen oder mit Fremdmaterial der knöcherne Defekt des Schädels gedeckt. Die Kranioplastik spielt eine entscheidende Rolle zur Wiederherstellung der Integrität des Schädels, zum Schutz des Gehirns vor äußeren Einflüssen, zur Vermeidung schlechter kosmetischer Ergebnisse und zur Vermeidung einer neurologischen Verschlechterung. Obwohl die Kranioplastik als neurochirurgische Standardoperation gilt, wird sie je nach Operateur und Klinik sehr unterschiedlich durchgeführt. In bis zu 35% können zudem Komplikationen wie Wundheilungsstörungen, Infektionen, postoperative Blutungen, neue neurologische Defizite oder eine aseptische Knochennekrose auftreten. Im Gegensatz zur Kraniektomie gibt es für die kranioplastische Operation keine evidenzbelegende Studien. Zudem existieren in der publizierten Literatur sehr inhomogene Meinungen zum richtigen Zeitpunkt der Reimplantation oder zur Verwendung des richtigen Materials.</p>
<b>ZIELE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identifikation von Faktoren, die das chirurgische, klinische und kosmetische Ergebnis bei kranioplastischen Eingriffen verbessern bzw. verschlechtern</li> <li>• Identifikation von Risikofaktoren bei nicht erfolgreicher</li> </ul>

	<p>Kranioplastik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfassung der Patientenzufriedenheit nach erfolgter Kranioplastik mit Augenmerk auf das klinisch neurologische Outcome und das kosmetische Ergebnis</li> </ul>
<b>STUDIENDESIGN</b>	Prospektive, multi-zentrische, offene, kontrollierte Registerstudie
<b>ENDPUNKTE DER STUDIE</b>	<p><u>Endpunkte von primärem Interesse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurologischer Status (GOS, mRs) vor/nach 1. und 2. Operation sowie im Verlauf bei Wiedervorstellung</li> <li>• Gesamtmortalität: Tod jeglicher Ursache innerhalb eines Zeitraumes von 3 Monaten <math>\pm</math> 14 d nach kranioplastischen Eingriff</li> <li>• Operative Revisionsbedürftigkeit innerhalb eines Zeitraumes von 3 Monaten <math>\pm</math> 14 d nach kranioplastischem Eingriff</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenzufriedenheit nach Kranioplastik</li> <li>• Zeit bis zur operativen Knochendeckelreimplantation</li> <li>• Rate der operationsbedingten Komplikationen sowohl der Knochendeckelreimplantation als auch der Reimplantation erfasst bis zu 30 Tage nach Operation</li> <li>• Qualitätsindikatoren der Behandlung</li> </ul>
<b>STATISTISCHES DESIGN</b>	Es handelt sich bei der geplanten Studie um eine Registerstudie. Daher wird kein absoluter Endpunkt der Erhebung oder eine maximale Teilnehmerbeschränkung festgesetzt werden. Zudem sollen insbesondere auch Langzeitprobleme, wie z.B. Osteolysereaktionen oder Materiallockerungen der reimplantierten Knochendeckel erfasst werden. Das Studienprotokoll sieht eine Zwischenauswertung nach 2, 5 und nach 10 Jahren vor. Es ist geplant pro Jahr ca. 80 Patienten einzuschließen. Sollte jedoch nach 2 Jahren eine Mindestanzahl von 100 Patienten nicht erreicht sein, obliegt es den Studienkoordinatoren die Studie abzubrechen.
<b>MÖGLICHE RISIKEN</b>	Es gibt keine Risiken, da es sich um eine Registerstudie handelt, keine zusätzlichen Interventionen erfolgen und aus den Daten keine Behandlungsempfehlungen vor (Zwischen)-Auswertung der Studie erfolgen.

### **3. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

ASA	American Society of Anesthesiologists
BDSG	Bundesdatenschutzgesetz
CRF	Case Report Form
CT	Computertomographie
DC	Decompressive Craniectomy
DGNC	Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie
DHC	Decompressive Hemi-Craniectomy
EEG	Elektroenzephalografie
GCS	Glasgow Coma Scale
GCRR	German Cranial Reconstruction Registry (GCRR)
GOS	Glasgow Outcome Scale
HAES	Hyperosmolare Hydroxyethylstärke
ICP	Intrakranieller Druck
mRS	Modified Rankin Scale
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
SOP	Standard Operation Procedure
SSFS	Sinking skin flap syndrome
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies
Z	Zeitpunkt / Erfassungszeitpunkt

## 4. EINLEITUNG

### 4.1. Kraniektomie

Ein erhöhter intrakranieller Druck (ICP), bedingt durch eine Hirnschwellung oder raumfordernde Blutung verursacht durch Schlaganfall oder Schädelhirntrauma stellt eine lebensbedrohliche Situation dar. Da das Gehirn von stabilem Schädelknochen umgeben ist, kann sich eine Schwellung nicht nach außen hin zusätzlichen Platz verschaffen. Die Folge ist ein Anstieg des Drucks im Inneren des Schädels. Hierdurch kann es zur sekundären Minderdurchblutung von gesunden oder weitgehend unbeschädigten Hirnarealen kommen. Übersteigt der Druck einen Grenzwert kann es zu Gewebeverschiebungen mit Abscherung, z.B. der sogenannten transtentoriellen oder transforaminalen Herniation, kommen. Die primäre Therapie beinhaltet vor allem intensivmedizinische Behandlungsstrategien wie eine tiefe Sedierung, Hyperventilation oder Lagerungsmanöver (z.B. Oberkörperhochlagerung). Zudem können gezielt Medikamente zur ICP-Senkung verabreicht werden. Dabei kommen zum einen osmotisch wirksame Substanzen in Betracht wie z.B. Glycerol, Mannitol oder hypertone Natriumlösung. Des Weiteren aber auch der Einsatz von Barbituraten unter permanenter EEG-Kontrolle, welche die Hirnaktivität herabsetzen. Diskutiert werden bei einigen Krankheitsbildern wie z.B. dem Mediainfarkt auch neuroprotektive Verfahren wie die Hypothermie.

Bei Versagen dieser konservativen Therapiemaßnahmen ist die operative Entfernung eines Teils des Neurokraniums in der Akutphase die einzige Option zur effektiven Senkung eines kritisch erhöhten intrakraniellen Drucks. Durch die Entfernung des Knochens wird die Möglichkeit einer Ausdehnung des geschwollenen Hirngewebes nach außen geschaffen. Durch die Schaffung des zusätzlichen Raumes kann eine effektive Senkung des ICP's erreicht werden. Das Risiko einer Herniation kann ebenfalls deutlich reduziert werden.

Bei der Dekompressionskraniektomie wird ein mehr als 12 cm durchmessender großer hemisphärischer, in seltenen Fällen auch bifrontaler Knochenteil der Schädelkalotte entfernt. Zudem wird die harte Hirnhaut (Dura) inzidiert und/oder erweitert um dem schwellenden Hirngewebe, in der Akutphase des erhöhten ICP Platz zu verschaffen (1). Die Haut wird nach Entfernung des Knochens wieder verschlossen.

In den letzten Jahren wurde die dekompressive (Hemi-)Kraniektomie intensiv untersucht. Mehrere multizentrische Studien konnten zeigen, dass die Entfernung des Schädelknochens im Falle eines Schlaganfalls sowie bei traumatischen Hirnverletzungen ein effektives Verfahren zur Senkung des Hirndrucks in der Akutphase ist und Mortalität sowie



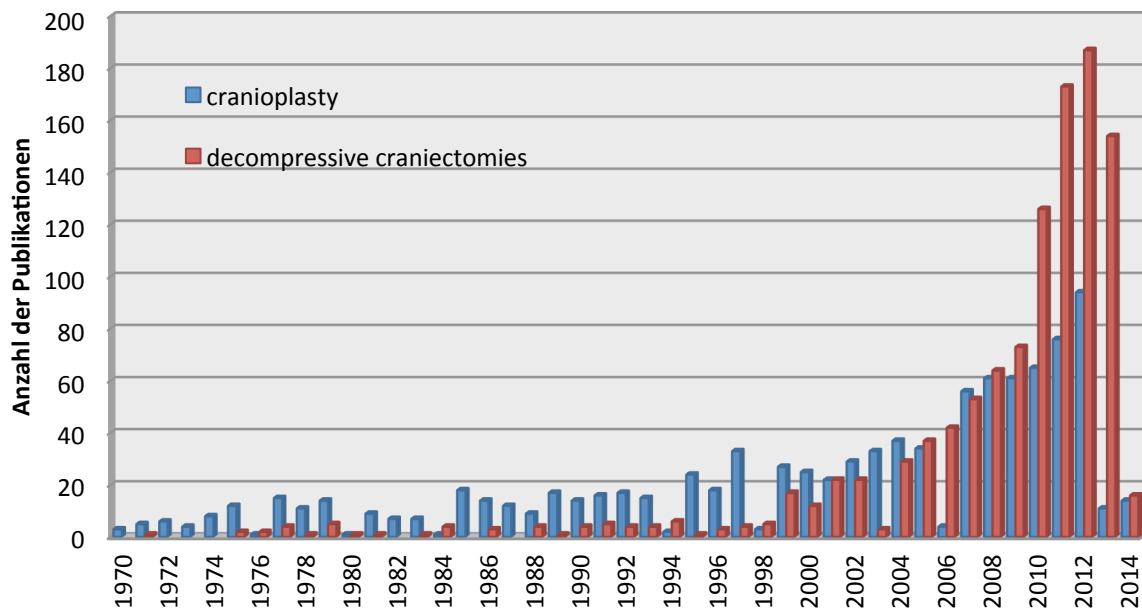
Langzeitpflege reduziert (2–7). Eine Metaanalyse von Vahedi et al. konnte bei Patienten mit einem raumfordernden Mediainfarkt im Alter von 18-60 Jahren einen signifikanten Unterschied im Überleben und ein verbessertes neurologisches Outcome (mRs  $\leq$  4: DC (73%) vs. keine DC (23%)) durch Anwendung einer Dekompressionskraniektomie zeigen (7). In einer kürzlich publizierten Folgearbeit von Jüttler et al. konnte dies auch für Patienten im Alter über 60 Jahre belegt werden (4). Für das Schädelhirntrauma ist die Studiensituation derzeit noch nicht eindeutig, jedoch zeigt sich auch hier eine effektive ICP-Senkung und weniger Folgemaßnahmen zur ICP-Senkung durch die Anwendung einer dekompressiven Kraniektomie (2). Weitere Indikationen zur Dekompressionskraniektomie sind neben dem malignen Mediainfarkt und dem Schädelhirntrauma auch seltenere infektiöse Erkrankungen v.a. im Kindesalter oder eine plötzliche unkontrollierbare Hirnschwellung nach elektiver Kraniotomie (8). Auch bei einer Subarachnoidalblutung kann im Rahmen einer Blutung oder Hirnschwellung eine primäre Dekompression erfolgen oder im Rahmen eines Vasospasmus mit konsekutiven Auftreten von Infarkten eine sekundäre Dekompressionskraniektomie notwendig sein (9–12). Bei Vorliegen einer intrakraniellen Blutung oder einer Sinusvenenthrombose kann eine Dekompression in ausgewählten Fällen auch in Betracht gezogen werden und zu einer adäquaten ICP-Senkung sowie einem verbessertem neurologischem Outcome führen (13–15). Osteolytische oder knocheninfiltrierende Tumore stellen weitere Indikationen dar. Hier wird der Knochen jedoch nicht aufgrund eines zu hohen ICP's entfernt sondern im Rahmen des kurativen Ansatzes der Tumorexstirpation.

#### **4.2. Kranioplastik**

Im Verlauf der Erkrankung, unabhängig von der zugrundeliegenden Pathologie, die zur Durchführung einer Kraniektomie geführt hat, gibt es einen gemeinsamen Endpunkt: die Kranioplastik. Bei der Kranioplastik wird der knöcherne Defekt operativ durch einen zweiten Eingriff wieder verschlossen. Dies kann mit dem entnommenen körpereigenen Knochen (autologe Kranioplastik) oder mit Hilfe von speziell angefertigten Fremdmaterialien wie z.B. Titan oder Plastik (alloplastische Kranioplastik) erfolgen. Die Knochendeckelreimplantation dient in erster Linie der Wiederherstellung der Schutzfunktion des Schädelknochens vor äußeren Einwirkungen. Darüberhinaus ist auch die kosmetische, plastische Wiederherstellung des knöchernen Schädels von großer Wichtigkeit für den weiteren Verlauf des Patienten. So ist beispielsweise auch eine verbesserte soziale Reintegration möglich sowie die Wiederaufnahme von sportlichen Aktivitäten, welche durch den vorherigen fehlenden Schutz

eingeschränkt waren. Des Weiteren konnten Studien zeigen, dass eine Kranioplastik nach erfolgreicher Dekompressionskraniektomie das Rehabilitationspotential entscheidend verbessert (16–18). In der Literatur sind zudem Erkrankungen beschrieben, welche durch das nicht Vorhandensein einer intakten Schädeldecke auftreten können, wie z.B. das „Syndrom of the trephined“ auch „Sinking skin flap syndrome“ (SSFS) genannt (18). Das SSFS ist eine Spätkomplikation nach erfolgter Dekompressionskraniektomie. Die häufigsten Symptome sind Kopfschmerzen, Schwindel, Reizbarkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Gedächtnisstörungen und Stimmungsschwankungen. Zudem ist auch das Auftreten epileptischer Anfälle beschrieben (18). Die Pathophysiologie der Erkrankung ist nicht vollständig geklärt. Erklärungsmodelle versuchen die Genese durch einen erhöhten atmosphärischen Druck in Verbindung mit dem Gravitationsdruck gegenüber einem geringen intrakraniellen Druck darzulegen (18). Damit kommt es zum erheblichen Einsinken des dekomprimierten Hirnareals. In seltenen Fällen kann dies in einer sogenannten paradoxen Herniation enden. In diesem Fall sind konventionelle hirndrucksenkende Therapiemaßnahmen kontraindiziert und würden die Symptomatik nur verstärken. Die einzigen akuten symptomatischen Therapieoptionen bestehen in einer Lagerung in Trendelenberg Position, einer Hydratation, einem sofortigen Unterbrechen einer möglichen Liquor-Drainage und Beendigung hyperosmolarer Infusion. Eine endgültige, kausale Therapie stellt jedoch ausschließlich die kranioplastische Deckung des Knochendefektes dar.

Durch die verbesserte Studienlage (mittlerweile Evidenzgrad I, Level A für den Mediainfarkt) wird die Dekompressionskraniektomie häufiger durchgeführt und es ist zu vermuten, dass sie auch in naher Zukunft einen steigenden Stellenwert haben wird (2,4,6,15). Eine Datenbankrecherche (PubMed) hat eine stetige Zunahme der Publikationen zur dekompressiven Kraniektomie vor allem in den letzten Jahren zeigen können. Ein ähnlicher Trend kann auch für die Kranioplastik gezeigt werden, jedoch ist die Anzahl der Studien deutlich geringer und die Qualität (multizentrisch, prospektiv, kontrolliert) nicht vergleichbar mit den Studien zur Dekompressionskraniektomie (Abbildung 1.).



**Abbildung 1.:** Anzahl und Verteilung der Publikationen zum Thema „cranioplasty“ und „decompressive craniectomies“ in der PubMed Datenbank von 1970 bis 2014.

Derzeit gibt es nur wenige evidenzbasierte Therapierichtlinien für die Kranioplastik. Obwohl die Kranioplastik eine neurochirurgische Standardoperation ist, wird diese oft sehr unterschiedlich durchgeführt. Eine jüngst durchgeführte, noch nicht veröffentlichte, deutschlandweite Umfrage an 63 neurochirurgischen Kliniken zur kranioplastischen Operation zeigt eine sehr hohe Heterogenität in der eigentlichen Operationsdurchführung (19). Kritische Punkte waren vor allem der richtige Zeitpunkt zur Reimplantation (<6 Wochen, 6-12 Wochen oder >12 Wochen nach initialer OP), die Auswahl des richtigen Materials (autolog vs. alloplastisch) aber auch wann eine mögliche begleitende Shuntoperation stattzufinden hat (einzeitig vs. zweizeitig). Auch im postoperativen Procedere gibt es unterschiedliche Verfahrensweisen. So existiert kein Konsens ob eine postoperative Bildgebung notwendig ist, ob eine Überwachung auf einem Monitorbett notwendig erscheint oder wann/ ob man eine Wiedervorstellung im Verlauf durchführen sollte.

Dies deckt sich mit den insgesamt sehr inhomogenen Aussagen in der Literatur. So wird der Eingriff je nach Klinik auch mit unterschiedlichen Erfolgen durchgeführt. Obwohl der chirurgische Knochendeckelersatz eigentlich ein „extrakranieller“ Eingriff ist, bei dem man die Schutzschicht des Hirns, die harte Hirnhaut (Dura) nicht eröffnet und somit keinen direkten Kontakt zum Hirnparenchym herstellt, führt er mitunter zu nicht unerheblichen Komplikationen. Zu den häufigsten frühen Komplikationen zählen Wundheilungsstörungen

und Infektionen, symptomatische Blutungen oder ein neues neurologisches Defizit (z.B. Hemiparese, Epilepsie) (20–25). Aber auch Spätfolgen wie die aseptische Knochennekrose, die zu einer Auflösung des reimplantierten, meist autologen Knochendeckels führt, treten in bis zu 18% der Fälle auf (23). In der Literatur werden für den kranioplastischen Eingriff Gesamtkomplikationsraten von bis zu 35% beschrieben und eine Mortalitätsrate von ca. 1-2% (20–25).

Die derzeitige Evidenz zur kranioplastischen Operation begründet sich lediglich auf Einzelfallstudien, retrospektiven Erhebungen oder Review-Artikeln und ist sehr inhomogen in den Kernaussagen. Es gibt keine einheitlichen Leitlinien zur korrekten chirurgischen Technik, dem richtigen Zeitpunkt der Kranioplastik oder den zu verwendenden Materialien (17,26–28). So werden beispielsweise für den optimalen Zeitpunkt der Reimplantation Aussagen zwischen weniger als 6 Wochen bis größer 6 Monate nach Kraniektomie getroffen (17,26,29). In Verbindung damit variieren laut Aussage der Autoren die Komplikationsraten erheblich. Auch die inhomogene Verwendung des Materials ist häufiger Diskussionsbestandteil in der Literatur und wird durch eine Vielzahl an Materialangeboten und verschiedenen Herstellern erschwert (27). Ungeklärte Kernfragen sind die Infektanfälligkeit der Materialien, die Formbarkeit und Festigkeit des Materials, die Haltbarkeit und auch Patientenverträglichkeit bzw. das kosmetische Ergebnis. Aufgrund der sehr inhomogenen Handhabung kann dies unizentrisch und retrospektiv nicht hinreichend geklärt werden.

Um dieser Situation bei steigendem Bedarf an kranioplastischen Eingriffen gerecht zu werden, soll im Rahmen des vorliegenden nationalen Registers eine Datenbank entstehen, welche alle Patienten erfasst die eine Kranioplastik erhalten sollen. Zehn neurochirurgische Kliniken der Sektion Neurotraumatologie, der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) haben sich zusammengeschlossen und ein Konsortium gegründet, welches die grundlegenden Inhalte des Registers festgelegt haben. Im „German Cranial Reconstruction Registry“ kurz GCRR sollen flächendeckend neurochirurgische Kliniken ihre dekompressiven und kranioplastischen Operationen erfassen. Anhand der im Register erfassten Informationen zu patientenspezifischen Risikofaktoren, operativen Details, Komplikationen und Früh-/Langzeiterfolgen/-misserfolgen soll ein großer Teil der oben erläuterten Fragestellungen bearbeitet werden. Allein die multizentrische Erfassung erlaubt es, die verschiedenen Materialien und operativen Besonderheiten innerhalb eines definierten Zeitraums messbar zu machen. Dass der Bedarf nach diesen Daten da ist, wird durch eine vergleichbare

Registerstudie in Großbritannien unterstützt. Unter Federführung der University of Cambridge (A. Koliass und P. Hutchinson, Dept. Neurosurgery) wird derzeit ein Pendant zu dem bereits mit großem Erfolg geführten Liquor-Shunt-Registers („UK Shunt Registry“) nun allerdings zur Erfassung von Kranioplastiken aufgebaut (30).

Im GCRR sollen prospektiv und multizentrisch deutschlandweit Patienten erfasst werden, die eine dekompressive oder tumorbedingte Kraniektomie und anschließende kranioplastische Operation erhalten. Insbesondere patientenspezifischen Risikofaktoren, Operationsdetails, verwendete Kranioplastikmaterialien, intra- und postoperative Komplikationen sollen erfasst werden. Der Untersuchungszeitraum soll geeignet sein, neben akuten Komplikationen, insbesondere auch langfristige Probleme wie z.B. Autolysereaktionen des Knochens oder kosmetische Probleme zu detektieren (23). Somit kann das Register einen Beitrag zur nachhaltigen, patientenorientierten medizinischen Versorgung leisten. Erfolgen soll diese prospektive Erfassung mit Hilfe eines speziell entwickelten Fragebogens. Dieser mehrteilige Fragebogen wurde im Konsens durch die initiiierenden Kliniken des GCRR erstellt. Neben den Komplikationen sollen auch die Patientenzufriedenheit und kosmetische Ergebnisse erfasst werden, da diese Faktoren einen erheblichen Einfluss auf das soziale, berufliche und private Umfeld haben können. Diese Faktoren werden in der Literatur teilweise gar nicht berücksichtigt und stellen gerade nach überstandenen, schwerem Krankheitsverlauf (z.B. Mediainfarkt) ein erhebliches Problem für die Patienten dar.

Durch die prospektive und multizentrische Erfassung auch dieser wichtigen Daten hoffen wir einen Beitrag zur Qualitätssicherung leisten zu können und mehr Informationen für spätere prospektive randomisierte Studien zu kranioplastischen Operationen zu bekommen. Im Zentrum stehen letztendlich die zukünftigen Patienten, denen eine evidenzbasierte und validierte Therapie angeboten werden soll.

## 5. ZIELE DER STUDIE

Ziele der Studie sind:

- Identifikation von Faktoren, die das chirurgische, klinische und kosmetische Ergebnis bei kranioplastischen Eingriffen verbessern bzw. verschlechtern
- Identifikation von Risikofaktoren bei nicht erfolgreicher Kranioplastik
- Erfassung der Patientenzufriedenheit nach erfolgter Kranioplastik mit Augenmerk auf das klinisch neurologische Outcome und das kosmetische Ergebnis

## 6. ZIELKRITERIEN DER STUDIE/QUALITÄTSINDIKATOREN

### 6.1. Endpunkte von primärem Interesse

- **Neurologischer Status (GOS, mRs)**  
vor/nach 1. und 2. Operation sowie im Verlauf bei Wiedervorstellung
- **Gesamtmortalität**  
Tod jeglicher Ursache innerhalb eines Zeitraumes von 3 Monaten  $\pm$  14 d nach kranioplastischem Eingriff
- **Operative Revisionsbedürftigkeit**  
innerhalb eines Zeitraumes von 3 Monaten  $\pm$  14 d nach kranioplastischem Eingriff

### 6.2. Endpunkte von sekundärem Interesse

- **Patientenzufriedenheit**  
nach durchgeführter Kranioplastik
- **Zeit bis zur operativen Knochendeckelreimplantation**
- **Rate der operationsbedingten Komplikationen**  
sowohl der Knochendeckelreimplantation als auch der Reimplantation erfasst bis zu 30 Tage nach Operation
- **Qualitätsindikatoren der Behandlung**  
Status zum Erfassungszeitpunkt wie unter Absatz 8 beschrieben; Zeitpunkt 1: Operationsdiagnose, neurologischer Status vor Operation, Vorerkrankungen/ Risikofaktoren, Vor-Operationen, Intrakranieller Druck vor Operation, ASA-

Klassifikation; Zeitpunkt 2: Lokalisation und Größe der Kraniektomie, Schnittführung, Duraplastik, Blutverlust, perioperative Antibiose, Erfahrung des Operateurs, Lagerung des Knochens; Zeitpunkt 3: Komplikationen post-operativ, Intrakranieller Druck nach Operation, Postoperatives CCT, Revisions-Eingriff; Zeitpunkt 4: Operationsdiagnose, Knochendeckelnekrose, Sinking Skin Flap Syndrom, Risikofaktoren/ Vorerkrankungen, Auffälligkeiten einer Gerinnungsanamnese, Aussehen des Kraniotomiedefekts, Vorhandensein eines Liquorshunts; Zeitpunkt 5: Knochendeckelimplantat (Art, Größe, Beschichtung), Zeitpunkt der Operation, Antibiotikaphylaxe, Liquordrainage, Vorhandensein eines Hautexpanders, Kranioplastikbefestigung, Liquordrainage, Hautverschluss, Draingen (Anzahl, Lage, Größe) Operationsdauer, Erfahrung des Operateurs, intraoperative Komplikationen; Zeitpunkt 6: Postoperative Überwachung, Kontroll CCT, Entfernung des Nahtmaterials und der Drainagen, postoperative Komplikationen, Revisionseingriffe; Zeitpunkt 7: Komplikationen (z.B. Wunddehiszenzen, Osteolysereaktionen, Implantatdefekte etc.) und Bedarf operativer Revisionen.

## 7. PRÜFVERFAHREN

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Registerstudie. Dabei wird ein bestehendes etabliertes Verfahren, die sog. dekompressive Kraniektomie und konsekutive Kranioplastik untersucht. Es kommen keine Prüfverfahren zur Anwendung sondern es werden nur Outcome-relevante Daten eines bestehenden klinischen Verfahrens erhoben. Eine Intervention während des üblichen klinischen Verlaufs findet nicht statt. Es sind keine weiteren Begleitmedikationen oder Begleittherapien geplant.

## 8. STUDIENDESIGN

Es handelt sich um ein prospektiv-geführtes, multizentrisches, offenes Register. Patienten werden über einen längeren Zeitraum beobachtet. Die Studie ist eine einarmige, explorative Kohortenstudie.

## 9. PATIENTEN

### 9.1. Einschlusskriterien

Patienten können in das Register aufgenommen werden, sofern die untenstehenden Kriterien erfüllt sind:

1. Patienten bei denen ein klinischer Zustand besteht, der eine temporäre Entfernung des knöchernen Neurokraniums erforderlich macht (Kraniektomie), z.B.:
  - raumfordernder Hirninfarkt
  - Schädelhirntrauma
  - Subarachnoidalblutung
  - raumfordernde zerebrale Infektionen
  - osteolytische oder knocheninfiltrierende Tumore der Schädelkalotte
2. Patienten bei denen ein unter Punkt 1. genannter Zustand vorgelegen hat und die jetzt eine operative Kranioplastik benötigen.
3. Einwilligung 1. des Patienten oder 2. des gesetzlichen Vertreters zur Teilnahme (s. Kapitel 12: ETHISCHE UND RECHTLICHE ASPEKTE).
4. Volljährigkeit
5. Fehlen von Ausschlusskriterien, siehe unten

### 9.2. Ausschlusskriterien

Patienten können in die Studie nicht eingeschlossen werden, wenn die untenstehenden Kriterien erfüllt sind:

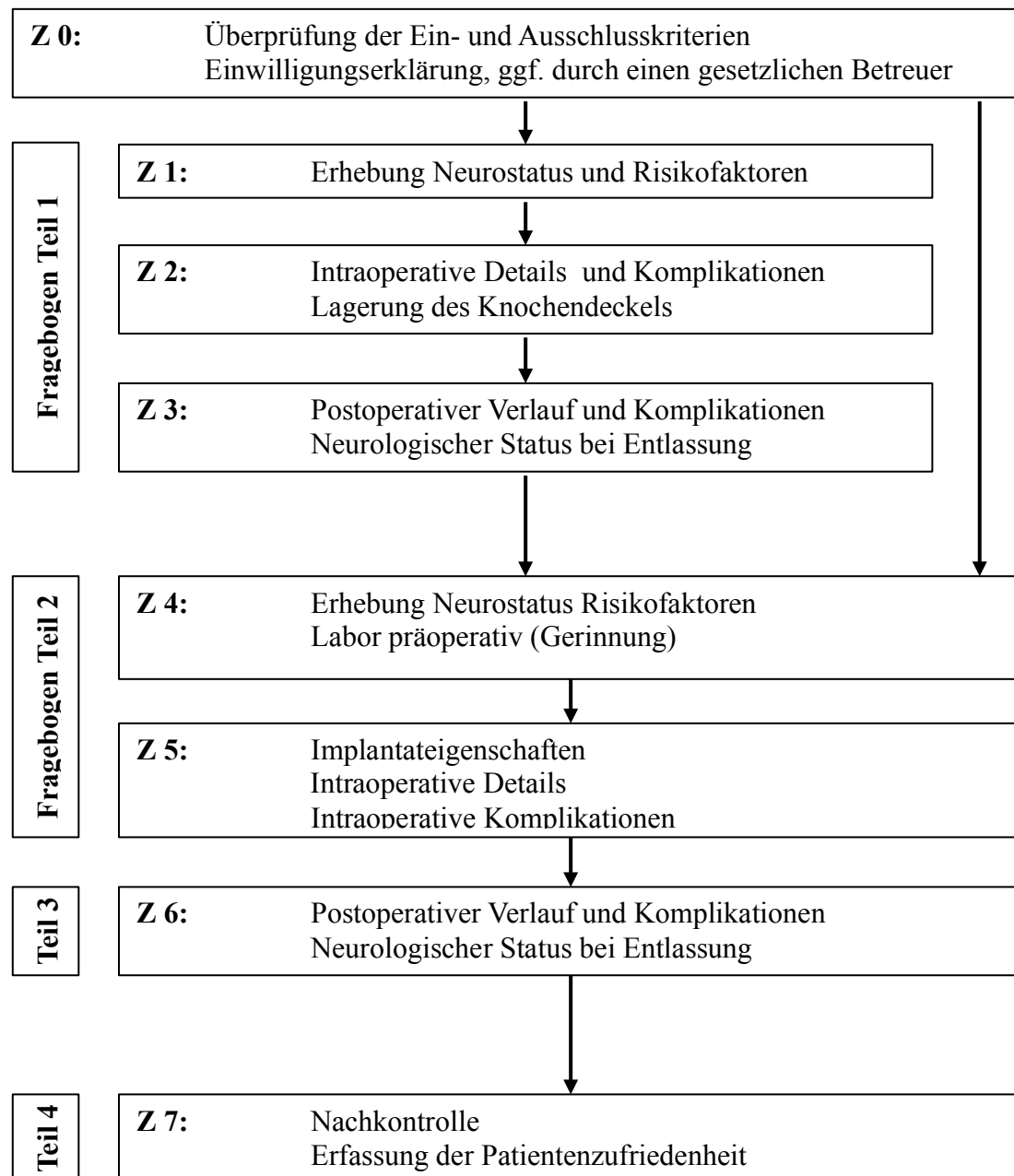
1. Patienten bei denen ein klinischer Zustand besteht, der eine permanente Entfernung des knöchernen Neurokraniums erforderlich macht.
2. Patienten bei denen eine palliative Situation vorliegt und eine Reimplantation nicht in Frage kommt.
3. Patienten mit kraniofazialen Fehlbildungen (z.B. Kraniosynostosen)
4. Patienten bei denen die Rekonstruktion der Schädelbasis einen bedeutsamen Anteil an der Kranioplastik hat.
5. Patienten nach subokzipitalen Dekompressionstrepanationen



### **9.3. Einschluss nichteinwilligungsfähiger Patienten**

Wie unter Punkt 9.1. bereits erwähnt, ist neben dem Einschluss von aufklärungsfähigen Patienten auch der Einschluss von nichteinwilligungsfähigen Patienten geplant. Für die Aufnahme dieser Patienten wird ein gesetzlicher Betreuer benannt werden, welcher über das Vorhaben aufgeklärt werden muss. Der Einschluss von nichteinwilligungsfähigen Patienten ist für das Register erforderlich, um den Verlauf der Patienten und damit mögliche Risikofaktoren und Probleme bereits in der Akutphase zu erfassen. Erkrankungen wie ein Hirninfarkt oder eine Hirnblutung gehen oft mit einer Minderung der Bewusstseinslage einher. Um diese Patienten auch in der Akutphase zu erfassen ist eine Einwilligung durch einen Betreuer unabdingbar. Bei Wiedererlangung des Bewusstseins erfolgt eine Aufklärung des Patienten sowie eine Erwas inholung auf Einwilligung.

## 10. STUDIENABLAUF UND DOKUMENTATION



### 10.1. Zeitpunkt 0: Screening und Einschluss

Beim Screening wird die Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Neben der routinemäßigen Durchführung der Aufnahmeuntersuchung ist keine weitere spezielle Eingangsuntersuchung in die Studie erforderlich.

Die Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, die Aufklärung und schriftliche Einverständniserklärung des Patienten respektive seiner gesetzlichen Vertretung sind in einem Einschlussbogen zu dokumentieren und vom Studienarzt zu unterzeichnen. Es wird ein papiergebundenes CRF (Case Report Form) angelegt. Dabei handelt es sich um einen speziell entwickelten Erhebungs- bzw. Fragebogen, in dem die Daten zu dem Patienten entsprechend dem Prüfplan- bzw. Beobachtungsplan vom Arzt dokumentiert werden.

Für die Aufnahme ins Register kommen, wie in den Einschlusskriterien bereits definiert, zwei Patientengruppen in Frage. Zum einen Patienten, bei denen ein Zustand vorliegt, der eine Dekompressionsoperation mit temporärer Entfernung eines Teils des knöchernen Schädels erforderlich macht. Dazu zählen neben dem malignen Hirninfarkt und dem Schädelhirntrauma auch seltenere Indikation wie die intrakranielle Blutung, die subarachnoidale Blutung, die Sinusvenenthrombose oder eine schwere cerebrale Infektion (siehe Einschlusskriterien). Ein zweiter möglicher Zeitpunkt für den Einschluss eines Patienten in das Register ist, wenn in der Vergangenheit ein vergleichbarer Zustand (z.B. Mediainfarkt) vorgelegen hat und dabei ein Teil des knöchernen Schädels entfernt wurde, und sich der Patient nun erstmalig im behandelnden Zentrum zur operativen Deckung des Defektes vorstellt. Ebenso können zu diesem Zeitpunkt auch Patienten mit einem osteolytischen oder knocheninfiltrierenden Tumor, wie z.B. einem sphenoorbitalen Meningeom oder einem eosinophilen Granulom, eingeschlossen werden. Diese Arten von Tumor bedürfen zumeist einer Entfernung von Knochen, welcher mittels einer alloplastischen Kranioplastik ersetzt werden muss. Je nachdem in welchem Stadium der Patient sich befindet, kann die Aufnahme in das Register nach erfolgreichem Screening am Zeitpunkt 1 oder 4 erfolgen.

## **10.2. Zeitpunkt 1: Präoperative Datenerhebung**

Bei Erfüllung der Einschlusskriterien und Zustimmung zur Teilnahme erfolgt die Anlage des Patienten in Form eines vorgefertigten Fragebogens (CRF) mit Dokumentation der demographischen Daten durch das Studienpersonal.

Die folgenden Daten sollen am Zeitpunkt 1 dokumentiert werden:

- Name, Geschlecht, Geburtsdatum
- Datum des Ereignisses und des Eingriffs
- OP-Diagnose
- Neurostatus (GCS, NIHSS, WFNS-score, Hunt&Hess Klassifizierung, Anisokorie)
- Mittellinienverlagerung im Schädel-CT und Datum der Bildgebung

- Risikofaktoren
- ASA-Klassifikation
- Voroperationen und ggf. intrakranieller Druck

### **10.3. Zeitpunkt 2: Perioperativ (Kraniektomie)**

Erfassungszeitpunkt 2 beinhaltet die operative Entfernung des knöchernen Neurokraniums (Kraniektomie). Folgende Daten sollen am Zeitpunkt 2 dokumentiert werden:

- Lokalisation und Größe der Kraniektomie
- Schnittführung
- perioperative Antibiotikaprophylaxe (Wirkstoffe, Zeitpunkt)
- Erfahrung des Operateurs
- Eröffnung der Dura, Duraplastik und Duranaht
- Hautverschluss (Nahtmaterial und –technik)
- Entfernung des M. temporalis
- Einlage von Drainagen und Sonden (Anzahl, Größe, Sog)
- Lagerung des Knochens, Anzahl der Knochenfragmente

### **10.4. Zeitpunkt 3: Postoperativer Verlauf (nach Kraniektomie)**

Am Erfassungszeitpunkt 3 soll der Verlauf nach der initialen Operation bis zur Entlassung überprüft werden. Folgende Daten sollen dokumentiert werden:

- Pupillenstatus (Anisokorie)
- Postoperatives CT (Datum, Mittellinienverlagerung)
- Entfernung der Drainagen und des Nahtmaterials
- Komplikationen und Behandlungskonsequenz
- Neurologischer Status bei Entlassung (GOS, mRS, NIHSS)
- Datum und Ziel der Entlassung (Reha, externe Klinik, nach Hause)

### **10.5. Zeitpunkt 4: (Wieder-)Aufnahme für kranioplastischen Eingriff**

Zum Erfassungszeitpunkt 4 erfolgt die (Wieder-)Aufnahme des Patienten zur geplanten operativen Deckung des knöchernen Defektes (Kranioplastik). Bei Neueinschluss eines Patienten siehe Zeitpunkt 0. Die folgenden Daten sollen am Zeitpunkt 4 dokumentiert werden:

- Name, Geschlecht, Geburtsdatum, ggf. Pseudonym

- Datum der Aufnahme
- OP-Diagnose
- Anzahl der Voroperationen
- Ausmaß einer möglichen Knochendeckelnekrose
- Risikofaktoren/Vorerkrankungen
- Neurologischer und internistischer Status bei Aufnahme (mRs, GOS, ASA)
- Sinking Skin Flap Syndrom
- Antikoagulation
- Beschaffenheit des Kraniotomiedefekts
- Liquorshunt (Lokalisation, Art, Ventilart und -druckstufe)
- Antikonvulsive Therapie
- Art, Größe, Beschichtung, des Knochendeckelimplantats

#### **10.6. Zeitpunkt 5: Perioperativ (Kranioplastik)**

Erfassungszeitpunkt 5 beinhaltet den eigentlichen kranioplastischen Eingriff. Erfasst werden sollen folgende Daten:

- Datum und Zeitpunkt der Operation
- Bedarf einer Liquordrainage (intra-/präoperativ)
- Weitere Details (z.B. Eröffnung Sinus frontalis, Anwendung plastisch-chirurgischer Techniken / Hautexpander)
- Implantateigenschaften
- Implantatanpassung
- Befestigung der Kranioplastik
- Duraverletzung, Durahochnaht
- Reposition und Befestigung des Temporalismuskels
- Drainagen (Anzahl, Art, Sog)
- Hautverschluss (Material, Technik)
- Peri-/postoperative Antibiotikaphylaxe
- Blutverlust, Operationsdauer
- Ausbildungsstand des Operateurs
- Vorheriger Einbezug des Operateur in die Planung einer möglichen Plastik
- Intraoperative Komplikationen

### **10.7. Zeitpunkt 6: Postoperative Kontrolle**

Zum Erfassungszeitpunkt 6 soll der unmittelbare postoperative Verlauf bis zur Entlassung des Patienten ermittelt werden. Folgende Faktoren sollen erhoben werden:

- Postoperative Überwachung und Kontroll-CT
- Entfernung von Drainagen und Nahtmaterial
- Komplikationen
- Revisionseingriff / Behandlung
- Datum und Ort der Entlassung
- Neurologischer Status bei Entlassung (mRS, GOS)

### **10.8. Zeitpunkt 7: Follow-up**

Zum Erfassungspunkt 7 erfolgt ein Follow-up. Dieser Punkt kann bei mehrfacher Wiedervorstellung des Patienten beliebig oft wiederholt werden. Es erfolgt laut Studienprotokoll keine Verpflichtung zur Durchführung einer Follow-up-Beobachtung, jedoch sollte diese durchgeführt werden, sobald eine Vorstellung des Patienten aus klinischer / therapeutischer Indikation / routinemäßig erfolgt. Vom GCRR-Konsortium wird eine routinemäßige Vorstellung nach 3 Monaten, 1 und 2 Jahren empfohlen. Bei Vorstellung sollen folgende Faktoren erfasst werden:

- Datum der Wiedervorstellung
- Neurologischer Status (mRS, GOS)
- Komplikationen (z.B. Wunddehiscenzen, Osteolysereaktionen, Implantatdefekte etc.)
- Erneute operative Eingriffe
- Patientenzufriedenheit (EQ5D, SF 12)
- Kosmetisches Ergebnis

## **11. VERÖFFENTLICHUNG DER ERGEBNISSE**

Die Veröffentlichung der Studienergebnisse erfolgt nach abgeschlossener statistischer Auswertung. Es ist geplant eine Zwischenauswertung nach 2, 5 und 10 Jahren vorzunehmen. Als Autoren werden die Mitglieder des Steering Committees, der Biometriker und alle teilnehmenden Zentren einbezogen. Die Autorenschaft und Reihenfolge der Autorenschaften sowie ggf. Publikationen von Teilergebnissen und Teilaspekten der Endauswertung werden durch das Steering Committee im Konsens festgelegt.

## **12. GEPLANTE DAUER DER STUDIE UND FALLZAHL**

Da es sich bei der geplanten Studie um eine Registerstudie handelt wird kein absoluter Endpunkt der Erhebung festgesetzt werden. Zudem sollen insbesondere auch Langzeitprobleme, wie z.B. Osteolysereaktionen oder Materiallockerungen der reimplantierten Knochendeckel erfasst werden. Das Studienprotokoll sieht eine Zwischenauswertung nach 2, 5 und nach 10 Jahren vor. Es ist geplant pro Jahr ca. 80 Patienten einzuschließen. Sollte jedoch nach 2 Jahren eine Mindestanzahl von 100 Patienten nicht erreicht sein obliegt es dem Steering Committee die Studie abubrechen.

## **13. ABBRUCHKRITERIEN**

### **13.1. Individuelle Abbruchkriterien**

Ein Rücktritt von der Studie kann durch den Studienteilnehmer bzw. dessen gesetzlichen Vertreter jederzeit und ohne Angabe von Gründen erfolgen. Bis dahin erhobenen Daten werden in die Auswertung mit einbezogen, außer der Teilnehmer wünscht einen expliziten Verzicht auf Verwendung der Daten.

### **13.2. Abbruchkriterien für die Gesamtstudie**

Ein Abbruch der Studie durch eine Limitation der Studiendauer ist nicht vorgesehen. Jedoch besteht bei nicht Erreichen der Rekrutierungszahl (100 Patienten in 2 Jahren) die Möglichkeit des Studienabbruchs durch das Steering Committee. Auch kann die Studie abgebrochen werden falls dies aus anderen Gründen von der Mehrzahl der Mitglieder des Steering Committees empfohlen wird.

## **14. STATISTIK**

Alle Endpunkte werden zunächst deskriptiv ausgewertet und die Kennzahlen der Verteilungen werden tabellarisch dargestellt. Abhängig vom Skalenniveau der Variablen werden folgende Kennzahlen angegeben: arithmetisches Mittel, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum, erstes und drittes Quartil bzw. absolute und relative Häufigkeiten. Über univariate Analysen soll ein erster Überblick über mögliche Einflüsse von Faktoren gewonnen werden. Hierbei werden je nach Datensituation Chi-Quadrat-, Mann-Whitney-U- oder t-Tests

angewendet bzw. Korrelationsanalysen über Pearson- bzw. Spearman-Korrelationskoeffizienten durchgeführt. In multivariaten Analysen sollen dann über Regressionsmodelle in Kombination mit Variablenselektionsverfahren Zusammenhänge zwischen Variablen bzw. Einflussfaktoren auf die Zielvariablen identifiziert werden. Bei fehlenden Werten werden multiple Imputationsverfahren mit den entsprechenden Methoden zur Kombination der Schätzer angewendet. In Sensitivitätsanalysen werden außerdem jeweils complete-case-Analysen durchgeführt. Alle Auswertungen haben rein deskriptiven Charakter und besitzen keinen konfirmatorischen Wert. Die erste Auswertung erfolgt nach zwei Jahren. Nach fünf und zehn Jahren folgen weitere Analysen. Das genaue Vorgehen bei der statistischen Auswertung wird jeweils in einem statistischen Analyseplan vorab definiert.

## **15. DOKUMENTATION UND DATENMANAGEMENT**

### **15.1. Dokumentation**

Alle im Rahmen der Studie erhobenen Daten werden auf standardisierten Erhebungsbögen (Case Report Forms = CRFs, in Papierform) dokumentiert, wobei jeweils eine Kopie im Studienzentrum verbleibt. Die Pseudonymisierung erfolgt zentral in einem der leitenden Studienzentren Heidelberg bzw. Hamburg, in der Studiendatenbank werden die Behandlungsdaten nur in pseudonymisierter Form erfasst. Die CRFs müssen die vollständige Dokumentation sämtlicher gemäß Studienprotokoll zu erhebender Patientendaten gewährleisten. Sie wurden also nach den Vorgaben dieses Studienprotokolls entwickelt (siehe Anhang). Der Prüfartz ist dafür verantwortlich, dass alle Teile der CRFs korrekt ausgefüllt werden. Den CRFs wird eine Ausfüllanleitung beigelegt. Diese enthält unter anderem Anweisungen für die Dokumentation fehlender Daten (Missing Data).

### **15.2. Datenmanagement**

Datenbankentwicklung, Datenerfassung, Datenhaltung sowie die Datenvalidierung obliegen dem Institut für Medizinische Biometrie und Informatik (IMBI) Heidelberg. Alle Datenmanagement-Prozesse werden entsprechend den Standard Operation Procedures (SOP) des IMBI durchgeführt. Die Datenvalidierung umfasst Kontrollen auf Vollständigkeit, Konsistenz und Plausibilität der im CRF dokumentierten Daten. Hierzu wird ein Rückfragesystem zwischen Datenmanagement und Studienarzt des jeweiligen Zentrums



etabliert. Im sogenannten Query-Prozess werden zur Klärung unvollständiger, nicht plausibler und/oder inkonsistenter Daten Rückfragen (Queries) vom Datenmanagement an das Studienzentrum gestellt. Diese werden vom Studienarzt des jeweiligen Zentrums, bzw. einer von ihm bevollmächtigten Person, beantwortet und anschließend dem Datenmanagement zur Eingabe in die Datenbank übermittelt. Nach Lösung aller Queries der eingeschlossenen Patienten (soweit möglich) wird die Datenbank für die Zwischenauswertungen an den Biometriker übergeben.

## 16. STUDIENMONITORING

Die Studie wird durch Mitarbeiter des Steering Committees überwacht. Vor dem Einschluss des ersten Studienteilnehmers werden von den Studienleitern die Studienzentren initiiert. Dabei werden die Verfügbarkeit aller essentiellen Dokumente sowie die Voraussetzungen zur ordnungsgemäßen Studiendurchführung überprüft. Das reguläre Monitoring überwacht insbesondere:

- dass die Rechte und der Schutz der Teilnehmer gewährt werden,
- dass die Studiendokumente ordentlich, vollständig und in Übereinstimmung mit den Quelldaten vorliegen, und
- dass der Ablauf und die Durchführung der Untersuchung gemäß dem Studienprotokoll und Amendments und den Vorgaben der zuständigen Ethikkommission erfolgen.

Das regelmäßige Monitoring wird durch persönliche Besuche eines qualifizierten Mitarbeiters der initiierenden Studienzentren durchgeführt. Dabei werden die Eintragungen in den CRF anhand der Quelldokumente (Patientenakte, Operationsbericht etc.) überprüft. Der Studienarzt des jeweiligen Zentrums muss dem Monitor freien Zugang zu allen erforderlichen Dokumenten gewährleisten und die Arbeiten jederzeit unterstützen. Ein 100%-iger Quelldatenabgleich erfolgt bei einzelnen Patienten. Es ist geplant, in jedem Zentrum mindestens 5% aller dokumentierter Patienten zufällig auszuwählen und zu monitorieren. Weitere Details und Umfang des regulären Monitorings (z.B. Besuchsfrequenz und Ausmaß des Quelldatenvergleichs) richten sich nach Datenqualität, Rekrutierungsleistung der Zentren und Nutzen-/Risikoabwägung sowie den zur Verfügung stehenden Mitteln. Die Erkenntnisse während des Monitoring werden in einem schriftlichen Bericht zusammengefasst und zur Nachverfolgung an die Studienleitung berichtet. Zusätzlich wird der Monitor durch

regelmäßigen Kontakt zu den Studienzentren (mittels Telefon, Fax, Brief oder Email) den aktuellen Stand und Fortschritt der Studie am jeweiligen Zentrum überprüfen.

## **17. ETHISCHE UND RECHTLICHE ASPEKTE**

### **17.1. Ethikkommission**

Der Prüfplan wird vor Studienbeginn der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Heidelberg zur Begutachtung vorgelegt, deren zustimmendes Votum ohne Einschränkung vor Beginn der Studie vorliegen muss. Dasselbe gilt gemäß § 15 der Berufsordnung für Ärztinnen und Ärzte der jeweiligen Landesärztekammern in den jeweils aktuellen Fassungen für die zuständigen Ethikkommissionen aller teilnehmenden Zentren. Änderungen des Protokolls (Amendments) werden den Ethikkommissionen unverzüglich mitgeteilt und es wird nicht mit der Studie (dem Einschluss von Patienten / Patientinnen) begonnen, bevor nicht die uneingeschränkte Zustimmung zum Studienprotokoll oder den Änderungen vorliegt. Änderungen des Protokolls werden nur in begründeten Ausnahmefällen vorgenommen. Jede Änderung des Protokolls nach Beginn der Studie muss in einem schriftlichen Amendment dokumentiert werden. Das Amendment muss vom Leiter der Studie gegengezeichnet werden und der zuständigen Ethikkommission zur Begutachtung vorgelegt werden.

### **17.2. Datenschutz/Einblick in die Originalunterlagen**

Die Untersuchung wird in Übereinstimmung mit der Berufsordnung für Ärztinnen und Ärzte der jeweiligen Landesärztekammern in den jeweils aktuellen Fassungen und der Deklaration von Helsinki in der jeweils aktuellen Fassung sowie dem Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) durchgeführt: Die Namen der Patienten und alle anderen vertraulichen Informationen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und den Bestimmungen des BDSG. Die Aufzeichnung der im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten erfolgt zunächst in Originalunterlagen bzw. der Krankenakte. Die für die Studie wichtigen Daten werden zusätzlich pseudonymisiert in einen gesonderten Dokumentationsbogen (CRF) eingetragen.

Um eine vollständige und korrekte Übertragung der für die wissenschaftliche Bewertung wichtigen Daten zu gewährleisten, dürfen die initiiierenden Studienzentren sowie in- und ausländische Überwachungsbehörden Einblick in die personenbezogenen Krankenakten nehmen. Die mit der Datenüberprüfung beauftragten Personen sind zur strengen

Vertraulichkeit und zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet. Es erfolgt eine Weitergabe von Patientendaten nur in pseudonymisierter Form. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalkrankenunterlagen.

### **17.3. Patienteninformation / Information des gesetzlichen Vertreters / Einverständniserklärung**

#### 1. Aufklärung und Einwilligung bei aufklärungsfähigen Patienten:

Die Teilnahme der Patienten an der Studie ist freiwillig. Aufklärungsfähige Patienten werden vor Studienbeginn bald möglichst schriftlich und mündlich über Wesen und Tragweite der geplanten Datendokumentation und der Nachuntersuchung aufgeklärt. Ihre Zustimmung wird durch eigenhändige Unterschrift auf der Einwilligungserklärung oder, bei mündlicher Zustimmung, durch Zeugen dokumentiert. Bei initial nicht aufklärungsfähigen Patienten erfolgt die Aufklärung unmittelbar nach Wiedererlangen der Einwilligungsfähigkeit. Diese Patienten werden nachträglich um die Zustimmung zur weiteren Teilnahme und Auswertung ihrer Studiendaten gebeten.

#### 2. Einwilligung des gesetzlich bestimmten Vertreters:

Bei bewusstlosen oder bewusstseinsgestörten Patienten mit eingeschränkter oder fehlender Aufklärungs- und somit Einwilligungsfähigkeit wird der gesetzliche Vertreter in derselben Weise wie sonst der Patient über die Studienbelange aufgeklärt. Die Aufklärung erfolgt ebenfalls mündlich und schriftlich. Hierbei kommt eine eigens für den Vertreter entworfene Information und Einwilligungserklärung zum Einsatz (siehe Anhang), aus der das Vertretungsverhältnis deutlich wird. Die Einwilligung muss vor jeglicher studienspezifischer Maßnahme vom Vertreter eigenhändig unterschrieben und datiert oder, bei mündlicher Zustimmung, durch Zeugen dokumentiert werden. Sobald der Patient seine Einwilligungsfähigkeit wiedererlangt hat, wird dieser, wie unter Punkt 1 beschrieben, aufgeklärt. Die Einwilligungserklärung muss nachträglich eigenhändig unterschrieben und datiert oder, bei mündlicher Zustimmung, durch Zeugen dokumentiert werden. Im Falle der Ablehnung an der Teilnahme der Studie durch den Patienten erfolgt der sofortige Ausschluss. Auch ein Rücktritt von der Studie ist jederzeit möglich: Die Zustimmung kann jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die weitere medizinische Versorgung, zurückgezogen werden. Bei Rücktritt von der Studie wird bereits gewonnenes (Daten-) Material verwendet und nur bei expliziten Wunsch des Patienten oder dessen gesetzlichen

Vertreter von der Auswertung ausgeschlossen. Es entstehen aus einer Nichtteilnahme keinerlei Nachteile für den Patienten. Im Falle der Ablehnung der Auswertung bereits gewonnenen (Daten-) Materials wird das gesamte Datenmaterial unverzüglich vernichtet.

## **18. FINANZIERUNG DER STUDIE**

Eine Finanzierung der Studie erfolgt durch einen gemeinsamen Fond, der sich aus Beiträgen Dritter (z.B. Industrie mit Interesse in der Post-marketing surveillance ihrer oder verwandter Produkte). Diese haben keine Stimmberechtigung, noch sind sie an Datenauswertung, -interpretation oder Publikation unmittelbar beteiligt.

## **19. STUDIENORGANISATION UND STUDIENKOMITTEES**

### **19.1. Steering Committee**

Das Steering Committee besteht aus den Studienkoordinatoren (Prof. Dr. O.W. Sakowitz, und PD Dr. J. Regelsberger) und den Projektleitern (Dr. H. Giese und Dr. T. Sauvigny). Aufgaben: Planung der Studie einschließlich deren Finanzierung, Erstellen des Studienprotokolls, Zustimmung und Genehmigung des Studienprotokolls sowie späterer Änderungen, Zusätze und Ergänzungen zum Protokoll und Studienablauf. Überprüfung einer möglichen Teilnahme und Rekrutierung der teilnehmenden Zentren und Betreuung der Studienzentren, Erstellen eines Antrages an die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Heidelberg zur Vorlage bei den zuständigen Ethikkommissionen der anderen Studienzentren, Erstellen der Patienten- bzw. Angehörigeninformationen und -aufklärungen, Bereitstellung der Unterlagen zur Patienten- bzw. Angehörigeninformation und -aufklärung, zur Patientendokumentation (CRF) und Bereitstellung eines telefonischen Studienservices. Überarbeitung des Protokolls für an die Studie angeschlossene weitere Studien sowie nachfolgende Studien.

Ebenfalls zum Steering Committee zählen die Projekt initiiierenden Zentren. Dazu zählen Prof. Dr. med. Martin Scholz, Dr. med. Robert Pannewitz, Dr. med. Philipp Slotty, Dr. med. Christian Henker, Prof. Dr. med. Veit Rohde, PD Dr. med. Dorothee Mielke, Dr. med. Dirk Lindner, Dr. med. Julius Höhne und Dr. med. Michael Bierschneider, PD Dr. med. Erdem Güresir und Dr. med. Patrick Schuss. Die Aufgaben der initiiierenden Zentren bestehen in der Unterstützung der Studienkoordinatoren und Projektleiter bei der Planung der Studie sowie

Hilfe bei der Erstellung des Fragebogens (CRF). Überprüfung einer möglichen Teilnahme und Rekrutierung weiterer teilnehmender Zentren und Hilfe bei der Betreuung der Studienzentren. Zudem können die initiiierenden Zentren zusammen mit den Studienkoordinatoren und Projektleitern eine Entscheidung über Abbruch oder Fortsetzung der Studie auf der Basis der erhobenen Daten treffen. Des Weiteren werden sie in die Zustimmung zu Berichten und Veröffentlichungen der Studie einbezogen.

## 20. LITERATURLISTE

1. Johnson RD, Maartens NF, Teddy PJ. Technical aspects of decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction. *J Clin Neurosci* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Aug [cited 2014 May 15];18(8):1023–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612929>
2. Cooper DJ, Rosenfeld J V, Murray L, Arabi YM, Davies AR, D’Urso P, et al. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 [cited 2014 May 16];364(16):1493–502. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1102077>
3. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, Amelink GJ, van Gijn J, van der Worp HB. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009 Apr [cited 2014 May 5];8(4):326–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19269254>
4. Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, Bösel J, Amiri H, Sakowitz OW, et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Mar 20 [cited 2014 Apr 28];370(12):1091–100. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=24645942&retmode=ref&cmd=prlinks>
5. Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg a, Hennerici M, Woitzik J, et al. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke* [Internet]. 2007 Sep [cited 2014 May 5];38(9):2518–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690310>
6. Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, Kurtz A, Orabi M, Guichard J-P, et al. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke* [Internet]. 2007 Sep [cited 2014 May 5];38(9):2506–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690311>
7. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* [Internet]. 2007 Mar [cited 2014 May 5];6(3):215–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17303527>
8. Adamo MA, Deshaies EM. Emergency decompressive craniectomy for fulminating infectious encephalitis. *J Neurosurg* [Internet]. 2008/01/05 ed. 2008;108(1):174–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18173329>

9. Dorfer C, Frick A, Knosp E, Gruber A. Decompressive hemicraniectomy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 [cited 2014 May 15];74(4-5):465–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21492596>
10. Guresir E, Schuss P, Vatter H, Raabe A, Seifert V, Beck J. Decompressive craniectomy in subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Focus* [Internet]. 2009/06/03 ed. 2009;26(6):E4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19485717>
11. Otani N, Takasato Y, Masaoka H, Hayakawa T, Yoshino Y, Yatsushige H, et al. Surgical outcome following decompressive craniectomy for poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage in patients with associated massive intracerebral or Sylvian hematomas. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2008/10/24 ed. 2008;26(6):612–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18946217>
12. Uozumi Y, Sakowitz O, Orakcioglu B, Santos E, Kentar M, Haux D, et al. Decompressive craniectomy in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a single-center matched-pair analysis. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 May 15];37(2):109–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24514267>
13. Li Q, Yang CH, Xu JG, Li H, You C. Surgical treatment for large spontaneous basal ganglia hemorrhage: retrospective analysis of 253 cases. *Br J Neurosurg* [Internet]. 2013 Oct [cited 2014 May 20];27(5):617–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23406426>
14. Ma L, Liu WG, Sheng HS, Fan J, Hu WW, Chen JS. Decompressive Craniectomy in Addition to Hematoma Evacuation Improves Mortality of Patients with Spontaneous Basal Ganglia Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2010 [cited 2014 May 15];19(4):294–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20452786>
15. Ferro JM, Crassard I, Coutinho JM, Canhao P, Barinagarrementeria F, Cucchiara B, et al. Decompressive Surgery in Cerebrovenous Thrombosis: A Multicenter Registry and a Systematic Review of Individual Patient Data. *Stroke* [Internet]. 2011 Oct [cited 2014 May 14];42(10):2825–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21799156>
16. Bender A, Heulin S, Rohrer S, Mehrkens JH, Heidecke V, Straube A, et al. Early cranioplasty may improve outcome in neurological patients with decompressive craniectomy. *Brain Inj* [Internet]. 2013/05/15 ed. 2013;27(9):1073–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23662672>
17. Archavlis E, Carvi YNM. The impact of timing of cranioplasty in patients with large cranial defects after decompressive hemicraniectomy. *Acta Neurochir* [Internet]. 2012/04/25 ed. 2012;154(6):1055–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22527574>
18. Akins PT, Guppy KH. Sinking skin flaps, paradoxical herniation, and external brain tamponade: a review of decompressive craniectomy management. *Neurocrit Care*



- [Internet]. 2007/12/08 ed. 2008;9(2):269–76. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18064408>
19. Giese H, Sauvigny T, Sakowitz OW, Regelsberger J. Proposal for establishment of the German Cranial Reconstruction Registry (GCRR). Unpubl data.
  20. Sobani ZA, Shamim MS, Zafar SN, Qadeer M, Bilal N, Murtaza SG, et al. Cranioplasty after decompressive craniectomy: An institutional audit and analysis of factors related to complications. *Surg Neurol Int* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 May 25];2:123. Available from:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3205490&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  21. Gooch MR, Gin GE, Kenning TJ, German JW. Complications of cranioplasty following decompressive craniectomy: analysis of 62 cases. *Neurosurg Focus* [Internet]. 2009 Jun [cited 2014 May 25];26(6):E9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19485722>
  22. Lee C-H, Chung YS, Lee SH, Yang H-J, Son Y-J. Analysis of the factors influencing bone graft infection after cranioplasty. *J Trauma Acute Care Surg* [Internet]. 2012 Jul [cited 2014 May 25];73(1):255–60. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22743392>
  23. Wachter D, Reineke K, Behm T, Rohde V. Cranioplasty after decompressive hemicraniectomy: underestimated surgery-associated complications? *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2013 Aug [cited 2014 May 23];115(8):1293–7. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23273384>
  24. Broughton E, Pobereskin L, Whitfield PC. Seven years of cranioplasty in a regional neurosurgical centre. *Br J Neurosurg* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 May 15];28(1):34–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23875882>
  25. Chang V, Hartzfeld P, Langlois M, Mahmood A, Seyfried D. Outcomes of cranial repair after craniectomy. *J Neurosurg* [Internet]. 2010 May [cited 2014 May 15];112(5):1120–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19612971>
  26. Schuss P, Vatter H, Marquardt G, Imohl L, Ulrich CT, Seifert V, et al. Cranioplasty after decompressive craniectomy: the effect of timing on postoperative complications. *J Neurotrauma* [Internet]. 2011/12/29 ed. 2012;29(6):1090–5. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22201297>
  27. Yadla S, Campbell PG, Chitale R, Maltenfort MG, Jabbour P, Sharan AD. Effect of early surgery, material, and method of flap preservation on cranioplasty infections: a systematic review. *Neurosurgery* [Internet]. 2011 Apr [cited 2014 May 15];68(4):1124–1129; discussion 1130. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21242830>
  28. Klinger DR, Madden C, Beshay J, White J, Gambrell K, Rickert K. Autologous and Acrylic Cranioplasty: A Review of 10 Years and 258 Cases. [Internet]. World



- neurosurgery. Elsevier Inc; 2013 [cited 2014 May 15]. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24036124>
29. Beauchamp KM, Kashuk J, Moore EE, Bolles G, Rabb C, Seinfeld J, et al. Cranioplasty after postinjury decompressive craniectomy: is timing of the essence? *J Trauma* [Internet]. 2010 Aug [cited 2014 May 15];69(2):270–4. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20699735>
30. Kolas AG, Bulters DO, Cowie CJ, Wilson MH, Afshari FT, Helmy A, et al. Proposal for establishment of the UK Cranial Reconstruction Registry (UKCRR). *Br J Neurosurg* [Internet]. 2013 [cited 2014 May 16]; Available from:  
<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/02688697.2013.859657>