

**Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Wassmann-**

**Vitamin-K-Antagonisten und Blutungen ins zentrale
Nervensystem**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

**der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster**

**vorgelegt von Roelvink, Pieter Christiaan
aus Tilburg (Niederlande)**

2008

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. J. Kienast
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Moskopp

Tag der mündlichen Prüfung: 23.06.2008

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie
-Direktor: Univ. - Prof. Dr. med. H. Wassmann-
Referent: Prof. Dr. med. J. Kienast
Koreferent: Prof. Dr. med. D. Moskopp

Zusammenfassung

Vitamin-K-Antagonisten und Blutungen ins zentrale Nervensystem

Roelvink, Pieter

Die Datenlage hinsichtlich des Auftretens neurochirurgisch relevanter Blutungen unter oraler Antikoagulation (OAC) ist trotz einer immensen Datenfülle schwierig und keinesfalls zweifelsfrei beurteilbar. Die vorliegende Arbeit soll Daten zu offenen Fragen liefern bezüglich der Inzidenz im Zeitraum 2002-2003 im Einzugsgebiet Münster, Risikofaktoren, Indikationen, Klinik und Bildgebung der Notfallpatienten, Gerinnungsphysiologie zum Zeitpunkt der Notaufnahme, neurochirurgischer Therapie und Erholungszustand ein Jahr nach Auftreten der intrakraniellen Blutung (ICB) unter OAC.

Es resultierte eine Gruppe von 44 Patienten mit einer ICB unter OAC-Therapie. Bei 19 Patienten wurde ein subdurales Hämatom (SDH) diagnostiziert, davon waren 15 chronisch (cSDH), drei subakut und eines akut (aSDH). Es fanden sich drei Blutungen in den Subarachnoidalraum (SAB) und eine spinale Blutung. Von den 44 Patienten waren 27 männlich und 17 weiblich, 86% der Patienten waren über 60 Jahre alt. Als Faktoren, die für eine ICB unter OAC ganz allgemein prädisponieren können fanden sich renale Erkrankungen, Diabetes mellitus, zerebrale Vorerkrankungen, kardiale Erkrankungen, arterieller Hypertonus und die pAVK. Folgende Indikationen zur Antikoagulation wurden gestellt: Vorhofflimmern (25), tiefe Beinvenenthrombose (8), Herzklappenoperation (3), Antiphospholipid-AK-Syndrom (1), linksventrikuläres Unterstützungssystem (1) und ein offenes Foramen ovale (1). Bei fünf Patienten war keine Indikation ersichtlich. Die Begleitmedikation neben der OAC waren Kardiaka (24), Antidiabetika (5), Asthmamittel (4), Psychopharmaka (4) und Kortison (1). Zerebrovaskuläre Vorbotenereignisse wurden bei 27 von 44 Patienten festgestellt, bei zehn Patienten war dem Blutungsereignis ein mechanisches Trauma vorausgegangen. Die Therapie bestand entweder operativ in Form einer Kraniotomie (8), einer Bohrlochtrepanation (15), einer Laminektomie (1), einer Liquordrainage (6) oder konservativ (14). Der Erholungszustand nach einem Jahr mittels der Glasgow Outcome Scale ergab folgende Ergebnisse: Patient verstorben (10), persistierender vegetativer Status (1), schwer behindert (9), mäßig behindert (5), keine bzw. minimale Behinderung (14), und nicht mehr eruiert (5).

Die Inzidenz der ICBs unter OAC ist nicht eindeutig zu beziffern. In dieser Studie traten pro Jahr 22 ICBs unter OAC auf, ein 7-18facher höherer Wert im Vergleich eine ICB ohne OAC zu erleiden und liegt damit noch höher als die in der Literatur gemachten Angaben. Momentan können durch die geringe Meldungsrate die unklaren Daten der unerwünschten Wirkungen nicht in eine wirklichkeitsnahe Beziehung zu den erwünschten Wirkungen gesetzt werden. Obwohl ICBs unter OAC die meist gefürchtete Komplikation darstellen, wurden bisher keine ausreichenden Studien hierzu durchgeführt. Das Ziel wäre demnach eine Vervollkommnung der Erfassung von Blutungskomplikationen, sowie ein interdisziplinär akzeptierter Standard zur Langzeitanwendung von Vitamin-K-Antagonisten, unter Würdigung der von Neurochirurgen publizierten, erheblichen Nebenwirkungen.

Tag der mündlichen Prüfung: 23.06.2008

Für Nico, Corrie, Alexander und Caroline

Inhaltsverzeichnis

1	Grundlagen	1
1.1	Einleitung	1
1.2	Historie	3
1.3	Pathophysiologie	5
1.3.1	Aktuelle Konzepte zur Ursache der OAC-assozierten Hirnblutung	5
1.4	Fragestellung	8
1.5	Indikationen zur Antikoagulationsbehandlung	9
2	Patienten und Methoden	10
3	Ergebnisse	12
3.1	Blutungsarten	12
3.2	Geschlechts- und Altersverteilung	14
3.3	Komorbidität	15
3.4	Komedikation	16
3.5	Indikation zur oralen Antikoagulation	17
3.6	Gerinnungsphysiologie zum Zeitpunkt der Notfallaufnahme	18
3.7	Ereignisse vor Aufnahme und klinischer Zustand bei Einlieferung	19
3.8	Zeitpunkt der Notaufnahme in die Neurochirurgie	20
3.9	Therapeutisches Vorgehen	21
3.10	Erholungszustand	22
4	Diskussion	24
4.1	Vergleich mit den Literaturangaben	24
4.1.1	Inzidenz der intrakraniellen Blutungen unter OAC	24
4.1.1 a	Ermittlung des relativen Risikos einer ICB mit	

	und ohne OAC	28
4.1.2	Geschlechts- und Alterverteilung	31
4.1.3	Indikation zur oralen Antikoagulation	34
4.1.4	Risikofaktoren für das Auftreten einer ICB unter OAC	35
4.1.5	Ereignisse vor Aufnahme und klinischer Zustand bei Einlieferung	37
4.1.6	Blutungsarten unter OAC	38
4.1.7	Therapeutisches Vorgehen	39
4.1.8	Gerinnungsphysiologie zum Zeitpunkt der Notaufnahme	42
4.1.9	Erholungszustand	48
4.2	Beantwortung der eingangs gestellten Fragen	50
4.2.1	Inzidenz der ICBs unter OAC im Einzugsgebiet des Universtitätsklinikum Münster im Zeitraum 2003 bis 2003	50
4.2.2	Risikofaktoren für eine ICB während einer OAC	51
4.2.3	Erholungszustand ein Jahr nach Auftreten der ICB	51
5	Schlussfolgerung	53
6	Abkürzungsverzeichnis	58
7	Literaturverzeichnis	59
8	Danksagung	73
9	Lebenslauf	74

Grundlagen

1.1 Einleitung

Aus neurochirurgischer Sicht ist die Datenlage bezüglich neurochirurgisch relevanter Blutungen trotz grosser Datenfülle (Levine 1998) schwierig, weil etwa 98% der vermuteten OAC-bedingten Blutungen im zentralen Nervensystem nicht an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Bonn bzw. an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) in Berlin gemeldet werden (Krappweis, pers. Mitt. 2002 und 2007). Repräsentative Aussagen zu den intraspinalen Blutungen sind besonders schwierig, da hier fast nur Kasuistiken oder Kleingruppenberichte vorliegen (Alderman 1956; Buhl 1998; Busse 1972; Dabbert 1970; Kirazli 2004; Mattle 1987; Morandi 2001; Moskopp 1987; Oldenkott 1966; Phuong 1999; Piotrowski 1979; Prasad 2003; Pullarkat 2000; Sandvoß 1999; Tomarken 1985; Weigert 1961; Zeidman 1993). Obwohl Neurochirurgen über grössere Zahlen solcher sporadischen Komplikationen in nicht-angloamerikanischen Publikationen berichten, werden diese Mitteilungen kaum beachtet. Ein in der Medline-Datenbank international verfügbarer Bericht über 63 schwerwiegende Blutungskomplikationen wurde in 15 Jahren nur viermal von deutschen und dreimal von nichtdeutschen Autoren zitiert (Moskopp 1987). Die Inzidenz der spontanen ICBs wird mit ethnischen Unterschieden zwischen 20 und 50 / 100.000 / Jahr angegeben (Anderson 1994; Qureshi 2001). Die Inzidenzen neurochirurgisch

relevanter Blutungen unter OAC pro Behandlungsjahr schwanken zwischen 0,25 und 1,1% (um Faktor 4) pro 100 Patientenjahre (Cannegieter 1995; Fihn 1993; Palareti 1996; Turpie 1993; van der Meer 1993) und liegt rund 5- bis 15fach höher als bei Patienten die keine OAC einnehmen (Butler 1998; Franke 1990; Hart 1995; Rosand 2004). Eine Studie für das Einzugsgebiet Hamm in Nordrhein-Westfalen kam zu dem Schluss, dass in den Jahren 1999 bis 2002 in Korrelation zu den aus der Literatur mitgeteilten Daten sich relativ verbindlich abschätzen liess, dass das Risiko einer ICB unter OAC etwa um den Faktor 7 – 19 höher war, als das native Risiko eine ICB zu erleiden (Grychtol 2004). Obwohl diese Blutungen die meist gefürchtete Komplikation unter OAC sind, wurden bisher keine ausreichenden Studien hierzu durchgeführt (Flaherty 2007). Es besteht der Verdacht, dass die durch Studienpatienten ermittelten Inzidenzen für Patienten ausserhalb von Studien zu niedrig angesetzt sind. Wenn man den Anteil von Studienpatienten unter OAC auf die Gesamtzahl der Patienten unter OAC betrachtet, liegt dieser Anteil wahrscheinlich im Promillebereich, wodurch sich die Frage der epidemiologischen Repräsentativität und Validität der verfügbaren Studiendaten stellt. Zukünftig wird sich aufgrund des steigenden Einsatzes von oralen Antikoagulantien auch die Inzidenz der OAC-assozierten ICBs erhöhen. Es erscheint deshalb umso wichtiger, effektive Therapieoptionen zu entwickeln, die in der Lage sein werden, die Mortalität zu senken und den Erholungszustand zu verbessern. Die folgende Arbeit soll einen Beitrag dazu liefern, zu einer Vervollkommnung der Erfassung von Blutungskomplikationen zu gelangen.

1.2 Historie

Schofield stellte 1922 fest, dass in den USA und Kanada Rinder schwere und meist tödliche innere Blutungen erlitten, nachdem ihnen faulender Süßklee (*Melilotus alba*) verfüttert worden war. Die Erkrankung wurde mit der Verfütterung des süßen Klees in Verbindung gebracht und als „sweet clover disease“ bezeichnet. 1940 folgte die Isolierung der gerinnungshemmenden Substanz Dicumarol, ein Abbauprodukt von Cumarin (Link 1944; Stahmann 1941). Dicumarol war als Rattengift zu ineffektiv, dies führte 1946 zur Herstellung von 3-(2-acetyl-1-phenylethyl)-4-hydroxycoumarin durch Link und wurde als Warfarin (von Wisconsin Alumni Research Foundation) bezeichnet (Mueller 2004). Bereits 1941 wurden Versuche an menschlichen Probanden und in einem Fall eine Therapie mit Dicumarol durchgeführt (Meyer 1941; Wright 1942). Zahlreiche klinische Studien mit Dicumarol und anderen Cumarinderivaten folgten im Rahmen der Therapie und Prophylaxe venöser und arterieller thromboembolischer Erkrankungen, und führten bald zu einer weitverbreiteten Einführung in Europa und den USA (Allen 1942; Nichol 1946 und 1947). Präsident Dwight Eisenhower bekam 1955 nach seinem Herzinfarkt Warfarin verabreicht (Mueller 2004). Es wurde über verschiedenste Blutungskomplikationen in alle Organsysteme berichtet: Shlevin und Lederer 1944 zuerst für das intrakranielle Kompartiment, Devanney, Osher und Aring 1952 (zit. nach Alderman 1956; Moskopp 1987) als Erste für das intraspinal Kompartiment. In Deutschland geht man davon aus, dass etwa 400.000 Menschen mit Phenprocoumon (Marcumar®)

(Cumarinderivat) dauerbehandelt werden, bei etwa 200.000 werde das Medikament vorübergehend eingesetzt (pers. Mitteilung der Firma Roche 2003). Die orale Antikoagulation mittels Cumarin-Derivaten ist die Therapie der Wahl zur Prävention von thromboembolischen Komplikationen ohne derzeit wirkliche Alternativen (Bonow 1998; Cannegieter 1994; Salem 2004). Bei Patienten mit mechanischen Herzklappen beträgt die Inzidenz eine thromboembolische Komplikation trotz oraler Antikoagulation zu erleiden 1-2 pro 100 Patientenjahre. Das Blutungsrisiko liegt zwischen 1-7 pro 100 Patientenjahre. Ziel der Antikoagulationstherapie ist es diese beiden schwerwiegenden Komplikationen weitestgehend zu minimieren (Cannegieter 1999) unter Bearbeitung eines interdisziplinär akzeptierten Standards zur Langzeitanwendung von Vitamin-K-Antagonisten (Moskopp 2005).

1.3 Pathophysiologie

In den letzten Jahren sind erhebliche Fortschritte beim Verständnis der Pathophysiologie der primären ICB zu verzeichnen. Die Pathophysiologie der ICB unter einer OAC ist weiterhin nicht genügend verstanden.

1.3.1 Aktuelle Konzepte zur Ursache der OAC-assoziierten Hirnblutung

Hart geht davon aus, dass sich durch den Einsatz von oralen Antikoagulantien intrazerebrale Blutungen „demaskieren“, die sonst asymptomatisch verlaufen würden, insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder zerebrovaskulären Erkrankungen (Hart 2000). Eine Reihe von Beobachtungen unterstützt diese Hypothese. Kernspintomographische Untersuchungen zeigten, dass Mikroblutungen auch bei neurologisch unauffälligen Patienten vorkommen und häufig mit höherem Lebensalter und arterieller Hypertonie assoziiert sind (Roob 1999). Die Prävalenz einer zerebralen Amyloidangiopathie nimmt mit dem Alter zu und gilt bei Patienten älter als 65 Jahre als bedeutender Risikofaktor für eine primäre ICB. Sowohl fortgeschrittenes Alter als auch die Amyloidangiopathie sind wichtige ursächliche Faktoren für das Auftreten einer lobären Blutung bei oral antikoagulierten Patienten (Rosand 2000; Yasaka 2001). Daten aus der „Stroke-Prevention-in-Reversible-Ischemia-Trial- (SPIRIT-) Studie und der „European-

Atrial-Fibrillation-Trial- (EAFT-)Studie“ zeigten, dass oral antikoagulierte Patienten mit einem INR über dem Zielwert ein deutlich höheres Blutungsrisiko hatten, als Patienten die bei Vorhofflimmern nur mit Acetylsalicylsäure behandelt wurden. Ausserdem zeigten diese Studien, dass kleine Läsionen im Marklager, die so genannte „Leukoariosis“ oder „mikroangiopathische Leukenzephalopathie“ ein unabhängiger Risikofaktor für eine ICB war (Gorter 1999). Die genannten Erkenntnisse deuten darauf hin, dass die zugrunde liegende Ursache einer primären und einer OAC-assoziierten Blutung dieselbe ist, und dass die Einnahme von oralen Antikoagulantien der auszulösende Faktor zu sein scheint. Angemerkt sei, dass die vorliegenden Daten nur auf geringe Patientenzahlen beruhen. Es kann aber auch sein, dass durch die Einnahme der Cumarinderivate direkt eine ICB verursacht wird, weil diese mit der Synthese von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren interferieren und funktionsunfähige Faktoren VII, IX, X und Prothrombin (Faktor II) resultieren (Hanley 2004; Hirsh 2001; Makris 1997). Eine ausreichende Funktionsfähigkeit und Konzentration dieser Gerinnungsfaktoren sind nötig, um der täglichen Beanspruchung der kleinen Blutgefäße entgegen zu wirken und Blutungen zu vermeiden (Hellstern 1999; Hirsh 2001). Nicht nur das Risiko eine ICB unter OAC zu erleiden ist erhöht, sondern auch Blutungen in andere Organsysteme (Fihn 1993; Hart 1995). Aus diesen Überlegungen heraus ergibt sich die Notwendigkeit weiterführende Studien mit größeren Patientenzahlen durchzuführen, um die Pathogenese der OAC-assoziierten ICBs zu verstehen. Für den Fall, dass ein und dieselbe Ursache für das Auftreten von spontanen und OAC-

assozierten Blutungen verantwortlich ist, könnten über die Analyse von Begleitfaktoren wie zum Beispiel der „Leukoariosis“ diejenigen Patienten identifiziert werden, die einem erhöhten Risiko für eine ICB unter OAC ausgesetzt wären. Eine wissenschaftliche Fokussierung auf die so genannten Matrixmetallproteasen (insbesondere MMP9) könnte ebenfalls zum Erfolg führen, weil sich am Tiermodell durch die Inhibierung derselben eine Verminderung des Gesamtblutvolumens und ein besserer Erholungszustand zeigte (Nelson 2005; Wang 2005). Im Hinblick auf die zerebrale Amyloidangiopathie wurden spezifische Allele isoliert, die vermutlich das Risiko für eine ICB durch eine Verstärkung des vaskulopathischen Effekts der Amyloidablagerung in den zerebralen Gefäßen erhöhen (O'Donnell 2000; Revesz 2003). Diese Genotypen wurden zwar als Prädiktoren für wiederholte lobäre Blutungen identifiziert, trotzdem ist bislang ihre Sensitivität und Spezifität nicht ausreichend, um sie als Indikatoren für eine zerebrale Amyloidangiopathie zu verwenden (Rosand 2000). Zum heutigen Zeitpunkt gibt es keine adäquaten diagnostischen Tests bei asymptomatischer Amyloidangiopathie (ausser der Biopsie), weshalb eine Optimierung der Tests erstrebenswert ist.

1.4 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit erfasst Patienten, welche im Zeitraum 2002-2003 im Einzugsgebiet des Universitätsklinikums Münsters unter OAC eine neurochirurgisch relevante Blutung erlitten haben, und soll einige Daten zu folgenden offenen Fragen liefern:

Wie hoch war die Inzidenz der intrakraniellen Blutungen unter OAC im Einzugsgebiet des Universitätsklinikums Münsters im Zeitraum 2002 bis 2003?

Was sind Risikofaktoren für eine intrakranielle Blutung während einer OAC?

Wie war der Erholungszustand ein Jahr nach Auftreten der intrakraniellen Blutung?

Auch soll der Frage nachgegangen werden, ob die gesonderte Betrachtung des chronischen Subduralhämatoms, deren Letalität etwa ein Drittel der übrigen intrakraniellen Blutungen ausmacht (Moskopp 2005), ebenfalls für den obengenannten Zeitraum gilt.

Mit dem Akronym OAC ist in Deutschland Phenprocoumon (z.B. Marcumar®), im nichtdeutschsprachigen Raum Warfarin oder Acenocoumarol gemeint.

1.5 Indikationen zur Antikoagulationsbehandlung

Die Unterscheidung zwischen der angegebenen und einer nachvollziehbaren Indikation für eine OAC ist in der Literatur nicht immer gegeben. Die Rate der zum Zeitpunkt der Blutung in das zentrale Nervensystem nicht mehr nachvollziehbaren Indikation liegt bei mindestens einem Drittel (Mattle 1989; Moskopp 1987). Cumarinderivate kommen bei einer Vielzahl von Erkrankungen zum Einsatz, bei denen eine Hemmung der Blutgerinnung erforderlich ist. Häufige Indikationen sind z.B. die Prävention venöser Thromboembolien, systemische Embolien bei Patienten mit künstlichen Herzklappen, Vorhofflimmern und die Prävention von zerebralen Ischämien oder Herzinfarkten (Haustein 1999; Hirsh 2001). Bei Erkrankungen mit erhöhter Blutungsneigung sind orale Antikoagulantien kontraindiziert (Kemkes-Matthes 2001). Hierzu gehören hämorrhagische Diathesen (angeborener Faktorenmangel, Koagulopathien, Thrombopenien und Thrombopathien), floride Magen- und Darm-Ulzera, schwere Leberfunktionsschäden, arterielle Hypertonie (>200/100 mmHg), frischer Apoplex bzw. Zustand nach hämorrhagischem Insult, Hirnarterienaneurysmen, Paraproteinämien, Glaskörperblutungen und die Schwangerschaft (Gefahr einer retroplazentaren Blutung bzw. Embryopathie).

2. Patienten und Methoden

Auswahl der Patienten mit intrakranieller Blutung

In dieser Untersuchung wurden die Patienten erfasst, die in den Jahren 2002 und 2003 in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Münsters wegen einer intrakraniellen Blutung unter OAC aufgenommen wurden. Bis Mitte 2003 wurden die Daten retrospektiv ausgewertet, indem zunächst die Arztbriefe mit dem Suchwort „Marcumar®“ durchsucht wurden, um die Patientennamen mit zugehöriger Krankenakte zu ermitteln. Von Mitte bis Ende 2003 wurden die Daten prospektiv erhoben, indem die Patienten zusätzlich am Krankenbett befragt wurden. Auch wurden die jeweils zugehörigen kraniellen Computertomographien ausgewertet, um die Blutungslokalisierung nochmals zu überprüfen und zu klassifizieren.

Datenerhebung

Folgende Daten wurden aus den Krankenakten, bzw. direkt vom Patienten mittels eines vorgefertigten Fragebogens erhoben:

- a) Alter
- b) Geschlecht
- c) Indikation der Marcumar®-Einnahme
- d) Blutungsdatum
- e) Blutungslokalisierung mit Hilfe der CT-Bilder

- f) Aufenthaltsdauer in der Neurochirurgie
- g) Gerinnungsphysiologie bei Aufnahme
- h) Risikofaktoren für das Auftreten einer intrakraniellen Blutung
- i) Komorbiditäten
- j) Komedikation
- k) Blutungsvorboten (zerebrovaskuläre Störungen)
- l) Vorausgegangenes mechanisches Trauma?
- m) Glasgow Coma Scale (GCS) bei Aufnahme
- n) klinische Parameter wie
 - Blutdruck
 - Puls
 - periphere Sauerstoffsättigung
- o) Therapie (operativ/ konservativ)
- p) Erholungszustand nach 12 Monaten mittels der Glasgow Outcome Scale (GOS):
 1. Patient verstorben
 2. persistierender vegetativer Status
 3. schwer behindert (zur Bewältigung des täglichen Lebens auf ständige fremde Hilfe angewiesen)
 4. mäßig behindert
 5. keine bzw. minimale Behinderung.

3. Ergebnisse

3.1 Blutungsarten

In den Jahren 2002 und 2003 fanden sich in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Münsters 44 neurochirurgisch relevante Blutungen unter Antikoagulantientherapie. Bei 19 Patienten trat ein subdurales Hämatom (SDH) auf, davon waren 15 chronisch (cSDH), drei subakut und einer akut (aSDH). Bei den cSDH hatten neun Patienten eine frische Einblutung. 21 Patienten zeigten eine intrazerebrale Blutung, davon zwei in einen alten Infarkt der A. cerebri media. Es fanden sich drei Blutungen in den Subarachnoidalraum (SAB) und eine spinale Blutung. Bei sieben Patienten stand ein adäquates Schädel-Hirn-Trauma in zeitlichem Zusammenhang mit der intrakraniellen Blutung, ein Patient war ein Monat zuvor gestürzt und zeigte bei Aufnahme eine frische Einblutung in ein chronisch subdurales Hämatom. Ein Landwirt berichtete von einer Sau umgerannt worden zu sein, ein Patient hatte schon seit drei Wochen Symptome bemerkt und habe sich dann „kürzlich“ im Auto den Kopf gestossen. Bei den übrigen Patienten fanden sich weder klinisch, radiologisch noch anamnestisch Hinweise auf ein adäquates Trauma. Bei einem Patienten konnte ein Aneurysma der Arteria communicans anterior nachgewiesen werden.

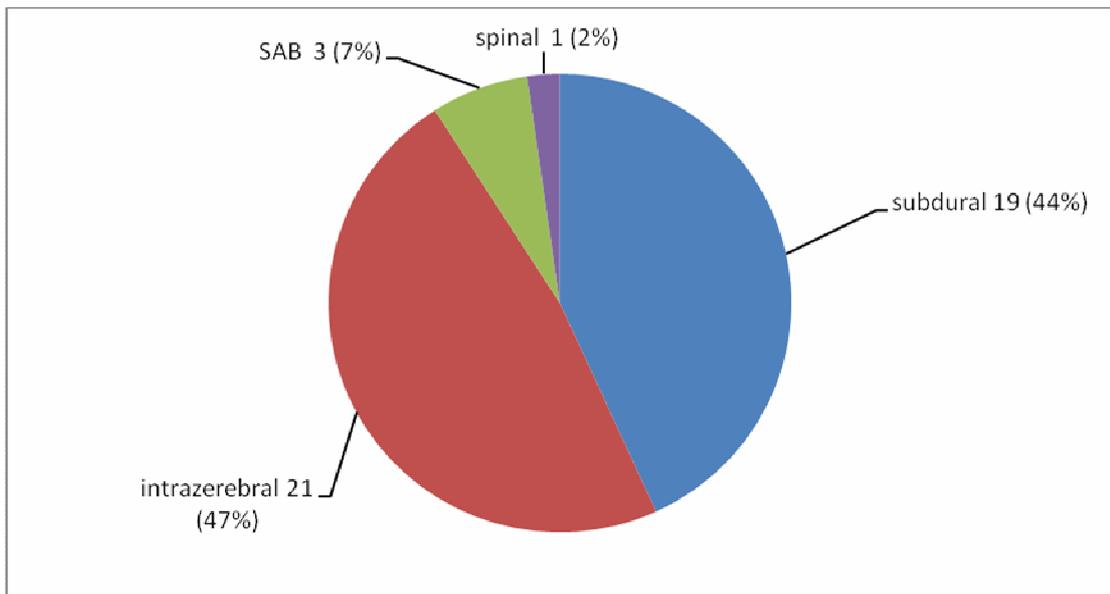


Abb. 1: Verteilung der Blutungsarten bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=44)

3.2 Geschlechts- und Altersverteilung

Die Geschlechtsverteilung zeigte ein Überwiegen der Männer. Von den insgesamt 44 Patienten mit intrakranieller Blutung waren 27 Patienten männlich und 17 Patienten weiblich. Daraus ergibt sich ein Verhältnis Männer/Frauen 1,6:1. Der Altersbereich der Patienten der Gesamtgruppe lag zwischen 29 und 89 Jahren, 86% der Patienten waren über 60 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der 44 Patienten lag bei 68 Jahren, bei den Männern bei 66 Jahren und bei den Frauen bei 70 Jahren.

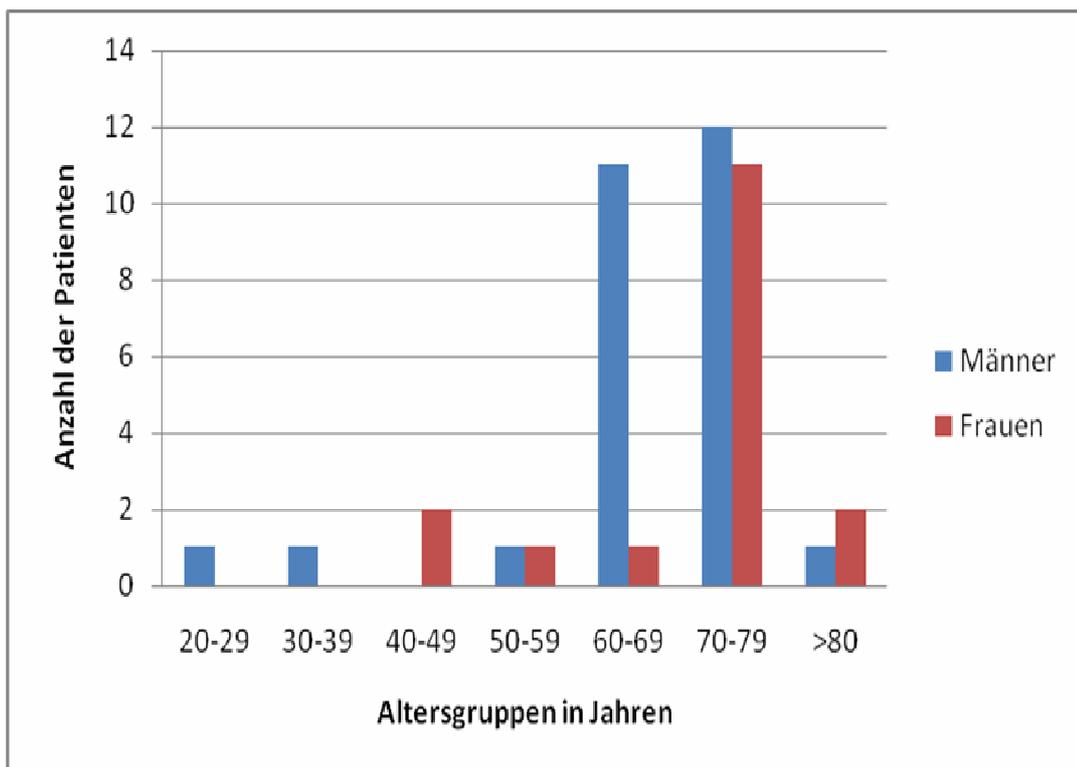


Abb.2: Altersverteilung der Patienten mit intrakranieller Blutung mit Geschlechtsverteilung (n=44)

3.3 Komorbidität

Zusätzlich zu den Erkrankungen, die zur oralen Antikoagulation geführt hatten, zeigten sich bei 30 von 44 Patienten weitere Vorerkrankungen. Das folgende Diagramm zeigt das Vorkommen der einzelnen Komorbiditäten, wobei Mehrfachnennungen möglich sind. Neben den kardiovaskulären Erkrankungen hatten neun Patienten zerebrale Vorerkrankungen, bei 13 Patienten fand sich ein Diabetes mellitus und bei fünf Patienten fand sich eine renale Komorbidität. Bei 14 Patienten konnten keine Angaben zur Komorbidität ermittelt werden.

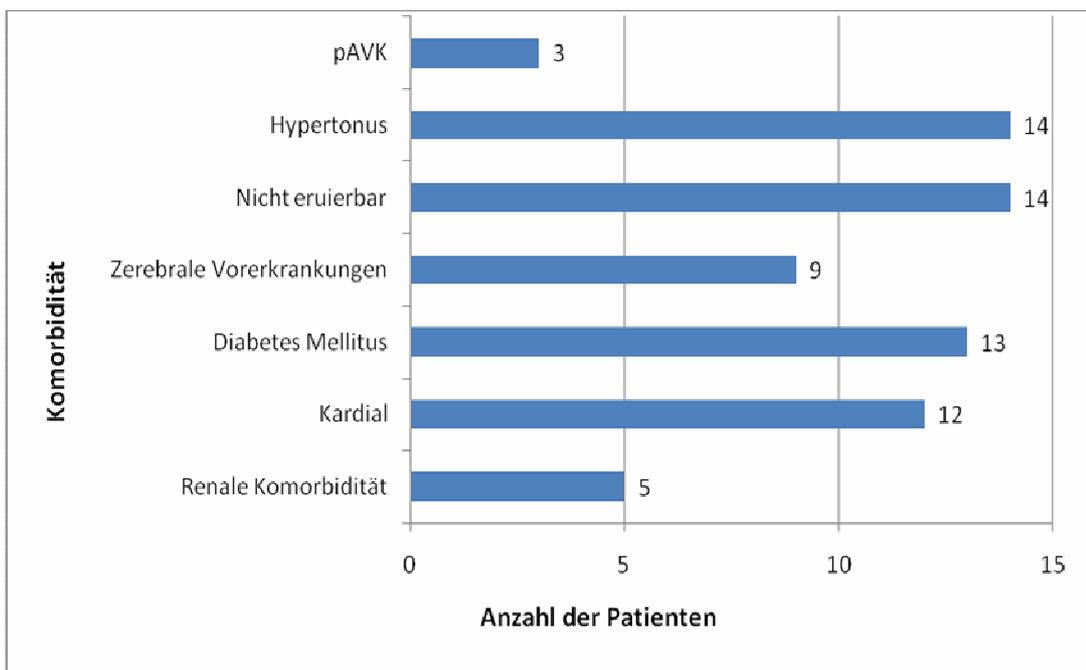


Abb. 3: Verteilung der Komorbiditäten, Mehrfachnennungen möglich (n=44)

3.4 Komedikation

Von den 44 antikoagulierten Patienten nahmen 24 Patienten zusätzlich Kardiaka ein. Daneben benötigten 14 Patienten einen Magenschutz und jeweils vier Patienten Asthmamittel sowie Psychopharmaka. Orale Antidiabetika wurden von fünf Patienten eingenommen, ein Patient nahm zusätzlich Kortison ein. Bei 14 Patienten wurde die Komedikation nicht dokumentiert, zwei Patienten bekamen keine zusätzlichen Medikamente.

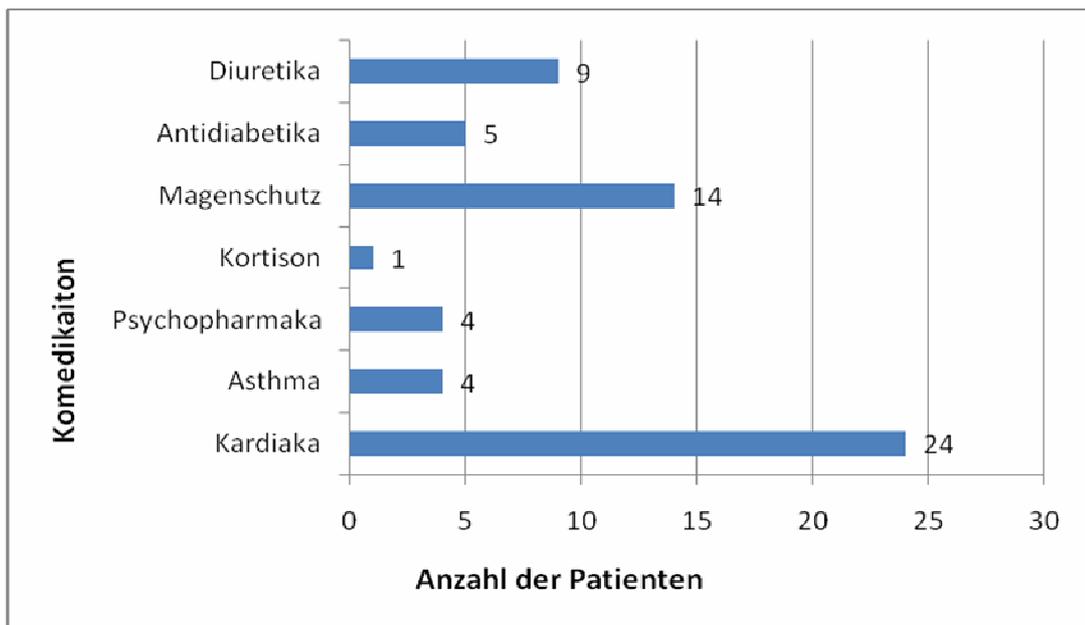


Abb.4: Zusätzlich eingenommene Medikamente, Mehrfachnennungen möglich (n=44)

3.5 Indikation zur oralen Antikoagulation

Die absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern stellte mit 25 Patienten die Hauptindikation zur oralen Antikoagulation dar. Acht Patienten erhielten eine orale Antikoagulation nach einer tiefen Beinvenenthrombose, drei weitere nach einer Herzklappenoperation. Bei einer Patientin bestand die Indikation wegen eines Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms, bei einem Patienten wurde ein linksventrikuläres Unterstützungssystem angelegt und ein Patient wurde aufgrund eines offenen Foramen ovale antikoaguliert. Bei fünf Patienten war keine Indikation ersichtlich.

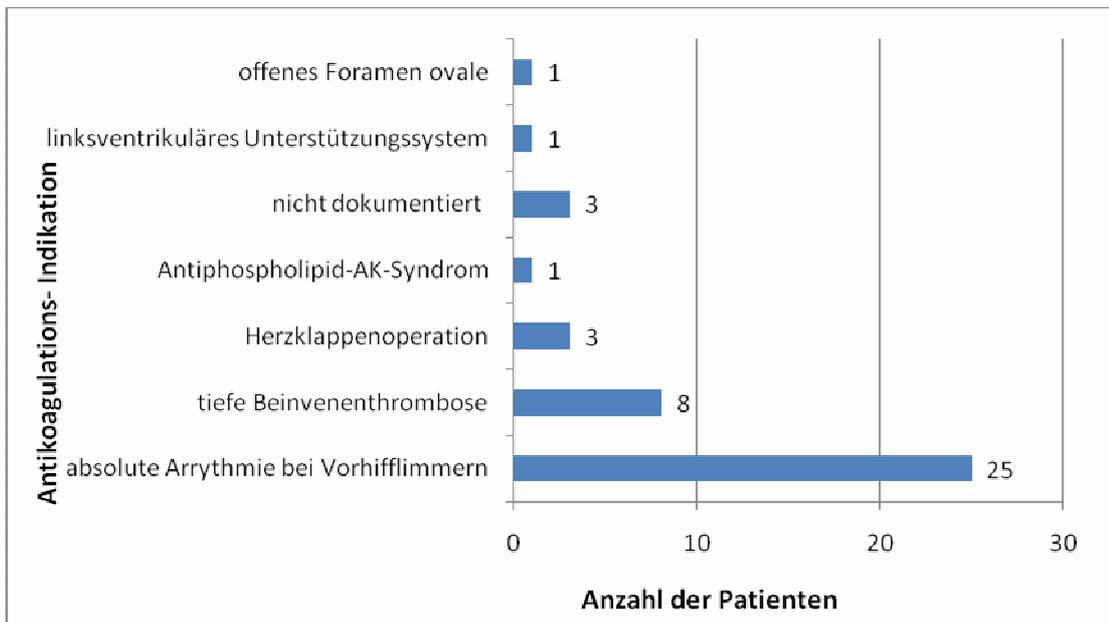


Abb.5: Häufigkeitsverteilung der Indikation zur oralen Antikoagulation (n=44)

3.6 Gerinnungsphysiologie zum Zeitpunkt der Notfall-Aufnahme

Die INR-Werte wurden bei 21 von 44 Patienten nach dem Symptomauftritt dokumentiert, ohne genau zu wissen, ob vor oder nach Antagonisierung des antikoagulatorischen Effektes. Bei 20 Patienten wurde lediglich der Quick-Wert dokumentiert ohne INR-Wert. Aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der Quick-Werte durch die Verwendung unterschiedlicher Thromboplastin-Reagenzien kann nur bezüglich der INR-Werte eine einheitliche Aussage bezüglich der Gerinnungsphysiologie zum Zeitpunkt der Notfallaufnahme getroffen werden. Der Durchschnittswert der INR-Werte der dokumentierten Daten lag bei Aufnahme bei 3,2. Bei den Männern zeigte sich ein durchschnittlicher INR-Wert von 2,9 - bei den Frauen lag dieser Wert bei 3,5.

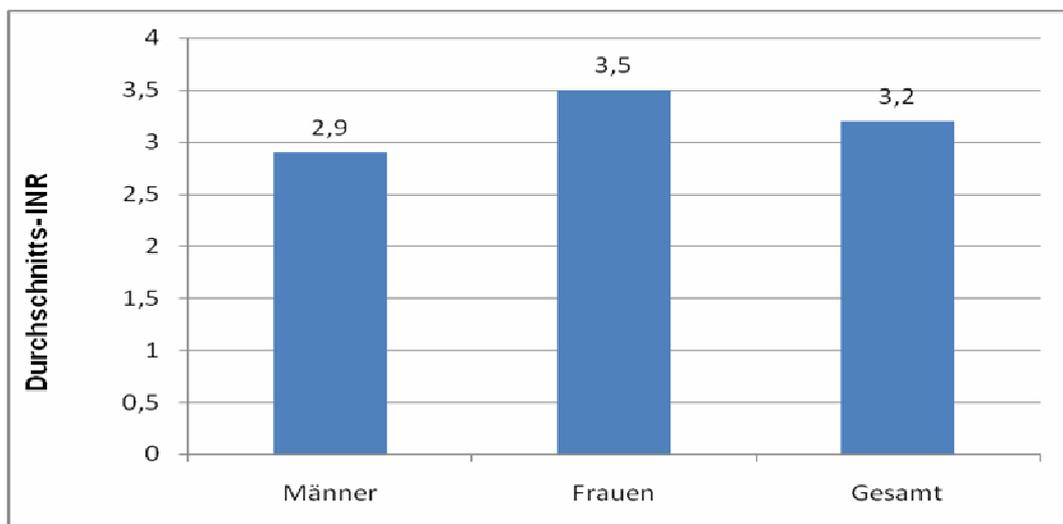


Abb.6 Gerinnungswerte bei Aufnahme – INR-Werte in Unkenntnis der Antagonisierung des antikoagulatorischen Effektes (n=21) (Durchschnitt definiert als arithmetischer Mittelwert)

3.7 Ereignisse vor Aufnahme und klinischer Zustand bei Einlieferung

Zerebrovaskuläre Störungen wie z.B. allgemeines Schwächegefühl, Koordinationsstörungen, rezidivierender Drehschwindel, Verschlimmerung einer vorbestehenden Sprachstörung, Nackenschmerzen, Übelkeit oder eine Wesensveränderung wurden bei 27 von den insgesamt 44 Patienten festgestellt. Bei zehn Patienten war dem Blutungsereignis ein mechanisches Trauma vorausgegangen. Angemerkt sei, dass die Traumata auch Folge einer Blutung gewesen sein können. Bei Aufnahme waren 13 Patienten bewusstlos (GCS 3-8), 26 Patienten befanden sich nicht im Koma und bei sieben Patienten war der Aufnahmezustand nicht ersichtlich.

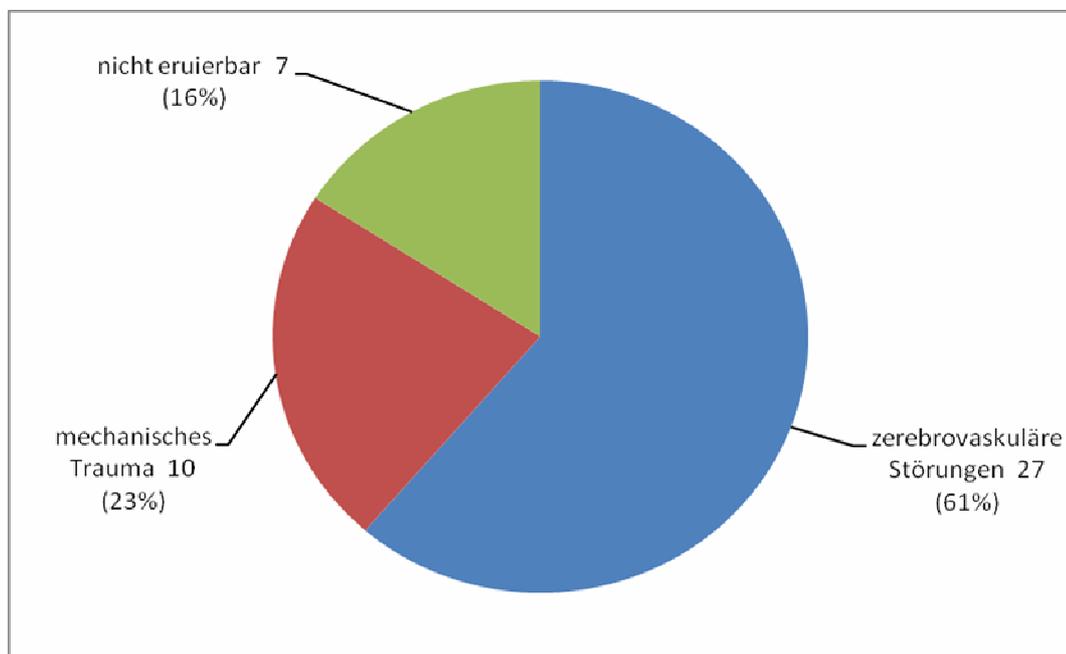


Abb.7: Häufigkeitsverteilung der vorausgegangenen Ereignisse vor Auftreten der intrakraniellen Blutung (n=44)

3.8 Zeitpunkt der Notaufnahme in die Neurochirurgie

Die meisten Patienten kamen am gleichen Tag des Blutungsereignisses in die Neurochirurgische Klinik des Universitätsklinikums Münster. Die längste Zeitdauer zwischen dem Blutungsereignis und der Aufnahme in die Klinik für Neurochirurgie betrug 14 Tage. Im Durchschnitt dauerte es 25 Stunden bis zur Einlieferung der Patienten in die Neurochirurgische Klinik.

3.9 Therapeutisches Vorgehen

Die Therapie der intrakraniellen Blutungen erfolgte entweder operativ oder konservativ. Operative Massnahmen in Form einer Kraniotomie, Bohrlochtrepanation oder einer Laminektomie wurden bei 24 Patienten durchgeführt, danach verstarben vier Patienten. Eine Liquordrainage erfolgte bei Vorliegen einer intraventrikulären Blutungseteiligung oder einer Liquorabflussbehinderung bei sechs Patienten, wonach ein Patient verstarb. Von den 14 Patienten die konservativ therapiert wurden, überlebten neun Patienten. Die konservative Therapie beinhaltete neben der Erstversorgung folgende Massnahmen:

- a) eine suffiziente Sicherung der Atemwege
- b) eine konsequente Therapie bei Vorliegen eines erhöhten intrakraniellen Drucks
- c) eine frühzeitige Behandlung von epileptischen Anfällen und Fieber
- d) eine adäquate Blutdruckeinstellung

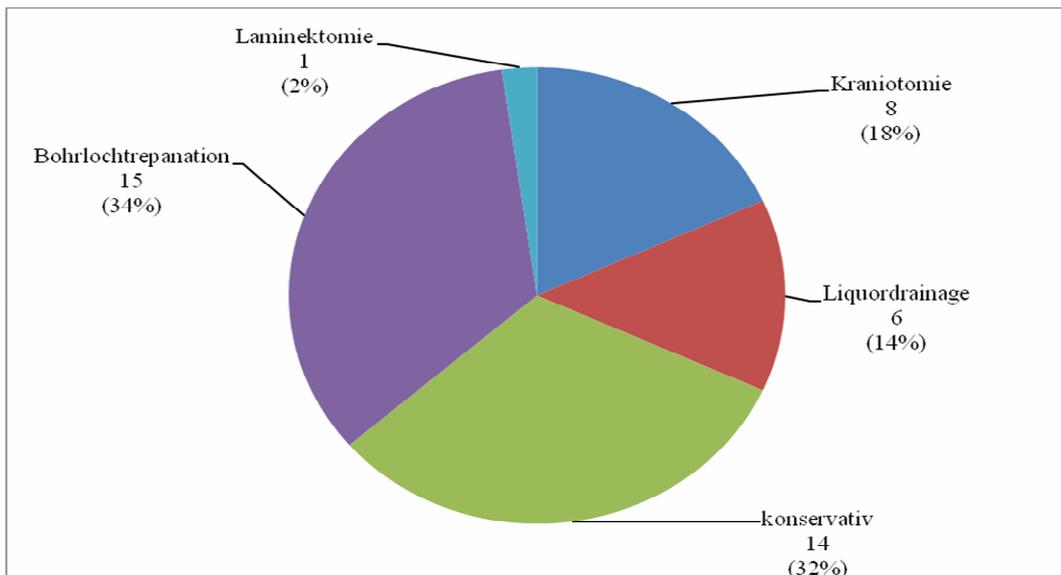


Abb.8: Therapeutisches Vorgehen (n=44 Patienten)

3.10 Erholungszustand

Der Erholungszustand der Patienten nach einem Jahr wurde mittels der Glasgow Outcome Scale (GOS) (Jennett & Bond 1975) festgehalten und ist wie folgt eingeteilt:

1. Patient verstorben
2. Persistierender vegetativer Status
3. Schwer behindert (zur Bewältigung des täglichen Lebens auf ständige fremde Hilfe angewiesen)
4. Mässig behindert
5. Keine bzw. minimale Behinderung

In zehn Fällen überlebten die Patienten das Blutungsereignis nicht. Ein Patient blieb persistierend vegetativ. Neun Patienten der insgesamt 44 Patienten waren schwerbehindert und auf fremde Hilfe in der täglichen Lebensführung angewiesen. Bei fünf Patienten traten geringe Nervenausfälle auf, die eine Lebensführung ohne fremde Hilfe zuließen. Der am meisten vorkommende Erholungszustand war bei 14 Patienten eine gute Erholung ohne Nervenausfälle. Bei fünf Patienten war der Erholungszustand nicht mehr nachvollziehbar.

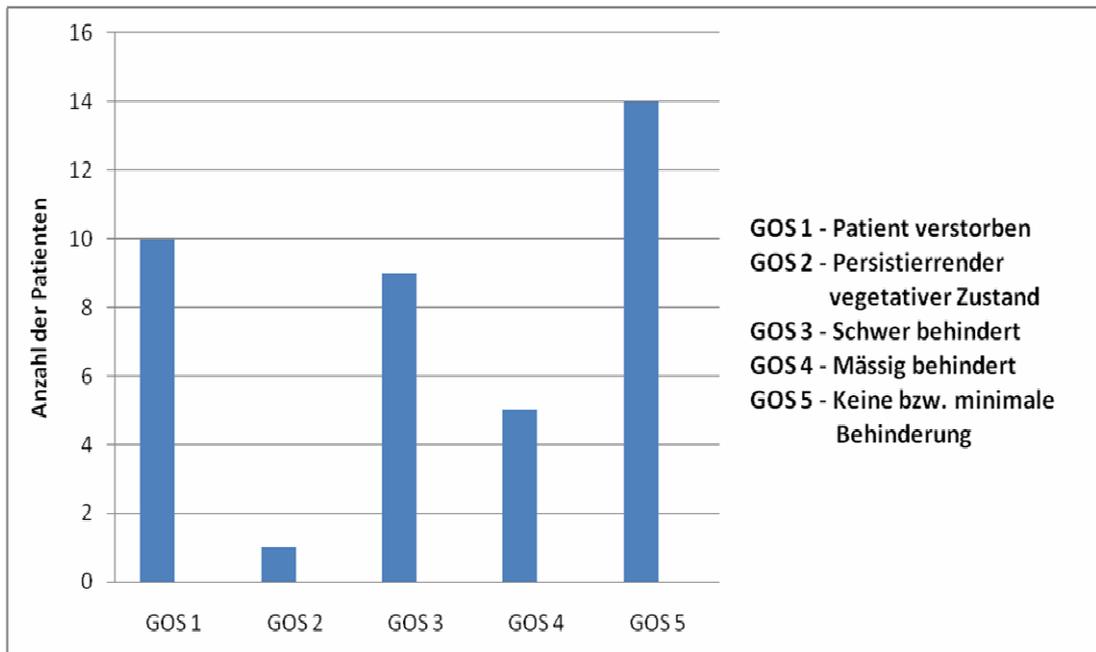


Abb.9: Erholungszustand der Patienten nach einem Jahr, beurteilt nach der Glasgow Outcome Scale (GOS) (n=44)

4. Diskussion

4.1 Vergleich mit den Literaturangaben

Die in der Literatur publizierten Daten zu den eingangs gestellten offenen Fragen aus neurochirurgischer Sicht werden im Folgenden dargestellt und mit den Daten aus dieser Studie verglichen. Trotz der grossen Datenfülle in der Literatur ist die Datenlage schwierig und keinesfalls einfach zu beurteilen. Die in dieser Studie gesammelten Daten sollen mit einen Beitrag liefern, damit über den Wert der oralen Langzeitantikoagulation aus neurochirurgischer Sicht angemessen Stellung bezogen werden kann.

4.1.1 Inzidenz der intrakraniellen Blutungen unter oraler Antikoagulation

Von den sogenannten Schlaganfällen machen die nicht-traumatischen intrakraniellen Blutungen 10 bis 15% aus (Anderson 1994; Qureshi 2001; Radberg 1991). Die allgemeine Inzidenz dieser ICBs wird mit ethnischen Unterschieden zwischen 20 und 50 / 100.000 / Jahr angegeben (Anderson 1994; Qureshi 2001). Dabei scheinen Männer (besonders farbige) bevorzugt betroffen zu sein. Entweder ist die Inzidenz der ICBs angestiegen oder der Nachweis derselben (Berwaerts 2000; Gonugunta 2001). Das Auftreten von intrazerebralen Blutungen in den USA wird vorsichtig auf 67000 Patienten jährlich geschätzt, genauere Daten über die Inzidenz und demographische

Faktoren gibt es nicht (Kissela 2004). Die Inzidenz der OAC-assozierten ICBs liegt zwischen 0,25 und 1,1 pro 100 Patientennjahre (Cannegieter 1995; Fihn 1993; Palareti 1996; Turpie 1993; van der Meer 1993). In den USA hat sich die Inzidenz der ICBs unter OAC während der 1990er Jahre verfünffacht. Der Anstieg erklärt sich hauptsächlich durch die vermehrte Anwendung von Warfarin. Das Auftreten von OAC-assozierten ICBs kann von der Häufigkeit mit dem der Subarachnoidalblutungen verglichen werden (Flaherty 2007). In den nächsten 50 Jahren wird vor allem durch die Verschiebung der „Alterspyramide“ mit einer Verdopplung der Fallzahl gerechnet. Das erste Jahr überleben nur knapp 40% aller ICB-Patienten (Qureshi 2001). Das Risiko eine ICB unter oraler Antikoagulation zu erleiden wird im Vergleich zu ähnlichen Kollektiven ohne orale Antikoagulation mit 5- bis 15-fach erhöht angegeben (Bertram 2000; Butler 1998; Franke 1990; Hart 1995; Moskopp 1987; Qureshi 2001; Rosand 2004; Verstraete 1988). Bei Erhöhung des INR um 0,5 soll sich das Risiko jeweils verdoppeln (Hylek 1994). Der Anteil der intrakraniellen Blutungen unter OAC an allen nicht-traumatischen ICBs wird aus neurochirurgischen Einheiten zwischen 3 und 14% angegeben (Anderson 1994; Busse 1972; Moskopp 1987; Radberg 1991). Bei gesonderter Betrachtung der intraspinalen Blutungen unter OAC beträgt der Gesamtanteil aller nicht-traumatischen intraspinalen Blutungen zwischen einem Sechstel und einem Drittel (Dabbert 1970; Mattle 1987; Phuong 1999; Piotrowski 1979). Die ICB stellt unter den OAC-assozierten Blutungen den führenden Blutungstyp dar. In den publizierten Daten machen die ICBs innerhalb der Summe „tödliche + hospitalisationspflichtige Blutungskomplikationen“ etwa ein Drittel

aus (Palareti 1996; Torn 2001). Trotzdem wird in der letzten Fachinformation zu Marcumar® das Kompartiment Gehirn unter den Möglichkeiten einer tödlichen Blutung erst an sechster Stelle aufgeführt (Bundesverband der pharmazeutischen Industrie 2004). Das Risiko in einem Behandlungsjahr unter OAC eine ICB zu erleiden (bei einem INR-Wert zwischen 2 und 4,5) wird in der Literatur etwa zwischen 3 Promille und 4,2% angegeben (Berwaerts 2000; Blackshear 1996; Boysen 1993; Cannegieter 1995; Fihn 1993; Gorter 1999; Greenberg 1996; Hart 1995, 2000; Kottkamp 1993; Levine 1998; Palareti 1996; SPAF 1996; Wijdicks 1998). Die allgemeine Inzidenz eine ICB unter OAC zu erleiden betrug für Deutschland schätzungsweise 1:140.000 Einwohner / Jahr, für intraspinale Blutungen unter OAC 1:1.000.000 / Jahr (Moskopp 1987). Diese Rate ist wahrscheinlich um einen Faktor 2 nach oben zu korrigieren (Cartmill 2000). In Deutschland treten jährlich mindestens 650 ICBs unter OAC auf (Sandvoß 1999). Die beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gemeldeten 84 Verdachtsfälle entsprachen 2% dieser Erwartung (Krappweis, pers. Mitt. 2002 und 2007). Die Dynamik der Inzidenz der ICB unter OAC wird uneinheitlich gesehen: Publiziert wurden Berichte über fallende (Kawamata 1995; Palareti 1996) und steigende Häufigkeiten von sporadischen Fällen (Mathiesen 1995). Es wird vermutet, dass letzteres zum Teil auf eine breiter verfügbare und bessere Bildgebung zurückzuführen ist. Vor mehr als drei Jahrzehnten betrug die sporadische Blutungsrate 0,01% (Busse 1972). In jüngeren Publikationen aus Nottingham wurden aus einem Einzugsgebiet von 4 Millionen Einwohner der dortigen Neurochirurgie im Zeitraum von

1994 bis 1999 jährlich zwischen 20 und 60 Patienten mit Blutungskomplikationen unter OAC zugewiesen, die einer dringlichen neurochirurgischen Intervention bedurften (Cartmill 2000). Daraus ergibt sich eine Inzidenz, die etwa um das Doppelte höher liegt (0,5 – 1,5 : 100.000/J) als der Schätzung von vor 20 Jahren (Moskopp 1987). Die Vergleichsanalyse der dortigen Patienten mit chronischen subduralen Hämatomen (cSDH) als Blutungskomplikation unter OAC erscheint noch eindrucksvoller. Es wurde die Periode 1990-92 im Vergleich zu 1995-97 analysiert. Zwischen den beiden Perioden war es zu einer Vervierfachung der Inzidenz aller Patienten mit cSDH gekommen (n: 34 → 150) und die Zahl der cSDH unter OAC war um den Faktor 7,5 angestiegen (n: 4 → 30) (Gonugunta 2001). Eine kürzlich veröffentlichte Studie aus Japan beschreibt eine höhere Inzidenz von OAC-assoziierten Blutungen in Japan als in westlichen Ländern. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die Blutungstendenz ethnischen Schwankungen unterliegt (Suzuki 2007). Die angegebenen Häufigkeiten der verschiedenen Blutungsarten unter OAC sind in den verschiedenen Studien nicht einheitlich. Es zeigt sich jedoch in der Tendenz, dass die intrazerebralen Blutungen mit 25-85% am häufigsten vorkommen (Gorter 1999; Hylek 1994; Kawamata 1995; Moskopp 1987; SPAF 1996; Wijdicks 1998), danach kommen die subduralen Hämatome mit 35-50% (Hylek 1994; Moskopp 1987; Mattle 1989; Wijdicks 1998), gefolgt von Blutungen im Hirnstamm bzw. der hinteren Schädelgrube und den subarachnoidalen Blutungen mit 3-11% (Kawamata 1995; Moskopp 1987). Hug beschreibt, dass 70% der intrakraniellen Blutungen intrazerebrale Blutungen sind,

davon sind ca. 15% mit oraler Antikoagulation assoziiert (Hug 2004), die Mehrzahl der restlichen sind Subduralhämatome (Hart 1995).

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie stimmten mit den Zahlen in der Literatur überein. Im untersuchten Patientenkollektiv waren 48% der Blutungen intrazerebral, 43% subdural, 7% subarachnoidal und 2% intraspinal.

4.1.1a Ermittlung des relativen Risikos einer ICB mit und ohne OAC

In der hier vorliegenden Studie ergaben sich mit Hilfe der Literaturangaben folgende Daten (Tabelle 1): Das Einzugsgebiet Münster mit geschätzten 800.000 Einwohnern ([2] der Tabelle 1) machte etwa 1% der Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland (BRD) im Jahre 2004 aus (Statistisches Jahrbuch 2004, S. 21) [1]. Eine Anfrage bei der Firma Roche hinsichtlich der Einnahme von Marcumar in der Gesamtbevölkerung ergab, dass in Deutschland im Jahre 2003 etwa 400.000 Menschen dauerantikoaguliert und 200.000 teilzeitantikoaguliert waren, so dass von insgesamt 600.000 Patienten in der BRD auszugehen war [3]. Umgerechnet auf das Einzugsgebiet Münster bedeutete dies eine Zahl von etwa 6000 Patienten, welche oral antikoaguliert wurden [4]. Die Inzidenz spontan eine ICB zu erleiden wurde von Qureshi 2001 mit einer Rate von 20-50 / 100.000 / Jahr angegeben [5]. Das bedeutet, dass auf die Gesamtbevölkerung der BRD bezogen, jährlich mit 16.000 – 40.000

spontanen ICBs zu rechnen war [6]. Um die Inzidenz für das Einzugsgebiet Münster zu ermitteln, wurde die deutschlandweite Inzidenz durch 100 geteilt. Damit ergab sich ein Schätzwert von 160-400 pro Jahr [7]. Es wurde eine Nullhypothese generiert um zu einer abschätzbaren Aussage zu kommen, um welchen Faktor das „Relative Risiko“ eine ICB unter einer OAC zu erleiden erhöht war: unter der Annahme, dass das natürliche Risiko eine ICB zu erleiden gleich dem Risiko ist eine ICB unter OAC zu erleiden, ergab sich für die BRD mit 600.000 oral antikoagulierten Patienten, dass das Merkmal ICB unter OAC in der Größenordnung zwischen 120 bis 300 mal zu erwarten war. Daraus ergab sich im Analogieschlussverfahren dass im Einzugsgebiet Münster mit den geschätzten 6000 Patienten unter OAC die Merkmalsausprägung einer ICB bei ca. 1.2-3 pro Jahr liegen sollte. Die Nullhypothese konnte erwartungsgemäß verworfen werden, weil im Rahmen dieser Studie im Einzugsgebiet Münster mit 6000 geschätzten Marcumar®-Patienten 22 Patienten pro Jahr eine ICB unter oraler Antikoagulation erlitten hatten. Damit liess sich abschätzen, dass das Risiko eine ICB unter OAC zu erleiden etwa um den Faktor 7-18 höher war, als das native Risiko einer ICB ohne OAC.

	Deutschland	Münster
Einwohner/ Einzugsgebiet	80.000.000 [1] Zählwert Stat. JB 2003, Seite 14	800.000 [2] Schätzwert
Prävalenz der Marcumarisierung	600.000 [3] mitgeteilter Wert (Fa. Roche, 2003)	6.000 [4] Analogiewert aus [1,2,3]
Inzidenz der „spontanen ICBs“ 20-50/100.000/Jahr [5] Literaturwert (Qureshi 2001)	16.000-40.000 [6] Analogiewert aus [1,5]	160-400 [7] Analogiewert aus [2,5]
Erwartete Inzidenz einer ICB unter Nullhypothese natürliches ICB-Risiko = ICB-Risiko unter Marcumar®	120-300 [8] Analogiewert aus [3,5]	1,2-3 [9] Analogiewert aus [4,6]
ICB unter Marcumar®/Jahr Analogiewert	2.300 [11] aus [1,10]	44/2J = 22/J [10] Zählwert (eigene Erhebung)
Schätzwert der Zunahme des relativen Risikos einer ICB unter Marcumar®	siehe [12]	7-18fach [12] eigene Erhebung, Analogiewert aus [9,10]

Tab. 1: Ermittlung des relativen Risikos einer ICB mit und ohne OAC

4.1.2 Geschlechts- und Altersverteilung

In der Literatur liegen bezüglich des Alters als Risikofaktor für die Erhöhung des Blutungsrisikos unter oraler Antikoagulation teilweise widersprüchliche Daten vor. Es zeigt sich beim Vergleich jüngerer mit älteren Patientenpopulationen eine Tendenz zur Verdoppelung des Blutungsrisikos, wobei dieser Risikoanstieg für verschiedene Indikationen unterschiedlich ausfiel und nicht in allen Studien nachweisbar war (Wehinger 2001). Das Alter stellte jedoch in der Mehrzahl aller diesbezüglichen Analysen einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von Blutungskomplikationen dar (Blackshear 1996; Busse 1972; Ernestus 1994; Fang 2004; Gorter 1999; Hart 1995; Levine 1998; Moskopp 1987; Palareti 1996; SPAF 1996; Verstraete 1988). Im Mittel lag das jährliche Risiko bei Patienten über 70 Jahren eine relevante Blutung zu erleiden bei etwa 2,3% (Hutten 1999, van der Meer 1993). Das Risiko eine intrakranielle Blutung unter oraler Antikoagulation zu erleiden bedarf der gesonderten Betrachtung. Die SPAF-II-Studie zeigte eine erhöhte Rate an intrakraniellen Blutungen bei Personen über 75 Jahren. Diese lag bei 1,8% pro Jahr gegenüber 0,6% bei Personen unter 75 Jahren. Der zugelassene INR-Bereich lag hierbei mit 2,0 und 4,5 höher als in anderen Studien. Das durchschnittliche Risiko eine intrakranielle Blutung zu erleiden lag hier um 0,8% pro Jahr und damit nicht signifikant über Plazebo bzw. einer Monotherapie mit Acetylsalicylsäure. Bezüglich der oralen Antikoagulation findet sich für die höheren Altersgruppen selbst bei Risikopatienten ein äusserst

restriktives Ordnungsverhalten. In einer von Mead et al 1999 veröffentlichten Studie bekamen nur 22% der Patienten mit Vorhofflimmern eine orale Antikoagulation verabreicht. In einer 2004 publizierten Arbeit unter Patienten mit Vorhofflimmern wurde gezeigt, dass immerhin 54,8% der Patienten bei bestehender Indikation auch tatsächlich oral antikoaguliert wurden. Ältere Menschen werden seltener antikoaguliert als jüngere, obwohl für sie der höchste klinische Nutzen zu erwarten wäre (Lau 2004, Vasishta 2001). Es gibt hierfür vielfältige Gründe, welche sowohl die Eigenschaften des Patienten, als auch die Einstellung des behandelnden Arztes betreffen. Gründe, welche im Einzelfall eine Antikoagulation verhindern, sind das Alter des Patienten, das Risikoverhältnis von Embolie zu Blutung, seine Vorgeschichte, das Sturzrisiko, eine Ablehnung der Antikoagulation durch den Patienten und eine bekannte Non-compliance. Der Verdacht liegt nahe, dass Patienten innerhalb von Studien engermaschiger überwacht werden als Patienten ausserhalb von Studien. Dies hat zur Folge, dass die ermittelten Inzidenzen innerhalb von Studien für Patienten ausserhalb von Studien zu niedrig angesetzt sind. Ärztlicherseits wird das Risiko einer Antikoagulation oft überwertet und die Einleitung und Überwachung wird als lästig empfunden. Interessanterweise entscheiden sich Internisten und Kardiologen häufiger für eine Antikoagulation als Allgemeinärzte (Bungard 2000). Das zunehmende Alter gilt zwar als Risikofaktor für das Auftreten einer ICB, jedoch überwiegen die positiven Aspekte im Hinblick auf die Verringerung der Gefahr einer zerebralen Ischämie die negativen Risiken der ICB (Go 2001). Bei Patienten mit fehlender Kontraindikation für die Einnahme von OAC scheint das höhere Alter

der wichtigste Grund dafür zu sein, dass orale Antikoagulantien nicht verschrieben werden (Partington 2007).

In der eigenen Untersuchung lag das Durchschnittsalter der Männer und Frauen bei 68 Jahren und es zeigte sich ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechtes.

4.1.3 Indikation zur oralen Antikoagulation

Der Einsatz von Cumarinderivaten erfolgt bei einer Vielzahl von Erkrankungen, bei denen eine Hemmung der Blutgerinnung erforderlich ist. Häufige Indikationen sind Vorhofflimmern oder prothetischer Herzklappenersatz in 10-70% der Fälle (Kawamata 1995; Mathiesen 1995; Mattle 1989; Moskopp 1987; Sandvoß 1999; Karni 2001) und die Prävention venöser Thromboembolien in 12-33% der Fälle (Karni 2001; Mattle 1989; Moskopp 1987; Palareti 1996). In 20% der Fälle besteht die Indikation in Folge einer Myokardischämie (Mattle 1989; Moskopp 1987), und die nicht-ischämische Herzkrankheit wird mit 10-17% angegeben (Palareti 1996; Sandvoß 1999). In 10-20% der Fälle wird die arterielle Verschlusskrankheit als Indikation angegeben (Mattle 1989; Moskopp 1987;) und schliesslich die Hirnmangeldurchblutung in 3-10% der Fälle (Karni 2001; Mattle 1989). Bei Erkrankungen mit erhöhter Blutungsneigung oder die mit einem hohen Blutungsrisiko einhergehen ist eine orale Antikoagulation kontraindiziert. Hierzu gehören hämorrhagische Diathesen, floride Magen- und Darmulzera, schwere Leberfunktionsschäden und die arterielle Hypertonie ($>200/100$ mmHg) (Kemkes-Matthes 2001). Es wird in der Literatur nicht immer zwischen der angegebenen und einer nachvollziehbaren Indikation für eine OAC unterschieden. Zum Zeitpunkt der Blutung ins zentrale Nervensystem wird die Rate der nicht mehr nachvollziehbaren Indikation mit mindestens einem Drittel angegeben (Mattle 1989; Moskopp 1987).

Die in der vorliegenden Studie erhobenen Daten stimmen insofern mit den Daten aus der Literatur überein, als dass Vorhofflimmern und die Prävention venöser Thromboembolien die beiden häufigsten Indikationen zur oralen Antikoagulation darstellten, hingegen der Herzklappenersatz die dritthäufigste Indikation war.

4.1.4 Risikofaktoren für das Auftreten einer intrakraniellen Blutung unter OAC

Als gesicherte Risikofaktoren allgemein für das Auftreten intrazerebraler Blutungen unter OAC gelten höheres Alter (>75 Jahre), arterielle Hypertonie (systolischer Druck > 160mmHg), zerebrovaskuläre Vorerkrankungen und die Intensität der Antikoagulation (Berwaerts 2000; Fang 2004; Gorter 1999; Hart 1995; Hylek 2003; SPAF 1996). Mögliche Risikofaktoren sind die zusätzliche Einnahme von Acetylsalicylsäure (Hart 1999), die Amyloidangiopathie (Rosand 2000), asiatische oder mexikanisch-amerikanische Ethnität, Nikotin- und Alkoholabusus (Hart 2005). Weitere Kennzeichen sind die Leukoaraiose in der kraniellen Bildgebung mittels CT/MRT (Gorter 1999, Smith 2002), Mikroblutungen in der T2-Wichtung im MRT und der APOE II oder IV-Genotyp (Rosand 2000). Auch bei OAC unter klinischen Bedingungen ist die Komplikationsrate nicht gering (Berwaerts 2000). Bei der arteriellen Hypertonie als Risikofaktor gilt es zu beachten, dass die Reduktion der diastolischen Blutdruckwerte ebenso bedeutsam ist

wie die der diastolischen. Der systolische Wert sollte unter 140 mmHg liegen, der diastolische Wert unter 90 mmHg. Damit dieses Ziel langfristig erreicht werden kann, sollte unter oraler Antikoagulation der Blutdruck engmaschig kontrolliert werden. Bei akuten Krankheitszuständen, welche mit einer Abnahme des Serumalbuminspiegels einhergehen können, kann die Intensität der Antikoagulation zunehmen. Dies liegt an der erhöhten Menge an freiem Marcumar,[®] welches bei Abnahme des Serumalbumins durch die hohe Plasmaeiweissbindung vermehrt in freier Form vorliegt.

4.1.5 Ereignisse vor Aufnahme und klinischer Zustand bei Einlieferung

Etwa die Hälfte der Patienten mit summarischem Verdacht auf eine intrakranielle Blutung unter OAC wird komatös ins Krankenhaus gebracht (Ernestus 1994; Moskopp 1987) und von diesen Patienten versterben 80% (Moskopp 1987). Bei isolierter Betrachtung der Patienten mit chronischem Subduralhämatom unter OAC beträgt die Rate der Komata bei Einlieferung etwa 20% (Gonugunta 2001). Eine Trauma-Anamnese zeigt sich bei etwa einem Drittel der Patienten, davon die Hälfte als Bagateltrauma (Moskopp 1987). Die Rate der anamnestischen Traumata für die extrazerebralen intrakraniellen Blutungen liegt noch höher (Mattle 1989). Bei den intraspinalen Blutungen unter OAC liegt die Rate der Paraplegien bei etwa sieben von zehn (Moskopp 1987). In etwa der Hälfte der Fälle geben die Patienten sehr viel später an, dass es sehr wohl „Vorbotenerscheinungen“ gab (Kopfschmerzen, Aussetzer, etc.), die jedoch nicht abgeklärt wurden (Greenberg 1996; Mattle 1989).

In der hier vorliegenden Studie wurde bei 23% der Patienten eine Trauma-Anamnese gefunden, nicht zu einem Drittel wie in der Literatur beschrieben. 30% der Patienten wurden komatös eingeliefert, weniger verglichen mit den in der Literatur angegebenen knapp 50%.

4.1.6 Blutungsarten unter OAC

Die Angaben bezüglich der Häufigkeiten der verschiedenen Blutungsarten unter OAC sind in der Literatur unterschiedlich. Je nach Studie wurden intrazerebrale Blutungen mit einer Häufigkeit von 25-85% angegeben (Gorter 1999; Hylek 1994; Kawamata 1995; Moskopp 1987; SPAF 1996; Wijdicks 1998), alle subduralen Hämatome mit 35-50% (Hylek 1994; Mattle 1989; Moskopp 1987; Wijdicks 1998), Blutungen in den Hirnstamm oder in die hintere Schädelgrube mit 7-16% und die Subarachnoidalblutungen mit 3-11% (Moskopp 1987; Kawamata 1995).

In der eigenen Studie fanden sich 48% intrazerebrale Blutungen, 43% subdurale Hämatome, 7% subarachnoidale Blutungen und eine spinale Blutung (2%). Somit decken sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den Literaturangaben.

4.1.7 Therapeutisches Vorgehen

In der Vergangenheit wurden eine Reihe von Studien durchgeführt, die eine chirurgische Intervention gegenüber einer konservativen Behandlung verglichen haben. In einer internationalen Multicenterstudie (STICH), in der über 1000 Patienten mit supratentorieller Blutung konservativ oder chirurgisch randomisiert wurden, ergab sich insgesamt kein klarer Überlegenheitsnachweis für oder gegen eine chirurgische Therapie (Fernandes 2000, Mendelow 2005). Bei der chirurgischen Intervention besteht das Hauptrisiko in den intraoperativen Komplikationen durch die Trepanation und die Verletzung von Hirnparenchym, sowie durch ein erhöhtes Nachblutungsrisiko durch Aufheben des Tamponadeffektes nach der Hämatomevakuierung. Obwohl eine ICB die schwerwiegendste Komplikation einer Therapie mit oralen Antikoagulantien darstellt, existieren keine einheitlichen Richtlinien für die Behandlung. Verschiedene Therapieempfehlungen sind bislang nicht anhand randomisierter kontrollierter Studien überprüft worden. Ziele einer effektiven Behandlung einer OAC-assoziierten ICB sind eine Blutungskontrolle, die Begrenzung der Blutungszunahme und die Vermeidung einer Nachblutung durch schnelle Antagonisierung des antikoagulatorischen Effektes. Bezüglich der Notwendigkeit der schnellen Antagonisierung sind sich die Experten einig. Die Meinungen bezüglich der Substanzwahl sind unterschiedlich: hierfür stehen Prothrombinkomplexe, Fresh-frozen-Plasma und der rekombinant hergestellte Faktor VII (rFVIIa) zur Verfügung (Aguilar

2007, Deveras 2002, Erhardtsen 1998). Die Diagnose einer ICB erfolgt mittels kranialer Bildgebung (CT/MR). Intrakranielle Blutungen unter OAC sind bildgebend nicht mit wesentlicher neurochirurgischer Konsequenz von ICBs ohne OAC zu unterscheiden (Berwaerts 2000). Livoni berichtete 1983 über eine formalmorphologisch besondere Grenzschicht zwischen ungeronnenem Blut und flüssiger Umgebung im Akutstadium. Bei ICBs unter OAC kann ein Neurochirurg primäre Neuronalschaden nicht rückgängig machen. Er kann immer nur versuchen sekundäre Neuronalschäden zu minimieren. In der Literatur wird die Operations-Indikation in ein bis zwei Drittel der Fälle gestellt (Ernestus 1994; Kawamata 1995; Moskopp 1987), wobei bei isolierter Betrachtung der Patienten mit chronischem Subduralhämatom unter OAC diese Rate noch höher liegt (Gonugunta 2001; Mattle 1989). Ein erhöhtes Risiko für Nachblutungen besteht bei begleitender Niereninsuffizienz, Dialysepflicht oder der vorherigen Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern. Nach interdisziplinärer Absprache kann erfahrungsgemäß – insbesondere auch im Zustand nach alloplastischem Herzklappenersatz – über ein bis zwei Wochen vollständig auf OAC verzichtet werden (Kienast 1997; Maeda 2001; Wijdicks 1998). Das übrige neurochirurgische Vorgehen unterscheidet sich nicht vom Vorgehen bei den jeweiligen Blutungstypen ohne OAC, wobei die postoperative Kontroll-Bildgebung meist grosszügiger durchgeführt wird. Es konnte bei spontanen ICBs gezeigt werden, dass innerhalb der ersten drei Stunden nach Symptombeginn eine signifikante Blutungsvergrößerung auftritt. Diese drei Stunden entsprechen dem kritischen Zeitfenster für eine hämostatische Therapie (Mayer 2005). Bei OAC-assoziierten Blutungen ist der

natürliche Verlauf der Größenprodienz wahrscheinlich protrahiert, eventuell sogar bis zu sieben Tage (Flibotte 2004; Leira 2004). Dies kann von Vorteil sein, weil sich damit das Zeitfenster für eine Therapie ebenfalls verlängert. Andererseits wird dadurch das Design einer etwaigen Studie mit Hinblick auf den Zeitpunkt der Behandlung und Dosierung komplizierter.

In der hier vorliegenden Studie zeigte sich, dass bei der Mehrzahl der Patienten eine operative Intervention durchgeführt wurde.

4.1.8 Gerinnungsphysiologie zum Zeitpunkt der Notfallaufnahme

Die Gerinnungsphysiologie ist zum Zeitpunkt der Notfallaufnahme oft unübersichtlich. Durch zusätzlichen Alkoholgenuss oder die zusätzliche Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern wird die biologische Einschätzung erschwert, sodass meist nicht ohne irgendeine Substitution von Gerinnungspotential operiert werden kann. Oft wird bei Auftreten einer ZNS-Komplikation der INR-Wert (früher Quick-Wert) in der zuvor „verabredeten Marge“ gefunden (Busse 1972; Cartmill 2000; Hart 2000; Karni 2001; Kawamata 1995; Mattle 1989; Moskopp 1987; Pullarkat 2000; Radberg 1991). Zur Überwachung der Blutgerinnung unter OAC wird die Thromboplastinzeit verwendet (TPZ, PT=Prothrombinzeit oder „Quick-Wert“). Dem plättchenarmen Patientenplasma wird zur Bestimmung ein Reagenz mit Thromboplastin zugesetzt und dabei die Geschwindigkeit der Thrombin- und Fibrinbildung gemessen. Diese gemessene Zeit in Sekunden wird mittels einer Bezugskurve, welche aus einer Verdünnungsreihe eines Normalplasmapools gewonnen wird, oder käuflichen Kalibrationsplasmen in „Prozent der Norm“ umgerechnet. Entweder wird die Aktivität der Patientenprobe in Prozent bezogen auf den Plasmapool oder als Prothrombinratio (PR=Gerinnungszeit des Patientenplasma geteilt durch die Gerinnungszeit des Referenznormalplasmas) angegeben. Ohne Vitamin-K-Antagonisten beträgt der INR im Normalfall 1,0. Ein INR von 3,0 bedeutet eine dreifach verlängerte Gerinnungszeit. Der Quick-

Test ist obsolet, weil Quickwerte verschiedener Testsubstanzen nicht unmittelbar miteinander vergleichbar sind. Die Gerinnungsaktivität des Patientenplasmas unter OAC ist aus verschiedenen Gründen in erheblichem Maße abhängig von der Art des verwendeten Thromboplastin-Reagenz. Deswegen wird zur Vereinheitlichung der Bestimmung der Gerinnungsaktivität unter OAC die „International Normalized Ratio“ (INR) empfohlen. Darunter wird die Prothrombinratio (PR) verstanden, welche erhalten wird, wenn das verwendete Thromboplastin-Reagenz auf die ursprüngliche Thromboplastin-Referenzpräparation der WHO angeglichen wird. Der Abgleich erfolgt mittels eines Thromboplastin-Reagenz spezifischen Korrekturfaktors (ISI-Wert) der pro Charge anhand der WHO-Referenzpräparation ermittelt wird. Die abgeglichenen INR-Werte berechnen sich wie folgt:

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{Gerinnungszeit Patientenplasma}}{\text{Gerinnungszeit Referenznormalplasma}} \right)^{\text{ISI}}$$

Auf diese Weise sind die INR-Werte bestimmt durch unterschiedliche Laboratorien mit unterschiedlichen Thromboplastin-Reagenzien zu unterschiedlichen Zeiten bzw. mit anderen Chargen miteinander vergleichbar. Da diese Korrektur beim klassischen Quick-Wert (angegeben in Prozent) nicht erfolgt, sollte dieser nach dem heutigen Wissenstand beim oral antikoagulierten Patienten nicht mehr verwendet werden. Die in Deutschland zum Einsatz kommenden Testreagenzien weisen unterschiedliche therapeutische Bereiche für den Quick-Wert auf. Daher ergibt sich aus derselben Blutprobe eines

oral-antikoagulierten Patienten eine mögliche Schwankungsbreite von 5% bis 35% des Quick-Werts (Wagner 2000)! Bei Patienten mit instabiler Antikoagulation und INR-Werten $>3,5$ ist das Risiko von schweren Blutungen erhöht (Fihn 1996). Eine Studie in Köln ergab dass 40% der Patienten einen Quick-Wert $< 15\%$ hatten (Ernestus 1994), in der Meppener Serie betrug der INR-Wert in über 40% $>4,5$ (Sandvoß 1999). Die orale Antikoagulation ist beim Auftreten einer Blutung sofort abzusetzen und zu antagonisieren.

In der eigenen Untersuchung lag der durchschnittliche INR-Wert bei 3,18, wobei die Frauen mit einem Durchschnittswert von 3,51 tendenziell stärker antikoaguliert waren als Männer.

Die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten stellt bis heute den Grundpfeiler jeder langfristigen antithrombotischen Therapie dar, wobei die Notwendigkeit der oralen Antikoagulation durch die zugrunde liegende Erkrankung und unabhängige Risikofaktoren bedingt wird. Eine Behandlung ist stets eine Gratwanderung zwischen erwünschtem antithrombotischen Effekt und dem Auftreten von Blutungskomplikationen (siehe Abb. 10). Während die Therapie mit oralen Antikoagulantien bei Patienten mit Vorhofflimmern das Auftreten einer zerebralen Ischämie reduziert (Parkash 2007), steigt das Risiko eine ICB zu erleiden (Plazebo 0,1% vs. OAC 0,3-3,7%) (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators (SPAF) 1996). In sechs randomisierten Studien mit insgesamt fast 2900 Patienten wurde eine orale Antikoagulation (Ziel-INR von 1,5-4,5) gegen Plazebo oder eine Kontrollgruppe verglichen (Hart 1999). Die Inzidenz der Schlaganfälle in den Kontroll- bzw. Plazebogruppen lag bei 4,6% pro Jahr für die Primärprävention und 12,3% für die Sekundärprävention.

In der Metaanalyse zeigte sich eine relative Risikoreduktion für das Auftreten eines Schlaganfalls bei Warfarinpatienten um 62%. Die gepoolten Resultate für die Primärprävention (59% Reduktion) entsprachen den Ergebnissen der Sekundärpräventionsstudie (68%, EAFT 1993). Die absolute Risikoreduktion für alle Schlaganfälle betrug 2,7% pro Jahr hinsichtlich der Primärprävention und 8,4% pro Jahr für die Sekundärprävention. Dieser Effekt der oralen Antikoagulation war dabei für alle Schweregrade des Schlaganfalls nachweisbar und die Risikoreduktion konnte in allen Altersgruppen nachgewiesen werden. Eine Studie aus Minnesota, USA zeigte über den Zeitraum von 1992 bis 2002 eine deutliche Zunahme der Verwendung von oralen Antikoagulantien bei Patienten mit Vorhofflimmern. Dies führte dazu, dass die Zahl der ischämischen Schlaganfälle pro 1000 Patientenjahre von 46,7 in 1992 auf 19,5 in 2002 sank (Lakshminarayan 2006). Patienten unter 65 Jahren ohne zusätzliche Risikofaktoren, bei denen die Schlaganfallinzidenz 1,0% pro Jahr mit und ohne OAC betrug, stellten eine Ausnahme dar. Um die optimale Intensität der oralen Antikoagulation zu ermitteln, wurden verschiedene Studien durchgeführt. Die BAATAF- (Hart 1999) und SPINAF-Studie (Gorter 1999) verwendeten die kleinste INR-Intensität von 1,5-2,8. Diese scheint genauso effektiv wie höhere INR-Werte zu sein. Ein niedrigerer Ziel-INR (1,2-1,5) war in der SPAF3-Studie sogar in Kombination mit Acetylsalicylsäure ineffektiv. In der EAFT-Studie wurde eine deutliche Effektminderung des Warfarins bei INR-Werten unter 2,0 gezeigt, wobei keine genaue Graduierung für Werte unter 2,0 durchgeführt wurde (Gorter 1999). Es findet sich dagegen ein erhöhtes Risiko schwerer Blutungen vor allem bei INR-Werten über

3,0 und eine überproportionale Zunahme des Blutungsrisikos bei Werten über 4,0 (EAFT Group 1995, Hylek 1994). Gute INR-Kontrollen senken demnach das Risiko eine ischämische oder hämorrhagische Komplikation zu erleiden und verbessern die Langzeitprognose (White 2007). Insgesamt erscheint somit ein INR-Zielwert zwischen 2,0 und 3,0 effizient und sinnvoll.

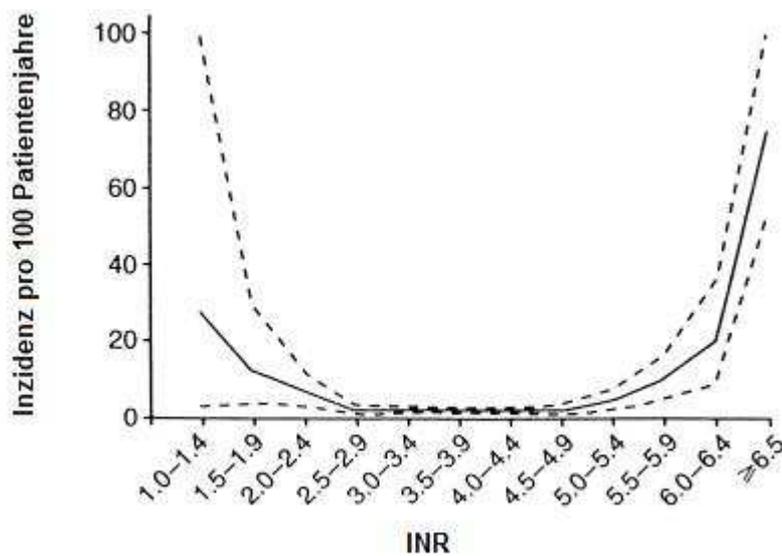


Abb. 10: INR-spezifische Inzidenz aller nachteiligen Ereignisse (Thromboembolien, Blutungen und nicht klassifizierte Insulte). Die gestrichelten Linien markieren das 95%-Konfidenzintervall (aus Cannegieter 1999).

Patienten mit stattgehabter ICB und aboluter OAC-Indikation stellen den Arzt vor ein therapeutisches Dilemma. Einerseits soll das Risiko einer Nachblutung durch einen Ausgleich der Gerinnung minimiert werden, andererseits steigt dadurch das Risiko für thromboembolische Komplikationen. Generell sollte bei allen Patienten nach einer Hirnblutung unter OAC eine schnelle und vollständige Korrektur der Gerinnung erfolgen, weil ein inkompletter Ausgleich wahrscheinlich mit einem erhöhten Nachblutungsrisiko verbunden ist (Bertram 2000;

Hellstern 1999). In der Akutphase einer OAC-assoziierten ICB wird die orale Antikoagulation normalerweise abgesetzt. Es gibt keine einheitlichen Richtlinien darüber für wie lange die OAC ausgesetzt werden soll bzw. ob, was und wie viel statt derer verabreicht werden soll. Es liegen außerdem keine größeren Daten darüber vor, wie gross das Risiko nach erneutem Ansetzen der OAC einer erneuten Blutung ist. Insgesamt scheint ein Absetzen der oralen Antikoagulation für zwei bis drei Wochen sicher zu sein (Ananthasubramaniam 2001; Phan 2000; Wijdicks 1998). Das Risiko für thromboembolische Ereignisse bleibt auch bei Patienten mit ICB hoch. Auf der anderen Seite erscheint das Risiko einer erneuten Blutung nach Wiederbeginn der oralen Antikoagulation erhöht (Butler 1998). Die European-Stroke-Initiative (EUSI) empfiehlt 2007 eine orale Antikoagulation bei Patienten mit künstlichen Herzklappen, Vorhofflimmern oder gesicherter kardialer Emboliequelle. Dabei wird ein INR-Zielwert von 2-3 (bei antikoagulationspflichtigen Herzklappen von 3,5-4) angestrebt. Fraglich bleibt allerdings der genaue Zeitpunkt für eine erneute Antikoagulation.

4.1.9 Erholungszustand

Die Prognose bei Blutungen in das zentrale Nervensystem unter der Langzeitanwendung von oralen Antikoagulantien ist sehr ernst. Die allgemeine Letalitätsrate liegt zwischen 33 und 77% und innerhalb der ersten vier Tage nach Einweisung in die Neurochirurgische Klinik verstirbt die Hälfte dieser Patienten (Greenberg 2002: pers. Mitt.; Hart 1995; Karni 2001; Mathiesen 1995; Moskopp 1987; Palareti 1996; Radberg 1991; Sandvoß 1999; Wijdicks 1998). Patienten an der Harvard-University/Boston mit einer ICB unter OAC haben eine Überlebenschance für drei Monate von 50% (Greenberg 2002, pers. Mitt.). Die Letalitätsrate der Patienten mit chronischem Subduralhämatom unter OAC wird zwischen 0% und 30% angegeben (Gonugunta 2001; Mathiesen 1995; Mattle 1989; Moskopp 1987). Das kumulative Risiko während einer OAC an einer ICB zu versterben sei 1% pro Jahr, beziehungsweise 2% pro 3 Jahre (Fihn 1993). Von den Patienten mit intraspinalen Komplikationen bleibt ein hoher Anteil querschnittsgelähmt (Moskopp 1987). Die Letalitätsrate von ZNS-Blutungen unter OAC hängt von den Begleitumständen ab. Wenn das ICB-Volumen mehr als 80ml beträgt oder ein begleitender Alkoholismus besteht, so gibt es keine Überlebenschancen (Moskopp 1987; Radberg 1991). Das Volumen der Blutung ist der bedeutsamste Prädiktor für eine klinisch-neurologische Verschlechterung, für das funktionelle Ergebnis und die Letalität sowohl für primäre als auch für OAC-assoziierte ICBs (Berwaerts 2000, Broderick 1993). Es existieren allerdings auch ältere Daten, die keine enge Korrelation

zwischen Blutvolumen und dem Erholungszustand fanden (Mathiesen 1995). Diese Unterschiede sind vermutlich primär auf die Auswirkungen des Blutvolumens auf die Mortalität zurückzuführen (Berwaerts 2000). Eine Korrelation zwischen Blutvolumen und Erholungszustand wurde ferner auch nach 30 Tagen und insbesondere nach sechs Monaten gefunden (Sjoblom 2001). Wahrscheinlich werden Behandlungsstrategien, die eine Zunahme der Blutung und damit des Gesamtvolumens begrenzen, eine verminderte Letalität und ein besseres funktionelles Ergebnis mit sich bringen (Flibotte 2004; Freeman 2004). Bei Auftreten akuter Subduralhämatome wird die Letalität mit 37-100% angegeben (Hylek 1994; Mattle 1989; Moskopp 1987). Männer älter als 65 Jahre haben nur eine 10%ige Überlebenschance. Komatös eingelieferte Patienten versterben in 80% der Fälle (Moskopp 1987). Eine vollständige restitutio ad integrum stellt die Ausnahme dar. Die Rate akzeptabler Erholungszustände, wobei zum Beispiel eine Rückkehr ins Berufsleben möglich ist, liegt zwischen 12 und 16% (Greenberg 2002: pers. Mitt; Moskopp 1987; SPAF 1996). Bei Patienten mit Vorhofflimmern, die eine intrakranielle Blutung überlebt haben, gibt es bezüglich der Art der anschliessenden Antikoagulation keine einheitliche Expertenmeinung (Aguilar 2007). In der eigenen Untersuchung zeigte sich eine Letalitätsrate von 23%, also deutlich unterhalb der in der Literatur angegebenen Rate. Nach Befragung der Hausärzte wurden bei 43% der Patienten akzeptable Erholungszustände festgestellt (geringe Nervenausfälle, die eine Lebensführung ohne fremde Hilfe zulassen und eine gute Erholung ohne Nervenausfälle). Diese Zahl liegt deutlich über die in der Literatur gemachten Angaben.

4.2 Beantwortung der eingangs gestellten Fragen

Nachfolgend wird anhand der Ergebnisse der eigenen Studie und der gefundenen Daten aus der Literatur zu den eingangs formulierten Fragen Stellung genommen.

4.2.1 Inzidenz der ICBs unter OAC im Einzugsgebiet des Universitätsklinikums Münsters im Zeitraum 2002 bis 2003

Die Inzidenz der neurochirurgisch relevanten Blutungen unter oraler Antikoagulation kann für das Einzugsgebiet Münster durch die unzureichende Dokumentation der Patientendaten nicht genau beziffert werden. Ebenso verhält es sich in den Literaturangaben, wonach durch die geringe Meldungs- und Dokumentationsrate keine epidemiologische Repräsentativität und Validität der verfügbaren Studiendaten gewährleistet ist. Es ist davon auszugehen, dass die Inzidenz der neurochirurgisch relevanten Blutungen deutlich höher liegt als die in der vorliegenden Studie und in der Literatur gefundenen Daten.

4.2.2 Risikofaktoren für eine ICB während einer OAC

Die in der Literatur gefundenen Risikofaktoren während einer OAC eine ICB zu erleiden fanden sich zum grössten Teil auch im eigenen Patientenkollektiv. Höheres Lebensalter als Risikofaktor konnte insofern bestätigt werden, als dass 85% der Patienten über 60 Jahre alt waren. Nicht in der Literatur aufgeführt ist eine Blutungshäufung eines Geschlechts. Es ist jedoch zu vermuten, dass Männer ein höheres Risiko haben als Frauen eine ICB unter OAC zu erleiden.

Häufige Komorbiditäten wie in der Literatur beschrieben fanden sich auch in der eigenen Untersuchung. Auffallend häufig waren kardiovaskuläre Erkrankungen, zerebrale Vorerkrankungen, Diabetes mellitus und auch die Niereninsuffizienz. Dieses spiegelte sich dementsprechend auch in der Begleitmedikation wieder, indem Kardiaka, Diuretika und Antidiabetika die am häufigsten vorkommenden Arzneimittel waren.

4.2.3 Erholungszustand ein Jahr nach Auftreten der ICB

Die Letalitätsrate in der eigenen Studie lag bei 23% und damit unter der in der Literatur angegebenen Letalitätsrate von 33-37%. Es fällt auf, dass von den verstorbenen Patienten der überwiegende Teil männlich und älter als 60 Jahre war. Bei 19 Patienten zeigten sich nach einem Jahr akzeptable Erholungszustände. Das bedeutet, dass entweder keine bleibenden Schäden, oder nur geringe Nervenausfälle bestanden, die eine Lebensführung ohne fremde Hilfe ermöglichten.

Diese akzeptable Erholungsrate von 43% liegt deutlich höher als die in der Literatur gemachten Angaben mit einer Rate zwischen 12 und 16%. Dies deutet auf bessere und auch schnellere Erkennungsmöglichkeiten der ZNS-Blutungen als in der Vergangenheit hin und bietet dadurch die raschere Möglichkeit zur operativen Intervention mit verbessertem Erholungszustand. Bei gesonderter Betrachtung der Patienten mit chronischem Subduralhämatom stimmten die Beobachtungen mit den in der Literatur gemachten Angaben mit einer Letalitätsrate zwischen 0% und 30% überein (Gonugunta 2001; Mathiesen 1995; Mattle 1989, Moskopp 1987).

5. Schlussfolgerung

Im Vergleich zu den spontanen intrazerebralen Blutungen ist der Wissensstand über OAC-assoziierte Blutungen gering. Obwohl eine ICB die gravierendste Komplikation einer Therapie mit oralen Antikoagulanzen darstellt, existieren keine internationalen Richtlinien, weder für die Akuttherapie noch für die weiterführende Behandlung und die eventuelle erneute Einstellung auf eine orale Antikoagulation. Derzeit werden mutmasslich nur etwa 2% der tatsächlichen Blutungskomplikationen ins ZNS unter OAC als Verdacht an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Bonn – beziehungsweise an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) in Berlin gemeldet. Und dies, obwohl sowohl das Arzneimittelgesetz (§§62, 63a) als auch die ärztliche Berufsordnung (§6) prinzipiell jeden Arzt zur Meldung des Verdachts auf eine unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung verpflichtet (Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln 1998; Berufsordnung der Ärztekammer Westfalen-Lippe 2000; Krappweis, pers. Mitt. 2002 u. 2007; Sandvoß 1999). Aus diesem Grund kann aus neurochirurgischer Sicht über den Wert einer oralen Langzeitkoagulation kaum angemessen Stellung bezogen werden. Genaue Daten über die Inzidenz der OAC-assoziierten können in Deutschland durch die geringe Melderate nicht ermittelt werden. Für das Einzugsgebiet Hamm mit einem Einzugsgebiet von geschätzten 300.000 - 500.000 Menschen wurden im Zeitraum von Januar 1999 bis August 2002 53 Patienten mit einer neurochirurgisch relevanten

Blutung unter Einnahme von Vitamin K-Antagonisten gefunden. Bereits in diesem Zeitraum war das Risiko eine ICB unter OAC zu erleiden etwa um den Faktor 7-19 höher, als das native Risiko eine ICB zu erleiden (Grychtol 2004). Dieser Faktor liess sich für den Zeitraum 2002 bis 2003 im Einzugsgebiet des Universitätsklinikums Münsters bestätigen (Faktor 7-18). Somit ist davon auszugehen, dass trotz der Kenntnis des erhöhten Blutungsrisikos unter OAC eine Reevaluation der Gabe von Vitamin K-Antagonisten durch die Ärzteschaft nicht stattgefunden hat. Das individuelle Risiko unter einer Langzeitantikoagulation eine schwere Blutungskomplikation auch ausserhalb des ZNS zu erleiden, wird mit 30 bis 50% angegeben (Fihn 1993; Hylek 1994)! Um die orale Antikoagulation angemessen bewerten zu können, müssen die unerwünschten Wirkungen den erwünschten Wirkungen (Prophylaxe zerebraler Ischämien, Lungenembolien, etc.) gegenübergestellt werden. Dies ist aufgrund der unklaren Datenlage bezüglich der unerwünschten Wirkungen derzeit schlicht unmöglich (Fihn 1995; Greenberg 2006; Hart 1994; Inci 1995; Kottkamp 1993 und 1998; Schwab 1998). Es hat bereits eine Modifikation in der Empfehlung bezüglich des angestrebten INR-Werts gegeben: 1988 wurde in der Fachinformation zu Marcumar® ein INR-Wert von 2,5 bis 5 empfohlen. Ab August 2001 wurde dies modifiziert auf eine INR von 2-3 (bei mechanischen Herzklappen 3,5). Dies führte jedoch wiederum sowohl innerhalb der jeweiligen Altersgruppen und im Bereich des höheren Lebensalters, als auch hinsichtlich der zeitlich längeren Verabreichung zur Ausdehnung der Antikoagulationsindikation (Cartmill, pers. Mitt. 2002; Hart 2000; Palareti 1996). Die Indikation zur oralen Antikoagulation sollte streng

gestellt werden. Bei mangelnder Mitarbeit des Patienten, Lebensalter jenseits der mittleren Lebenserwartung und vorangegangener Manifestation nennenswerter zerebrovaskulärer Insuffizienzen sollte die Indikation eventuell nochmals grundsätzlich überdacht werden. Vor Beginn einer oralen Antikoagulation sollte jeder Patient auch über das Risiko einer tödlichen Hirnblutung aufgeklärt werden. Patienten, die wegen Vorhofflimmern oral antikoaguliert werden, wissen sowohl weit weniger über ihre Grunderkrankung, als auch über die möglichen Risiken bei Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten, als dies von den behandelnden Ärzten eingeschätzt wird (Lip 2002; McAlister 2002). Es ist aus neurochirurgischer Sicht unvertretbar zu sagen „kleinere Blutungskomplikationen sind normal“ (Fihn 1993). Haut- und Schleimhautblutungen deuten auf eine Überdosierung hin und bedürfen der weiteren Abklärung. Kleinere, vorübergehende Aussetzer können Vorbotenerscheinungen einer Blutung sein, jedoch auch Folge einer zerebralen Ischämie sein und werden therapeutisch unterschiedlich angegangen. Hier empfiehlt sich die kranielle Bildgebung mittels Computertomographie oder Kernspintomogramm. Die sonographische Untersuchung der hirnversorgenden Gefäße kann die Pathologie nicht immer klären. Es gibt eine Vielzahl von intrakraniellen Pathologien wie stumme Tumore, periventrikuläre Marklagerveränderungen oder eine bis dahin nicht diagnostizierte Amyloid-Angiopathie, welche nicht unerhebliche Risikofaktoren für eine Einblutung unter oraler Antikoagulation darstellen. Vielfache Publikationen zur zweifelhaften Prognose legen nahe vor einer Langzeitantikoagulation eine kranielle Kernspintomographie (konventionell und mit Gradienten-Echo) durchzuführen (Gorter 1999;

Greenberg 1996 und 2006; Hachinski 1987; Kim 2002; Palareti 1996; Roob 1999; Rosand 2000; SPIRIT 1997). Bei intermittierenden Gaben von OAC sollte zu Beginn der Therapie die Dauer der Antikoagulantengabe festgelegt werden. Der INR sollte nicht wesentlich über drei liegen (Cannegieter 1995; Kienast 1997; Kottkamp 1998), bei Patienten jenseits des 70. Lebensjahres nicht über zwei (Karni 2001). Es werden dringend multizentrische, randomisierte kontrollierte prospektive Studien benötigt um das Akutmanagement zu optimieren und die noch immer hohe Mortalität der OAC-assoziierten ICBs von rund 65% effektiv zu senken. Für die Zukunft sollten Blutungskomplikationen genauestens erfasst werden. Desweiteren wäre es erstrebenswert, einen interdisziplinär akzeptierten Standard zur Langzeitanwendung von Vitamin-K-Antagonisten zu entwickeln, auch unter Berücksichtigung der von Neurochirurgen publizierten, erheblichen Nebenwirkungen.

Eine mögliche zukünftige Perspektive in der oralen Antikoagulation war die Einführung des direkten Thrombininhibitors Ximelagatran. In der THRIVE-Studie wurde der primäre Endpunkt –venöse Thrombose/Embolie – bei 26 von 1240 mit Ximelagatran behandelten und bei 24 von 1249 mit Warfarin behandelten Patienten beobachtet. Zwar wurde im Vergleich vom Ximelagatran zu Warfarin keine „Nichtunterlegenheit“ festgestellt, jedoch kam es unter Ximelagatran zu unerwünschten hepatischen Nebenwirkungen, weshalb die Zulassung in den USA nicht erteilt wurde. Weitere pharmakologische Untersuchungen und medizinische Studien könnten eines Tages die Marcumar®-Ära beenden. Wahrscheinlich wird es aber noch etliche

Jahre bis zur Markteinführung und der allgemeinen Verbreitung von neuen Medikamenten dauern (Ali 2006).

6. Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
EAFT	European Atrial Fibrillation Trial
EUSI	European Stroke Initiative
ICB	Intrakranielle Blutung
INR	Internationale Normalisierungs-Ratio
MRT	Magnetresonanztomographie
OAC	Orale Antikoagulation, Vitamin-K-Antagonisten
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
SAB	Subarachnoidalblutung
SDH	Subduralhämatom
SPAF	Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators
SPINAF	Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation
SPIRIT	Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial
THRIVE	Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
ZNS	Zentrales Nervensystem

7. Literaturverzeichnis

1. Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, Freeman WD, Hoeben BJ, Garcia RC, Ansell JE, Mayer SA, Norrving B, Rosand J, Steiner T, Wijdicks EF, Yamaguchi T, Yasaka M: Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc* 82:82-92, 2007.
2. Alderman DB: Extradural spinal-cord hematoma; report of a case due to dicumarol and review of the literature. *N Engl J Med* 255:839-842, 1956.
3. Ali S, Hong M, Antezano ES, Mangat I: Evaluation and management of atrial fibrillation. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 6:233-244, 2006.
4. Allen EV, Barker NW, Waugh JM: A preparation from spoiled sweet clover which prolongs the coagulation and prothrombin time of blood: A clinical study. *JAMA* 120:1009-1015, 1942.
5. Ananthasubramaniam K, Beattie JN, Rosman HS, Jayam V, Borzak S: How safely and for how long can warfarin therapy be withheld in prosthetic heart valve patients hospitalized with a major hemorrhage? *Chest* 119:478-484, 2001.
6. Anderson CS, Chakera TM, Stewart-Wynne EG, Jamrozik KD: Spectrum of primary intracerebral haemorrhage in Perth, Western Australia, 1989-90: incidence and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:936-940, 1994.
7. Bertram M, Bonsanto M, Hacke W, Schwab S: Managing the therapeutic dilemma: patients with spontaneous intracerebral hemorrhage and urgent need for anticoagulation. *J Neurol* 247:209-214, 2000.
8. Berwaerts J, Robb OJ, Dykhuizen RS, Webster J: Course, management and outcome of oral-anticoagulant-related intracranial haemorrhages. *Scott Med J* 45:105-109, 2000.
9. Berwaerts J, Robb OJ, Jeffers TA, Webster J: Intracerebral haemorrhages and oral anticoagulation in the north of Scotland. *Scott Med J* 45:101-104, 2000.
10. Blackshear JL, Kopecky SL, Litin SC, Safford RE, Hammill SC: Management of atrial fibrillation in adults: prevention of thromboembolism and symptomatic treatment. *Mayo Clin Proc*

71:150-160, 1996.

11. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B: ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 114:e84-231, 2006.
12. Boysen G: Anticoagulation for atrial fibrillation and stroke prevention. *Neuroepidemiology* 12:280-284, 1993.
13. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R: The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med* 326:733-736, 1992.
14. Buhl R, Kretschmer H: Spontane spinale epidurale Hämatome: gute Ergebnisse auch nach verzögerter Behandlung. *Zentralbl Neurochir* 59:109-112, 1998.
15. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT: Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med* 160:41-46, 2000.
16. Busse O, Hamer J, Paal G, Piotrowski W: Spontane epidurale spinale Hämatome während und nach Antikoagulantienmedikation. *Nervenarzt* 43:318-322, 1972.
17. Butler AC, Tait RC: Management of oral anticoagulant-induced intracranial haemorrhage. *Blood Rev* 12:35-44, 1998.
18. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E: Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 89:635-641, 1994.
19. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E: Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 333:11-17,

1995.

20. Cannegieter SC, Torn M, Rosendaal FR: Oral anticoagulant treatment in patients with mechanical heart valves: how to reduce the risk of thromboembolic and bleeding complications. *J Intern Med* 245:369-374, 1999.
21. Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO: Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 14:458-461, 2000.
22. Dabbert O, Freeman DG, Weis AJ: Spinal meningeal hematoma, warfarin therapy, and chiropractic adjustment. *Jama* 214:2058, 1970.
23. Deveras RA, Kessler CM: Reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with recombinant human factor VIIa concentrate. *Ann Intern Med* 137:884-888, 2002.
24. EAFT - Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 342:1255-1262, 1993.
25. EAFT - Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. *N Engl J Med* 333:5-10, 1995.
26. Erhardtsen E, Nony P, Dechavanne M, Ffrench P, Boissel JP, Hedner U: The effect of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in healthy volunteers receiving acenocoumarol to an International Normalized Ratio above 2.0. *Blood Coagul Fibrinolysis* 9:741-748, 1998.
27. Ernestus RI, Speder B, Pakos P, Hildebrandt G, Klug N: Intracerebral hemorrhage during treatment with oral anticoagulants. Risk factors, therapy and prognosis. *Zentralbl Neurochir* 55:24-28, 1994.
28. Fang MC, Singer DE: Anticoagulation for atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 22:47-62, 2004.
29. Fernandes HM, Gregson B, Siddique S, Mendelow AD: Surgery in intracerebral hemorrhage. The uncertainty continues. *Stroke* 31:2511-2516, 2000.

30. Fihn SD: Aiming for safe anticoagulation. *N Engl J Med* 333:54-55, 1995.
31. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH: The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med* 124:970-979, 1996.
32. Fihn SD, McDonnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, White RH: Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med* 118:511-520, 1993.
33. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, Moomaw CJ, Haverbusch M, Broderick JP: The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 68:116-121, 2007.
34. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J: Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 63:1059-1064, 2004.
35. Franke CL, de Jonge J, van Swieten JC, Op de Coul AA, van Gijn J: Intracerebral hematomas during anticoagulant treatment. *Stroke* 21:726-730, 1990.
36. Freeman WD, Brott TG, Barrett KM, Castillo PR, Deen HG, Jr., Czervionke LF, Meschia JF: Recombinant factor VIIa for rapid reversal of warfarin anticoagulation in acute intracranial hemorrhage. *Mayo Clin Proc* 79:1495-1500, 2004.
37. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Jama* 285:2864-2870, 2001.
38. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE: Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama* 285:2370-2375, 2001.
39. Gonugunta V, Buxton N: Warfarin and chronic subdural haematomas. *Br J Neurosurg* 15:514-517, 2001.
40. Gorter JW: Major bleeding during anticoagulation after cerebral

ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. *Neurology* 53:1319-1327, 1999.

41. Greenberg SM: Handbook of Neurosurgery. Sixth edition. New York, Thieme, p 819, 2006.
42. Greenberg SM, Edgar MA: Cerebral Hemorrhage in a 68-year-old woman receiving warfarin. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Case 22-1996. *N Engl J Med* 335:189-196, 1996.
43. Grychtol L: Neurochirurgisch relevante Blutungen unter Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten. Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Medizinische Fakultät, Dissertation 2004.
44. Hachinski VC, Potter P, Merskey H: Leuko-araiosis. *Arch Neurol* 44:21-23, 1987.
45. Hanley JP: Warfarin reversal. *J Clin Pathol* 57:1132-1139, 2004.
46. Hart RG: What causes intracerebral hemorrhage during warfarin therapy? *Neurology* 55:907-908, 2000.
47. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131:492-501, 1999.
48. Hart RG, Boop BS, Anderson DC: Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke* 26:1471-1477, 1995.
49. Hart RG, Halperin JL: Atrial fibrillation and stroke. Revisiting the dilemmas. *Stroke* 25:1337-1341, 1994.
50. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA: Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 36:1588-1593, 2005.
51. Haustein KO: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral anticoagulants, especially phenprocoumon. *Semin Thromb Hemost* 25:5-11, 1999.
52. Hellstern P: Production and composition of prothrombin complex concentrates: correlation between composition and therapeutic efficiency. *Thromb Res* 95:7-12, 1999.

53. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D: Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 119:8S-21S, 2001.
54. Hug A, Aschoff A, Schwab S: Spontane intrazerebrale Blutungen. *Nervenarzt* 75:953-961, 2004.
55. Hutten BA, Lensing AW, Kraaijenhagen RA, Prins MH: Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review. *Drugs Aging* 14:303-312, 1999.
56. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE: Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 349:1019-1026, 2003.
57. Hylek EM, Singer DE: Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 120:897-902, 1994.
58. Inci S, Erben A, Berker M: Pulmonary embolism in neurosurgical patients. *Surg Neurol* 43:123-128; discussion 128-129, 1995.
59. Jennett B, Bond M: Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1:480-484, 1975.
60. Karni A, Holtzman R, Bass T, Zorman G, Carter L, Rodriguez L, Bennett-Shipman VJ, Lottenberg L: Traumatic head injury in the anticoagulated elderly patient: a lethal combination. *Am Surg* 67:1098-1100, 2001.
61. Kawamata T, Takeshita M, Kubo O, Izawa M, Kagawa M, Takakura K: Management of intracranial hemorrhage associated with anticoagulant therapy. *Surg Neurol* 44:438-442; discussion 443, 1995.
62. Kemkes-Matthes B: Blutgerinnung und Thrombose, 3. Auflage, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2001.
63. Kienast J, Ringelstein EB, Borggrefe M: Gibt es Richtlinien für den Zeitpunkt der Wiederaufnahme der Antikoagulation mit Marcumar bei Patienten mit künstlichen Herzklappen bei Zustand nach intrazerebraler Blutung (Schlaganfall, SAB, subdurales Hämatom)? *Internist (Berl)* 38:83-85, 1997.
64. Kim DE, Bae HJ, Lee SH, Kim H, Yoon BW, Roh JK: Gradient echo magnetic resonance imaging in the prediction of hemorrhagic vs

ischemic stroke: a need for the consideration of the extent of leukoariosis. *Arch Neurol* 59:425-429, 2002.

65. Kirazli Y, Akkoc Y, Kanyilmaz S: Spinal epidural hematoma associated with oral anticoagulation therapy. *Am J Phys Med Rehabil* 83:220-223, 2004.
66. Kissela B, Schneider A, Kleindorfer D, Khoury J, Miller R, Alwell K, Woo D, Szaflarski J, Gebel J, Moomaw C, Pancioli A, Jauch E, Shukla R, Broderick J: Stroke in a biracial population: the excess burden of stroke among blacks. *Stroke* 35:426-431, 2004.
67. Kottkamp H, Hindricks G, Breithardt G: Role of anticoagulant therapy in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 9:S86-96, 1998.
68. Kottkamp H, Willems S, Hindricks G, Chen X, Haverkamp W, Hasfeld M, Borggreffe M, Breithardt G: Orale Antikoagulation zur Thrombembolieprophylaxe bei nicht-rheumatischem Vorhofflimmern: Indikationen, Effektivität und Risiko. *Z Kardiol* 82:667-673, 1993.
69. Lakshminarayan K, Solid CA, Collins AJ, Anderson DC, Herzog CA: Atrial fibrillation and stroke in the general medicare population: a 10-year perspective (1992 to 2002). *Stroke* 37:1969-1974, 2006.
70. Lau E, Bungard TJ, Tsuyuki RT: Stroke prophylaxis in institutionalized elderly patients with atrial fibrillation. *J Am Geriatr Soc* 52:428-433, 2004.
71. Leira R, Davalos A, Silva Y, Gil-Peralta A, Tejada J, Garcia M, Castillo J; Stroke Project, Cerebrovascular Diseases Group of the Spanish Neurological Society: Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. *Neurology* 63:461-467, 2004.
72. Lenz M, Mühlhauser I: Kardiovaskuläre Risikoschätzung für eine informierte Patientenentscheidung. Wie valide sind die Prognoseinstrumente? *Med Klin (München)* 99:651-661, 2004.
73. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C: Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 114:511S-523S, 1998.
74. Link KP: Anticoagulant from spoiled sweet clover hay. *Harvey Lect* 39: 162-216, 1944.

75. Lip GYH, Kamath S, Jafri M, Mohammed A, Bareford D: Ethnic differences in patient perceptions of atrial fibrillation and anticoagulation therapy – The West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Stroke* 33:238-244, 2002.
76. Livoni JP, McGahan JP: Intracranial fluid-blood levels in the anticoagulated patient. *Neuroradiology* 25:335-337, 1983.
77. Maeda K GH, Chikui E, Furusawa T: Intramural hemorrhage from a posterior fossa tumor after cardiac valve surgery – case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 41:548-550, 2001.
78. Makris M GM, Phillips WS, Kitchen S, Rosendaal FR, Preston EF: Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 77:477-480, 1997.
79. Mathiesen T, Benediktsdottir K, Johnsson H, Lindqvist M, von Holst H: Intracranial traumatic and non-traumatic haemorrhagic complications of warfarin treatment. *Acta Neurol Scand* 91:208-214, 1995.
80. Mattle H, Kohler S, Huber P, Rohner M, Steinsiepe KF: Anticoagulation-related intracranial extracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:829-837, 1989.
81. Mattle H, Mumenthaler M: Diagnose, Therapie und Prävention zerebrovaskulärer Erkrankungen. 1. Teil: Klinik und Diagnose. *Schweiz Med Wochenschr* 119:613-629, 1989.
82. Mattle H, Sieb JP, Rohner M, Mumenthaler M: Nontraumatic spinal epidural and subdural hematomas. *Neurology* 37:1351-1356, 1987.
83. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T: Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 352:777-785, 2005.
84. Mayer SA, Brun NC, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T: Safety and feasibility of recombinant factor VIIa for acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 36:74-79, 2005.
85. McAlister FA: Atrial fibrillation, shared decision making, and the prevention of stroke. *Stroke* 33:243-244, 2002.
86. Mead GE, Wardlaw JM, Lewis SC, McDowall M, Dennis MS: The

influence of randomized trials on the use of anticoagulants for atrial fibrillation. *Age Ageing* 28:441-446, 1999.

87. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, Karimi A, Shaw MD, Barer DH: Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 365:387-397, 2005.
88. Meyer OO, Pohle FJ: Studies of the hemorrhagic agent 3,3'-methylene-bis (4-hydroxycoumarin); Its effect on the prothrombin and coagulation time of the blood of dogs and humans. *Amer J med Sci* 202:563-569, 1941.
89. Morandi X, Riffaud L, Chabert E, Brassier G: Acute nontraumatic spinal subdural hematomas in three patients. *Spine* 26:E547-551, 2001.
90. Moskopp D, Brassel F, Ries F: Intrakranielle und intraspinale Blutungen unter Behandlung mit Cumarinderivaten. Katamnese von 63 Fallen zwischen 1978 und 1986. *Klin Wochenschr* 65:781-790, 1987.
91. Moskopp D, Sandvoß G: Neurochirurgisch relevante Blutungen unter Vitamin-K-Antagonisten. In: Moskopp D, Wassmann H (Hrsg.) *Neurochirurgie – Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk*, Stuttgart, Schattauer, pp 356-365, 2005.
92. Mueller RL: First-generation agents: aspirin, heparin and coumarins. *Best Pract Res Clin Haematol* 17:23-53, 2004.
93. Nelson R: Novel MMP inhibitor has potential for treatment of stroke. *Lancet Neurol* 4:530, 2005.
94. Nichol ES, Fassett DW: An attempt to forestall acute coronary thrombosis. Preliminary note on the continuous use of dicumarol. *South Med J* 40:631-637, 1947.
95. Nichol ES, Page SW: Dicumarol therapy in acute coronary thrombosis: Results in 50 attacks. *J. Florida Med Ass* 32:365-367, 1946.
96. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie KL, Segal AZ, Chiu RI, Ikeda D, Greenberg SM: Apolipoprotein E genotype and the risk of

- recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 342:240-245, 2000.
97. Oldenkott P, Driesen W: Spontanes epidurales Hämatom im Brustwirbelkanal während Antikoagulantien-Langzeitbehandlung. *Med Welt* 6:305-307, 1966.
 98. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M, Ciavarella N, Devoto G, Berrettini M, Musolesi S: Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 348:423-428, 1996.
 99. Parkash R, Wee V, Gardner MJ, Cox JL, Thompson K, Brownell B, Anderson DR: The impact of warfarin use on clinical outcomes in atrial fibrillation: A population-based study. *Can J Cardiol* 23:457-461, 2007.
 100. Partington SL, Abid S, Teo K, Oczkowski W, O'Donnell MJ: Pre-admission warfarin use in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: The appropriate use and barriers to oral anticoagulant therapy. *Thromb Res* 120:663-669, 2007.
 101. Phan TG, Koh M, Wijdicks EF: Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage at high thromboembolic risk. *Arch Neurol* 57:1710-1713, 2000.
 102. Phuong LK, Wijdicks EF, Sanan A: Spinal epidural hematoma and high thromboembolic risk: between Scylla and Charybdis. *Mayo Clin Proc* 74:147-149, 1999.
 103. Piotrowski W, Kroger M, Tornow K: Das spinale epidurale Hämatom. *Nervenarzt* 50:426-431, 1979.
 104. Prandoni A, Wright IS: The anti-coagulants heparin and the dicoumarin 3,3'-methylene-bis(-4-hydroxycoumarin). *Bulletin of the New York Academy of Medicine* 18:433-458, 1942.
 105. Prasad SS, O'Malley M, Machani B, Shackelford IM: A case report of a spinal epidural haematoma associated with warfarin therapy. *Ann R Coll Surg Engl* 85:277-278, 2003.
 106. Pullarkat VA, Kalapura T, Pincus M, Baskharoun R: Intraspinal hemorrhage complicating oral anticoagulant therapy: an unusual case of cervical hematomyelia and a review of the literature. *Arch*

Intern Med 160:237-240, 2000.

107. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF: Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 344:1450-1460, 2001.
108. Radberg JA, Olsson JE, Radberg CT: Prognostic parameters in spontaneous intracerebral hematomas with special reference to anticoagulant treatment. *Stroke* 22:571-576, 1991.
109. Revesz T, Ghiso J, Lashley T, Plant G, Rostagno A, Frangione B, Holton JL: Cerebral amyloid angiopathies: a pathologic, biochemical, and genetic view. *J Neuropathol Exp Neurol* 62:885-898, 2003.
110. Roob G, Schmidt R, Kapeller P, Lechner A, Hartung HP, Fazekas F: MRI evidence of past cerebral microbleeds in a healthy elderly population. *Neurology* 52:991-994, 1999.
111. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM: The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med* 164:880-884, 2004.
112. Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, Greenberg SM: Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology* 55:947-951, 2000.
113. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, Pauker SG: Antithrombotic therapy in valvular heart disease--native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126:457-482, 2004.
114. Sandvoss G, Erdlenbruch W, Krischek B: Phenprocoumon from a neurosurgical perspective. *Semin Thromb Hemost* 25:73-77, 1999.
115. Schofield FW: Damaged sweet clover: The cause of a new disease in cattle simulating hemorrhagic septicemia and blackleg. *J Am Vet Med Assoc* 64:553-575, 1924.
116. Schwab S, Steiner T, Aschoff A, Schwarz S, Steiner HH, Jansen O, Hacke W: Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke* 29:1888-1893, 1998.
117. Shlevin EL, Lederer M: Uncontrollable hemorrhage after dicoumarol therapy with autopsy findings. *Ann Intern Med* 21:332-342, 1944.

118. Sjoblom L, Hardemark HG, Lindgren A, Norrving B, Fahlen M, Samuelsson M, Stigendal L, Stockelberg D, Taghavi A, Wallrup L, Wallvik J: Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. *Stroke* 32:2567-2574, 2001.
119. Smith EE, Rosand J, Knudsen KA, Hylek EM, Greenberg SM: Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology* 59:193-197, 2002.
120. SPAF - Warfarin compared to aspirin for prevention of arterial thromboembolism in atrial fibrillation: design and patient characteristics of the SPAF II Study. *Cerebrovasc Dis* 2:332-341, 1992.
121. SPAF - Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Jama* 279:1273-1277, 1998.
122. SPIRIT: A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. *Ann Neurol* 42:857-865, 1997.
123. Stahmann MA, Huebner CF, Link KP: Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. V. Identification and synthesis of the hemorrhagic agent. *J Biol Chem* 138:513-520, 1941.
124. Suzuki S, Yamashita T, Kato T, Fujino T, Sagara K, Sawada H, Aizawa T, Fu LT: Incidence of major bleeding complication of warfarin therapy in Japanese patients with atrial fibrillation. *Circ J* 71:761-765, 2007.
125. Tomarken JL: Spinal subdural hematoma. *Ann Emerg Med* 14:261-263, 1985.
126. Torn M, Algra A, Rosendaal FR: Oral anticoagulation for cerebral ischemia of arterial origin: high initial bleeding risk. *Neurology* 57:1993-1999, 2001.
127. Turpie AG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F, Klimek M, Hirsh J: A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med*

329:524-529, 1993.

128. van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briet E: Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 153:1557-1562, 1993.
129. Vasishta S, Toor F, Johansen A, Hasan M: Stroke prevention in atrial fibrillation: physicians' attitudes to anticoagulation in older people. *Arch Gerontol Geriatr* 33:219-226, 2001.
130. Verstraete M, Vermeylen J: Drugs affecting blood coagulation and hemostasis. In: Dukes MNG, Beeley L (eds). *Side Effects of Drugs, Annual 12*. Amsterdam, Elsevier Science Publ Co Inc., pp 309-315, 1988.
131. Wagner C, Dati F: Thromboplastinzeit. In: Thomas L (Hrsg) *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 5A*. Frankfurt/Main, Th-Books Verlagsgesellschaft, pp 613-616, 1998.
132. Wang J, Tsirka SE: Neuroprotection by inhibition of matrix metalloproteinases in a mouse model of intracerebral haemorrhage. *Brain* 128:1622-1633, 2005.
133. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, Larson MG, Kannel WB, Benjamin EJ: A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Jama* 290:1049-1056, 2003.
134. Wehinger C, Stollberger C, Langer T, Schneider B, Finsterer J: Evaluation of risk factors for stroke/embolism and of complications due to anticoagulant therapy in atrial fibrillation. *Stroke* 32:2246-2252, 2001.
135. Weigert M: Akutes, spinales, epidurales Hämatom als Folge von Behandlung mit Antikoagulantien. *Nervenarzt* 32:85-89, 1961.
136. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, Albers GW: Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med* 167:239-245, 2007.
137. Wijdicks EF, Schievink WI, Brown RD, Mullany CJ: The dilemma of discontinuation of anticoagulation therapy for patients with intracranial hemorrhage and mechanical heart valves. *Neurosurgery*

42:769-773, 1998.

138. Wright IS: The Dicumarin 3,3'-methylene-bis(4-hydroxy-coumarin). JAMA 120:1015-1021, 1942.
139. Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T: Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. Intern Med 40:1183-1188, 2001.
140. Zeidman SM, Olivi A: Cervical intramedullary hemorrhage as a result of anticoagulant therapy. J Spinal Disord 6:456-457; discussion 457-458, 1993.

8. Danksagung

Ich danke allen Mitarbeitern der Uniklinik Münster die zum Gelingen dieser Dissertationsschrift beigetragen haben, insbesondere den Mitarbeitern der Klinik für Neurochirurgie.

Meinem Bruder Alexander möchte ich für seine Mithilfe bei allen EDV-Fragen bedanken.

Meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mich während des gesamten Studiums und während des Schreibens dieser Doktorarbeit in jeglicher Hinsicht unterstützt haben, danke ich von ganzem Herzen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Moskopp für die überaus kompetente und herzliche Betreuung dieser Dissertation. Während der Auswertung der Patientenakten, bei der Befragung der Patienten, bei der Auswertung der CT-Bilder, beim Schreiben dieser Dissertation konnte ich stets auf seine Hilfe zählen.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Eltern: Nicolaas Christiaan Antoon Roelvink und
Cornelia Hillegonda Griffioen

Geburtsort: Tilburg

Geburtsdatum: 25.12.1978

Familienstand: ledig

Schul- und Ausbildung:

1984- 1988 Grundschole in Huizen (Niederlande)

1988- 1989 4. Klasse der Diepenbrockschole in Bochoolt

1989- 1998 Euregio-Gymnasium in Bochoolt

SS 2000- WS 2001/2002
03/2002 vorklinisches Studium, Universität Münster
Ärztliche Vorprüfung

SS 2002- SS 2006
03/2003 klinisches Studium, Universität Münster
1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

03/2005 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

04/ - 08/2005 Universitätsklinikum Münster, *Neurologie*

08/ - 11/2005 Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba
(Spanien), *Chirurgie*

11/2005 - 03/2006 Universitätsspital Basel, *Innere Medizin*

05/2006 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

06/2006 Approbation als Arzt

Ärztliche Tätigkeit

Seit 09/2006 Universitätsklinikum Aachen, Klinik für
Neurologie, Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. J.
Noth

Aachen, den 29.12.2007