

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

**Neurochirurgisch relevante Blutungen unter Einnahme von
Vitamin-K-Antagonisten**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Grychtol, Lars
aus Hamm (Westfalen)

2004

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Moskopp

2. Berichterstatter: Univ. – Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein

Tag der mündlichen Prüfung: 14.06.2004

Meinen lieben Eltern
in unendlicher Dankbarkeit
gewidmet.

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie

-Direktor: Univ. – Prof. Dr. med. H. Wassmann-

Referent: Prof. Dr. med. D. Moskopp

Koreferent: Univ. – Prof. Dr. med. E. B. Ringelstein

Zusammenfassung

Neurochirurgisch relevante Blutungen unter Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten

Lars Grychtol

1. Fragestellung:

Die vorliegende Studie soll einen Beitrag zur Klärung der Fragen liefern, inwieweit verschiedene Faktoren, wie Alter und Geschlecht der Patienten, bestehende Indikationen zur Antikoagulantengabe unter Berücksichtigung von Komorbidität und Komedikation, Vorbotenerscheinungen, verschiedene Blutungskomplikationen und Therapiewege, sowie die internationale Normalisierungs – Ratio (INR) bei Aufnahme und der Erholungszustand der Patienten bei Entlassung sowie nach einem Jahr, den Krankheitsverlauf und die Prognose bei Patienten mit neurochirurgisch relevanten Blutungen unter Einnahme von Vitamin-K Antagonisten beeinflussen.

2. Patienten und Methode:

Von Januar 1999 bis August 2002 wurden an der St. Barbara-Klinik in Hamm - Heessen über einen Zeitraum von 44 Monaten retrospektiv die für die Studie benötigten Informationen anhand eines vorgefertigten Fragebogens erfaßt. Das Einzugsgebiet der neurochirurgischen Abteilung dieser Klinik umfaßte geschätzte 300.000 – 500.000 Menschen. Die für die Studie benötigten Daten wurden aus Operationsberichten, Entlassungsbriefen, stationären und ambulanten Krankenakten, Konsilscheinen und aus vorliegenden Befunden der CT - Bilder des Siemens 'Somatom Plus' entnommen. Um den Erholungszustand der Patienten nach mindestens einem Jahr anhand des Glasgow Outcome Score (Jennett & Bond 1975) zu bestimmen, wurde eine telefonische Patientenbefragung durchgeführt.

3. Ergebnisse:

Es wurden 53 Patienten mit neurochirurgisch relevanten Blutungen unter Einnahme von Vitamin -K-Antagonisten gefunden, von denen 43 intrazerebrale, 6 chronisch subdurale, 3 subakut subdurale und einer ein akut subdurales Hämatom aufwiesen. Von den 53 Patienten waren 37 männlich und 16 weiblich, wobei 95 % über 60 Jahre alt waren. Die INR lag bei 40 dokumentierten von insgesamt 53 Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme zwischen 0,93 und 5,8. Bei den Antikoagulations-Indikationen handelte es sich um tachykarde absolute Arrhythmien (23), Herzklappenersatz (9), Venenthrombose (2), Myokardinfarkt (1), Protein C-Mangel (1), Faktor-V-Defekt (1) und bei 16 Patienten war die Indikation nicht eindeutig. Im Bereich Komorbidität wurden vaskuläre (40), kardiale (40), zerebrale (15), renale (7) und pulmonale (13) Begleiterkrankungen, sowie Diabetes mellitus (14) und Lebererkrankungen (3) festgestellt. Neben dem Antikoagulantium wurde auch die Komedikation in Form von Rheumamitteln (2), Kortison (7), Kopfschmerzmitteln (1) und Kardiaka (40) bestimmt. Die Existenz von Vorbotenerscheinungen wurde in Form von „Verdacht auf Ischämie“ bei 34 und in Form von „Verdacht auf Hämorrhagie“ bei 6 Patienten ermittelt. Ein Trauma ist bei 6 Patienten vorausgegangen. Bei der Therapie wurde zwischen konservativ (21), Liquordrainage (6) operativ (13) und nicht dokumentiert (13) unterschieden. Der Erholungszustand der Patienten wurde wie folgt dokumentiert: 1. tot (11), 2. dauernd vegetativ (2), 3. behindert abhängig (14), 4. behindert unabhängig (8), 5. nicht behindert/berufsfähig (5) und nicht dokumentiert (13). Durch handgeschriebene Konsile wurden 13 der insgesamt 53 Patienten gefunden.

4. Diskussion:

Die Inzidenz einer intrazerebralen Blutung (ICB) unter oralen Antikoagulantien (OAC) ist nicht eindeutig festzumachen. Die allgemeine Inzidenz der nicht – traumatischen ICBs wird zwischen 10 und 50 / 100.000 / Jahr angegeben (Anderson et al 1994; Qureshi et al 2001). Unter OAC wird das allgemeine ICB – Risiko mit 5 – bis 15 – fach erhöht angegeben (Moskopp et al 1987; Qureshi et al 2001). Der Anteil der intrakraniellen Blutungen unter OAC wird in der Literatur zwischen 3 und 14% aller nicht-traumatischen intrazerebralen Blutungen aus neurochirurgischen Einheiten angegeben (Busse 1972; Moskopp et al 1987; Radberg et al 1991; Anderson 1994). In der vorliegenden Studie liegt dieser Anteil bei 26%, also um 12% höher als in der Literatur. Man muß davon ausgehen, dass nicht die gesamte Anzahl der ICBs unter OAC im untersuchten Zeitraum für das untersuchte Einzugsgebiet festgestellt werden konnte. Viele Patienten erscheinen lediglich auf handgeschriebenen Konsilen, wodurch etliche Patientendaten nicht ausreichend dokumentiert werden.

5. Schlußfolgerung:

Um genaue Aussagen zur allgemeinen Inzidenz der ICBs unter OAC machen zu können, wäre es dringend notwendig, die Dokumentation der ICBs unter OAC entscheidend zu verbessern. Um dieses zu erreichen, wäre es erstrebenswert, eventuell im Rahmen neuer Studien einen standardisierten, einheitlichen Dokumentationsbogen zu erstellen und diesen zur Erhebung epidemiologischer Daten der ICB unter OAC in weiteren neurochirurgischen Kliniken anzuwenden, wobei die in dieser Studie gestellten Fragen als Vorlage dienen könnten.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Grundlagen	8
1.1 Einleitung	8
1.2 Fragestellung	10
1.3 Historie	11
1.4 Indikationen und Kontraindikationen zur Antikoagulationsbehandlung	13
2 Patienten und Methode	15
3 Ergebnisse	18
3.1 Blutungslokalisierung	18
3.2 Geschlechts- und Altersprädisposition	19
3.3 INR – Wert	20
3.4 Antikoagulations – Indikationen	21
3.5 Komorbidität	22
3.6 Komedikation	23
3.7 Vorbotenerscheinungen	24
3.8 Zeitpunkt der Aufnahme in die Neurochirurgie	25
3.9 Klinischer Befund bei Blutungsereignis	25
3.10 CT – Befunde	26
3.11 Therapeutisches Vorgehen	27
3.12 Erholungszustand und Verlegungsort	29
3.13 Konsilscheine	31

	Seite
4 Diskussion	32
4.1 Vergleich mit den Ergebnissen aus der Literatur	32
4.1.1 Inzidenz von neurochirurgisch relevanten Blutungen unter Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten	33
4.1.1a Ermittlung des relativen Risikos einer ICB ohne- und mit OAC	35
4.1.2 Beeinflussung von Alter und Geschlecht	39
4.1.3 Bestehende Indikationen zur Antikoagulantiengabe	40
4.1.4 Interaktion zwischen Antikoagulantien, Komorbidität Komedikation	41
4.1.5 Vorbotenerscheinungen	44
4.1.6 Art der Blutungskomplikation	46
4.1.7 Therapeutisches Vorgehen	47
4.1.8 INR – Wert der Patienten bei Aufnahme	49
4.1.9 Erholungszustand der Patienten	50
4.2 Beantwortung der Fragestellung	52
4.2.1 Inzidenz im untersuchten Einzugsgebiet für den angegebenen Zeitraum für eine ICB unter OAC	52
4.2.2 Beeinflussung der Prognose durch Alter und Geschlecht der Patienten	53
4.2.3 Auswirkung bestehender Indikationen zur Antikoagulantiengabe unter Berücksichtigung der Komorbidität und der Komedikation	54
4.2.4 Art der Vorbotenerscheinungen und Blutungskomplikationen	55
4.2.5 Eingeleitete resultierende Maßnahmen	56

	Seite
4.2.6 INR – Wert der Patienten bei deren Aufnahme	57
4.2.7 Entlassungszustand der Patienten und Zustand nach 12 Monaten	58
5 Schlußfolgerung	60
6 Abkürzungsverzeichnis	63
7 Literaturverzeichnis	64
8 Danksagung	74

1. Grundlagen

1.1 Einleitung

Spontane sporadische intrakranielle und intraspinale Blutungskomplikationen unter Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten außerhalb dieser Studie sind wesentlich häufiger als in vielen prospektiven Studien veröffentlicht (Levine et al 1998). Die Relevanz ist die, daß jährlich 600.000 Menschen in Deutschland Vitamin – K – Antagonisten einnehmen (pers. Mitt. Fa. Roche 2003). Für die oben genannten Blutungskomplikationen liegt die Inzidenz mutmaßlich bei 1:140.000 Einwohnern pro Jahr (Moskopp et al 1987). Nach Mitteilung von Sandvoß werden für Deutschland jährlich mindestens 650 intrakranielle Blutungen unter oralen Antikoagulantien angenommen (Sandvoß et al 1999). Obwohl Ärzte laut Arzneimittelgesetz (§§ 62,63a) und laut ärztlicher Berufsordnung (§6) prinzipiell verpflichtet sind, unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen zu melden, werden höchstvermutlich derzeit lediglich < 2% der tatsächlichen Blutungskomplikationen in das ZNS unter OAC (Krappweis, Mitt. 2002) als Verdacht bei der offiziellen Meldestelle (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Berlin) gemeldet. Dies zeigt, dass die vorhandene Dunkelziffer verkleinert werden muß, da diese Blutungen bis zum heutigen Tag weltweit eine allgemeine Letalitätsrate zwischen 33 und 77% haben, wobei die Hälfte dieser Patienten innerhalb der ersten vier Tage nach Klinikeinweisung verstirbt (Moskopp et al 1987; Radberg et al 1991; Hart et al 1995; Mathiesen et al 1995; Palareti et al 1996; Wijdicks et al 1998; Sandvoß et al 1999; Greenberg MS 2001; Karni et al 2001).

Betrachtet man nur die Patienten mit chronisch subduralen Hämatomen (cSDH) unter oralen Antikoagulantien (OAC), dann liegt hier die Letalitätsrate zwischen 0 und 30% (Moskopp et al 1987; Mattle et al 1989; Mathiesen et al 1995; Gonugunta et al 2001). Die vorliegende Studie soll einen Beitrag dazu leisten, die enorme Dunkelziffer zu verkleinern.

1.2 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit sollen folgende Fragen geklärt werden:

Wie ist die Inzidenz im Raum Hamm, mit einem Einzugsgebiet von geschätzten 300.000-500.000 Einwohnern, in einem Zeitraum von 44 Monaten für Patienten mit neurochirurgisch relevanten Blutungen unter Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten?

Inwieweit beeinflussen Alter und Geschlecht den Krankheitsverlauf und die Prognose bei diesen Patienten?

Wie wirken sich bestehende Indikationen zur Antikoagulantengabe unter Berücksichtigung von Komorbidität und Komedikation bei diesen Patienten aus?

Welche Arten von Vorbotenerscheinungen und Blutungskomplikationen traten auf?

Welche daraus resultierenden Maßnahmen wurden eingeleitet?

Wie hoch lag der INR-Wert der Patienten bei deren Aufnahme?

In welchem Zustand verließen die Patienten die Klinik zum Zeitpunkt ihrer Entlassung und wie war ihr Zustand nach sechs, bzw. zwölf Monaten?

1.3 Historie

Viehblutungen infolge von Verfütterung verdorbener Süßklee – Silage führte im veterinär – medizinischen Bereich zur Entwicklung des Warfarins. Dieses Warfarin wurde zunächst als Rattengift eingesetzt (Schofield 1924; Link 1944; Abell et al 1994). Wright und Prandoni teilten 1942 mit, dass Bringham, Mayer und Pohle 1940 mit Tier- und Probandenuntersuchungen begannen, nachdem man die Hämostasestörung bei Kaninchen sowohl durch den aus dem Klee isolierten, als auch durch den synthetisch hergestellten Wirkstoff Dicumarin hervorrufen konnte (Wright et al 1942).

Die Gruppe um Butt veröffentlichte als erste eine „Vorabstudie“ über die Anwendung des Dicumarins bei sechs Patienten. (Butt et al 1941 loc. cit. Matis und Mayer 1979).

Nach Anwendung als orales Antikoagulans (OAC) in der Humanmedizin ist schon nach kurzer Zeit über Blutungskomplikationen in vielen Organsystemen berichtet worden. Shlevin und Lederer berichteten 1944 als erste über die intrakraniellen, Devanney, Osher und Aring berichteten 1952 als erste über die intraspinalen Blutungen (loc. cit. Alderman 1956; Moskopp 1987). Mehr als eine Million Menschen werden in den USA mit Warfarin behandelt (Fihn et al 1993; Cannegieter et al 1995). Es wird angenommen, dass in Deutschland etwa 400.000 Menschen mit einer Phenprocoumon-Dauerbehandlung therapiert werden. Bei weiteren 200.000 Menschen wird das Medikament temporär eingesetzt (Mitt. Fa. Roche).

Alle wirksamen medikamentösen Behandlungen, in der überwiegenden Mehrzahl, beinhalten auch unerwünschte Nebenwirkungen und Risiken. Diese unerwünschten Risiken führen immer wieder zu Diskussionen über das Pro und Contra des Einsatzes eines bestimmten Medikaments.

Besonders gilt dies für die Antikoagulationstherapie, die - neben ihrer großen Vorteile - auch eine Vielzahl von Gefahren beinhaltet. Nissen (1966) brachte es in einem Referat über „Krankheiten des chirurgischen Fortschritts“ zum Thema `Dauerantikoagulation` auf den Punkt: „Wenn man die Literatur nach Antikoagulationsblutungen durchforscht, tut sich eine richtige Schreckenskammer in Ausdehnung und Lokalisation der hämorrhagischen Komplikationen auf.“

So fordern vor allen Dingen die zerebralen Blutungskomplikationen unter oralen Antikoagulantien, deren Anteil zwischen 3 und 14% aller nicht-traumatischen intrazerebralen Blutungen aus neurochirurgischen Einheiten angegeben wird (Busse 1972; Moskopp et al 1987; Radberg et al 1991; Anderson 1994), zu einem Abwägen des Wertes und damit über das Risiko einer generellen Antikoagulationstherapie bei den verschiedenen Krankheitsbildern heraus.

1.4 Indikationen und Kontraindikationen zur Antikoagulationsbehandlung

Duff und Shull stellten 1949 zum ersten Male nach Durchsicht der in der Literatur beschriebenen Blutungskomplikationen eine Liste der Kontraindikationen zusammen.

Die Liste der Indikationen zur Antikoagulationsbehandlung ist fast ebenso groß, wie die der Kontraindikationen.

Tabelle 1: Indikationen zur Antikoagulations – Therapie (Gehrmann 1971)

1. Indikationen:

- Venenthrombose , -prophylaxe
- Lungenembolie
- absolute Arrhythmie
- akute periphere arterielle Embolie
- akuter Myokardinfarkt
- Organtransplantationen
- Hämodialyse

Tabelle 2: Kontraindikationen einer Antikoagulations – Therapie (Gehrmann 1971)

2. Kontraindikationen:

- Hämorrhagische Diathesen
- Intestinale Blutungen
- Urologische Blutungen
- ZNS – Blutungen
- Magen – Darm – Ulzera
- schwere Nephropathien
- schwere Hepatopathien
- Epilepsie
- Kavernöse Lungentuberkulose
- Frischoperierte (zwischen 1. und 14. Tag)

2. Patienten und Methode

Patienten

Das Untersuchungskollektiv wurde nur von einem Teil der insgesamt in Frage kommenden Patienten gebildet, die bezüglich der Fragestellung dieser Studie über verwertbare Daten verfügten. Für die Studie relevant war dabei der Zeitraum von Januar 1999 bis einschließlich Juli 2002 in dem an der St. Barbara – Klinik in Hamm – Heessen, über einen Zeitraum von 44 Monaten Patienten mit neurochirurgisch relevanten Blutungen unter Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten erfasst wurden. Das Einzugsgebiet der Klinik liegt bei geschätzten 300.000 – 500.000 Menschen. Aufgrund einer Systemerneuerung innerhalb der Klinik – EDV konnte auf frühere Daten nicht mehr zurückgegriffen werden.

Methode

Retrospektiv wurden die Daten der 53 Patienten anhand von

- Operationsberichten
- Entlassungsbriefen
- stationären Krankenakten
- ambulanten Krankenakten
- CT-Befunden, des Siemens Somatom Plus
- telefonische Patientenbefragungen
- Konsilscheinen

mit Hilfe eines vorgefertigten Fragebogens erhoben.

Für jeden Patienten wurden folgende Daten erfaßt:

- a) Alter
- b) Geschlecht
- c) Blutungsdatum
- d) INR – Wert
- e) Komorbidität (vaskulär, kardial, zerebral, renal, pulmonal, Diabetes mellitus, Lebererkrankung)
- f) Komedikation (Gerinnungssystem, Rheumamittel, Kortison, Kopfschmerzmittel, Kardiaka)
- g) Vorbotenerscheinungen
 - zerebrovaskuläre Störungen
- h) Alkohol-Exzeß?
- i) Mechanisches Trauma?
- j) Indikation zur Antikoagulation nachvollziehbar?
- k) Blutungsereignis mit klinischem Befund,
 - wie
 - Gerinnungsphysiologie
 - Blutdruck
 - Oxygenation
 - Pulsfrequenz
 - unter Medikation
 - Katecholamine
- l) Zeitspanne bis zur Verlegung in neurochirurgische Abteilung

m) neurologisches Defizit skaliert anhand der Glasgow Coma Scale

n) CT-Befund, der nach vier Kriterien ausgewertet wurde:

- Blutungslokalisation
- Mittellinienverlagerung
- Ventrikel-einbruchblutung
- Blutungsvolumen

o) Therapeutische Maßnahmen

- Operation, in Form der Kraniotomie
- nur Liquordrainage, durch Bohrlochtrepanation
- konservativ

q) Histologischer Befund mit Hinweis auf:

- Malformation
- Kongophile Angiopathie

p) Erholungszustand nach einem Jahr oder länger

- Beurteilung mit Hilfe der Glasgow-Outcome-Scale:
 1. Exitus letalis
 2. dauernd vegetativ
 3. behindert abhängig
 4. behindert unabhängig
 5. nicht behindert/berufsfähig

r) Verlegungsort

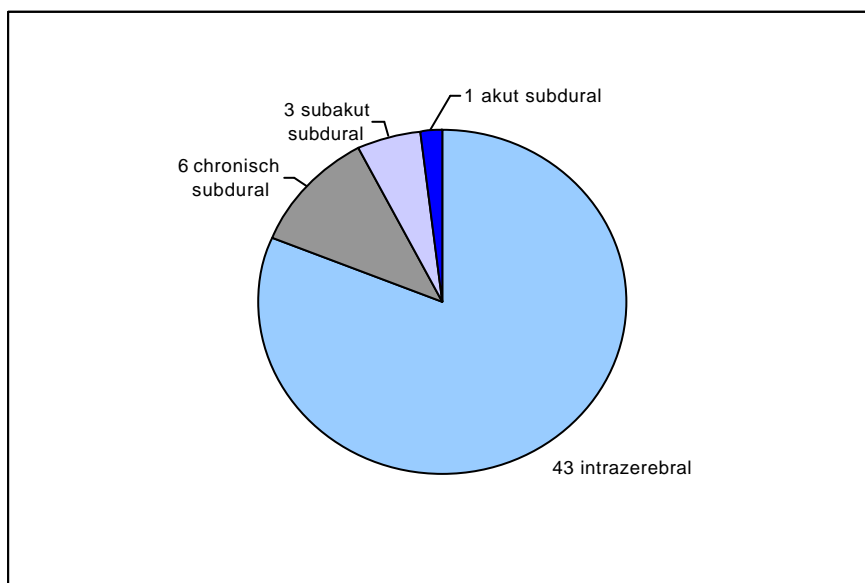
3. Ergebnisse

Darstellung des untersuchten Patientenkollektivs

3.1 Blutungslokalisierung

Von insgesamt 209 Patienten mit ICB`s wiesen 53 Patienten neurochirurgisch relevante Blutungen unter Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten auf, wobei unter diesen 53 Patienten 43 intrazerebrale und 10 subdurale Hämatome zu finden waren. Unter den 10 Patienten mit subduralen Hämatomen wurden 6 als „chronisch“, 3 als subakut und 1 als akut subdurales Hämatom klassifiziert. Unter den 43 Patienten mit intrazerebralen Blutungen waren 29 Männer und 14 Frauen. Bei den subduralen Hämatomen war das Verhältnis Männer zu Frauen 1:1, also 5 Männer und 5 Frauen.

Abb. 1: Verteilung der einzelnen Blutungslokalisationen bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=53)

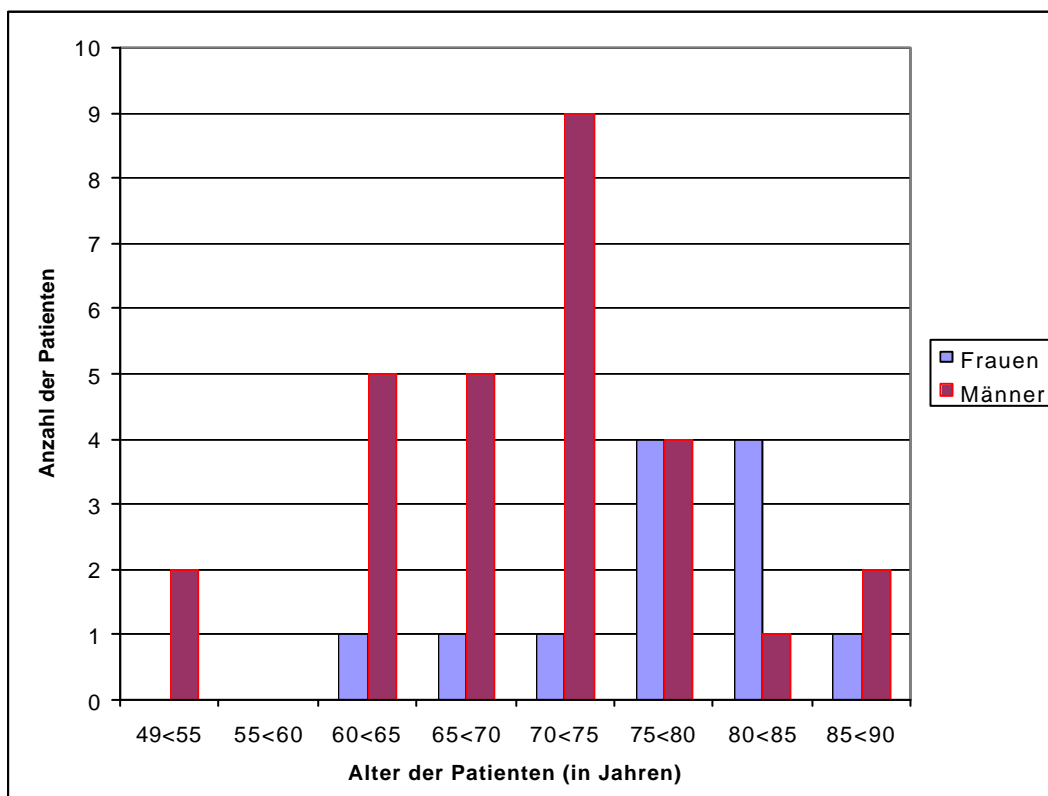


3.2 Geschlechts- und Altersprädisposition

Unter den 53 identifizierten Patienten mit neurochirurgisch relevanten Blutungen unter Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten befanden sich 37 Männer und 16 Frauen. Das männliche Geschlecht überwog im Verhältnis 2,3 : 1.

Der Altersbereich des gesamten Patientenkollektivs lag zwischen 49 und 90 Jahren. Insgesamt waren 95% der Patienten älter als 60 Jahre. Das mittlere Alter der 53 Patienten lag bei 72,7 Jahren, in der Untersuchungsgruppe der Männer bei 71 Jahren und bei den Frauen bei 76,6 Jahren.

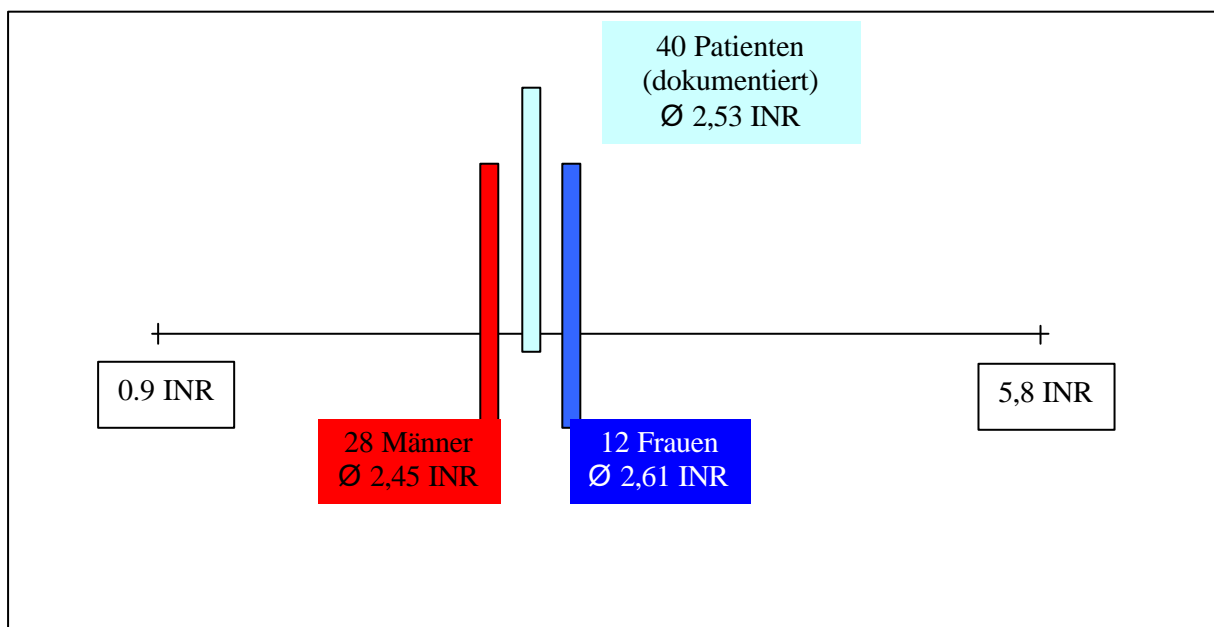
Abb. 2: Altersverteilung der Patienten mit ICB`s unter OAC nach Geschlechter getrennt



3.3 Internationale Normalisierungs – Ratio (INR)

Der INR – Wert der gefundenen 53 Patienten war bei 40 Patienten dokumentiert und lag bei deren Aufnahme zwischen 0,93 und 5,8 ohne zu wissen, ob vor, – oder nach Substitution. Der mittlere INR – Wert dieser 40 dokumentierten Patienten lag bei 2,53. Bei den 28 dokumentierten Männern lag der mittlere INR – Wert bei 2,45 und bei den 12 dokumentierten Frauen lag der mittlere INR – Wert bei 2,61.

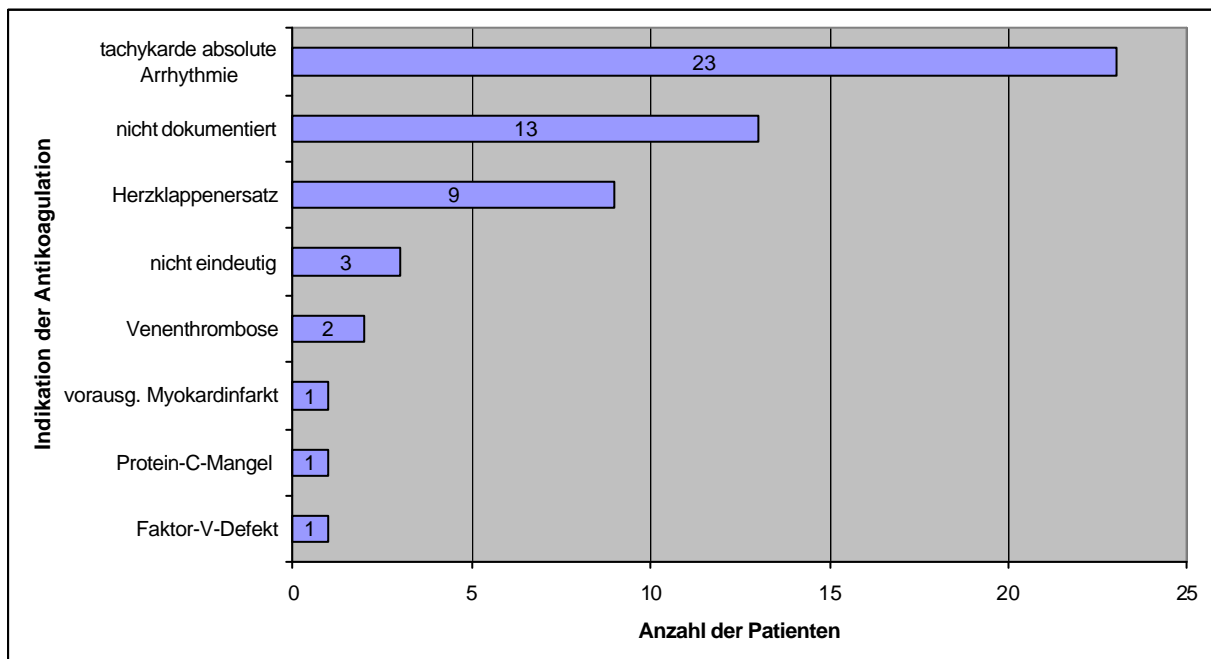
Abb. 3: INR-Wert Verteilung bei Aufnahme, ohne Bekanntheit ob vor, – oder nach Substitution



3.4 Antikoagulations-Indikationen

Eine tachykarde absolute Arrhythmie machte mit 23 Patienten den größten Anteil der Antikoagulations-Indikationen aus. Den zweitgrößten Anteil der Antikoagulations-Indikationen machte mit 9 von 53 Patienten ein alloplastischer Herzklappenersatz aus. Unter den verbleibenden 21 Patienten fanden sich 2 mit Venenthrombose, ein Patient mit vorausgegangenem Myokardinfarkt, ein Patient mit Protein-C-Mangel und ein Patient mit Faktor-V-Defekt als Indikation für die Antikoagulation. Nicht eindeutig war die Indikation bei 3 Patienten und bei 13 Patienten war die Indikation nicht dokumentiert.

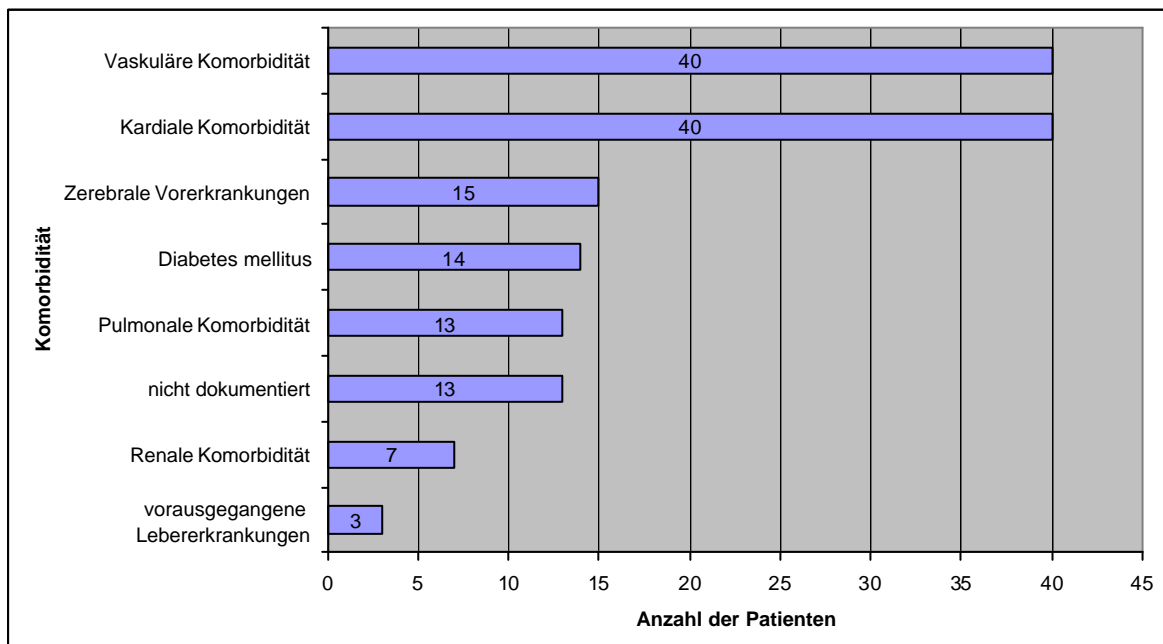
Abb. 4: Häufigkeitsverteilung der Indikationen für orale Antikoagulation (n=53 Patienten)



3.5 Komorbidität

Von den gefundenen 53 Patienten litten 40 sowohl unter vaskulären als auch unter kardialen Begleiterkrankungen. Zusätzlich zu den vaskulären und kardialen Begleiterkrankungen fand man bei 15 Patienten noch zerebrale Vorerkrankungen. Diabetes mellitus fand man zusätzlich zu den vaskulären und kardialen Begleiterkrankungen noch bei 14 Patienten. An pulmonaler Komorbidität litten weitere 13 der 40 Patienten. Des weiteren fanden sich 7 Patienten mit renaler Komorbidität und 3 Patienten mit vorausgegangener Lebererkrankung im untersuchten Patientenkollektiv. Bei 13 Patienten wurden keine Angaben zur Komorbidität gefunden.

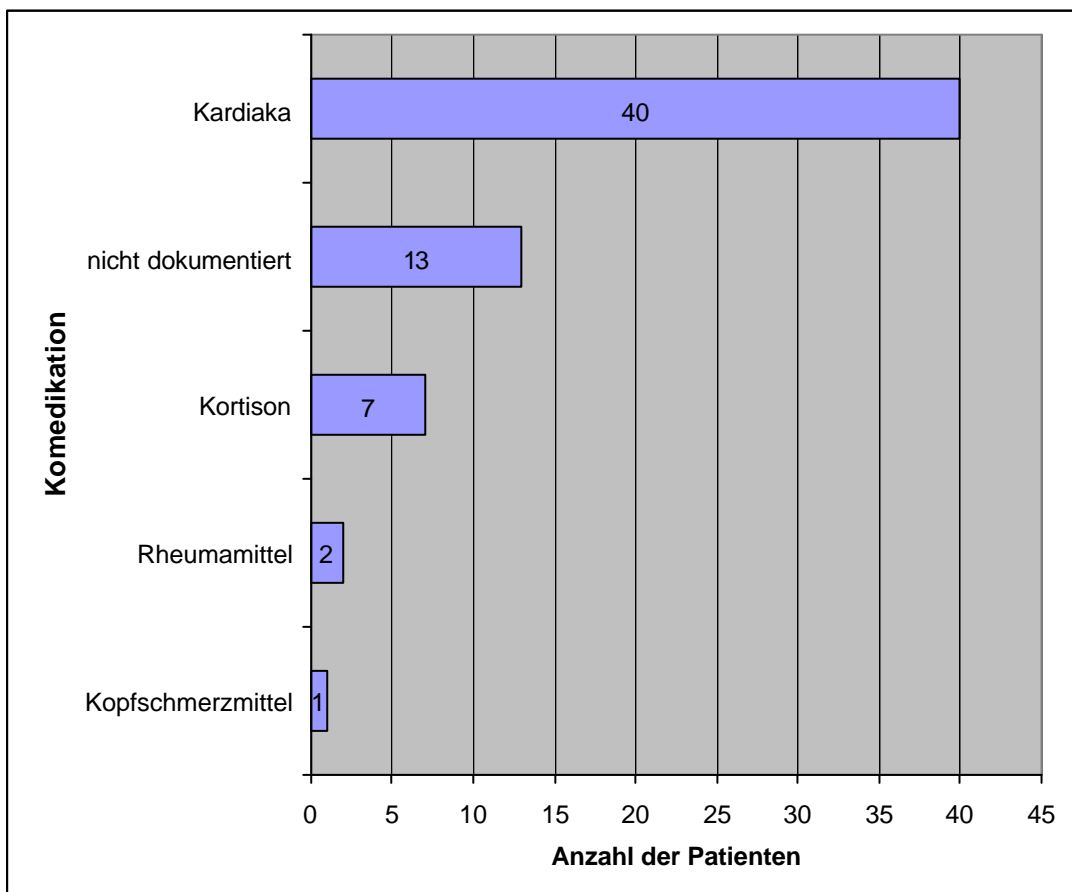
Abb. 5: Komorbiditätsverteilung bezogen auf das Gesamtkollektiv mit möglichen Mehrfachnennungen (n=53 Patienten)



3.6 Komedikation

Neben dem Antikoagulantium nahmen 40 von den insgesamt 53 Patienten Kardiaka als Begleitmedikation regelmäßig ein. Darüber hinaus benötigen 7 Patienten Kortison und 2 Patienten Rheumamittel als Nebenmedikation. Lediglich einer von den 53 Patienten nahm außer Kardiaka noch Kopfschmerzmittel regelmäßig ein. Bei 13 Patienten war die Komedikation nicht dokumentiert.

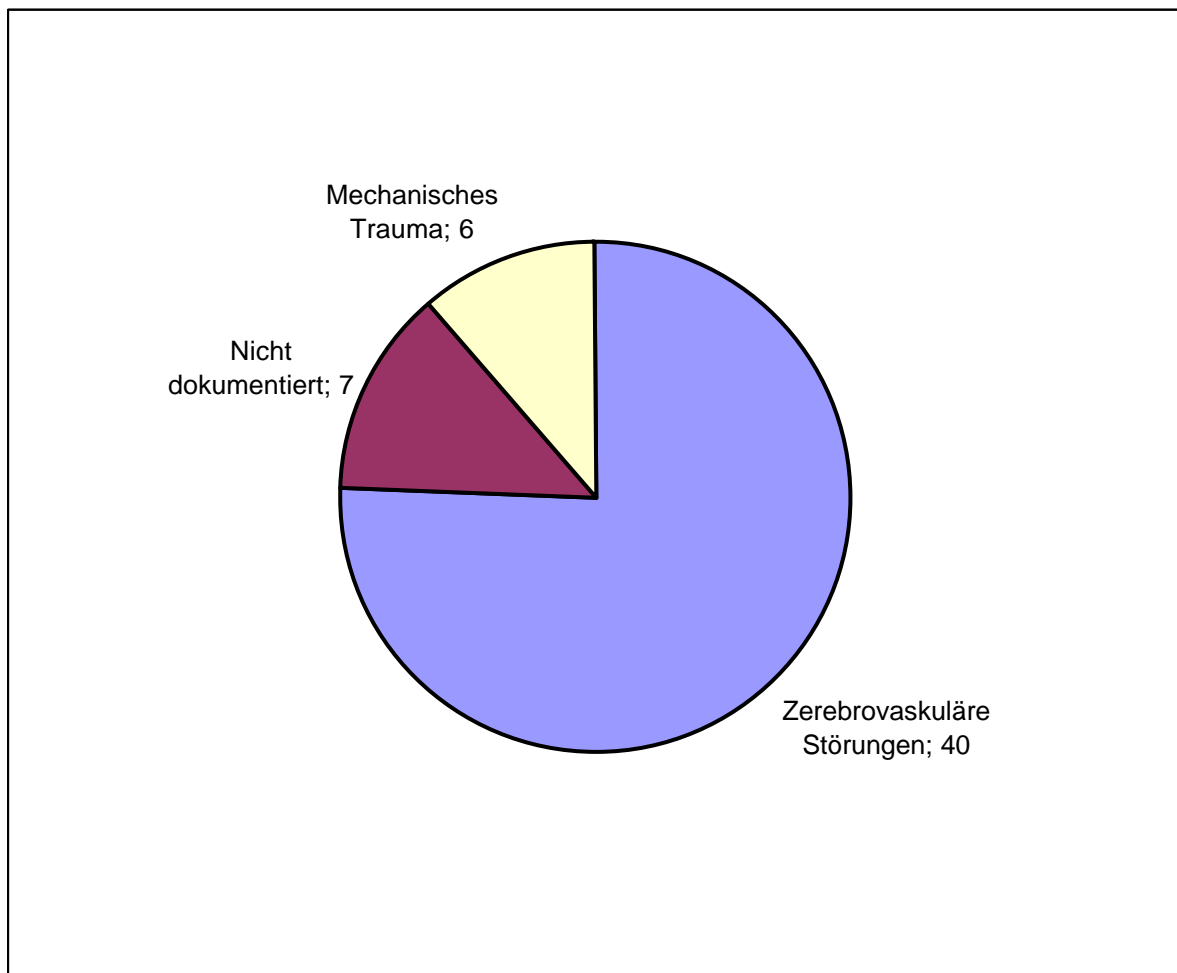
Abb. 6: Komedikationsverteilung bezogen auf das Gesamtkollektiv mit möglichen Mehrfachnennungen (n=53 Patienten)



3.7 Vorbotenerscheinungen

Eine zerebrovaskuläre Störung wurde bei 40 von insgesamt 53 Patienten als Vorbotenerscheinung festgestellt, wobei man nicht sagen konnte, um welche Art von zerebrovaskuläre Störung es sich handelte. Ein mechanisches Trauma war bei 6 Patienten vorausgegangen. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die neurochirurgische Abteilung der St. Barbara-Klinik in Hamm – Heessen, befanden sich 30 Patienten bereits im Koma. 23 Patienten waren bei ihrer Aufnahme bei Bewußtsein. Bei 7 Patienten waren die Vorbotenerscheinungen nicht dokumentiert.

Abb. 7: Verteilung der einzelnen Vorbotenerscheinungen



3.8 Zeitpunkt der Aufnahme in die Neurochirurgie

Die Zeitspanne von dem Blutungsereignis bis zur Aufnahme in die neurochirurgische Abteilung der St. Barbara-Klinik in Hamm – Heessen schwankte zwischen 1,0 Stunden und 14 Tagen. Im Mittel lag die Zeitspanne aller 53 Patienten bei 24 Stunden vom Blutungsereignis bis zur Aufnahme in die Neurochirurgie.

3.9 Klinischer Erstbefund nach Blutungsereignis

Der klinische Erstbefund von 40 der insgesamt 53 Patienten zeigte, daß keinem Patienten Katecholamine verabreicht wurden und bei 13 Patienten wurde kein klinischer Erstbefund dokumentiert. 40 von 53 Patienten standen unter Medikation, wobei die 30 Patienten, die bereits im Koma eingeliefert wurden, sediert waren und einen endotrachealen Tubus aufwiesen. Ebenfalls 40 Patienten ließen ein neurologisches Defizit erkennen, wobei das Defizit bei 18 Patienten allgemein und bei 22 Patienten fokal war. Die mittlere Pulsfrequenz des Gesamtkollektivs lag bei 97 Herzschlägen pro Minute. Der mittlere systolische Blutdruck lag bei 150mmHg und der mittlere diastolische Blutdruck lag bei 79 mmHg. Die mittlere periphere Sättigung von 40 Patienten betrug 95,5%.

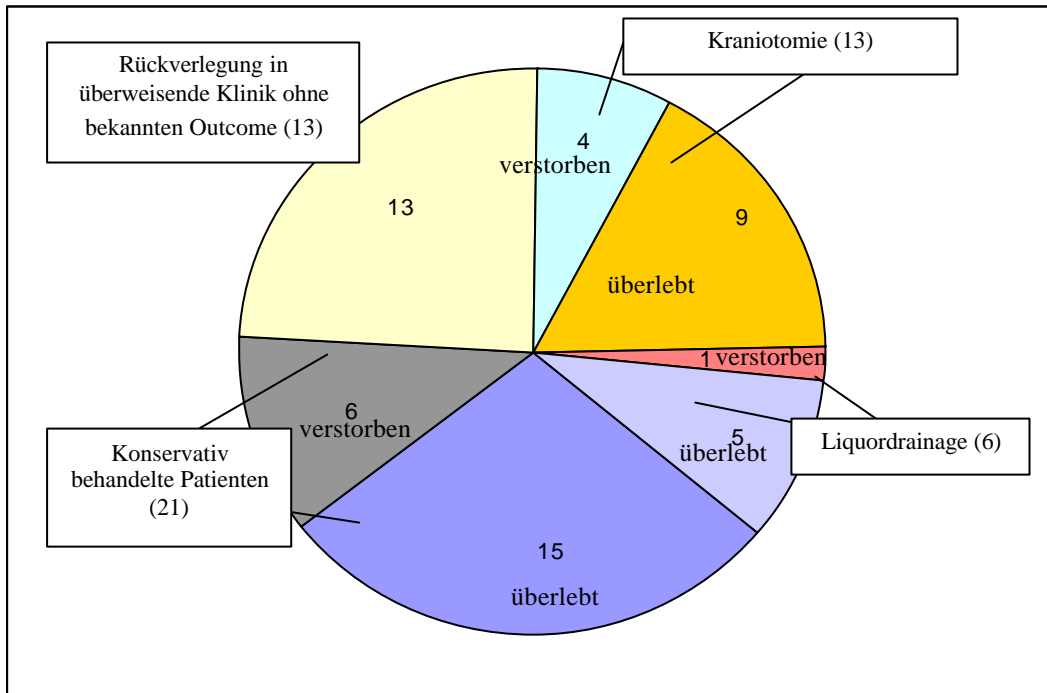
3.10 CT – Befunde

In 40 von 53 Fällen wurde ausnahmslos ein Computertomogramm des Siemens Somatom Plus angefertigt. Das CT wies zu 81% eine intrazerebrale und zu 19% eine subdurale Blutung auf. Eine Ventrikelbeteiligung war auf den CT - Bildern in 18 Fällen zu erkennen. Das geschätzte Blutungsvolumen konnte bei 24 Patienten bestimmt werden. Im Mittel betrug das Blutungsvolumen der 24 Patienten 43 ml. Bei 13 Patienten konnte der CT – Befund aufgrund mangelnder Dokumentation nicht ermittelt werden.

3.11 Therapeutisches Vorgehen

Bei 13 der 53 Patienten erfolgte eine operative Ausräumung des Hämatoms in Form einer Kraniotomie, wobei 9 von diesen 13 Patienten überlebten und 4 verstarben. Der Anteil der Patienten, die mit einer Liquordrainage behandelt wurden, betrug 6 Patienten, wobei davon 5 überlebten und nur 1 Patient verstarb. Die verbleibenden 21 Patienten wurden konservativ therapiert. Überlebt haben von diesen 21 Patienten 15, und 6 Patienten sind verstorben. Bei 13 Patienten ist kein Therapieweg dokumentiert worden. Von den bereits im Koma eingelieferten 30 Patienten, wurden 10 konservativ therapiert, 7 Patienten wurden in Form einer Kraniotomie operiert und bei 2 Patienten wählte man die alleinige Liquordrainage als Therapieweg. Bei den verbleibenden 23 Patienten, die sich bei Einlieferung nicht im Koma befanden, wählte man bei 11 Patienten den konservativen Therapieweg, 6 Patienten wurden in Form einer Kraniotomie operiert, und die restlichen 4 Patienten therapierte man mit alleiniger Liquordrainage.

Abb. 8: Therapeutisches Vorgehen verbunden mit dem Erholungszustand bei Verlegung/Entlassung (n=53 Patienten)



3.12 Erholungszustand und Verlegungsort

Der Erholungszustand, der mit Hilfe der Glasgow Outcome Scale (Jennett & Bond 1975) nach einem Jahr oder länger ermittelt wurde, ist wie folgt dokumentiert worden: 1. tot, 2. dauernd vegetativ, 3. behindert abhängig, 4. behindert unabhängig und 5. nicht behindert/berufsfähig. Von den insgesamt 53 Patienten verstarben 11. Dauernd vegetativ blieben nur 2 Patienten. Der am häufigsten aufgetretene Erholungszustand war behindert abhängig mit einer Patientenzahl von 14 der insgesamt 53 Patienten. Behindert unabhängig blieben 8 der 53 Patienten. Ohne bleibende Schäden, also nicht behindert und berufsfähig blieben nach telefonischer Auskunft derer Hausärzte 5 Patienten. Bei den 13 Patienten, die ausschließlich in Form eines Konsilscheins in Erscheinung traten, fand man keinerlei Angaben in Bezug auf den Krankheitsverlauf.

Zu einer Rückverlegung in die Klinik, aus welcher der Patient in die Barbara-Klinik überwiesen wurde, kam es in 11 Fällen. In ein Pflegeheim wurden 3 von den überlebenden 29 Patienten verlegt. 6 Patienten wurden in eine andere Klinik überwiesen, und bei den verbleibenden 9 Patienten ist der Verlegungsort nicht dokumentiert worden.

Der Erholungszustand der Patienten nach 12 Monaten konnte bei 17 der 29 überlebenden Patienten durch persönliche, telefonische Befragung erfasst werden. Von diesen 17 Patienten sind 9 bereits verstorben. In Pflegeheimen sind 6 Patienten untergebracht, und die restlichen 2 Patienten befinden sich bei gutem Allgemeinbefinden zu Hause. Die fehlenden 12 Patienten waren nicht auffindbar.

Abb. 9: Erholungszustand der Patienten nach einem Jahr oder länger (n=53 Patienten)

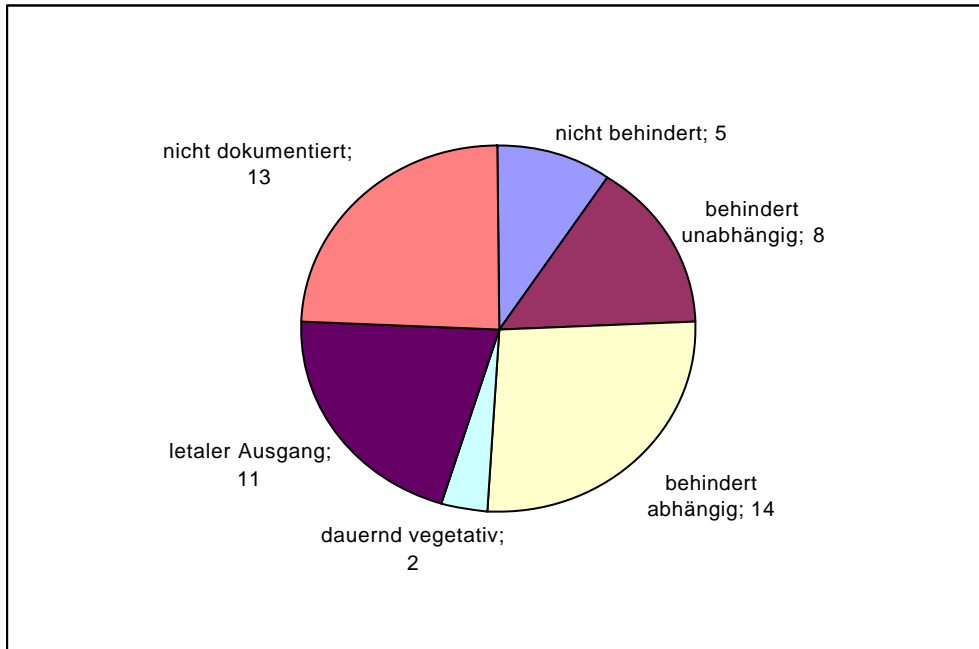
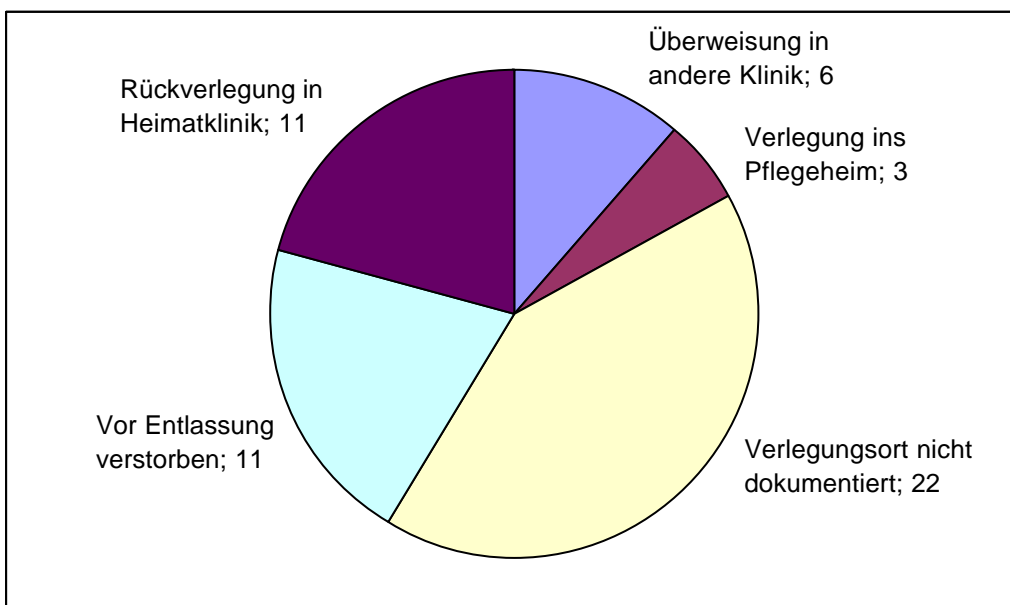


Abb.10: Verteilung der Verlegungsorte bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=53 Patienten)



3.13 Konsilscheine

Ausschließlich durch handgeschriebene Konsilscheine sind 13 Patienten mit neurochirurgisch relevanten Blutungen unter Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten gefunden worden, die aufgrund ihrer sehr kurzen oder gar keiner Verweildauer in der Klinik ausschließlich in Form eines handgeschriebenen Konsils in Erscheinung traten.

Von diesen 13 Patienten waren 9 Patienten männlich und 4 weiblich. 11 Patienten waren laut Konsil bei deren Aufnahme bewußtlos, und lediglich 2 Patienten waren bei Bewußtsein. Das Alter dieser 13 Patienten lag zwischen 62 und 83 Jahren. In Bezug auf die Blutungsart fanden sich 9 intrazerebrale und 4 subdurale Hämatome, wobei nicht dokumentiert wurde, um welche Art von subduralen Hämatomen es sich handelte.

4. Diskussion

Nachfolgend werden aus der Literatur gesammelte Fälle und Schlußfolgerungen, die eingangs gestellten Fragen (siehe 1.2) betreffend, zusammengestellt. Diese gesammelten Erkenntnisse werden mit den bei den eigenen Patienten beobachteten neurochirurgisch relevanten Blutungen unter Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten und deren Behandlung verglichen, um eine zusammenfassende Antwort auf die aufgeworfenen Fragen zu ermöglichen.

4.1 Vergleich mit den Ergebnissen aus der Literatur

Die Ergebnisse aus dem Schrifttum sollen unter besonderer Berücksichtigung der bei den eigenen Fällen gefundenen neurochirurgisch relevanten Blutungen unter Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten diskutiert werden.

4.1.1 Inzidenz von neurochirurgisch relevanten Blutungen unter Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten

Die Inzidenz einer ICB unter OAC ist nicht eindeutig festzumachen. An das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Berlin bzw. an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) in Köln werden derzeit mutmaßlich nur etwa 2% der auftretenden Blutungskomplikationen in das ZNS unter OAC als Verdacht gemeldet (Krappweis, Mitt. 2002). Die ärztliche Berufsordnung (§6) und das Arzneimittelgesetz (§62,63a) verpflichten einen Arzt jeglichen Verdacht einer unerwünschten Arzneimittelnebenwirkung zu melden (Sandvoß 1999; Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln 1998; Berufsordnung der Ärztekammer Westfalen-Lippe 2000).

Das allgemeine ICB-Risiko unter OAC wird im Vergleich zu den ICBs ohne OAC mit 5- bis 15-fach erhöht angegeben (Moskopp et al 1987; Verstraete 1988; Hart et al 1995; Bertram et al 2000; Qureshi et al 2001). Diese Aussage wird nachfolgend auch für diese Studie bestätigt. Mit 3 bis 14% aller nicht-traumatischen ICBs aus neurochirurgischen Einheiten wird der Anteil der intrakraniellen Blutungen unter OAC angegeben (Busse 1972; Moskopp et al 1987; Radberg et al 1991; Anderson 1994).

Der Anteil der intraspinalen Blutungen unter OAC am Gesamtanteil aller Intraspinalblutungen wird zwischen einem Sechstel und einem Drittel angegeben (Dabbert et al 1970; Mattle et al 1987; Phuong et al 1999; Piotrowski et al 1979).

Für Deutschland wurde die allgemeine Inzidenz für eine ICB unter OAC auf 1:140.000 Einwohner pro Jahr geschätzt und für intraspinale Blutungen unter OAC auf 1:1.000.000 pro Jahr (Moskopp et al 1987). Derzeit ist diese Rate wahrscheinlich um einen Faktor 2 nach oben zu korrigieren (Cartmill et al 2000).

Jährlich werden mindestens 650 ICBs unter OAC für Deutschland angenommen (Sandvoß et al 1999). Die während der letzten 6,5 Jahre beim BfArM gemeldeten 84 Verdachtsfälle entsprechen 2% dieser Erwartung.

Völlig unterschiedlich sind die Angaben zur Dynamik der Inzidenz einer ICB unter OAC der letzten Jahre. Publiziert sind Berichte über fallende (Kawamata et al 1995; Palareti et al 1996) und steigende Häufigkeiten von sporadischen Fällen (Mathiesen et al 1995). Die sporadische Blutungsrate in das Nervensystem wurde vor drei Jahrzehnten anhand von 7627 Behandlungsfällen mit 0,01% angegeben (Busse 1972). Jüngere Publikationen aus Nottingham sagen wiederum, dass aus einem Einzugsgebiet von 4 Millionen Einwohnern der dortigen Neurochirurgie im Zeitraum von 1994 bis 1999 jährlich zwischen 20 und 60 Patienten mit Blutungskomplikationen unter OAC zugewiesen wurden, die einer sofortigen neurochirurgischen Behandlung bedurften (Cartmill et al 2000). Aus dieser Tatsache ergibt sich eine Inzidenz, die etwa um das Doppelte höher liegt (0,5–1,5:100.000 pro Jahr) als noch vor 15 Jahren angenommen (Moskopp et al 1987). Diese in den letzten Jahren gestiegene publizierte Häufigkeit der Fälle ist auch auf eine breiter verfügbare und bessere Bildgebung zurückzuführen.

Vergleicht man die dortigen Patienten mit chronisch subduralen Hämatomen als Blutungskomplikation unter OAC, wird das Ergebnis noch eindrucksvoller. Im Vergleich zum Zeitraum von 1990 bis 1992 wurde der Zeitraum von 1995 bis 1997 untersucht.

Die Inzidenz aller Patienten mit chronisch subduralen Hämatomen hatte sich zwischen diesen beiden Zeiträumen vervierfacht (Gonugunta 2001).

Im untersuchten Einzugsgebiet und Zeitraum ließ sich die Inzidenz einer ICB unter OAC ebenso wenig genau bestimmen wie in der Literatur. Man muss davon ausgehen, dass die tatsächliche Inzidenz noch weit über den in dieser Studie gefundenen 26% liegt.

4.1.1.a Ermittlung des relativen Risikos einer ICB ohne / mit OAC

Folgender Sachverhalt wurde im Rahmen dieser Arbeit durch Literaturstudium und eigene Erhebungen zusammengefaßt (siehe Tabelle 1): Die Erhebung erfolgte aus einem Einzugsgebiet von geschätzten 400.000 Einwohnern des Raumes Hamm ([2] der Tabelle 1). Dies macht etwa 1/200 der Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland (BRD) im Jahre 2004 aus (statistisches Jahrbuch 2003, Seite 14). Im Rahmen dieser Studie/Erhebung wurde durch eine Anfrage bei der Firma Roche erhoben, von welcher Größenordnung der Marcumar – Einnahme in der Gesamtbevölkerung auszugehen war und dieser Wert wurde summarisch mit 400.000 dauerantikoagulierten und 200.000 teilzeitantikoagulierten Patienten angegeben, so daß von etwa 600.000 Patienten in der BRD auszugehen war ([3] der Tabelle 1). Im Analogieschlußverfahren bedeutete dies, daß man für das Einzugsgebiet Hamm von 3.000 Patienten ausgehen konnte, die OAC einnahmen ([4] der Tabelle 1).

Die Inzidenz der „spontanen ICB`s“ wurde nach Qureshi und Mitarbeitern (2001) mit einer Rate von 20 – 50/100.000/Jahr angegeben.

Aus der Analogie dieser Inzidenz, bezogen auf die Gesamtbevölkerung der BRD, war demnach pro Jahr mit 16.000 – 40.000 „spontanen ICB`s“ zu rechnen ([6] der Tabelle 1). Um im Analogieschlußverfahren zu berechnen mit wievielen „spontanen ICB`s“ pro Jahr im Einzugsgebiet Hamm zu rechnen war, mußte also die Inzidenz durch 200 geteilt werden und es ergab sich ein Schätzwert von 80 – 200 pro Jahr ([7] der Tabelle 1).

Im Rahmen der vorgelegten Studie wurde von allen Patienten der St. Barbara – Klinik in Hamm – Heessen das Ausprägungsmerkmal „spontane ICB“ aus einem Zeitraum von 3,5 Jahren ermittelt und es wurden demgemäß 209 Patienten gefunden, so daß sich bezogen auf die selbsterhobene Inzidenz für das Einzugsgebiet Hamm eine Zahl von etwa 60 „spontanen ICB`s“ pro Jahr ergeben hat ([8] der Tabelle 1). Dieser Wert belegte, daß die Schätzannahmen, die bis hierher zugrunde gelegt wurden, größenordnungsmäßig stimmten und daß das Ausprägungsmerkmal ICB quantitativ am unteren Ende des im Analogieschlußverfahren geschätzten Ranges lag.

Um auf der Grundlage dieser Studie, die notgedrungenermaßen mit einer Vielzahl von letztlich wissenschaftlich nicht erhebaren Größen arbeiten mußte, zu einer abschätzbaren Aussage zu kommen, um welchen Faktor das „Relative Risiko“ eine ICB unter OAC zu erleiden erhöht war, war eine Nullhypothese zu generieren.

Unter der nullhypothetischen Annahme, daß das natürliche Risiko eine ICB zu erleiden identisch ist mit dem Risiko eine ICB unter OAC zu erleiden, ergab sich für die gesamte BRD, in der 600.000 Patienten unter OAC standen, daß das Merkmal ICB in der Größenordnung zwischen 130 bis 330 mal zu erwarten war.

Im Analogieschlußverfahren ließ sich dann daraus ermitteln, daß für das Einzugsgebiet Hamm mit den geschätzten 3.000 Patienten unter OAC die Merkmalausprägung einer ICB in einer Größenordnung von ca. 0,8 – 2 pro Jahr zu erwarten war.

Diese Nullhypothese war nun erwartetermaßen und quantifizierbar zu falsifizieren, weil im Rahmen der vorliegenden Studie aus dem Einzugsgebiet Hamm mit geschätzten 3.000 „Marcumar – Patienten“ 15 Patienten mit der Merkmalsausprägung ICB unter OAC pro Jahr zur Beobachtung kamen. Diese Häufigkeit entsprach zum einen einem Verhältnis von einem Viertel aller ICB's pro Jahr, zum anderen lag die Merkmalausprägung ICB unter OAC bei einer Häufigkeit von 15 Patienten pro Jahr in der Größenordnung zwischen 7 und 19 mal höher als der Erwartungswert von 0,8 – 2 pro Jahr.

Insofern ließ sich aus den eigenen Erhebungen in Korrelation zu den aus der Literatur mitgeteilten Daten relativ verbindlich abschätzen, daß das Risiko einer ICB unter OAC etwa um den Faktor 7 – 19 höher war, als das native Risiko eine ICB zu erleiden.

Da in der eigenen Erhebung die Ausprägung des Merkmals ICB mit 60 Fällen pro Jahr am unteren Limit des Erwartungswertes von 80 – 200 pro Jahr angetroffen wurde, kann darüber hinaus tendenzmäßig noch angegeben werden, daß das relative Risiko einer ICB unter OAC eher an dem höheren Wert (19fach erhöht) anzunehmen ist, als bei dem niedrigen Wert (7fach erhöht).

Tabelle 1.: Ermittlung des relativen Risikos einer ICB ohne / mit OAC

	Einwohner/ Einzugsgebiet	Prävalenz der Marcumarisierung	Inzidenz der „spont. ICB“ 20-50/100.000 pro Jahr [5] Literaturwert (Qureshi 2001)	Erwartete Inzidenz einer ICB unter Nullhypothese natürl. ICB-Risiko = ICB-Risiko unter Marcumar	ICB unter Marcumar/Jahr	Erhöhung des rel. Risikos einer ICB unter Marcumar
BRD	80.000.000 [1] Zählwert JB 2003, Seite 14	600.000 [3] mitgeteilter Wert (Fa. Roche, 2003)	16.000-40.000 [6] Analogiewert aus [1,5]	130-330 [9] Analogiewert aus [3,5]	3.000 [12] Analogiewert aus [1,2,11]	siehe [12]
HAM	400.000 [2] Schätzwert	3.000 [4] Analogiewert aus [1,2,3]	80-200 [7] Analogiewert aus [1,2,6]	ca. 0,8-2 [10] Analogiewert aus [4,5]	15 [11] eigene Erhebung aus dieser Studie	7 bis 19 mal [12] Korrelation [10,11]
			209/3,5Jahre= 60 [8] eigene Erhebung aus dieser Studie			

Legende zur Tabelle 1:

BRD: Bundesrepublik Deutschland

HAM: Stadt Hamm (Westfalen)

ICB: Intrakranielle Blutung

JB: Jahrbuch

spont.: spontane

4.1.2 Beeinflussung von Alter und Geschlecht

Das Alter, in dem eine Antikoagulationsbehandlung initiiert wurde, erstreckt sich bei den berichteten Fällen vom 3. Lebensjahr (Iizuka 1972) bis zum 89. Lebensjahr (Riedler et al 1972). Etwa 90% der Antikoagulationsblutungen geschahen zwischen dem 40. und 80. Lebensjahr. Auch das Patientenalter der eigenen Fälle lag in diesem Bereich. Verwundern mag dies nicht, da die Grunderkrankungen, die zu der Antikoagulationstherapie führten, in diesem Lebensabschnitt am häufigsten vertreten sind. Eine Differenz im Hinblick auf das Alter für das Auftreten einer spinalen oder zerebralen Komplikation konnte bei der Durchsicht der Literatur nicht gefunden werden. In der Literatur wird ein höheres Lebensalter (ab 65. oder 75. Lj.) als großer Risikofaktor während einer OAC für eine ICB angegeben (Busse 1972; Moskopp et al 1987; Verstraete 1988; Ernestus et al 1994; Hart 1995; Blackshe et al 1996; Palareti et al 1996; SPAF 1996; Levine et al 1998; Gorter 1999).

Im eigenen untersuchten Patientenkollektiv lag das Durchschnittsalter bei 72,7 Jahren. Im untersuchten Patientenkollektiv ist – wie auch in anderen statistischen Untersuchungen (Gränshirt und Keuler 1980; Sluga et al. 1983; Skvarc et al. 1985) – überwiegend das männliche Geschlecht von einer intrazerebralen Blutung unter Einnahme von Vitamin -K- Antagonisten betroffen. In der vorliegenden Studie überwog das männliche Geschlecht im Verhältnis 2,3:1.

Ein Unterschied der Geschlechtsverteilung in Bezug auf spinale und zerebrale Blutungskomplikationen ist in der Literatur allerdings nicht ersichtlich.

4.1.3 Bestehende Indikationen zur Antikoagulantienabgabe

Eine Korrelation zum Lebensalter ergibt sich hinsichtlich der Indikationsstellung zur Antikoagulantienbehandlung. Die häufigsten Indikationen wie tachykarde absolute Arrhythmie, Herzklappenersatz, Myokardinfarkt, koronare Herzerkrankung, zerebrovaskuläre Störungen treten bevorzugt in einem Alter ab dem 60. Lebensjahr auf. Das männliche Geschlecht dominiert bei diesen Erkrankungen, was sich ja auch in der Geschlechtsverteilung, wie oben angeführt, widerspiegelt.

Zwischen der angegebenen und der nachvollziehbaren Indikation für eine OAC wird in der Literatur nicht immer unterschieden. Mit mindestens einem Drittel wird die Rate der zum Zeitpunkt der ICB nicht mehr nachvollziehbaren Indikation angegeben (Moskopp et al 1987; Mattle et al 1989).

Die am häufigsten in der Literatur angegebenen Indikationen für eine ICB unter OAC sind das Vorhofflimmern und der alloplastische Herzklappenersatz mit 10 – 70% der Fälle (Moskopp et al 1987; Mattle et al 1989; Kawamata et al 1995; Mathiesen et al 1995; Sandvoß et al 1999; Karni et al 2001). Die Thrombose bzw. die Embolie wird mit 12 – 33% angegeben (Moskopp et al 1987; Mattle et al 1989; Palareti et al 1996; Karni et al 2001). Mit 20% der Fälle gibt die Literatur die Myokardischämie als Indikation an (Moskopp et al 1987; Mattle et al 1989). Die arterielle Verschlusskrankheit findet man bei 10 – 20% in der Literatur (Moskopp et al 1987; Mattle et al 1989). Lediglich in 3 – 10% der Fälle ist laut Literatur eine Hirnmangeldurchblutung die Indikation für die OAC (Mattle et al 1989; Karni et al 2001).

Die im eigenen untersuchten Patientenkollektiv gewonnenen Ergebnisse stimmen mit denen der Literatur voll überein, wie im Ergebnisteil ersichtlich ist.

4.1.4 Interaktion zwischen Antikoagulantien, Komorbidität und Komedikation

In der Literatur findet man eine Vielzahl von Risikofaktoren für eine ICB während einer OAC. Diese Risikofaktoren decken sich exakt mit den Nebenerkrankungen der untersuchten Patienten des eigenen Kollektivs. Als Risikofaktoren werden in der Literatur unter anderem arterielle Hypertonie (Moskopp et al 1987; Radberg et al 1991; Ernestus et al 1994; Blackshear et al 1996; Gorter 1999), zerebrovaskuläre Erkrankungen (Hylek 1994; Palareti et al 1996), Diabetes mellitus (Blackshear et al 1996; SPAF 1996), Niereninsuffizienz (Landefeld 1989) und alloplastische Herzklappe (Moskopp et al 1987; Hylek 1994; Wijdicks et al 1998) angegeben. Die Hypertonie spielt als Nebenerkrankung in der früheren Literatur eine besondere Rolle. Bei den damals untersuchten Patienten wurden zweimal so viele Blutungskomplikationen bei Antikoagulantiengebrauch unter Hypertonikern gezählt wie bei den übrigen Patienten. Man fand heraus, dass diese Blutungen bei gleichzeitig bestehender Hypertonie einen schwerwiegenderen Verlauf zeigen, oftmals sogar einen tödlichen (Beaumont&Tarrit 1955). Dies wird von Askey (1966) insofern bestätigt, als er berichtet, dass die Hypertonie die Intensität einer ICB unter OAC steigert und dass an deren Folgen fast alle Patienten verstarben. Für Askey gilt die Hypertonie als ein prädisponierender Faktor.

Als solcher ist sie aber ein sehr wesentlicher Faktor, denn wenn man berücksichtigt, dass 2/3 der in der Literatur angegebenen Hypertoniker aufgrund zerebrovaskulärer Störungen oder eines Myokardinfarktes mit Antikoagulantien behandelt wurden, somit ein allgemeiner arteriosklerotischer Gefäßwandschaden zu vermuten ist, der zusammen mit der auf der Gefäßwand einhergehenden erhöhten mechanischen Wirkung bei Hypertonikern zu einer Blutung führen kann, ist der Gebrauch bei diesen Patienten sehr zurückhaltend zu bewerten.

Da der therapeutische Bereich der Antikoagulantien eng begrenzt ist und die Konsequenzen einer nicht optimalen Einstellung bedrohlich sein können, hat man im Hinblick auf die vorwiegend wegen kardiovaskulärer Erkrankungen Antikoagulantienmittel einnehmenden Patienten, - wie auch die Literatur die Häufigkeit dieser Indikationsstellung zeigt - , den Einfluß anderer Medikamente auf die Wirkung von oralen Antikoagulantien untersucht. Diese Patienten nehmen häufig eine Vielzahl von Medikamenten ein und erscheinen daher besonders gefährdet. Eine epidemiologische Studie der Gruppe um Hull aus dem Jahre 1978 erbrachte hierzu interessante, aber auch nachdenklich stimmende Ergebnisse. Danach erhielten innerhalb eines halben Jahres 33% der mit Cumarinderivaten behandelten Patienten interferierende Arzneimittel.

Die am häufigsten zusätzlich eingenommenen Medikamente waren mit 61% die Barbiturate, mit 14,7% die oralen Antidiabetika und mit 4,9% die Pyrazolderivate.

Es zeigt sich, dass eine Vielzahl von Medikamenten und Krankheiten einen enormen Einfluss auf den therapeutischen Bereich der Antikoagulantien haben kann. Daher ist es kaum verwunderlich, wenn Blutungskomplikationen mit der zusätzlichen Einnahme von Medikamenten in Verbindung gebracht werden können, vor allem bei der Annahme eines gleichzeitig bestehenden pathologischen Substrates in Form einer Gefäßläsion.

Dieser Kausalzusammenhang ist bei einigen in der Literatur berichteten Fällen möglich, besonders bei denen, wo eine Kopfschmerzsymptomatik besteht und die Patienten dagegen Medikamente einnehmen. Dies kann die Verstärkung einer Sickerblutung wahrscheinlich machen.

Im eigenen Patientenkollektiv waren es vor allem Kardiaka, die als Nebenmedikation eingenommen wurden. Darüber hinaus fanden sich noch Rheumamittel, Kortison und Kopfschmerzmittel bei einigen Patienten als Nebenmedikation.

4.1.5 Vorbotenerscheinungen

Über eventuell vorhandene Vorbotenerscheinungen ist in den meisten Fällen nichts zu erfahren, da knapp die Hälfte der Patienten mit summarischem Verdacht auf eine intrakranielle Komplikation unter OAC im Koma eingeliefert wurden (Moskopp et al 1987). Bei den Patienten mit chronischem Subduralhämatom liegt die Rate der Komata bei Einlieferung um 20% (Gonugunta 2001). Etwa die Hälfte der Patienten, die nicht im Koma eingeliefert wurden, gaben erst sehr viel später an, dass es sehr wohl Vorbotenerscheinungen gab, wie Kopfschmerz oder Aussetzer etc., die aber nicht abgeklärt wurden (Mattle et al 1989; Greenberg SM 1996). Eine weitere Art einer Vorbotenerscheinung ist das mechanische Trauma. Insgesamt wird eine Trauma – Anamnese bei etwa einem Drittel der Patienten gefunden, wobei davon die Hälfte einem Bagateltrauma entspricht (Moskopp et al 1987). Die Rate der anamnestischen Traumata für die extrazerebralen intrakraniellen Blutungen unter OAC liegt noch höher (Mattle et al 1989).

Auch schon früher war die besondere Bedeutung des Schädeltraumas bei einem mit Antikoagulantien behandelten Patienten bekannt. Auf die mögliche Bedeutung einer traumatischen Gefäßläsion - in Form eines Kopftraumas bei der Auslösung von Subduralhämatomen während der Antikoagulationstherapie - wiesen erstmals Nathanson und Mitarbeiter (1958) hin. Diese mögliche Ursache für eine Blutung wurde später auch von anderen Autoren wie Rouzand (1960), Mazars (1967), Huguenin (1967) und Saurugg (1973) auch diskutiert. Durch die mechanische Krafteinwirkung bei einem Kopftrauma kann es zu Läsionen an den dünnwandigen Venen und kleinen Kapillaren kommen.

Die von der Antikoagulantienbehandlung hervorgerufene Hypokoagulabilität kann somit den Austritt einer größeren Blutmenge aus der winzigen Gefäßläsion bewirken, als dies bei normalen Gerinnungsverhältnissen möglich wäre. Aring (1960) meint, dass die zur Auslösung einer subduralen Blutung notwendige Kraft verhältnismäßig gering sein könne, falls sie in günstiger Richtung abgegeben werde; im Falle einer Antikoagulantienbehandlung bedürfe es keines eigentlichen Kopftraumas zur Erzeugung eines Subduralhämatoms, sondern belanglose Ereignisse des alltäglichen Lebens genügten dazu.

Im eigenen untersuchten Patientenkollektiv decken sich die Ergebnisse mit denen der Literatur nur zum Teil. Eine Trauma – Anamnese wurde nicht zu einem Drittel gefunden, sondern nur bei 11% der Patienten. Eine Übereinstimmung mit der Literatur gibt es bei den im Koma eingelieferten Patienten. Bei den eigenen Patienten lag der Anteil, genau wie in der Literatur beschrieben, bei 55%. Dies entspricht in etwa der Hälfte des Gesamtkollektivs.

4.1.6 Art der Blutungskomplikation

In der Literatur findet man Aussagen zu den Häufigkeiten der verschiedenen Typen von ICBs unter OAC. So findet man pro Studie in 25 – 85% der Fälle eine intrazerebrale Blutung (Moskopp et al 1987; Hylek 1994; Kawamata et al 1995; SPAF 1996; Wijdicks et al 1998; Gorter 1999), in 35 – 50% der Fälle ein subdurales Hämatom (Moskopp et al 1987; Mattle et al 1989; Hylek 1994; Wijdicks et al 1998), in 7 – 16% der Fälle eine Blutung in den Hirnstamm (Moskopp et al 1987; Kawamata et al 1995) und in 3 – 11% der Fälle eine subarachnoidale Blutung (Moskopp et al 1987; Kawamata et al 1995).

Auch in diesem Punkt weichen die Ergebnisse der Literatur von den eigenen Ergebnissen ab. In der eigenen Studie fanden sich zwar 81% intrazerebrale Blutungen, aber lediglich 19% subdurale Hämatome. Andere Blutungsarten wurden nicht gefunden.

4.1.7 Therapeutisches Vorgehen

Im Allgemeinen besteht weltweit eine gewisse Unsicherheit über den Nutzen einer Operation von Hirnblutungen. Um diese Unsicherheit strukturieren zu können, werden zur Zeit prospektive Studien durchgeführt.

Einem Neurochirurgen ist es nicht möglich, bei einer ICB unter OAC den primären Neuronalschaden rückgängig zu machen. Er kann immer nur versuchen sekundäre Neuronalschäden zu minimieren. Operationsindikationen wurden in der Literatur bei ICBs unter OAC in ein bis zwei Dritteln der Fälle gestellt (Ernestus et al 1994; Kawamata et al 1995; Moskopp et al 1987). Bei Patienten mit einem chronisch subduralen Hämatom unter OAC liegt der Anteil der Operationsindikationen bedeutend höher (Mattle et al 1989; Gonugunta 2001). Es zeigte sich, dass vor allem begleitende Niereninsuffizienzen und Dialysepflicht sehr riskant für Nachblutungen sind. Die Literatur besagt, dass nach interdisziplinärer Absprache durchaus - auch im Zustand nach einem alloplastischem Herzklappenersatz – ein bis zwei Wochen vollständig auf OAC verzichtet werden kann (Kienast et al 1997; Wijdicks et al 1998; Maeda et al 2001).

Diese Tatsache ist sehr wichtig, denn um eine Operation weitgehend risikoarm durchführen zu können, sollten folgende Richtwerte annähernd erreicht sein: Quick – Wert > 60%, PTT < 50“, Thrombozyten > 90.000 μ l.

Die weiteren neurochirurgischen Vorgehensweisen entsprechen denjenigen bei den jeweiligen Blutungstypen ohne OAC. Allerdings werden postoperativ bildgebende Kontrollen in der Regel großzügiger eingesetzt.

Von entscheidender Bedeutung für eine rasche Diagnose einer ICB ist die Bildgebung anhand computergestützter Schichtbildverfahren (CT/MR).

Durch das CT lässt sich der Ort der Blutung und auch das Volumen der Blutung bestimmen. Anhand dieser Erkenntnisse kann man dann den passenden Therapieweg bestimmen.

Es wird in der Literatur berichtet, dass intrakranielle Blutungen unter OAC sich bildgebend nicht mit wesentlicher neurochirurgischer Konsequenz von denjenigen ICBs ohne OAC unterscheiden (Berwaerts et al 2000). Seit zwei Jahrzehnten wird jedoch auf eine formalmorphologisch besondere Grenzschicht zwischen ungeronnenem Blut und flüssiger Umgebung im Aktenstudium hingewiesen (Livoni et al 1983).

Die Literaturangaben in Bezug auf die Operationsindikation sind auch hier wieder in etwa deckungsgleich mit den eigenen gewonnenen Ergebnissen. Im untersuchten Patientenkollektiv wurde ein Viertel operiert. Ebenfalls wurde in der eigenen Studie bei jedem Patienten ein CT angefertigt. Der größte Anteil der untersuchten Patienten wurde konservativ therapiert, weil eine Operation bei dem Schweregrad der Erkrankung bei 40% kontraindiziert war.

4.1.8 INR – Wert der Patienten bei Aufnahme

Die Gerinnungsphysiologie zum Zeitpunkt der Notfallaufnahme spielt eine entscheidende Rolle. Eine INR > 4 gilt als großer Risikofaktor für eine intrazerebrale Blutung während einer OAC (Fihn 1993; Hylek 1994; Cannegieter et al 1995; Palareti et al 1996; SPAF 1996; Kienast et al 1997). Zum Zeitpunkt des Notfalls wird oftmals die INR, früher auch der Quick – Wert, im Bereich der „verabredeten Marge“ gefunden (Busse 1972; Moskopp et al 1987; Mattle et al 1989; Radberg et al 1991; Kawamata et al 1995; Hart et al 2000; Karni et al 2001; Pullarkat et al 2000; Cartmill et al 2000). In einer Kölner Serie hatten 40% der Patienten einen Quick – Wert $< 15\%$ (Ernestus et al 1994), und in einer Meppener Serie fand sich in über 40% eine INR $> 4,5$ (Sandvoß et al 1999).

Noch vor 20 Jahren war nicht die INR, sondern der Quick – Wert die am weitesten verbreitete Methode bei den indirekt wirkenden Antikoagulantien.

Im untersuchten Patientenkollektiv lag die INR zwischen 0,93 und 5,8. Der mittlere Wert aller 53 Patienten lag bei 2,53. Hier stimmen die gefundenen Ergebnisse nicht mit denen aus der Literatur überein. Die Mehrzahl der 53 Patienten hatte eine INR von < 3 .

4.1.9 Erholungszustand der Patienten

Intrakranielle Blutungen unter Daueranwendung von oralen Antikoagulantien haben eine sehr ungünstige Prognose. In der Literatur findet man Angaben zur allgemeinen Letalitätsrate zwischen 33 und 77%. Die Hälfte dieser Patienten verstirbt innerhalb der ersten vier Tage nach Einweisung in die neurochirurgische Abteilung (Moskopp et al 1987; Radberg et al 1991; Hart et al 1995; Mathiesen et al 1995; Palareti et al 1996; Wijdicks et al 1998; Sandvoß et al 1999; Greenberg MS 2001; Karni et al 2001). Bei ICB – Patienten unter OAC liegt die Überlebenschance für drei Monate an der Harvard-University/Boston auch nur bei 50%.

Betrachtet man die isolierten Fälle von chronisch subduralen Hämatomen unter OAC, so findet man eine Letalitätsrate zwischen 0 und 30% (Moskopp et al 1987; Mattle et al 1989; Mathiesen et al 1995; Gonugunta 2001). Das kumulative Risiko, unter OAC an einer intrazerebralen Blutung zu versterben, liegt bei 1% pro Jahr bzw. 2% pro drei Jahre (Fihn 1993).

Bei den Patienten mit intraspinalen Komplikationen unter OAC bleibt ein hoher Anteil querschnittsgelähmt (Moskopp et al 1987).

Besonders schlechte Überlebenschancen haben Patienten mit ICBs unter OAC, die ein ICB – Volumen von mehr als 80ml haben (Radberg et al 1991) bei denen man begleitenden Alkoholismus findet (Moskopp et al 1987). Bei diesen Patienten liegt die Letalitätsrate bei 100%! Bei Patienten mit einem akuten Subduralhämatom liegt die Letalitätsrate laut Literatur bei 37 – 100% (Moskopp et al 1987; Mattle et al 1989; Hylek 1994). Da, wie bereits erwähnt, das Lebensalter und das Geschlecht eine wichtige Rolle spielen, findet man bei Männern über 65 Jahren eine Letalitätsrate von 90% (Moskopp et al 1987).

Patienten, die bereits im Koma eingeliefert werden, haben eine Letalitätsrate von immer noch 80% (Moskopp et al 1987).

Man erkennt, wie schlecht die allgemeine Prognose einer ICB unter OAC ist, wenn man die Rate der akzeptablen Erholungszustände sieht. Diese wird in der Literatur mit 12 – 16% angegeben, wobei die vollständige Regenerierung die absolute Ausnahme darstellt (Moskopp et al 1987; SPAF 1996).

Die Ergebnisse aus der Literatur decken sich nur zum Teil mit den eigenen Ergebnissen. Im eigenen Patientenkollektiv fand man eine Gesamtletalitätsrate von nur 21%. Auch die Anzahl der Patienten, die ohne bleibenden Schaden die Blutung überlebten, liegt wesentlich höher als in der Literatur angegeben, nämlich bei 8%.

Dies kann entweder eine Ausnahme sein, oder es liegt daran, dass die Diagnostik in der Zwischenzeit einen „Sprung nach vorn“ gemacht hat und so wesentlich mehr Patienten mit ICBs unter OAC gerettet werden können. Eine vollständige Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus der Literatur findet man bei den Patienten mit einem akzeptablen Erholungszustand. Diese findet man im untersuchten Kollektiv in 12 und in der Literatur in 12 – 16% der Fälle.

4.2 Beantwortung der Fragestellung

Anhand der dargestellten eigenen Ergebnisse und der Beobachtungen aus der Literatur sollen nachfolgend die in der Fragestellung aufgeworfenen Fragen im Einzelnen beantwortet werden.

4.2.1 Inzidenz im untersuchten Einzugsgebiet für den angegebenen Zeitraum für eine ICB unter OAC

Die Inzidenz der neurochirurgisch relevanten Blutungen unter Einnahme von Vitamin – K – Antagonisten läßt sich weder für das eigene Patientenkollektiv noch anhand der Mitteilungen aus der Literatur verbindlich festlegen. Das Grundproblem ist die oftmals nicht ausreichende Dokumentation aller Patientendaten und die zu geringe Beachtung dieser Fälle. Aus diesem Grund kann man mit großer Sicherheit annehmen, dass die vorhandene Dunkelziffer der neurochirurgisch relevanten Blutungen unter Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten sehr groß ist.

4.2.2 Beeinflussung der Prognose durch Alter und Geschlecht der Patienten

Im Bezug auf das Alter und das Geschlecht ist die Beantwortung der eingangs gestellten Frage klar zu beantworten. Sowohl in der Literatur als auch bei den eigenen Ergebnissen ließ sich feststellen, dass Menschen zwischen dem sechzigsten und neunzigsten Lebensjahr besonders gefährdet und auch betroffen sind. Bei dem Geschlecht ist ebenfalls sehr deutlich geworden, dass Männer wesentlich häufiger betroffen sind als Frauen. In der eigenen Studie lag das Verhältnisse Mann/Frau bei 2,3:1.

Man kann also festhalten, dass Männer ab der sechsten Dekade eine besondere Risikogruppe für eine ICB unter OAC darstellen.

4.2.3 Auswirkung bestehender Indikationen zur Antikoagulantiengabe unter Berücksichtigung der Komorbidität und Komedikation

Bei der Auswirkung bestehender Indikationen zur Antikoagulantiengabe unter Berücksichtigung der Komorbidität und Komedikation läßt sich eine klare Antwort auf die gestellte Frage geben. Da die eigenen Ergebnisse sich vollständig mit denen aus der Literatur decken, kann man sagen, dass die häufigste Indikation für eine Antikoagulantientherapie die vorausgegangene tachykarde absolute Arrhythmie ist. Auch die darauf folgenden Indikationen für eine Antikoagulantientherapie stimmen mit den eigenen Ergebnissen komplett überein. Obwohl die Ergebnisse der Literatur schon zum Teil 20 Jahre und länger zurückliegen, haben sie auch in der Gegenwart noch volle Gültigkeit. Dies zeigt, dass es bis heute keine andere, qualitativ ähnliche Möglichkeit gibt, die aufgeführten Indikationskrankheiten zu therapieren, obwohl man sehr wohl die bestehende Gefahr einer ICB kennt.

Die in der Literatur aufgeführten Risikofaktoren für eine ICB unter OAC stimmen ebenfalls mit den im eigenen Patientenkollektiv gefunden Nebenerkrankungen überein. Da bei fast allen Patienten die tachykarde absolute Arrhythmie die Indikation für die Antikoagulantientherapie war, bestand dementsprechend auch bei fast allen Patienten eine vaskuläre und eine kardiale Nebenerkrankung. Aus diesem Grunde läßt sich auch erklären, dass alle Patienten Kardiaka als ständige Nebenmedikation einnahmen.

Ausgangspunkt für die Komorbidität und natürlich auch für die Komedikation ist also in fast allen Fällen die Indikation für die Antikoagulationsgabe.

4.2.4 Art der Vorbotenerscheinungen und Blutungskomplikationen

Nach Angaben der Literatur und der eigenen Ergebnisse ist es sehr schwierig, ehemals vorhandene Vorbotenerscheinungen festzulegen. Dies liegt zum einen daran, dass etwa die Hälfte der Patienten mit einer ICB unter OAC im Koma eingeliefert werden, und zum anderen daran, dass ehemals vorhandene Vorbotenerscheinungen (Kopfschmerz, Aussetzer etc.) vom Patienten nicht als solche angesehen und darum auch nicht angegeben wurden. Es ist daher dringend notwendig, alle Patienten, die regelmäßig Vitamin-K-Antagonisten einnehmen, vollständig und lückenlos über mögliche Risiken aufzuklären. Nur auf diese Weise kann man erreichen, dass diese Patienten auftretende Vorbotenerscheinungen erkennen und so schneller und einfacher therapiert werden können.

Wenn ein mechanisches Trauma vorausgegangen war, welches in 11% der eigenen Fälle gegeben war, liegt die Vorbotenerscheinung selbstverständlich auf der Hand. Für den Neurochirurgen ist dann die Diagnosefindung wesentlich erleichtert.

Im eigenen untersuchten Patientenkollektiv traten – im Gegensatz zu der Literatur – nur intrazerebrale (81%) und subdurale (19%) Hämatom auf. Sowohl Blutungen in den Hirnstamm als auch subarachnoidale Blutungen wurden nicht gefunden. Diese Abweichung von der Literatur ist allerdings höchst wahrscheinlich nur zufallsbedingt.

4.2.5 Eingeleitete therapeutische Maßnahmen

Einheitliche Richtlinien für die Behandlung von neurochirurgisch relevanten Blutungen unter Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten existieren nicht.

In dem eigenen untersuchten Patientenkollektiv wurden ein Viertel der Patienten operiert, was in etwa den Literaturaussagen entspricht. Der größte Anteil der Patienten, nämlich 21 von 53 Patienten wurde konservativ therapiert und bei 6 Patienten wurde nur eine Liquordrainage gelegt. Übereinstimmung mit der Literatur gab es auch in der Bildgebung anhand computergestützter Schichtbildverfahren (CT/MR).

Bei allen Patienten des untersuchten Kollektivs wurde präoperativ ein CT angefertigt, um eine gesicherte Diagnose abgeben zu können.

Die relativ kleine Anzahl der operierten Patienten läßt sich damit erklären, dass es sich bei den untersuchten Patienten um Menschen handelt, die aufgrund ihres Allgemeinzustandes eine Operation nicht überlebt hätten. Wird ein Neurochirurg zu einem Patienten mit einer intrazerebralen Blutung hinzugezogen, geht es meistens um die Frage, ob der Gesamtzustand eines Individuums durch eine Operation gebessert werden kann. Normalerweise zeigt sich während solcher Aktenkonsile die individuelle Variation einer prinzipiell detailliert vorgeschriebenen Konstellation (Greenberg 1996):

- der Patient ist fast immer in oder jenseits der 6. Lebensdekade und chronisch und oft multiple vorerkrankt
- in der Regel befindet sich der Patient in einem diffusen dekompensierten gerinnungsphysiologischen Zustand
- meistens ist der Patient allein durch die zentralvenöse Einblutung vital bedroht.

4.2.6 INR – Wert der Patienten bei deren Aufnahme ohne wissen ob vor oder nach Substitution

Wie in der Literatur beschrieben, stellt eine $INR > 4$ ein großes Risiko für eine intrazerebrale Blutung unter Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten dar. Anders als in einer Meppener Studie, wo die INR bei 40% der Studienpatienten $> 4,5$ lag (Sandvoß et al 1999), verhielt es sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv. Hier lag die mittlere INR bei 2,53. Die Ergebnisse der Literatur können also hier nicht bestätigt werden. In der durchgeführten Studie konnte nicht bestätigt werden, dass eine $INR > 4,5$ ein großes Risiko für eine ICB unter OAC darstellt.

Dies kann entweder Zufall sein oder eine Widerlegung der bisher angenommenen These.

4.2.7 Erholungszustand der Patienten und Zustand nach 12 Monaten

Wie man an den Ausführungen in Punkt 4.1.9 ersehen kann, lag die allgemeine Letalitätsrate in der durchgeführten Studie unter der in der Literatur angegebenen Letalitätsrate. Der Erholungszustand der Patienten ist von mehreren Faktoren abhängig. Die Letalitätsrate der Männer über 65 Jahre liegt im untersuchten Patientenkollektiv, genau wie in der Literatur bei ca. 90%. Eine weitaus bessere Prognose haben die Patienten, die nicht im Koma eingeliefert wurden, sondern bei Bewußtsein waren. Dies zeigt, dass der Zustand der Patienten zum Zeitpunkt ihrer Einlieferung in die neurochirurgische Abteilung eine sehr große Rolle im Hinblick auf ihren Erholungszustand spielt. Ein männlicher Patient über 65 Jahre, der komatös unter Alkoholeinfluss eingeliefert wird, hat laut Statistik eine Überlebenschance von 0%! In der durchgeführten Studie verstarben lediglich 21% der Patienten, und 8% der Patienten konnten vollständig regeneriert entlassen werden, obwohl die Literatur besagt, dass die vollständige Regenerierung nach einer ICB unter OAC die Ausnahme darstellt. Auch diese Tatsache spricht für die besser werdende Erkennung einer ICB unter OAC, als das noch vor 15 Jahren der Fall war. Der größte Anteil der Patienten (26%) blieb behindert abhängig, was eine ständige Betreuung bedeutet. Ohne Betreuung konnten immer noch 15% der Patienten die Klinik verlassen.

Um den Erholungszustand nach 12 Monaten zu erfahren, war es notwendig, die Patienten persönlich zu befragen, sofern dieses möglich war. Wie bereits im Abschnitt „Ergebnisse“ aufgeführt, konnten nur 17 der insgesamt 29 überlebenden Patienten persönlich bzw. durch die Angehörigen befragt werden. Es zeigte sich, dass bereits nach 12 Monaten weitere 9 Patienten verstorben sind und lediglich 2 der ehemals 53 Patienten, die vor 12 Monaten an einer ICB unter OAC erkrankten, mit gutem Allgemeinbefinden nach Hause entlassen werden konnten.

5. Schlußfolgerung

Es ist aus neurochirurgischer Sicht nur zu einem sehr geringen Prozentsatz möglich, zu dem Wert einer Langzeitantikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten Stellung zu nehmen, solange die Meldungsrate des Verdachts auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in Berlin bzw. die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in Köln wahrscheinlich allenfalls im unteren, einstelligen Prozentbereich liegt (Krappweis, Mitt. 2002). Allerdings konnte in dieser Studie bewiesen werden, daß das Risiko einer ICB unter OAC ca. 7 – 20 mal höher ist, als das einer „spontanen ICB“ ohne OAC. Über die Gefährdung der Patienten sagt der Quick – Test nicht unbedingt etwas aus (Busse 1972, p 312); er sollte nicht mehr als Richtwert herangezogen werden. Das individuelle Risiko, unter Langzeitantikoagulation eine Blutungskomplikation zu erleiden, wird mit 30 – 50% angegeben (Fihn 1993, p 519; Hylek 1994). Trotz aller Risiken steht außer Frage, dass bei bestimmten Erkrankungen, wie tachykarde absolute Arrhythmie oder Herzklappenersatz, eine OAC – Therapie unerlässlich ist.

Aus neurochirurgischer Sicht erscheint eine angemessene Bewertung der OAC derzeit nicht möglich, weil die unklaren und viel zu wenigen Daten zu den nicht erwünschten Wirkungen in keiner wirklichkeitsnahen Beziehung zu den erzielten Erfolgen der OAC (Verhinderung von zerebrovaskulären Insulten, Lungenembolien usw.) gesetzt werden können (Kottkamp et al 1993, 1998; Hart 1994; Fihn 1995; Inci et al 1995; Schwab et al 1998). Es ist dringend notwendig, besondere Sorgfalt schon zum Zeitpunkt der OAC – Indikationsstellung walten zu lassen und die Indikation bei bestimmten Gegebenheiten, wie zum Beispiel mangelnde Compliance, Alkoholismus, Patienten älter als 65 Jahre, vorangegangene zerebrovaskuläre Insuffizienzen, noch einmal in Frage zu stellen.

Eine Ausgabe eines renommierten intermedizinschen Lehrbuches macht deutlich, wie offen die Indikationen zur Langzeitantikoagulation zu sein scheinen: „Trotz des Blutungsrisikos bedürfen viele Patienten mit alloplastischem Herzklappen – Ersatz, hochgradiger Mitralklappen – Stenose, Kardiomyopathie, chronischer Herzinsuffizienz, chronischem Vorhofflimmern und angeborener Thrombophilie einer lebenslangen Antikoagulation“ (Handin 1987). Eine Abwägung gegen die bereits erwähnten konkurrierenden Kontraindikationen ließe den Anteil der Patienten mit strenger Indikation zum Zeitpunkt der Blutung auf ein Drittel schrumpfen (Moskopp et al 1987).

Des weiteren spielt die Aufklärung der Patienten eine große Rolle. Jeder Patient muss vor einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten lückenlos über das Risiko einer tödlichen Hirnblutung aufgeklärt werden. In der Literatur fand man eine Erhebung an 119 Patienten, die aufgrund von Vorhofflimmern oral antikoaguliert wurden und die sowohl über ihre Grunderkrankung als auch über die möglichen Folgen einer Antikoagulantientherapie weit weniger wußten, als dies die behandelnden Ärzte einschätzten (Lip et al 2002; McAlister 2002).

Diese genaue Aufklärung ist deshalb so entscheidend, weil dann die Patienten eventuell auftretende Vorbotenerscheinungen, wie zum Beispiel kleine Aussetzer, Kopfschmerzen, Übelkeit etc., besser und schneller erkennen und diese nicht als belanglos übergehen. Bei jedem antikoagulierten Patienten mit auftretenden und länger als 3 Tagen andauernden Kopfschmerzen besteht so lange der Verdacht auf eine ICB, bis das Gegenteil bewiesen ist, auch wenn vorher kein Trauma vorausgegangen war! (Moskopp et al 1987). Die vorliegende Studie zeigte, dass die Mehrzahl der Patienten keine Vorbotenerscheinungen angaben. Nach mehrmaligem Nachfragen gab es jedoch sehr wohl diese gerade angesprochenen Vorbotenerscheinungen, die aber aus Unwissenheit der Patienten nicht abgeklärt wurden.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt muss man davon ausgehen, dass die Anzahl der nicht bekannten ICBs unter OAC weitaus größer ist, als bisher angenommen. Der Grund dieser vorhandenen Dunkelziffer liegt vor allem in der mangelhaften Dokumentation der Patienten mit ICBs unter OAC. Die Studie zeigt, dass ein Viertel der untersuchten Patienten lediglich in Form eines kurzen, handgeschriebenen Konsils in Erscheinung traten und somit die Dokumentation dieser Patienten äußerst lückenhaft ausfiel. Um eine genauere Inzidenz von neurochirurgisch relevanten Blutungen unter Einnahme von Vitamin – K – Antagonisten angeben zu können, ist es unerlässlich, die Dokumentation der ICBs unter OAC entscheidend zu verbessern. Um eine Vervollkommnung der Erfassung von Blutungskomplikationen unter OAC zu erreichen, könnte man im Rahmen weiterer Studien einen standardisierten, einheitlichen Dokumentationsbogen - in Anlehnung an die in dieser Studie verwendeten Fragestellungen - erstellen und diesen zur Erhebung epidemiologischer Daten der ICBs unter OAC in weiteren neurochirurgischen Kliniken anwenden. Auf diese Art wäre es möglich, die zur Zeit noch lückenhafte Dokumentation entscheidend zu verbessern.

6. Abkürzungsverzeichnis

CSDH	chronisches subdurales Hämatom
CT	Computertomographie, - tomogramm
ICB	intrakranielle Blutungen
INR	internationale Normalisierungs-Ratio
OAC	orale Antikoagulantien, hier Vit. – K – Antagonisten
ZNS	zentrales Nervensystem

7. Literaturverzeichnis

Abell TL, Merigian KS, Lee JM, Holber JM, McCall JW III (1994) Cutaneous exposure to warfarin-like anticoagulant causing an intracerebral hemorrhage: a case report. *J Toxicol Clin Toxicol* 32: 69 – 73

Alderman DB (1956) Extradural spinal-cord hematoma. Report of a case due to dicumarol and review of the literature. *N Engl J Med* 255: 839 – 842

Anderson CS, Chakera TM, Stewart-Wynne EG, Jamrozik KD (1994) Spectrum of primary intracerebral haemorrhage in Perth, Western Australia, 1989 – 1990: incidence and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: 936 – 940

Aring CD (1952) Neurological clinical pathological conference of the Cincinnati General Hospital. *Dis Nerv Syst* 13: 53 – 60

Aring CD (1960) Subdural hemorrhage. *JAMA* 173: 1351 – 1352

Askey JM (1966) Hemorrhage during long-term anticoagulant drug therapy. *Calif Med* 104: 6 – 10

Beaumont JL (1955) Les accidents hemorragiques survenus au cours de 1500 traitements anticoagulants. *Sang* 26: 680 – 694

Bertram M, Bonsanto M, Hacke W, Schwab S (2000) Managing the therapeutic dilemma: patients with spontaneous intracerebral hemorrhage and urgent need for anticoagulation. *J Neurol* 247: 209 – 214

Berufsordnung der Ärztekammer Westfalen – Lippe vom 25.11.2000, § 6: Ärztinnen und Ärzte sind verpflichtet, die ihnen aus ihrer ärztlichen Behandlungstätigkeit bekanntwerdenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft mitzuteilen (Fachausschuß der Bundesärztekammer).

Berwaerts J, Robb OJ, Jeffers TA, Webster J (2000) Intracerebral haemorrhages and oral anticoagulation in the north of Scotland. *Scott Med J* 45: 101 – 104

Berwaerts J, Robb OJ, Dykhuizen RS, Webster J (2000) Course, management and outcome of oral-anticoagulant related intracranial haemorrhages. *Scott Med J* 45: 105 – 109

Blackshear JL, Kopecky SL, Litin SC, Safford RE, Hammill SC (1996) Management of atrial fibrillation in adults: prevention of thromboembolism and symptomatic treatment. *Mayo Clin Proc* 71: 150 – 160

Busse O, Hamer J, Paal G, Piotrowski W (1972) Spontane epidurale spinale Hämatoeme während und nach Antikoagulationenmedikation. *Nervenarzt* 43: 318 – 322

Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke J, Briet E (1995) Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 333: 11 – 17

Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO (2000) Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 14: 458 – 461

Dabbert O, Freeman DG, Weis AJ (1970) Spinal meningeal hematoma, warfarin therapy, and chiropractic adjustment. *JAMA* 214: 2058

Duff IF, Shull WH (1949) Fatal hemorrhage in Dicumarol poisoning. *JAMA* 139: 762 – 766

Ernestus RI, Speder B, Pakos P, Hildebrand G, Klug N (1994) Intracerebral hemorrhage during treatment with oral anticoagulants. Risk factors, therapy and prognosis. *Zentralbl Neurochir* 55: 24 – 28

Fihn SD, McDonnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, White RH For the Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group (1993) Risk factors for complications of chronic anticoagulation: a multicenter study. *Ann Intern Med* 118: 511 – 520

Fihn SD (1995) Aiming for the safe anticoagulation *N Engl J Med* 333: 54 – 55

Gehrmann G (1971) Neurologische Komplikationen bei Antikoagulantienbehandlung. *Med Welt* 22: 327 – 329

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln AMG – Arzneimittelgesetz (Fassung vom 11.12.1998). Zehnter Abschnitt: Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken: §§ 62, 63a

Gonugunta V, Buxton N (2001) Warfarin and chronic subdural haematomas. *Br J Neurosurg* 15: 514 – 517

Gorter JM (1999) Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risks factors. Stroke prevention in reversible ischemia trial (SPIRIT) European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. *Neurology* 53: 1319 – 1327

Gänshirt H, Keuler R (1980) Intracerebrale Blutungen. Ursache, Klinik, Verlauf, Spätprognose. *Nervenarzt* 51: 201 – 206

Greenberg SM, Edgar MA (1996) 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

Greenberg MS (2001) *Handbook of Neurosurgery*, 5e. New York, Thieme, pp 819 – 821

Handin RI (1987) Inherited thrombotic disorders and antithrombotic therapy. In: Braunwald E, et al. (eds) *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 11e, McGraw – Hill, New York, pp 1480 – 1483

Hart RG, Helperin JL (1994) Atrial fibrillation and stroke. Revisiting the dilemmas. *Stroke* 25: 1337 – 1341

Hart RG, Boop BS, Anderson DC (1995) Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and Hypothesis. *Stroke* 26: 1471 – 1477

Hart RG (2000) What causes intracerebral hemorrhage during warfarin therapy? *Neurology* 10: 947 – 951, Kommentar: 907 – 908

Huguenin PH (1967) Das intrakranielle Subduralhämatom unter Antikoagulantienbehandlung. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psych* 100: 38 – 69

Hull JH, Murray WJ, Brown HS, Williams BO, Chi SL, Koch GG (1978) Potential anticoagulant drug interactions in ambulatory patients. *Clin Pharm Ther* 24: 644 – 649

Hylek EM, Singer DE (1994) Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Int Med* 120: 897 – 902

Iizuka J (1972) Intracranial and intraspinal haematoms associated with anticoagulant therapy. *Neurochirurgia (Stuttg)* 15: 15 – 25

Inci S, Erben A, Berker M (1995) Pulmonary embolism in neurosurgical patients. *Surg Neurol* 43: 123 – 128

Jennett B, Bond M (1975) Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*: 480 – 484

Karni A, Holtzman R, Bass T, Zorman G, Carter L, Rodriguez L, Bennett-Shipman VJ, Lottenberg L (2001) Traumatic head injury in the anticoagulated elderly patient: a lethal combination. *Am Surg* 67: 1098 – 1100

Kawamata T, Takeshita M, Kubo O, Izawa M, Kagawa M, Takakura K (1995) Management of intracranial hemorrhage associated with anticoagulant therapy. *Surg Neurol* 44: 438 – 443

Kienast J, Ringelstein EB, Borggrefe M (1997) 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 (Berlin)* 38: 83 – 85

Kottkamp H, Willems S, Hindricks G, Chen X, Haverkamp W, Hasfeld M, Borggrefe M, Breithardt G (1993) Orale Anticoagulation zur Thromboembolieprophylaxe bei nicht rheumatischem Vorhofflimmern: Indikationen, Effektivität und Risiko. *Z Kardiol* 82: 667 – 673

Kottkamp H, Hindricks G, Breithardt G (1998) Role of anticoagulant therapy in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 9 (8 Suppl): S86 – 96

Landefeld CS, Goldman L (1989) Major bleedings in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 87: 144 – 152

Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C (1998) Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 114: 511S – 523S

Link KP (1944) Anticoagulant from spoiled sweet clover hay. Harvey Lect 39: 162 – 216

Lip GYH, Kamath S, Jafri M, Mohammed A, Bareford D (2002) Ethnic differences in patient perceptions of atrial fibrillation and anticoagulation therapy – The West Birmingham Atrial Fibrillation Project. Stroke 33: 238 – 244

Livoni JP, McGahan JP (1983) Intracranial fluid – blood levels in the anticoagulated patient. Neuroradiology 25: 335 – 337

Maeda K, Gotoh H, Chikui E, Furusawa T (2001) Intratumoral hemorrhage from a posterior fossa tumor after cardiac valve surgery – case report. Neurol Med Chir (Tokyo) 41: 548 – 550

Mathiesen T, Benediktsdottir K, Johnsson H, Lindqvist M, von Holst H (1995) Intracranial traumatic and non – traumatic haemorrhagic complications of warfarin treatment. Acta Neurol Scand 91: 208 – 214

Matis P, Mayer W (1979) Zur Geschichte der „klassischen“ Antikoagulantien Heparin und Dicumarol. Med Welt 30: 845 – 848

Mattle H, Sieb JP, Rohner M, Mumenthaler M (1987) Non – traumatic spinal epidural and subdural haematomas. Neurology 37: 1351 – 1356

Mattle H, Kohler S, Huber P, Rohner M, Steinsiepe KF (1989) Anticoagulation – related intracranial extracerebral haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry 52: 829 – 837

Mazars G, Ribadeau-Dumas C, Roge R (1967) Accidents hemorragiques cerebraux au cours des traitements anticoagulants. *Marseille Med* 104: 27 – 30

McAlister FA (2002) Atrial fibrillation, shared decision making, and the prevention of stroke. – Editorial Comment. *Stroke* 33: 243

McLean J, Meyer BBM, Griffith JM (1941) Heparin in subacute bacterial endocarditis. *JAMA* 117: 1870 – 1875

Moskopp D, Brassel F, Ries F (1987) Intrakranielle und intraspinale Blutungen unter Behandlung mit Cumarinderivaten. *Klin Wochenschr* 65: 781 – 790

Nathanson M, Cravioto H, Cohen B (1958) Subdural hematoma related to anticoagulation therapy. *Ann Int Med* 49: 1368 – 1372

Nissen R (1966) Krankheiten des chirurgischen Fortschritts. *Dtsch Med Wschr* 91: 622 – 626

Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D`Angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M, Ciavarella N, Devoto G, Berretini M, Musolesi S (1996) Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception – cohort, prospective collaborative study (ISOCOAT). *Lancet* 348: 423 – 428

Phuong LK, Wijdicks EF, Sanan A (1999) Spinal epidural hematoma an high thromboembolic risk: between Scylla and Charybdis. *Mayo Clin Proc* 74: 174 – 179

Piotrowski W, Kröger M, Tornow K (1979) Das spinale epidurale Hämatom. *Nervenarzt* 50: 426 – 431

Pullarkat VA, Kalapura T, Puncus M, Baskharoun R (2000) Intraspinal hemorrhage complicating oral anticoagulant therapy: an unusual case of cervical hematomyelia and a review of the literature. *Arch Intern Med* 160: 27 – 240

Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF (2001) Spontaneous intracranial hemorrhage. *N Engl J Med* 344: 1450 – 1460

Radberg JA, Olsson JE, Radberg CT (1991) Prognostic parameters in spontaneous intracerebral hematomas with special refernce to anticoagulant treatment. *Stroke* 22: 571 – 576

Riedler L, Flora G, Hussl H (1972) Blutungskomplikationen bei Antikoagulantien – Langzeittherapie. *Med Welt* 23: 729 – 732

Rouzaud M, Neel JL, Vialle P, Gouaze A (1960) Deux cas d'hematomes sous – duraux aigus au cours de traitements anticoagulants. *Rev Neurol* 103: 58 – 63

Sandvoss G, Erlenbruch W, Krschek B (1999) Phenprocoumon from a neurosurgical perspective. *Semin Thromb Hemost* 25: 73 – 77

Saarugg D, Summer K (1973) Antikoagulantientherapie und intrakranielle Blutungen. *Wien Med Wschr* 123: 113 – 118

Schofield FW (1924) Damaged sweet clover: The cause of a new disease in cattle simulating hemorrhagic septicemia and blackleg. *J Am Vet Med Assoc* 64: 553 – 575

Schöndorf H (1975) Blutungskomplikationen am Nervensystem unter Antikoagulantien – Therapie. Münch Med Wochenschr 116: 373 – 378

Schwab S, Steiner T, Aschoff A, Schwarz S, Steiner HH, Jansen O, Hacke W (1998) Early hemispherectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. Stroke 29: 1888 – 1893

Skvarc A, Ladurner G, Radl B, Bone G (1985) Prognose und Prognosekriterien des zerebralen Hämatoms. Fortschr Med 46: 1059 – 1061

Sluga E, Donis J, Grünwald P, Vafiadis K (1983) Intracerebrale Blutungen. Nervenarzt 54: 181 – 185

SPAF – Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators (1996) Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. Arch Int Med 156: 409 – 416

Verstraete M, Vermeylen J (1988) Drugs affecting blood coagulation and hemostasis. In: Dukes MNG, Beely L (eds) Side Effects of Drugs, Annual 12. Amsterdam, Elsevier Science Publ Co Inc, pp 309 – 315

Wijdicks EF, Schievink WI, Browin RD, Mullany CJ (1998) The dilemma of discontinuation of anticoagulation therapy for patients with intracranial hemorrhage and mechanical heart valves. Neurosurgery 42: 769 – 773

Wright IS, Prandoni A (1942) The Dicumarin 3,3'-methylene-bis(4-hydroxycoumarin). JAMA 120: 1015 – 1021

8. Danksagung

Zu sehr großem Dank bin ich dem Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Münster, Herrn Prof. Dr. med. D. Moskopp, für die großzügige Überlassung des Themas, für die geduldige Betreuung der Arbeit sowie für seine ständige Gesprächsbereitschaft verpflichtet.

Großen Dank schulde ich auch dem Chefarzt der Abteilung für Neurochirurgie seit 04.2002 der St. Barbara – Klinik in Hamm, Herrn Priv.- Doz. Dr. med. H. Ebel, für seine uneingeschränkte Hilfe bei den anfänglichen Schwierigkeiten, für seine Anregungen und Hinweise in Bezug auf die Datenbeschaffung der Arbeit.

Mein Dank gilt den freundlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Zentralarchivs der St. Barbara – Klinik in Hamm - Heessen unter der Leitung von Frau Cloppenburg, die mich oft und unermüdlich mit Rat und Tat zuvorkommend unterstützt haben.

Meinem Freund, Herrn Diplom – Betriebswirt Dennis Pilz, danke ich für seine Unterstützung in allen EDV – Fragen.

Abschließend danke ich meiner Verlobten, Frau Kristina Schlöder, für ihre immerwährende Geduld und ihr großes Verständnis in den vergangenen 13 Monaten.

Lebenslauf

Name: Grychtol

Vorname: Lars

Geb. – Datum: 02.09.1974

Geb. – Ort: Hamm (Westfalen)

Eltern: Dipl. Ing. Karl Grychtol, geb. 12.09.38
Versicherungskauffrau Erna Grychtol, geb.01.09.41

Schullaufbahn: - 1981 – 85 Schillerschule Hamm (Grundschule)
- 1985 – 94 Gymnasium Hammonense
- Abitur am 30.05.94

Zivildienst: 01.10.94 – 30.09.95 Ausbildung zum Rettungssanitäter
Bei der Berufsfeuerwehr Hamm

Studium: 01.10.95 – 13.07.2001 Studium der Zahnmedizin an
der RWTH – Aachen

Examen: 13.07.2001 Ablegung des Staatsexamens

Approbation: 31.07.2001 Erteilung der Approbation durch die
Bezirksregierung Köln

Vorbereitungsassistent: - 03.09.01 – 14.04.02 Assistent bei Dr. Wiff,
Feldstraße 16a, 59199 Bönen
- 15.04.02 – 31.08.02 Assistent bei Dr. Peters,
Ahlener Str. 72, 59073 Hamm
- 01.09.02 – 29.09.02 Assistent bei Dr. Weber
Am Pelkumer Bach 13, 59077 Hamm
- 30.09.02 – 02.09.03 Assistent bei Dr. Furtner-Volling
Ahlener Str. 72, 59073 Hamm

Hamm, den 11.02.2004

Unterschrift:

