

Aus dem
Department für Neurochirurgie
Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen

**Labormarker und Risiko für sekundäre hämorrhagische
Komplikationen nach Antikoagulation aufgrund
venöser Thromboembolie in der frühen postoperativen
Phase nach neurochirurgischen Eingriffen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Gasperi, Dario**

2026

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatter: Professor Dr. F. Ebner
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Köppen

Tag der Disputation: 14.07.2026

Für meine Familie

Für eine bessere Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Personen weiblicher oder anderer Geschlechtsidentität sind dabei explizit in gleichem Maße mitgemeint.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1 Einleitung und Fragestellung	9
1.1 Venöse Thromboembolie	9
1.1.1 Tiefe Venenthrombose	10
1.1.2 Klinik	10
1.1.3 Risikofaktoren	11
1.2 Lungenarterienembolie	11
1.2.1 Pathogenese	11
1.2.2 Klinik	12
1.2.3 Risikofaktoren	12
1.3 Diagnostik	12
1.3.2 Blutuntersuchungen	13
1.3.2.1 D-Dimere	14
1.3.2.2 Kardiale Biomarker	14
1.3.2.3 Aktivierte Thromboplastinzeit (aPTT)	14
1.3.3 Elektrokardiographie	15
1.3.4 Diagnose-sichernde Bildgebung	15
1.3.4.1 Sonographie	15
1.3.4.2 Echokardiographie	15
1.3.4.3 CT-Angiographie	16
1.3.4.4 Perfusionsszintigraphie	16
1.4 Therapie der Lungenarterienembolie	17
1.4.1 Thrombolyse	18
1.4.2 Operative Thrombektomie	18
1.4.3 Orale Antikoagulation	18
1.4.3.1 Cumarine	18
1.4.3.2 NOAK	19
1.4.3.3 Dauer der Antikoagulation	19
1.4.4 Vena-Cava-Filter	19
1.5 Komplikationen	20
1.5.1 Antikoagulation und Blutungen	20
1.5.2 Heparin-induzierte-Thrombozytopenie	20
1.5.3 Risikoreduktion durch Antikoagulation	21
1.6 Fragestellung	23
2 Patienten und Methodik	24
2.1 Allgemein	24
2.2 ICD-Erfassung	24

2.3	Laborparameter	24
2.4	Bildgebung.....	25
2.5	Statistik	26
2.6	Ethik	27
3	Ergebnisse	28
3.1	Allgemeine Patientenmerkmale.....	28
3.2	Bildgebende Verfahren	29
3.3	Postoperative Komplikationen durch Antikoagulation	29
3.4	Diagnosen.....	30
3.5	Postoperative Komplikationen.....	30
3.6	Risikofaktoren	30
3.7	D-Dimer-Konzentrationen	33
3.8	Lokalisation und Diagnose von Thrombosen	33
3.9	Komplikationen durch thromboembolische Ereignisse	36
3.10	Komplikationen durch Antikoagulation.....	38
	<i>Laborparameter als Monitoring Tool</i>	39
3.11	Risikofaktoren für schwere TVT.....	39
3.12	Risikofaktoren für schwere Blutungen	42
4	Diskussion.....	48
4.1	D-Dimere	48
4.2	Heparintherapie.....	49
4.3	Nachblutungen	49
4.4	Hämorrhagische Komplikationen unter Antikoagulation	50
4.5	Limitierungen	53
5	Zusammenfassung und Ausblick	54
6	Literaturverzeichnis	56
7	Erklärung zum Eigenanteil	62
8	Veröffentlichungen	63
9	Danksagung	64

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flow-Chart Studieneinschluss.....	25
Abbildung 2: Anzahl Thrombosen und Blutungskomplikationen postoperativ an den Tagen 0-34	26
Abbildung 3: Laborparameter in Bezug auf die Lokalisation der Thrombose (TVT, ZVT, LAE) an den Tagen 0-7 nach der Diagnose.....	32
Abbildung 4: Die Laborparameter aPTT, D-Dimere, Quick und Thrombozyten bei Patienten mit leichten, geringen, schweren und fatalen Symptomen aufgrund der VTE am Tag 0 der Diagnosestellung	35
Abbildung 5: Laborparameter von Patienten mit keinen, geringen, schweren oder fatalen Blutungskomplikationen an den Tagen 0-7 nach Diagnosestellung der Thrombose.....	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wells-Score I für das Risiko einer LAE.....	13
Tabelle 2 – Allgemeine Patienteninformationen.....	29
Tabelle 3 – Diagnose und Lokalisation der Thrombose.....	32
Tabelle 4: Risikofaktoren für einen schweren klinischen Verlauf bei thromboembolischem Ereignis.....	35
Tabelle 5: Laborparameter am Tag der Diagnose.....	37
Tabelle 6: Laborparameter am ersten Tag nach Diagnose.....	37
Tabelle 7: Mittelwert und Standardabweichung ($M \pm SD$) der Laborparameter an Tag 0 (pdd0) und Tag 1 (pdd1) nach Diagnosestellung einer Thrombose in den Patientengruppen ohne Symptome bzw. mit leichtem, schwerem oder fatalem Verlauf infolge einer VTE.....	42
Tabelle 8: Mittelwert und Standardabweichung ($M \pm SD$) der Laborparameter an den Tagen 0 bis 7 (pdd0–7) nach Diagnosestellung einer Thrombose in den Patientengruppen mit keinen oder leichten sowie mit schweren oder fatalen Blutungskomplikationen nach Antikoagulation.....	43

Abkürzungsverzeichnis

aPTT – aktivierte partielle Thromboplastinzeit
CT – Computertomographie
DIC – disseminierte intravasale Gerinnung
EKG – Elektrokardiogramm
HIT – Heparin-induzierte Thrombozytopenie
INR – International Normalized Ratio
IPC – intermittierende pneumatische Kompression
LAE – Lungenarterienembolie
NMH – niedermolekulares Heparin
NOAK – neue orale Antikoagulanzen
proBNP – N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid
rt-PA – rekombinanter Gewebefibrinolyseaktivator
RV-Dysfunktion – rechtsventrikuläre Dysfunktion
TVT – tiefe Venenthrombose
UFH – unfractioniertes Heparin
VCI – Vena cava inferior
VTE – venöse Thromboembolie
ZVT – zentralvenöse Thrombose

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Venöse Thromboembolie

Die venöse Thromboembolie (VTE) bezeichnet ein klinisches Syndrom, das durch die Bildung eines Thrombus in einer Vene und dessen mögliche embolische Verschleppung in ein anderes Gefäßgebiet gekennzeichnet ist. Klinisch umfasst sie insbesondere die tiefe Venenthrombose (TVT) und deren häufigste Komplikation, die Lungenarterienembolie (LAE) (Prins et al., 2018). Untersuchungen zeigen, dass in 90% der Fälle einer LAE diese von einer TVT stammen (Danish, Burnett, & Stein, 2004).

Pathophysiologisch liegt der VTE eine intravasale Gerinnung zugrunde, deren Entstehung klassischerweise durch die Virchow-Trias erklärt wird. So begünstigen die Faktoren: Störungen der Hämodynamik (Stase), Endothelschädigung und Hyperkoagulabilität (Kushner, West, & Pillarisetty, 2020) die Thrombusbildung, wobei es je nach Ausmaß des Durchmessers des Thrombus zur Verengung oder sogar zum Verschluss eines Blutgefäßes kommen kann (Longo, 2016).

Postoperativ ist das Risiko für venöse Thrombosen deutlich erhöht. Die daraus resultierenden möglichen Komplikationen führen häufig zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt, einer erhöhten Morbidität und nicht zuletzt zu erheblichen Gesundheitskosten einher [3].

Die Inzidenz variiert je nach chirurgischem Fachgebiet. Die Inzidenz für eine TVT bei neurochirurgischen Patienten wird mit 2-50% beschrieben (Auguste, Quinones-Hinojosa, & Berger, 2004) und somit ein deutlich erhöhtes Risiko für neurochirurgische Patienten eine TVT zu erleiden. Danish et. al. (2004) beschreiben eine durchschnittliche Inzidenz von 25 % für die Entwicklung einer TVT bei neurochirurgischen Operationen (Algattas et al., 2018; Danish et al., 2004). Neben der TVT zählt die LAE zu den häufigsten tödlichen Komplikationen nach neurochirurgischen Eingriffen und kann in bis zu 5% der Fälle auftreten, wobei die berichtete Mortalität zwischen 9% und 50% liegt (Hamilton, Hull, & Pineo, 1994).

Hauptursachen für das erhöhte Risiko einer Thrombose sind hierfür insbesondere eine verlängerte venöse Stase, durch die meist langen Operationszeiten und die damit verbundene Immobilität sowie mögliche präexistente neurologische Defizite mit Beeinträchtigung der Muskelpumpe. (Auguste et al., 2004; Calnan, Pflug, & Mills,

1970). Durch die eingeschränkte oder fehlende Aktivierung der Muskelpumpe infolge der Immobilität oder Paresen wird der Rückfluss zum Herzen erheblich behindert, was zur venösen Stase führt (Calnan et al., 1970). Venöse Thrombosen während eines Klinikaufenthaltes sind assoziiert mit längerer Liegedauer und damit höheren Gesundheitskosten für die Kliniken (Gerotziafas, Papageorgiou, Salta, Nikolopoulou, & Elalamy, 2018). Verschiedene Untersuchungen zeigen auf, dass eine konsequente Thromboseprophylaxe nicht nur die Mortalität senken, sondern auch die Kosten für die Kliniken, welche durch die Behandlung und längere Therapiedauer entstehen reduzieren kann (Mahan et al., 2012; Turpie & Norris, 2004).

1.1.1 Tiefe Venenthrombose

Die TVT beschreibt die Bildung eines Thrombus in dem tiefen Venensystem. TVT kommen hauptsächlich in den unteren Extremitäten als vor, weniger in den oberen Extremitäten. Sie gelten als Hauptquelle für eine LAE und treten bei etwa einem Drittel der Patienten als Komorbidität auf. Die venöse Stase ist der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung einer TVT. Hospitalisierte Patienten sind häufig weniger mobil und durch zusätzliche Risikofaktoren haben sie ein etwa doppeltes Risiko eine TVT zu entwickeln, gegenüber der Allgemeinbevölkerung (Alikhan, Bedenis, & Cohen, 2014). Für die Entstehung von Thrombosen spielen auch Katheter-assoziierte Thrombosen im postoperativen Setting eine Rolle. So können sich Thromben sowohl an peripheren als auch an zentralvenösen Kathetern bilden. Ursache hierfür sind unter anderem eine mechanische Gefäßverletzung beim Einbringen des Venenkatheters, die venöse Stase durch die Lage des Katheters sowie eine Reduktion des Gefäßlumens durch die Kathetergröße (Gallieni, Pittiruti, & Biffi, 2008).

1.1.2 Klinik

Die typischen Symptome der TVT sind pulsierende Schmerzen beim Gehen, eine Rötung und Überwärmung der Haut und eine Ödembildung der betroffenen Extremität (Cogo et al., 1998; Wells et al., 1997).

Nur selten treffen alle klassischen Symptome zu. Oft sind die Patienten auch symptomarm oder haben nur unspezifische Beschwerden. Am häufigsten berichten Patienten über einen persistierenden Krampf im Unterschenkel, welcher sich oft über die Tage verstärkt (J. Larry Jameson, 2018).

1.1.3 Risikofaktoren

Die allgemeinen Risikofaktoren können in hereditäre und erworbene eingeteilt werden. Zu den hereditären Risikofaktoren zählen unter anderem die Faktor-V-Leiden-Mutation oder Prothrombin-Gen-Varianten sowie ein Mangel an Antithrombin III, Protein C oder S. Erworbene Risikofaktoren umfassen unter anderem Alter, Nikotinkonsum, Adipositas, maligne Tumorerkrankungen, orale Kontrazeptiva, Immobilität und Traumata (Piazza & Goldhaber, 2006a).

Insbesondere bei neurochirurgischen Eingriffen erhöhen lange Operationszeiten und der damit verbundenen Immobilität, die verzögerte Mobilisierung sowie präoperativ bestehende Paresen der unteren Extremitäten das Risiko für die Entstehung einer Thrombose (Auguste et al., 2004) (Danish et al., 2004).

1.2 Lungenarterienembolie

Die LAE entsteht durch die Verschleppung peripherer Thromben, meist aus den Unterschenkeln oder den Beckenvenen, in die Lungenstrombahn. Hierbei kann es zur Verlegung oder partiellem Verschluss einer oder mehrerer Gefäße führen. Die Lungenembolie ist praktisch die einzige lebensbedrohliche Komplikation der Venenthrombose. Je nach Durchmesser des betroffenen Gefäßes führt der Blutstau vor dem Thrombus zu einer entsprechend starken Druckerhöhung im Lungenkreislauf. Durch die Druckerhöhung kommt es zu starker Belastung des rechten Herzens, was schließlich zum akuten Cor pulmonale (akutes Rechtsherzversagen) führen kann (Goldhaber & Elliott, 2003). Akute Lungenembolien mit hämodynamischer Instabilität haben eine Mortalitätsrate innerhalb der ersten 90 Tagen von 40% (Kucher, Rossi, De Rosa, & Goldhaber, 2006).

1.2.1 Pathogenese

Zu den häufigsten Ursachen einer LAE zählen Thrombosen aus den tiefen Venen der unteren Extremitäten oder aus dem Becken. Die Pathogenese der tiefen TVT folgt der Virchow Trias: Störungen der Hämodynamik (Stase), Endothelschädigung und Hyperkoagulabilität (Kushner et al., 2020). Durch Ablösen dieser Thromben können sie über die untere Hohlvene über die rechte Herzkammer in die Lunge transportiert werden und dort zu einer Verlegung der Pulmonalarterien führen (Goldhaber & Elliott, 2003) (Essien, Rali, & Mathai, 2019).

- **Stase des Blutes:** Beispielsweise durch Immobilität, Herzinsuffizienz oder venöse Insuffizienz kommt es zur Verlangsamung des Blutflusses.
- **Endothelschäden:** Durch entzündliche Prozesse, Traumata oder chirurgische Eingriffe kommt es zu Verletzungen der Gefäßwand.
- **Hyperkoagulabilität:** Ursache für eine erhöhte Gerinnungsneigung können genetische Faktoren (z.B. Faktor-V-Leiden-Mutation) oder erworbene Bedingungen (z.B. Schwangerschaft, orale Kontrazeptiva, Malignom) sein.

1.2.2 Klinik

Klinisch präsentiert sich die LAE häufig unspezifisch, typischerweise mit Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Tachykardie, Synkopen oder Hämoptysen.

Eine hämodynamische Instabilität ist zwar selten, spricht jedoch für eine zentrale oder ausgedehnte Embolie mit eingeschränkter hämodynamischer Reserve. Aufgrund der prognostisch relevanten Verlaufsform sind in solchen Fällen die rasche und zielgerichtete Diagnostik und Therapie sehr von Bedeutung (Konstantinides et al., 2019).

Synkopen sind nicht nur Ausdruck einer hämodynamischen Instabilität und rechtsventrikulärer Dysfunktion, sie können auch primäres Leitsymptom einer LAE sein (Barco et al., 2018).

1.2.3 Risikofaktoren

Risikofaktoren sind Rauchen, Immobilität durch eine stationäre Behandlung oder Operation, Alter, Adipositas, Traumata oder eine maligne Erkrankung. In der Neurochirurgie sind insbesondere intrakranielle Eingriffe, lange Operationszeiten und neurologische Ausfälle relevant (Geerts et al., 2008).

1.3 Diagnostik

1.3.1 Wells Score

Um die Wahrscheinlichkeit einer LAE zu ermitteln, bietet sich der Wells Score an. Er ist ein klinisches Instrument, welches in der Notfallmedizin zum Abschätzen der Wahrscheinlichkeit einer Thrombose verwendet wird. Hierbei werden verschiedene Kriterien – wie beispielsweise klinische Zeichen einer TVT, Immobilisationen,

Tachykardie oder kürzliche Operationen - abgefragt und anhand der ermittelten Punktezahl eine Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Thrombose ermittelt (Shen et al., 2016). Er dient neben der Risikoeinschätzung auch als Entscheidungshilfe, ob und welche weiteren diagnostischen Maßnahmen sinnvoll sind.

Kriterium	Punkte
Anamnestische LAE oder TVT	1,5
Immobilisation oder Operation in den letzten vier Wochen	1,5
Eine aktive Tumorerkrankung oder in Remission seit weniger als sechs Monaten	1
Zeichen einer TVT	3
Hämoptyse	1
Herzfrequenz > 100bpm	1,5
Andere Diagnosen unwahrscheinlicher als LAE	3

Tabelle 1: Wells-Score I für das Risiko einer LAE (Coelho et al., 2020).

1.3.2 Blutuntersuchungen

Bei Verdacht auf eine LAE oder TVT werden verschiedene Laboruntersuchungen eingesetzt, um die Wahrscheinlichkeit eines thromboembolischen Ereignisses einzuschätzen und daraufhin den weiteren diagnostischen Ablauf zu steuern. Hierbei spielt der D-Dimer-Test aufgrund seiner hohen Sensitivität als Ausschlusstest eine wichtige Rolle. Zur Bestimmung der kardialen Belastung dienen die Biomarker Troponin und NT-proBNP. Ebenso sollte vor Einleiten einer antikoagulativen Therapie der Ausgangszustand der Blutgerinnung erfasst werden, dies erfolgt insbesondere durch Bestimmung des INR und der aktivierte Thromboplastinzeit (aPTT). Somit kann das Risiko für Blutungskomplikationen abgeschätzt werden (Konstantinides et al., 2019).

1.3.2.1 D-Dimere

D-Dimere sind kleinste Fibrin-Fibrinogen-Spaltprodukte, welche bei der intravasalen Fibrinolyse entstehen. Und dienen als laborchemischer Marker in der Thrombosedagnostik. Aufgrund ihrer hohen Sensitivität und ihres hohen negativen prädiktiven Wertes eignen sie sich gut zum Ausschluss einer venösen Thrombose. Da eine Erhöhung jedoch nicht spezifisch für eine LAE oder TVT ist, sondern auch bei zahlreichen anderen Zuständen - wie bei malignen Erkrankungen, Infektionen, Entzündungen, Hospitalisation oder während einer Schwangerschaft – auftreten kann, ist ihr positiver prädiktiver Wert begrenzt (Crawford et al., 2016; Wauthier et al., 2022). Durch operationsbedingte Gewebeverletzungen und der damit verbundenen Gerinnungsaktivierung kommt es im postoperativen Verlauf häufig zu einem – zumindest teilweise physiologischen – Anstieg der D-Dimer Parameter (Lee et al., 2018).

Um hierbei die klinische Spezifität zu verbessern und unnötige weitere Diagnostik zu vermeiden, sind angepasste Schwellenwerte erforderlich. Während bei ambulanten Patienten ein standardisierter Cut-off von 500ng/ml gängig ist, werden im postoperativen Setting häufig höhere Cut-off-Werte von >1000ng/ml verwendet (De Pooter, Brionne-Francois, Smahi, Abecassis, & Toulon, 2021).

1.3.2.2 Kardiale Biomarker

Insbesondere bei Verdacht auf eine LAE können kardiale Biomarker auf eine erhöhte rechtsventrikuläre Belastung deuten. Aufgrund der myokardialen Dehnung kommt es zur vermehrten Freisetzung von B-Typ natriuretischem Peptid (BNP) sowie dem N-terminalem (NT) -proBNP. Somit kann das Ausmaß der rechtsventrikulären Dysfunktion (RV-Dysfunktion) durch die Höhe des Spiegels ein möglicher Indikator für einen größeren Embolus sein und ein prognostisch relevantes Merkmal sein (Henzler et al., 2012; Longo, 2016).

Ähnlich wie das BNP und (NT)-proBNP weisen erhöhte Troponinwerte auf eine myokardiale Schädigung infolge einer akuten Rechtsherzbelastung hin und korrelieren mit einem erhöhten Risiko für frühe Komplikationen und Mortalität (Bajaj et al., 2015).

1.3.2.3 Aktivierte Thromboplastinzeit (aPTT)

Die aPTT gibt Auskunft über Störungen im endogenen (intrinsischen) Weg der Blutgerinnung. Bei diesem Test werden dem Blutplasma Phospholipide (partiell

Thromboplastin) sowie ein Oberflächenaktivator (beispielsweise Kaolin) zugesetzt und die Zeit bis zur Bildung eines Fibrinklumpens gemessen. Diese Zeit entspricht der aPTT. Dadurch können alle Gerinnungsfaktoren außer den Faktoren VII und XIII beurteilt werden (Triplett, 2000). Die Bestimmung der aPTT gibt Aufschluss über den Ausgangszustand der Blutgerinnung und ist essenziell, um das Risiko von Blutungskomplikationen abzuschätzen und die Überwachung und Dosierung der antithrombotischen Therapie zu steuern (Konstantinides et al., 2019).

1.3.3 Elektrokardiographie

Das Elektrokardiogramm (EKG) spielt in der Diagnostik der LAE eine ergänzende Rolle. Hierbei können insbesondere bei schweren LAEs Befunde wie ein S1Q3T3-Muster, negative T-Wellen in den präcordialen Ableitungen, ein QR-Muster in V1 oder ein inkompletter oder kompletter Rechtsschenkelblock auftreten (Longo, 2016). Bei weniger schweren Verläufen zeigt sich häufig lediglich eine Sinustachykardi als einziger Befund. Insgesamt sind EKG-Befunde allein nicht spezifisch für eine LAE, können aber zur Risikostratifizierung und zur Beurteilung der hämodynamischen Stabilität beitragen (Shopp, Stewart, Emmett, & Kline, 2015).

1.3.4 Diagnose-sichernde Bildgebung

1.3.4.1 Sonographie

In vielen Fällen findet sich bei Patienten mit Lungenembolie ebenfalls eine TVT. Die Kompressionssonographie ist hier ein einfaches Verfahren mit hoher Spezifität. So wird eine Sensitivität proximal von 94% angegeben, distal von 57% und eine Spezifität von 98% beschrieben (Goodacre, Sampson, Thomas, van Beek, & Sutton, 2005).

1.3.4.2 Echokardiographie

Teilweise können sich in der transthorakalen Echokardiographie, insbesondere bei großen Lungenembolien folgende Auffälligkeiten zeigen: rechtsventrikuläre Dilatationen, Trikuspidalklappeninsuffizienzen, abnorme Wandbewegungen des rechten Ventrikels, Stauung der VCI sowie paradoxe Septumbeweglichkeit (Jardin, Dubourg, & Bourdarias, 1997).

1.3.4.3 CT-Angiographie

Der Goldstandard zur Diagnosesicherung einer Lungenarterienembolie ist die kontrastmittelgestützte Computertomographie der Pulmonalarterien, kurz CT-Angiographie. Durch die intravenöse Applikation eines jodhaltigen Kontrastmittels ermöglicht es eine hochauflösende Darstellung der pulmonalen. Dadurch können Embolien in den zentralen sowie in den segmentalen und teilweise auch in den subsegmentalen Pulmonalarterien dargestellt werden. Neben dem direkten Nachweis eines Füllungsdefekts innerhalb der Gefäße liefert die CT-Angiographie auch zusätzliche mögliche Pathologien wie das Vorliegen eines Pleuraergusses sowie Zeichen einer rechtsventrikulären Belastung, was für die weitere Prognoseabschätzung von Bedeutung sein kann (Righini & Robert-Ebadi, 2018).

1.3.4.4 Perfusionsszintigraphie

Bei schwerer Niereninsuffizienz oder Kontrastmittelallergie kann als alternatives Verfahren die Perfusions- und Ventilationsszintigraphie angewandt werden. Bei der Perfusionsszintigraphie werden gammastrahlende Albuminaggregate injiziert, welche in der Lungenstrohmbahn einen Perfusionsdefekt in Form von einem verminderten oder aufgehobenen Blutfluss darstellen können. Bei der Ventilationsszintigraphie wird ein radioaktiv markiertes Gas wie beispielsweise Xenon inhaliert und stellt so nicht ventilierte Lungenabschnitte dar. Die Kombination beider Verfahren kann so die Spezifität erhöhen. Somit kann mit diesem Verfahren bei normalen Befunden eine Lungenembolie nahezu ausgeschlossen werden (Longo, 2016).

1.4 Therapie der Lungenarterienembolie

Die Behandlung der LAE richtet sich nach dem hämodynamischen Zustand des Patienten und erfolgt in drei Phasen: Akuttherapie, Erhaltungstherapie und der Langzeitprophylaxe.

Die meisten Patienten sind bei Diagnosestellung einer LAE kreislaufstabil (Stein et al., 2007). In der Akutphase stehen supportive Maßnahmen im Vordergrund und umfassen die Volumengabe, Sauerstoffapplikation bei einer SaO₂ unter 90% sowie die sofortige Einleitung einer therapeutischen Antikoagulation (Konstantinides et al., 2019). Initial erfolgt diese häufig die durch einen intravenösen Bolus unfractionierten Heparins (UFH), gefolgt von einer kontinuierlichen Gabe über einen Heparinperfusor. Als Ziel-aPTT werden 60-80 Sekunden angestrebt, was in etwa der 2-3fachen Norm entspricht (Steffel et al., 2018).

Bei Verdacht auf eine Rechtsherzbelastung sollte eine Volumenrestriktion erfolgen. Studien haben gezeigt, dass aggressive Volumentherapien nicht von Vorteil sind und die rechtsventrikuläre Funktion sogar verschlechtern können (Kucher & Goldhaber, 2005). Bei Patienten mit starker Hypotension oder Schocksymptomatik steht die hämodynamische Stabilisierung und eine adäquate Oxygenierung im Vordergrund. Bei Patienten mit schwerer Rechtsherzbelastung kann es durch den geringen systemischen Auswurf zum Rechtsherzversagen kommen, was auch die Haupttodesursache der schweren LAE ist (Harjola et al., 2016).

Nach der Akutphase kann alternativ zu UFH auch niedermolekulares Heparin (NMH) oder Fondaparinux verwendet werden, welche subkutan appliziert werden können und eine vergleichbare Wirksamkeit aufweisen (Columbus et al., 1997). Da UFH renal eliminiert werden, sollte bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Schwangeren oder stark übergewichtigen Patienten eine strengere Kontrolle erfolgen (Bounameaux & de Moerloose, 2004).

Fondaparinux wird zur Behandlung von venösen Thrombosen sowie LAE eingesetzt. Es ist ein synthetisch hergestellter selektiver Faktor Xa-Hemmer und ist genau so wirksam wie UFH (Buller et al., 2003). Es hat den Vorteil, dass es lediglich einmal täglich subkutan appliziert werden muss. Es benötigt wie NMH keine regelmäßigen Laborkontrollen und verursacht keine HIT. Allerdings wird es renal eliminiert, daher

stellt eine schwere Niereninsuffizienz eine Kontraindikation dar (Piazza & Goldhaber, 2006b).

1.4.1 Thrombolyse

Die systemische Thrombolyse stellt eine zentrale therapeutische Option bei Patienten mit Hochrisiko-LAE und insbesondere bei hämodynamischer Instabilität oder Schock dar. Ziel der Thrombolyse ist die Auflösung des zentralen Thrombus, um so eine pulmonale Perfusion wieder zu verbessern. Es wird hauptsächlich ein rekombinanter Gewebefibrinolyse-aktivator (rt-PA), sowie Streptokinase verwendet (Butcher et al., 2013). Studien belegen, dass die erfolgreiche Thrombolyse die Morbidität und Mortalität senken kann (Arcasoy & Vachani, 2003).

1.4.2 Operative Thrombektomie

Bei massiven Lungenembolien, insbesondere mit zentralem Thrombusbefall und hämodynamischer Instabilität, kann eine mechanische Thrombektomie eine therapeutische Option darstellen. Insbesondere bei Kontraindikationen für eine Thrombolyse - beispielsweise einer aktiven Blutung - oder bei Therapieversagen. Die Thrombektomie erfolgt heute überwiegend katheterbasiert und interventionell, seltener erfolgt eine chirurgische Thrombektomie. Durch einen frühzeitigen Eingriff haben die Patienten eine bessere Überlebensrate, sowie eine geringere Inzidenz von Langzeitkomplikationen im Vergleich zu denen, bei denen keine chirurgische Intervention durchgeführt wurde (Goldhaber & Bounameaux, 2012; Konstantinides, Barco, Lankeit, & Meyer, 2016).

1.4.3 Orale Antikoagulation

Im Anschluss an die Akut- und Erhaltungsphase erfolgt die Umstellung auf orale Antikoagulantien zur Langzeitprophylaxe. Hierbei werden je nach Vorerkrankungen oder Nierenfunktion Cumarine oder Neue orale Antikoagulantien (NOAK) verwendet.

1.4.3.1 Cumarine

Bei Cumarinen handelt es sich um Vitamin-K-Antagonisten. Diese hemmen das Enzym Vitamin-K-Epoxid-Reduktase und blockieren dadurch die Synthese der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Die Ziel-INR für Patienten nach LAE sollte zwischen 2,0 und 3,0 liegen. Aufgrund der starken Interaktion mit

anderen Medikamenten, Alkohol und Lebensmitteln sollte eine strenge Überwachung erfolgen, da sonst eine erhöhte Blutungsgefahr entstehen kann (Piazza & Goldhaber, 2006b).

1.4.3.2 NOAK

Zu den NOAK zählen die Faktor-Xa-Inhibitoren Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban, sowie der Faktor IIa Inhibitor Dabigatran (Gonsalves, Pruthi, & Patnaik, 2013). Der Vorteil liegt vor allem im schnelleren Wirkungseintritt innerhalb von Stunden, der wenigen Medikamenteninteraktionen im Vergleich zu Cumarinen, sowie der nicht nötigen Gerinnungskontrollen. Rivaroxaban und Apixaban können direkt ohne Überbrückung zur Antikoagulation bei TVT oder LAE gegeben werden, Edoxaban und Dabigatran hingegen benötigen eine vorherige parenterale Antikoagulation (Longo, 2016). Weiterhin zeigen NOAKs eine reduzierte Rate an schweren intrakraniellen Blutungen (Alquwaizani, Buckley, Adams, & Fanikos, 2013).

1.4.3.3 Dauer der Antikoagulation

Die Erhaltungstherapie sollte unabhängig von der Lokalisation der Thrombose mindestens 3 Monate betragen (Kearon et al., 2016; Konstantinides et al., 2019; Kroger, Moerchel, & Thrombose-Initiative e, 2019). Eine Verlängerung der Antikoagulation zur Rezidivsenkung sollte in Anbetracht des Blutungsrisikos individuell entschieden und begründet werden (Kroger et al., 2019).

1.4.4 Vena-Cava-Filter

Bei Patienten mit einer Kontraindikation für eine Antikoagulation und bestehender TVT, kann vorübergehende Einsatz eines Vena Cava Filters nötig sein. Diese sollen thrombotisches Material mechanisch aufzuhalten, vor Eintritt in die Lungenstrombahn. Hierdurch sollen potenziell lebensbedrohliche LAE verhindert werden. Die Filter verbleiben, je nach klinischer Einschätzung, über Wochen oder Monate, oder bei nötiger Indikation sogar noch länger (Konstantinides et al., 2019).

1.5 Komplikationen

1.5.1 Antikoagulation und Blutungen

Ein wesentliches Risiko bei der antithrombotischen, wie auch der antikoagulativen Therapie stellen Blutungskomplikationen dar. Hierzu zählen postoperative Nachblutungen, gastrointestinale Blutungen, spontane Hämorrhagien aber auch insbesondere bei neurochirurgischen Patienten intrakranielle Blutungen (Davison et al., 2024; Riviere-Cazaux, Naylor, & Van Gompel, 2022; Wang et al., 2017; Wen & Hall, 1998).

Je nach Art der Therapie ist das Risiko unterschiedlich hoch. Cumarine (z.B. Warfarin) haben ein dosisabhängiges Risiko für intrakranielle Blutungen. In Untersuchungen wurde das jährliche Risiko für intrakranielle Blutungen zwischen 0,3 und 0,8% in Abhängigkeit von Alter, Komorbiditäten und INR-Kontrolle beschrieben. Risikofaktoren sind unter anderem ein instabiler INR, ein höheres Lebensalter (>75 Jahre) und eine nicht optimale Einstellung der Blutdruckwerte (Hart, Pearce, & Aguilar, 2007; Landefeld & Beyth, 1993).

Neue orale Antikoagulantien zeigen in großen Untersuchungen und Meta-Analysen ein niedrigeres Risiko für intrakranielle Blutungen verglichen mit Warfarin. Je nach Wirkstoff wird das jährliche Risiko schwerer intrakranieller Blutungen mit 0,1 bis 0,3% beschrieben (Ruff et al., 2014).

Die Thrombolyse zeigt, verglichen mit den Antikoagulanzen, das höchste Risiko für intrakranielle Blutungen, vor allem bei hohen Dosen oder bei zerebralen oder vaskulären Vorschäden. Bei der Thrombolyse im Rahmen einer Lungenarterienembolie liegt das Risiko einer komplikativen intrakraniellen Blutung bei 1-2% (group et al., 2012; Hacke et al., 2008).

1.5.2 Heparin-induzierte-Thrombozytopenie

Neben Blutungskomplikationen ist insbesondere die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) relevant. Sie wird in zwei Formen unterteilt: HIT-Typ I und HIT-Typ II.

Die HIT Typ I ist eine vorübergehende, nicht-immunologische Thrombozytopenie die oft innerhalb der ersten 1-4 Tage nach Beginn der Heparintherapie auftritt. Diese ist

klinisch in der Regel unbedenklich da die Thrombozyten selten unter 100.000/ μ l absinken, die Gabe von Heparin in der Regel fortgesetzt werden kann und kein erhöhtes Thromboserisiko besteht (Brieger, Mak, Kottke-Marchant, & Topol, 1998; Chong, 2003).

Demgegenüber steht die HIT-Typ II. Hierbei handelt es sich um eine immunvermittelte Komplikation, die typischerweise 5–10 Tage nach Beginn der Heparintherapie auftritt. Dabei kommt es zur Bildung von IgG-Antikörpern gegen Komplexe aus Heparin und Plättchenfaktor 4 (PF4), was eine Thrombozytenaktivierung auslöst und mit einem erhöhten Thromboserisiko einhergeht (Chong, 2020).

Bei Verdacht auf eine HIT Typ II muss die Heparintherapie umgehend abgebrochen werden und auf ein alternative Antikoagulans, wie beispielsweise den direkten Thrombininhibitor Argatroban umgestellt werden (Piazza & Goldhaber, 2006b).

Das Risiko für die Entwicklung einer HIT variiert je nach verwendetem Antikoagulans. Untersuchungen zeigen das höchste Risiko für eine HIT beim unfractionierten Heparin (UFH) mit einer Inzidenz von etwa 1-5% während niedermolekulare Heparine (NMH) seltener eine HIT auslösen (Junqueira, Perini, Penholati, & Carvalho, 2012).

1.5.3 Risikoreduktion durch Antikoagulation

Im Rahmen neurochirurgischer Eingriffe wie Kraniotomien, spinalen Eingriffen oder Tumoroperationen besteht ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien insbesondere ohne adäquate Prophylaxe (Geerts et al., 2008; Hamilton et al., 1994).

Eine Metaanalyse von Iorio und Agnelli (2000), die 1022 neurochirurgische Patienten nach kranialen und spinalen Operationen einschloss, zeigte eine relative Risikoreduktion von etwa 45% für venöse Thromboembolien bei Gabe von UFH oder NMH im Vergleich zur Placebogruppe (Iorio & Agnelli, 2000).

Eine Metaanalyse von Collen et al. (2008), die 7779 neurochirurgischen Patienten einschloss, zeigte eine Inzidenz venöser Thrombosen von 15,5% ohne prophylaktische Maßnahme. Durch Gabe eines Antikoagulans konnte das Risiko signifikant reduziert werden. Unter der Behandlung mit NMH lag die Inzidenz bei 4,1% und bei Behandlung mit UFH sogar bei 0,9% (Collen, Jackson, Shorr, & Moores, 2008). Neben der medikamentösen Prophylaxe sind auch mechanische Verfahren wie intermittierende pneumatische Kompression (IPC) eine wichtige Maßnahme zur Thromboseprophylaxe. In einer Metaanalyse von Kakkos et. al. (2016) konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus IPC und Antikoagulation im Vergleich zur alleinigen

medikamentösen Prophylaxe die Inzidenz von symptomatischen LAE signifikant von 2,9% auf 1,2% senkte (S. K. Kakkos et al., 2016).

1.6 Fragestellung

Vor dem Hintergrund der dargestellten Risiken kommt der Entwicklung effizienter Strategien zur Prävention und Früherkennung thromboembolischer Komplikationen im Rahmen neurochirurgischer Eingriffe eine zentrale klinische Bedeutung zu. Die Balance im Rahmen der Antikoagulation zu halten, einerseits eine effektive Thromboseprophylaxe zu gewährleisten und andererseits das Risiko für Blutungskomplikationen, insbesondere intrakranielle Blutungen, zu minimieren, stellt eine besondere Herausforderung dar. Im Falle einer aufgetretenen Thrombose gilt es zudem, die therapeutische Antikoagulation sorgfältig gegen das bestehende Blutungsrisiko abzuwägen.

Die Bestimmung der D-Dimer-Konzentrationen zur Erkennung von Thrombosen ist klinisch etabliert. In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob ein gezieltes D-Dimer-Monitoring in der postoperativen Phase, in Kombination mit einer angepassten Heparin-gabe, dazu beitragen kann, das Risiko venöser Thrombosen nach neurochirurgischen Eingriffen besser einschätzen und mögliche Komplikationen frühzeitig zu erkennen.

Die Fragestellung dieser Arbeit richtet sich auf die Möglichkeit eines D-Dimer-Monitoring und einer daraus abgeleiteten gezielten Heparin-gabe, mögliche VTE-Komplikationen nach neurochirurgischen Eingriffen besser steuern und schwerwiegende Verläufe frühzeitig prognostizieren zu können.

In der vorliegenden Arbeit sollen die Inzidenz thrombotischer Komplikationen nach neurochirurgischen Eingriffen dargestellt und mögliche Zusammenhänge zwischen D-Dimer-Verläufe und der Höhe der Heparin-gabe und dem Auftreten von Blutungskomplikationen untersucht werden. Hierfür erfolgt eine retrospektive Analyse bei Patienten, die im Anschluss an einen neurochirurgischen Eingriff eine Thrombose oder Thromboembolie entwickelt haben. Erfasst wurden dabei die im Blut gemessenen D-Dimer-Konzentrationen, die verabreichten Heparin-mengen, aufgetretene Blutungskomplikationen sowie weitere klinische Parameter wie Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Art des Eingriffs und Zeitpunkt des Thromboseereignisses.

2 Patienten und Methodik

2.1 Allgemein

Wir führten eine retrospektive, deskriptive Studie an Patienten durch, welche zwischen 2008 und 2017 an unserem akademischen neurochirurgischen Zentrum operiert wurden. In die Arbeit waren alle Personen, welche im Rahmen einer neurochirurgischen Operation in unserer Abteilung versorgt wurden und postoperativ eine venöse Thromboembolie (VTE) entwickelten, eingeschlossen. Einschlusskriterium war hierbei eine zentrale Thrombose, eine Lungenarterienembolie oder eine tiefe Beinvenenthrombose. Insofern wurden Patienten ausgeschlossen, welche lediglich eine oberflächliche Thrombose entwickelt hatten (Phlebothrombose).

Die Hauptziele der Untersuchung bestanden darin, die Inzidenz symptomatischer TVT oder LAE nach neurochirurgischen Operationen zu ermitteln und Blutungskomplikationen nach Antikoagulation zu erfassen.

Zusätzlich untersuchten wir demografische Daten, postoperative Laborparameter und deren Zusammenhang mit dem Auftreten einer Thrombose, sowie den Einfluss der Antikoagulation auf aPTT und D-Dimer Werte als Monitoring-Instrument.

2.2 ICD-Erfassung

Fälle von venösen Thromboembolien erfassten wir anhand einer Analyse der entsprechenden ICD-Codes (DRG I26, I60, I80). Die Datenerhebung erfolgte durch Auswertung radiologischer Befunde, labormedizinischer Befunde, sowie der Dokumentation auf der Intensivstation und deren Entlassungsbriefen.

2.3 Laborparameter

Die Laborparameter wurden am Operationstag sowie an den postoperativen Tagen 1, 3, 5 und 7 (pod 0, 1, 3, 5, 7) erhoben. Falls die Diagnose einer venösen Thromboembolie gestellt wurde, erfolgte zusätzlich die Erhebung am Tag der Diagnosestellung sowie an den Tagen 1, 3, 5 und 7 (pdd 0, 1, 3, 5, 7). Weiterhin wurden bei auftretenden Blutungskomplikationen die Laborwerte am Tag des Auftretens sowie den Tagen 1, 3, 5 und 7 erfasst (pcd 0, 1, 3, 5, 7).

Analysiert wurden dabei die aPTT (koagulometrische Trübungsmessung in Sekunden, Referenzwert <40 sek), die Thrombozytenanzahl (Durchflusszytometrie in 1000/ μ l,

Referenzbereich 150,000-450,000/ μ l), der Quick-Wert (Koagulometrische Trübungsmessung in %, Referenzbereich 70-120%) und die D-Dimer-Konzentration (Latex-verstärkter Immunturbidimetrischer-Assay in μ g/ml, Referenzwert < 0.23 μ g/ml). Alle Analysen wurden im Department für Innere Medizin, Abteilung für klinische Chemie unter Einhaltung der internen Laborstandards durchgeführt.

2.4 Bildgebung

Die Diagnose einer Lungenarterienembolie oder zentral-venösen Thrombose (ZVT) wurde mittels einer kontrastmittelverstärkten Computertomographie (CT) gestellt, während die Diagnose einer TVT mithilfe der Dopplersonographie gestellt wurde. Alle Untersuchungen wurden durch einen Radiologen des Departments für Diagnostische und interventionelle Radiologie durchgeführt und fachärztlich befundet.

Bei Patienten nach Kraniotomie wurde routinemäßig direkt postoperativ, sowie am ersten postoperativen Tag die D-Dimer-Konzentration bestimmt. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für thromboembolische Komplikationen erfolgte eine D-Dimer-Konzentrationsbestimmung unabhängig von der durchgeführten Operation.

Weitere Labordiagnostik oder bildgebende Verfahren wurden für den Fall einer untypisch deutlich erhöhten Konzentration der D-Dimere oder bei klinischen Symptomen, welche auf ein thromboembolisches Ereignis hinweisen, durchgeführt.

Eine postoperative Bildgebung des Operationsgebiets, um postoperative Komplikationen wie Nachblutungen auszuschließen, wurde in Form einer Computertomographie oder einer Magnetresonanztomographie bei allen Patienten nach Kraniotomie oder spinaler Tumorsektion am ersten postoperativen Tag durchgeführt.

Weitere bildgebende Kontrollen während des stationären Aufenthaltes erfolgten nach Indikationsstellung der neurochirurgischen Abteilung. Thromboembolische Ereignisse wurden als leicht, schwerwiegend und tödlich klassifiziert. Zu den leichten Komplikationen zählen die mäßige Hypoxie, Dyspnoe und lokale Schmerzen. Zu den schwerwiegenden Komplikationen zählen die kardiale oder pulmonale Dekompensation, die Notwendigkeit einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) oder die Verlegung und Behandlung auf einer Intensivstation.

Komplikationen, welche durch Gabe von Antikoagulantien auftraten, wurden ebenfalls in leicht, schwerwiegend und tödlich eingeteilt. Zu den leichten Komplikationen zählt die lokale Blutung, welche neben einer Anpassung der Antikoagulation keinen sonstigen Interventionsbedarf hat. Entsprechend zählt zu den schwerwiegenden Blutungskomplikationen die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention.

Postoperativ wurde standardmäßig ab dem ersten Tag eine Thromboseprophylaxe mit unfractioniertem Heparin in einer Dosis von 15.000 Internationale Einheiten (I.E.) durchgeführt. Dabei wurden entweder zwei Dosen mit je 7.500 I.E. subkutan verabreicht oder eine kontinuierliche intravenöse Gabe von 15.000 I.E. Heparin über einen Perfusor, beginnend am ersten postoperativen Tag. Bei Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses wurde die Dosis in Rücksprache mit dem Neurochirurgen in den halbtherapeutischen oder volltherapeutischen Bereich angehoben.

2.5 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Statistics 25 (IBM, NY, U.S.A.). Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung ($M \pm SD$) oder Median und Quartile (Q1, Q3) angegeben. Kategoriale Daten wurden in Prozenten dargestellt. Kontinuierliche Variablen wurden mittels Levene-Tests auf Gleichheit der Varianzen getestet. Normalverteilte parametrische Variablen mit gleichen Varianzen wurden mit dem ungepaarten oder gepaarten T-Test verglichen, für nicht-normalverteilte parametrische Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Varianzen wurden mit ANOVA getestet. Nominale Variablen wurden mittels dem exakten Test nach Fisher getestet. Nicht-parametrische Korrelationen wurden mit Spearmans Test bewertet. Variablen mit Assoziation auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ in der univariaten Analyse wurden in ein schrittweises logistisches Regressionsmodell mit bedingter Vorwärtsselektion eingegeben. Receiver-Operating-Characteristic (ROC) Analysen wurden für die D-Dimer-Spiegel durchgeführt.

2.6 Ethik

Die gewonnenen Daten wurden sowohl in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki im Hinblick auf ethische Grundsätze der medizinischen Forschung als auch mit der Berufsordnung für Ärzte in Baden-Württemberg erhoben und ausgewertet. Die Studie wurde vor Beginn der Datenerhebung von der Ethikkommission an der medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und der Universitätsklinik Tübingen mit der Projektnummer 624/2018BO2 im August 2018 genehmigt.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Patientenmerkmale

Während des Beobachtungszeitraumes von 2008 bis 2017 wurden an unserem Institut insgesamt 25.256 Operationen durchgeführt. Bei 173 erwachsenen Patienten (0,7%) trat ein thromboembolisches Ereignis auf, sodass diese in die weitere Analyse miteingeschlossen wurden. Das mittlere Alter der Patientengruppe betrug $64,8 \pm 1,0$ Jahre. Die jüngste Patientin war 28 Jahre, der älteste Patient 86 Jahre. Die Range beträgt 58 Jahre. Das durchschnittliche Gewicht betrug $85,5 \pm 1,4$ kg. Der Anteil männlicher Patienten betrug 63,6%, 36,4% waren weiblich. Ein thromboembolisches Ereignis wurde im Schnitt innerhalb einer Woche nach Operation diagnostiziert (Median 5,0, Q1=2, Q3=10 Tage, siehe Abbildung 2).

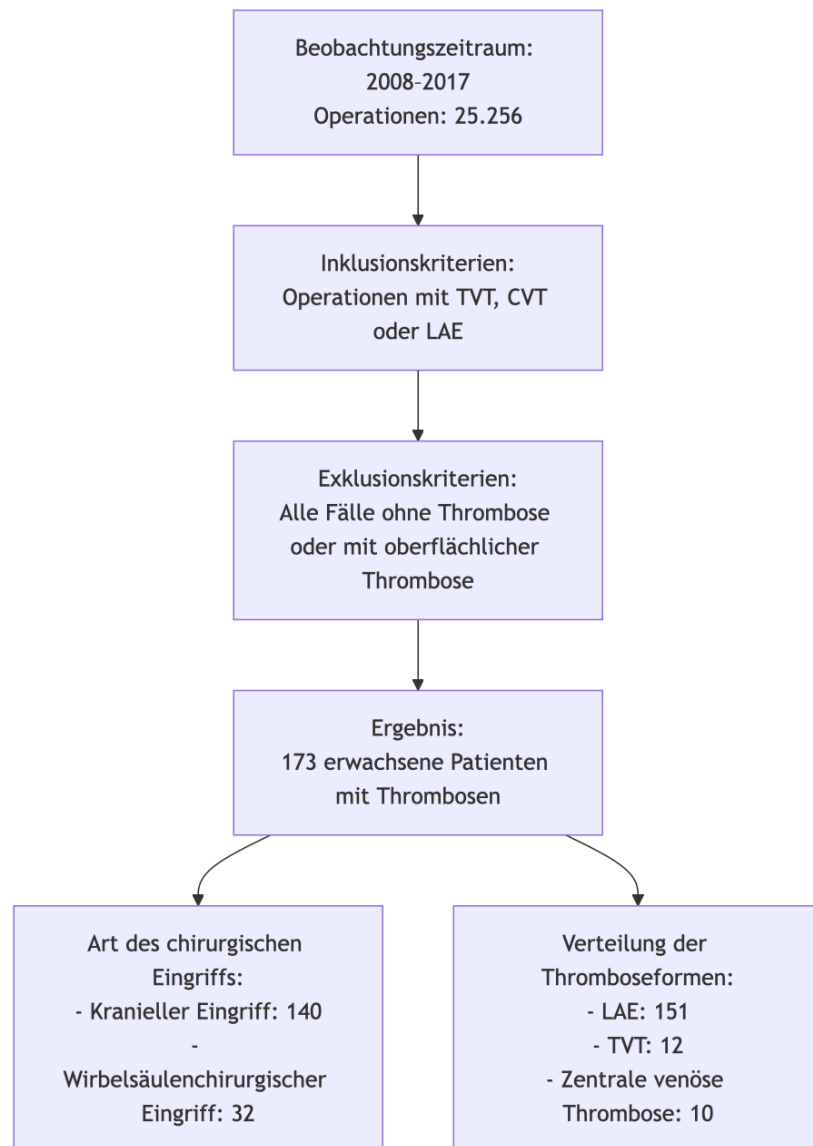


Abbildung 1: Flow-Chart Studieneinschluss

3.2 Bildgebende Verfahren

Zur Diagnosesicherung kamen am häufigsten computertomographische Untersuchungen (CT) zum Einsatz (n=152, 87,9%), gefolgt von sonographischen Verfahren (n=17, 9,8%) und der Perfusionsszintigraphie (n=2, 1,2%).

3.3 Postoperative Komplikationen durch Antikoagulation

Postoperative Komplikationen infolge einer Antikoagulation traten im Durchschnitt nach 10 Tagen (Median: 10,0 Tage, Q1: 5,8, Q3: 18,3 Tage) und 7 Tage nach dem Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses auf (median 7,0, Q1=2,3, Q3=10,5 Tage, siehe Abbildung 2).

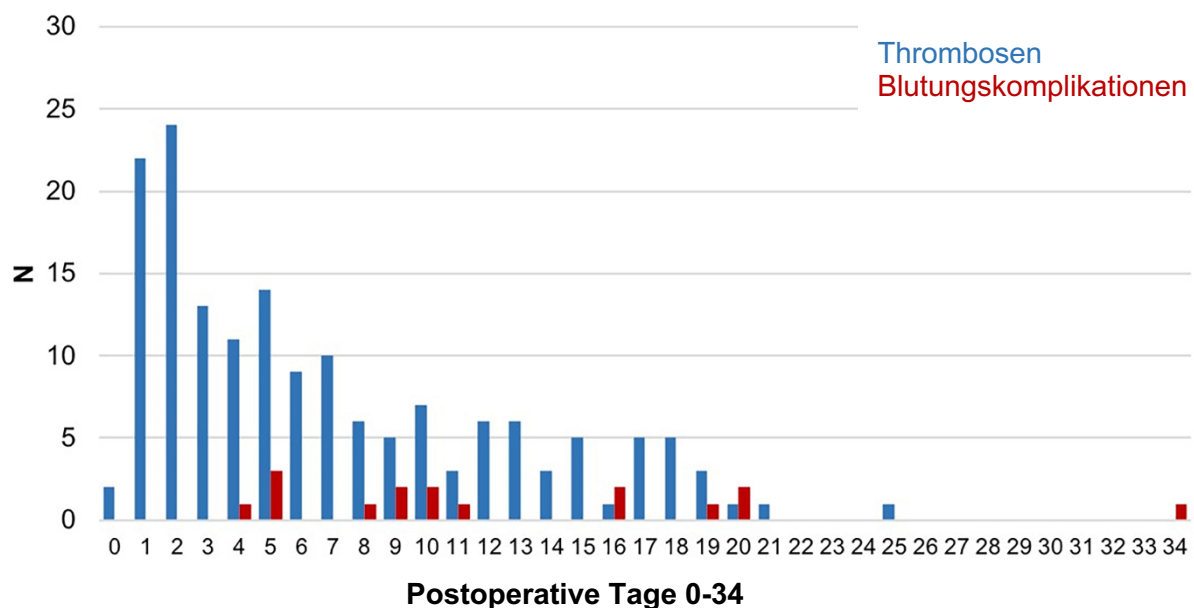


Abbildung 2: Anzahl Thrombosen und Blutungskomplikationen postoperativ an den Tagen 0-35. (Auf der y-Achse die Anzahl der Thrombosen (blau) und Blutungskomplikationen (rot). Auf der x-Achse die postoperativen Tage 0-34)
(Julian Zipfel, 2023)

Insgesamt wurde bei 140 Patienten (80,9%) ein kranialer Eingriff durchgeführt, bei 33 Patienten (18,5%) eine wirbelsäulenchirurgische Intervention und bei einer Person (0,6%) eine Operation an peripheren Nervenstrukturen.

3.4 Diagnosen

Die Verteilung der zugrunde liegenden Erkrankungen, welche eine Operation nötig machte, teilt sich wie folgt auf: 68 Patienten (39,3%) litten an einem intrakraniellen Tumor, vier (2,3%) Patienten an einem Hydrocephalus, 24 Patienten (13,8%) an einer Spinalkanalstenose oder einem Bandscheibenvorfall, vier Patienten (2,3%) benötigten eine komplexere wirbelsäulen-stabilisierende Operationen und vier Patienten wiesen Tumoren im Spinalkanal auf (2,3%).

Bei 56 Patienten (32,4%) war eine spontane intrakranielle Blutung die Hauptdiagnose. 12 Patienten (6,9%) erlitten ein Schädelhirntrauma und ein Patient (0,6%) eine Neuropathie.

Die Lokalisationen der primären Erkrankung war bei 140 Patienten (80,9%) kranial, bei 32 Patienten (18,4%) spinal und bei einem Patienten (0,6%) peripher.

3.5 Postoperative Komplikationen

Bei der Beurteilung von intra- oder unmittelbar postoperativen Komplikationen zeigte sich bei 139 Patienten (80,4%) ein unauffälliger Verlauf. Bei 17 Patienten (9,8%) wurde eine relevante Blutung im postoperativ durchgeführten CT dargestellt, die allerdings keine Revisionsoperation erforderte. Bei 12 Patienten (6,9%) war aufgrund der Blutung ein Revisionseingriff nötig und bei zwei Patienten (1,2%) war eine dekompressive Operation aufgrund der Schwellung notwendig. Bei drei Patienten (1,7%) bildete sich ein Hydrocephalus, weshalb die Anlage einer externen Ventrikeldrainage erforderlich wurde. Diese Komplikationen traten unabhängig von einer antikoagulatorischen Therapie im Rahmen einer diagnostizierten Thrombose auf und waren nicht im Zusammenhang mit der gezielten Heparin-gabe zu sehen.

3.6 Risikofaktoren

Bei 14 Patienten (8,1%) lagen Risikofaktoren für die Entstehung einer Thrombose vor. Bei 10 Patienten (4,8%) war der zugrunde liegende Risikofaktor eine Gerinnungsstörung. Unter diesen 10 Patienten waren zwei Fälle mit einer Faktor V Leiden Mutation, zwei Fälle mit einem Protein C/S Mangel, vier Fälle mit Faktor XIII Mangel und je ein Fall mit hepatischer Synthesestörung von Gerinnungsfaktoren sowie einer mit einer Faktor VII Mutation.

Bei 21 Patienten (12,1%) gab es anamnestisch bereits ein thromboembolisches Ereignis in der Vorgeschichte.

Tabelle 2 – Allgemeine Patienteninformationen (Julian Zipfel, 2023)

Gewicht (M±SD)	85.5±1.4 kg
Alter (M±SD)	64.8±1.0 Jahre
Geschlecht	36.4% weiblich (n=63) 63.6% männlich (n=110)
D-dimer pod 0 (M±SD)	6.53±1.0 µg/ml
D-dimer pod 1 (M±SD)	8.1±0.9 µg/ml
Diagnose der Thrombose an pod (M±SD)	6.8±5.6 days
Diagnostisches Verfahren	50.3% klinisch (n=87) 33.5% laborchemisch (n=58) 16.2% Zufallsbefund in der Bildgebung (n=28)
Bildgebendes Verfahren	87.9% CT (n=152) 9.8% Sonographie (n=17) 1.2% Perfusionsszintigraphie (n=2)
Lokalisation der Thrombose	6.9% Tiefe Beinvenenthrombose (DVT, n=12) 5.8% Zentral venöse Thrombose (ZVT, n=10) 87.3% Lungenarterienembolie (LAE, n=151)
Lokalisation der TVT (n=12)	83.3% Vena femoralis (n=10) 16.7% Vena poplitea (n=2)
Lokalisation der zentral venösen Thrombose (n=10)	40% Vena cava inferior (n=4)) 30% Vena subclavia (n=3) 20% Vena cava superior (n=2) 10% Portalvene (n=1)
Neurochirurgische Erkrankung	39.3% Intrakranieller Tumor (n=68) 32.4% Intrazerebrale Blutung (n=56)

	13.8% Spinalkanalstenose/Bandscheibenprolaps (n=24) 6.9% Schädelhirntrauma (n=12) 2.3% Hydrocephalus (n=4) 2.3% Spinaler Tumor (n=4) 2.3% Wirbelsäuleninstabilität(n=4) 0.6% Neuropathie (n=1)
Histopathologie der Hirntumoren (n=68)	26.4% Metastasen (n=18) 25.0% Glioblastom (n=17) 9.7% Andere Gliome (n=7) 6.9% Hypophysenadenom (n=5) 4.2% Vestibularis Schwannom (n=3) 2.8% Lymphom (n=2) 1.4% Trigemini Schwannom (n=1) 1.4% Chordom (n=1) 6.9% Andere (n=5)
Risikofaktoren für Thrombosen	12.1% Vorherige Thrombose (n=21) 4.8% Koagulopathie (n=10)
Klinische Zeichen eines thromboembolischen Ereignisses	61.8% keins/gering (n=107) 32.4% stark (n=56) 5.8% tödlich (n=10)
Komplikationen durch Antikoagulation	89.6% keine (n=155) 3.0% leichte Blutung (n=5) 6.6% starke Blutung (n=11) 0.6% tödlich Blutung(n=1) 0.6% HIT II (n=1)

3.7 D-Dimer-Konzentrationen

Bei den Patienten, die im Verlauf eine Thrombose entwickelten, lagen die D-Dimer-Konzentrationen postoperativ im Mittel $6,53 \pm 1,0$ mg/dl und stiegen am ersten postoperativen Tag auf $8,1 \pm 0,9$ mg/dl an. Am Tag der Diagnose des thromboembolischen Ereignisses waren die D-Dimer Konzentrationen bei Patienten mit kranialen Operationen signifikant höher als bei Patienten mit spinalen Eingriffen ($p=0,04$, 14 ± 17 gegen $8 \pm 6 \mu\text{g/ml}$).

Innerhalb dieser Kohorte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den D-Dimer Konzentrationen zwischen Patienten mit oder ohne bekannte Gerinnungsstörungen sowie bei Patienten mit malignen oder benignen Tumoren. Im Verlauf der dreimonatigen Nachbeobachtungszeit konnten keine weiteren Thrombosen in dieser Gruppe festgestellt werden.

3.8 Lokalisation und Diagnose von Thrombosen

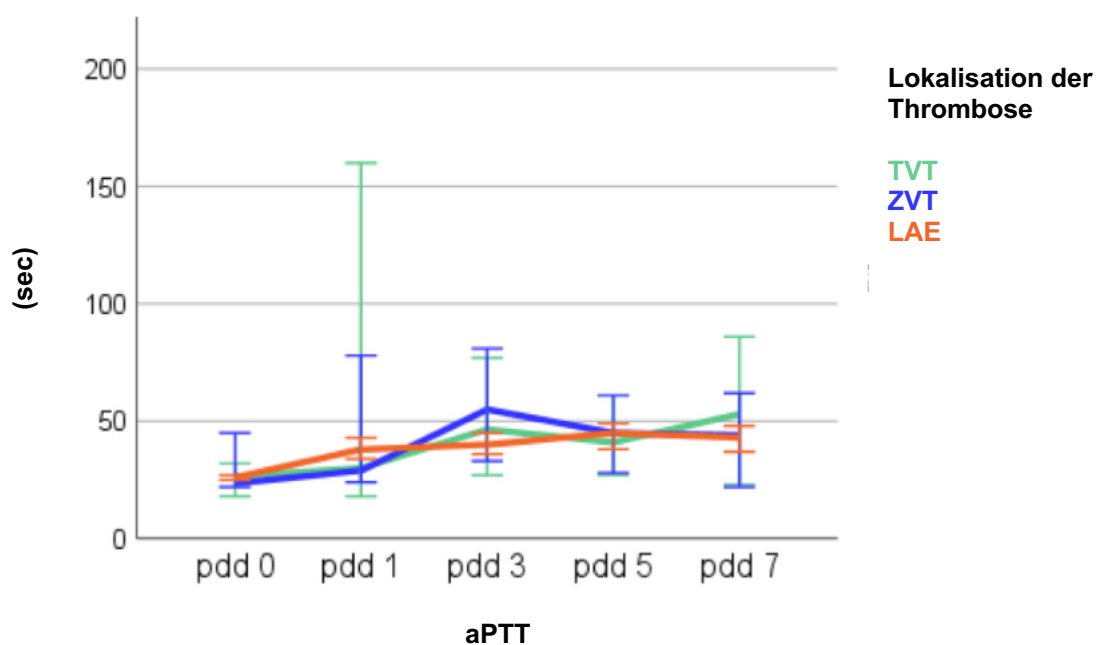
Die Verteilung der Thrombosen stellte sich wie folgt dar: Es traten 12 Fälle mit einer isolierten TVT (6,9%) auf, in 10 Fällen lag die Thrombose in einem zentralvenösen Gefäß (5,8%) und bei 151 Fällen lag eine LAE vor (87,3%), mit oder ohne einer der vorherig genannten Thromboseformen.

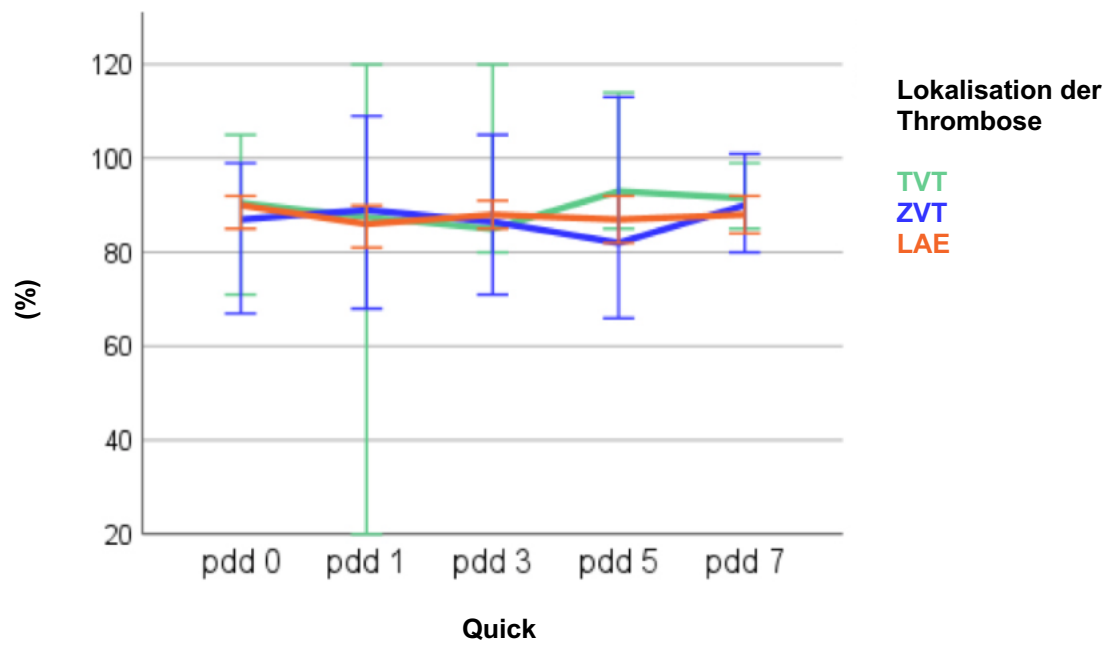
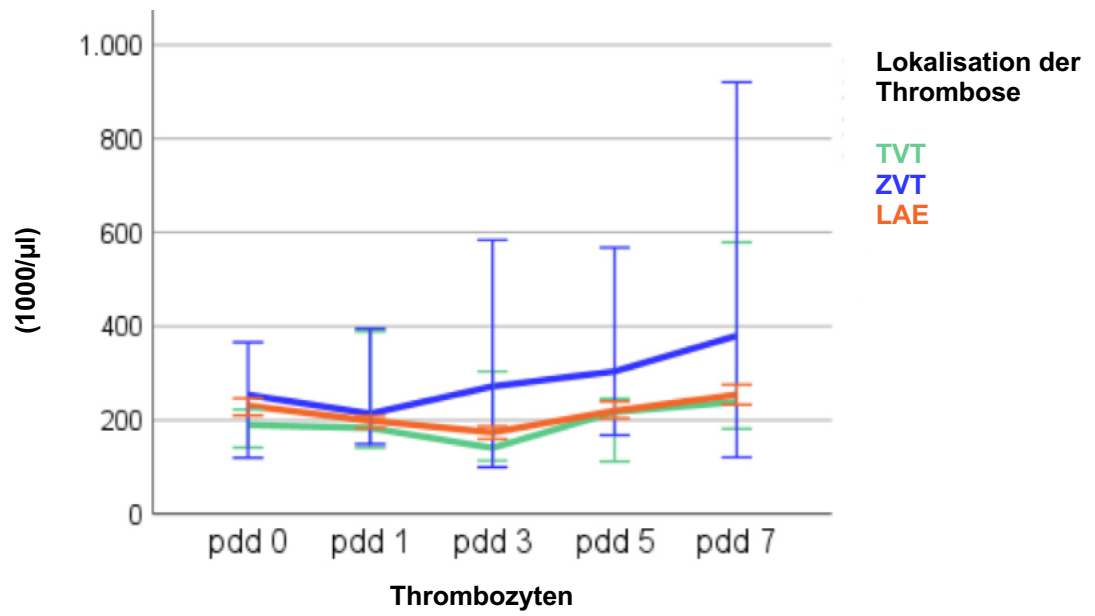
In 58 Fällen (33,5%) führten die erhöhten D-Dimer Konzentrationen ($16,0 \pm 1,5 \mu\text{g/ml}$) zu weiterführenden diagnostischen Maßnahmen, welche eine asymptotische Thrombose bestätigten. In 87 Fällen (50,3%) führten eine klinische Symptomatik wie Tachykardie, respiratorische Insuffizienz, reduzierte Sauerstoff-Sättigung oder lokale Zeichen einer Thrombose einer Extremität (Rötung, Schwellung, Umfangsdifferenz, Druckschmerz) zur Diagnose. Bei 28 Patienten (16,2%) wurde die Thrombose im Rahmen eines bildgebenden Verfahrens, welches wegen einer anderen Fragestellung durchgeführt wurde (bspw. eine Computertomographie wegen einer Aspiration, Pneumonie oder Traumas), zufällig diagnostiziert.

Bezüglich der initialen Symptome bestand kein Unterschied in den anfänglichen Anzeichen und Symptomen bezüglich der Thrombose-Lokalisationen (Fishers-Test, $p=0,19$; siehe Tabelle 3). Weiterhin zeigte sich in den Laborparametern kein signifikanter Unterschied zwischen den Thrombosearten: TVT, ZVT und LAE innerhalb der ersten sieben Tage nach Diagnosestellung (siehe Abbildung 3).

Tabelle 3 – Diagnose und Lokalisation der Thrombose (Julian Zipfel, 2023)

Diagnose/Lokalisation der Thrombose N(%)	Zufällig	Laborchemisch	Klinisch	Insgesamt
TVT	2 (16,7%)	6 (50,0%)	4 (33,3%)	12 (6,9%)
ZVT	4 (40,0%)	2 (20,0%)	4 (40,0%)	10 (5,8%)
LAE	22 (14,6%)	50 (33,1%)	79 (52,3%)	151 (87,3%)
Insgesamt	28 (16,2%)	58 (33,5%)	87 (50,3%)	173 (100,0%)
Kraniale Operationen	22 (15,7%)	66 (47,1%)	52 (37,1%)	140 (80,9%)
Wirbelsäulenoperationen	6 (18,2%)	21 (63,6%)	6 (18,2%)	33 (19,1%)
Insgesamt	28 (16,2%)	58 (33,5%)	87 (50,3%)	173 (100,0%)





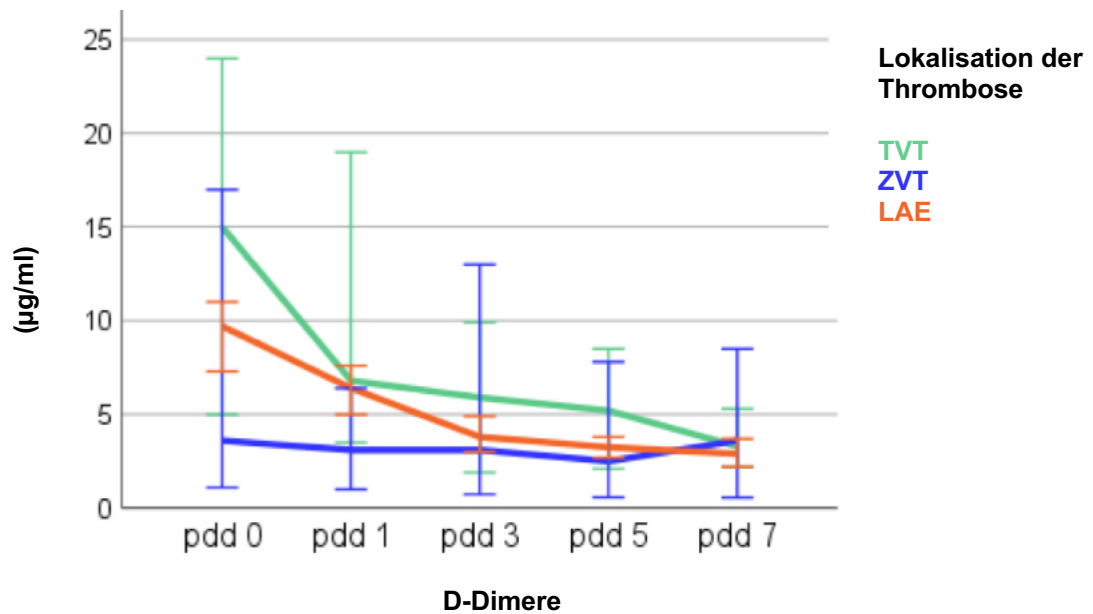


Abbildung 3: Laborparameter in Bezug auf die Lokalisation der Thrombose (TVT, ZVT, LAE) an den Tagen 0-7 nach der Diagnose (Julian Zipfel, 2023)

3.9 Komplikationen durch thromboembolische Ereignisse

Die Mehrheit der Patienten mit einem thromboembolischen Ereignis zeigte keine oder nur eine geringe Symptomatik (n=108, 62,4%). In 55 Fällen (31,8%) zeigte sich hingegen eine schwerwiegende klinische Symptomatik. Zehn Patienten (5,8%) starben infolge eines Herzkreislaufstillstands, welcher durch eine signifikante Minderperfusion oder pulmonale Dekompensation verursacht wurde.

Beim Vergleich der klinischen Zeichen und Symptomen in Abhängigkeit der Lokalisation der Thrombosearten zeigte sich, dass überwiegend Patienten mit einer LAE schwerwiegende (35,8%, n=54) oder fatale (6,6%, n=10) Komplikationen aufwiesen, als Patienten mit einer TVT (schwerwiegend: 8,3%, n=1, fatale: 0%, n=0) oder einer ZVT (schwerwiegend: 0%, n=0, fatal: 0%, n=0; Fisher-Test, p=0,02).

In der univariante Analyse ergab sich kein Unterschied hinsichtlich Alter, Körpergewicht (inklusive Body-Mass-Index), Geschlecht oder Hypertonie-Prävalenz zwischen den Gruppen von Patienten mit unterschiedlicher Schwere der klinischen Ausprägung von Thrombosezeichen, wie auch zwischen Gruppen mit tödlichem oder

nicht tödlichem Verlauf. Patienten mit einem wirbelsäulenchirurgischen Eingriff wiesen ein höheres Risiko auf, eine schwere oder tödliche verlaufende Thrombose zu erleiden als Patienten nach einer Kraniotomie (Fisher-Test, $p=0,035$). Bei Patienten mit einer bekannten Gerinnungsstörung in der Krankheitsanamnese zeigte sich, dass sie ein höheres Risiko für einen tödlichen Verlauf hatten als Patienten mit einer physiologischen Gerinnungssituation (Fisher-Test, $p=0,049$).

Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit oder ohne Thrombosen in der Anamnese in Bezug auf die klinische Ausprägung der Thrombose (Fisher-Test, $p=0,68$, siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Risikofaktoren für einen schweren klinischen Verlauf bei thromboembolischem Ereignis (Julian Zipfel, 2023)

Risikofaktoren für verschiedene klinische Verläufe bei Thrombose	Keine oder leicht	Schwer	Fatal	Statistik
Alter (M $\pm$ SD)	63,95 $\pm$ 13,87	66,11 $\pm$ 11,51	67,25 $\pm$ 10,94	F(2) = 0,82, p = 0,44
Gewicht (M $\pm$ SD)	84,15 $\pm$ 17,44	87,34 $\pm$ 18,47	89,56 $\pm$ 17,03	F(2) = 0,69, p = 0,50
Geschlecht				Fisher Test, p = 0,43
Weiblich	41 (65,1%)	17 (27,0%)	5 (7,9%)	
Männlich	67 (60,9%)	38 (34,5%)	5 (4,5%)	
Gerinnungsstörung N (%)				Fisher Test, p = 0,049
Keine	102 (62,6%)	53 (32,5%)	8 (4,9%)	
Hypokoagulation	5 (83,3%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)	
Hyperkoagulation	1 (25,0%)	2 (50,0%)	1 (25,0%)	

Thrombose in der Anamnese N (%)				Fisher Test, p = 0,68
Ja	13 (61,9%)	6 (28,6%)	2 (9,5%)	
Nein	95 (62,9%)	48 (31,8%)	8 (5,3%)	
Pathologie N (%)				Fisher Test, p = 0,035
Spinal	15 (45,5%)	14 (42,4%)	4 (12,1%)	
Kranial	93 (66,4%)	41 (29,3%)	6 (4,3%)	

3.10 Komplikationen durch Antikoagulation

Nach Diagnosestellung einer VTE wurde die Heparindosis entsprechend erhöht und angepasst. Bei 155 Fällen (89,6%) verlief der weitere stationäre Aufenthalt ohne Komplikationen. In zwei Fällen (1,2%) konnte eine geringe intrakranielle Blutung festgestellt werden, welche allerdings keine erneute chirurgische Intervention nötig machten. In drei Fällen (1,8%) musste die gerinnungshemmende Therapie vorübergehend pausiert werden. In 11 Fällen (6,6%) wurde eine schwere Nachblutung diagnostiziert, woraufhin ein erneuter chirurgischer Eingriff notwendig war. In einem Fall (0,6%) führte die Blutung nach Antikoagulation zu einem tödlichen Ausgang. Bei einem Patienten wurde eine Heparin-induzierte-Thrombozytopenie vom Typ II (HIT II) festgestellt, woraufhin Argatroban anstelle von Heparin fortgeführt wurde. Der weitere Verlauf war daraufhin komplikationslos.

Ein weiterer tödlicher Verlauf einer schweren Blutung nach Antikoagulation zeigte zuvor nur gering ausgeprägte Thrombosezeichen.

Zwischen der Ausprägung der Thrombose und dem Schweregrad der Nachblutung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Fisher-Test, p=0,44).

Die Schwere der Blutung stand in keinem Zusammenhang mit der Lokalisation der Thrombose (Fisher-Test, p=0,50), einer erhöhten Blutungsneigung durch eine Gerinnungsstörung (Fisher-Test, p=0,36), der Lokalisation der Operation (Fisher-Test,

p=0,75), dem Geschlecht (Fisher-Test, p=0,43), dem Alter (Fisher-Test, p=0,88) oder dem Gewicht (Fisher-Test, p=0,45).

Laborparameter als Monitoring Tool

3.11 Risikofaktoren für schwere TVT

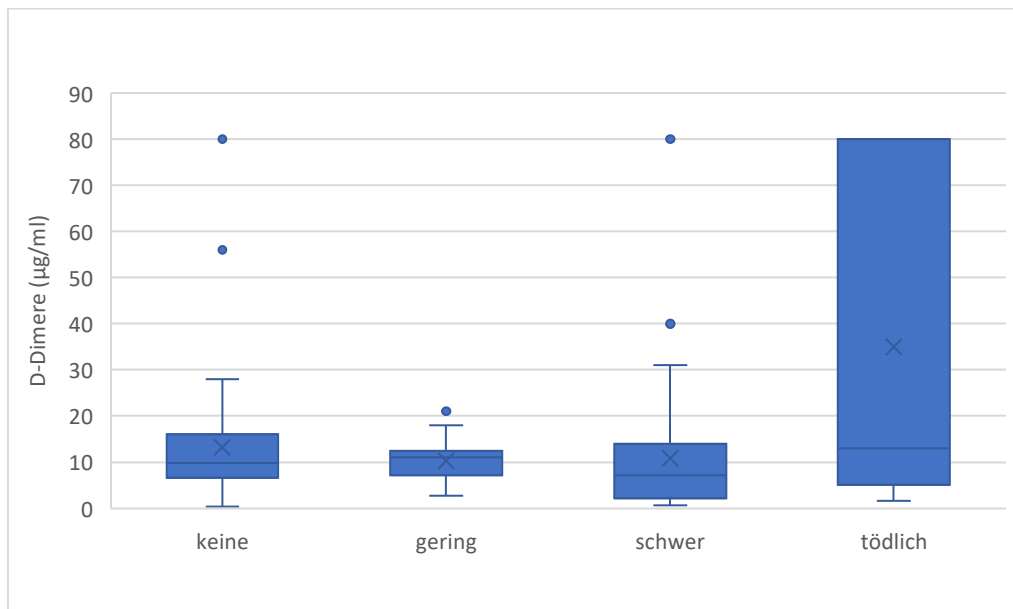
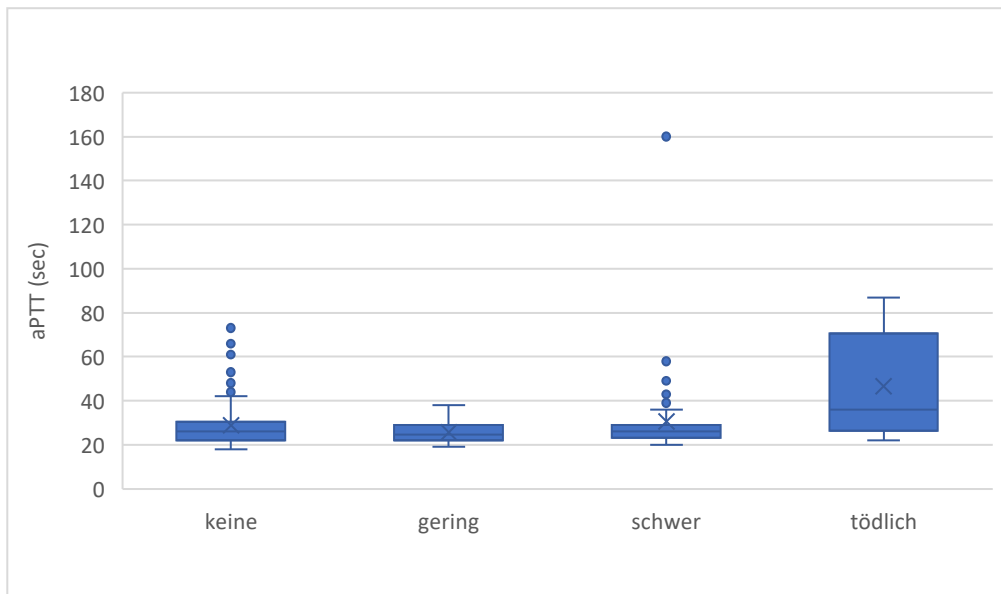
Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Gerinnungsparametern zwischen den Patientengruppen mit geringen, schweren oder tödlichen klinischen Zeichen einer Thrombose am Tag der Operation oder am ersten postoperativen Tag. Tödliche Verläufe von thromboembolischen Ereignissen waren assoziiert mit signifikant höheren aPTT-Spiegeln und niedrigem Quick sowie geringer Thrombozytenanzahl am Tag der Diagnose und am ersten Tag (siehe Tabelle 3 und 4). Während des weiteren Verlaufs wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet (siehe Abbildung 4 und Tabelle 7).

Tabelle 6: Laborparameter am ersten Tag nach Diagnose

Parameter	Laborwerte
aPTT (s)	160, 25, 36, 49, 87, 67, 33, 32, 28, 22, 74
Quick (%)	52, 81, 59, 58, 75, 30, 115, 61, 73, 84, 92, 26
Thrombozyten (G/l)	173, 134, 85, 122, 98, 140, 166, 405, 321, 220, 198, 152

Tabelle 5: Laborparameter am Tag der Diagnose

Parameter	Laborwerte
aPTT (s)	52, 29, 72, 33, 29, 32, 59, 104, 69, 46
Quick (%)	62, 79, 35, 70, 88, 82, 78, 59, 58, 86
Thrombozyten (G/l)	173, 118, 104, 165, 90, 192, 335, 268, 109



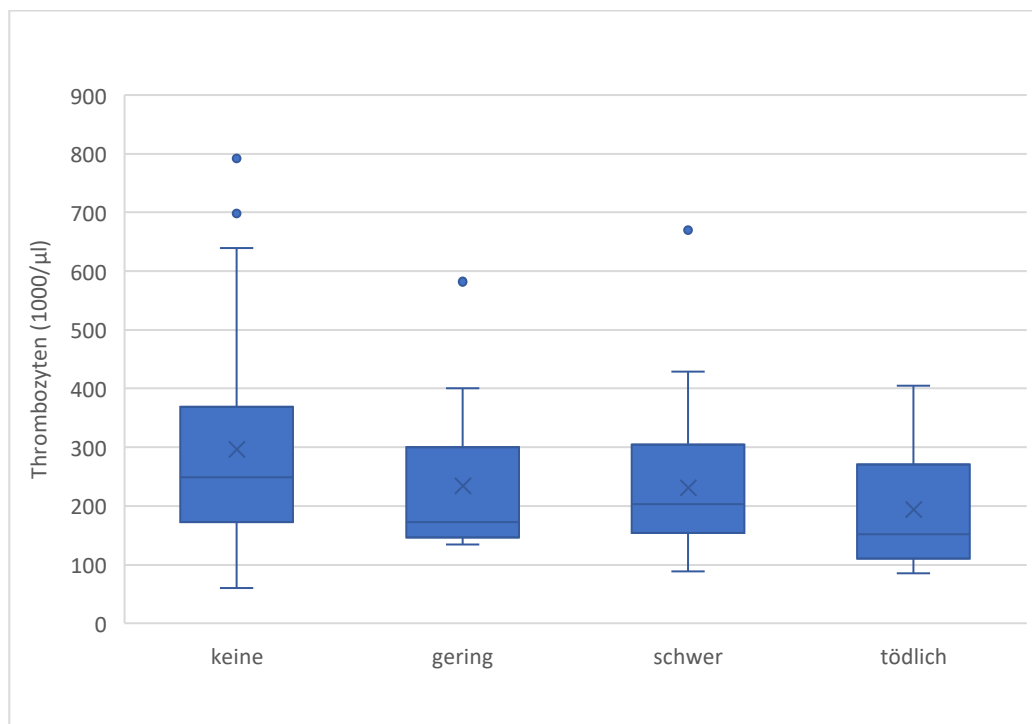
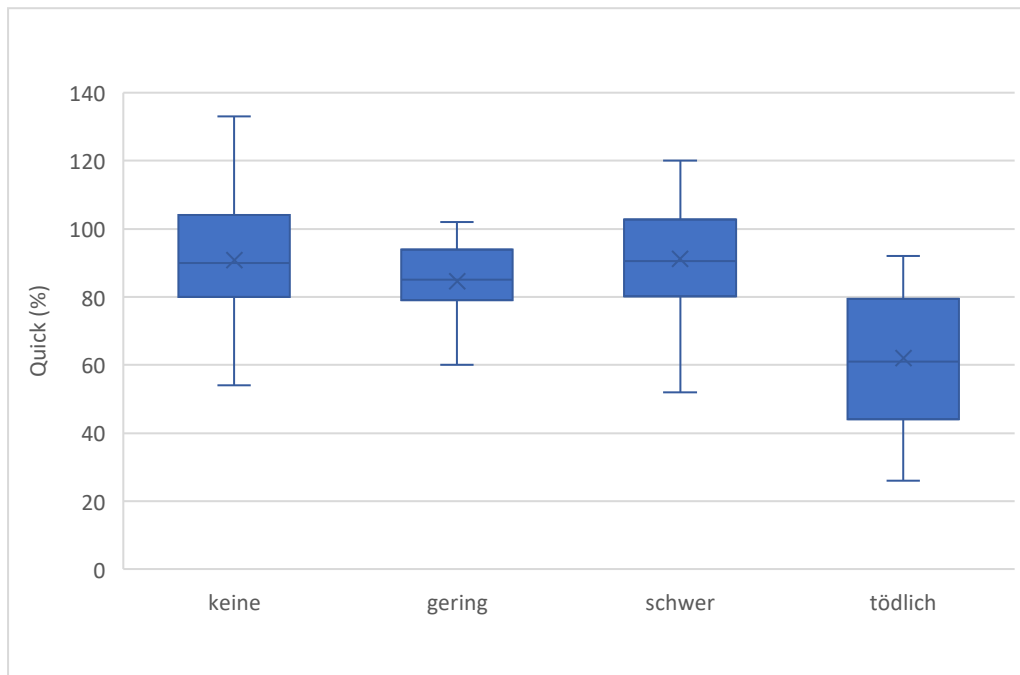


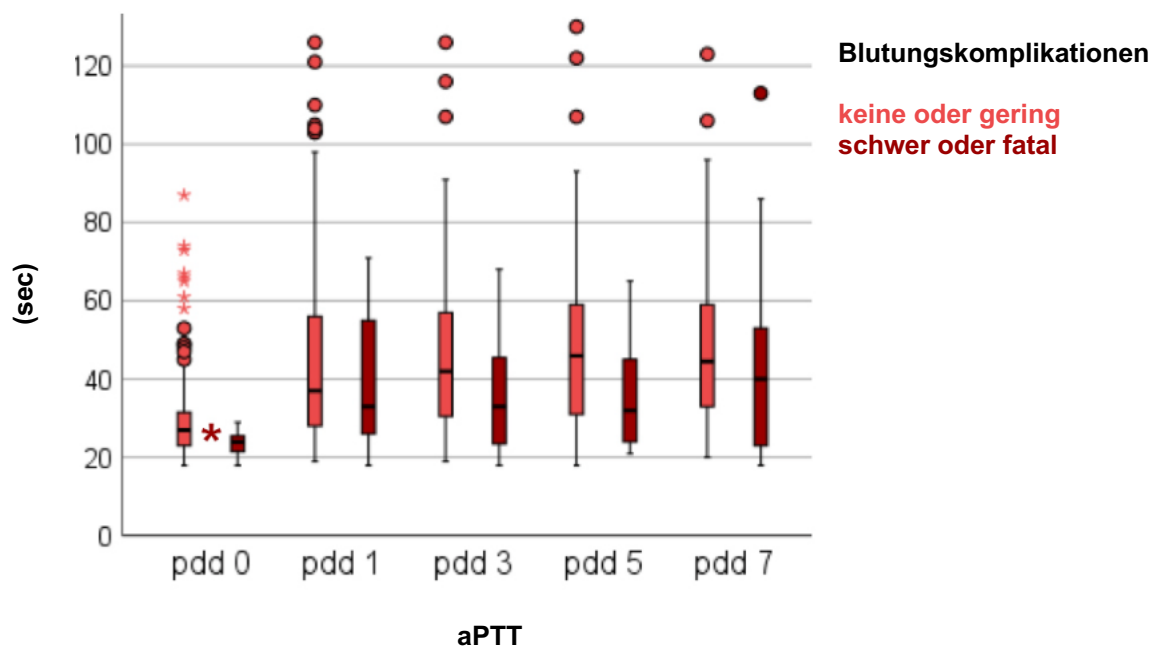
Abbildung 4: Die Laborparameter aPTT, D-Dimere, Quick und Thrombozyten bei Patienten mit leichten, geringen, schweren und fatalen Symptomen aufgrund der VTE am Tag 0 der Diagnosestellung (Julian Zipfel, 2023)

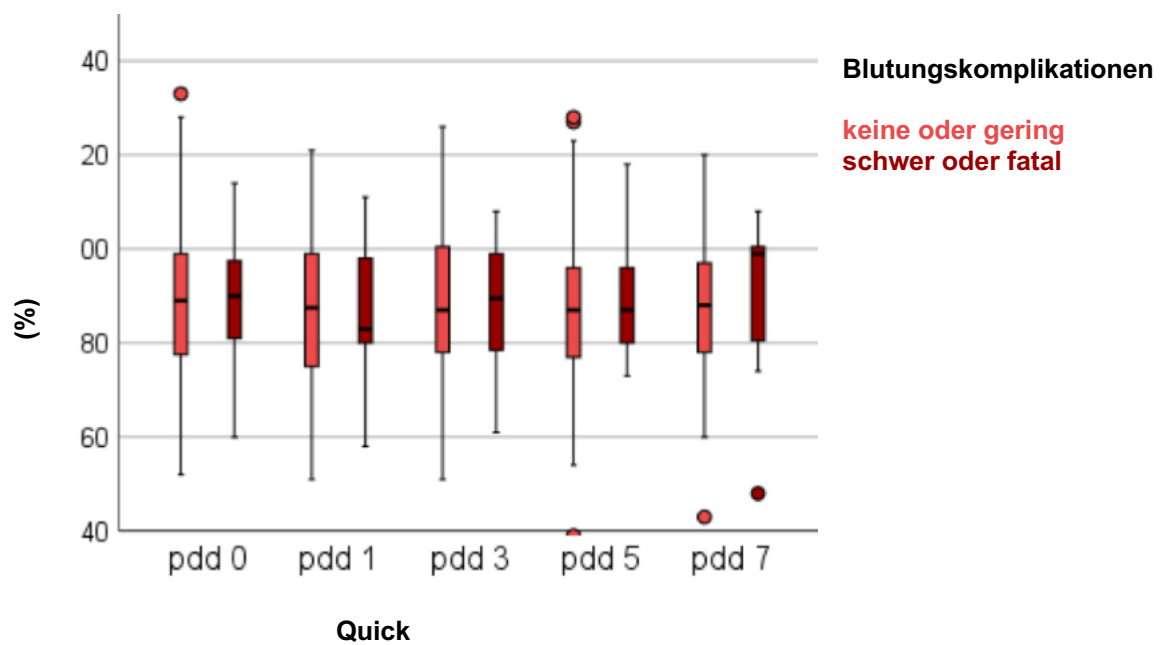
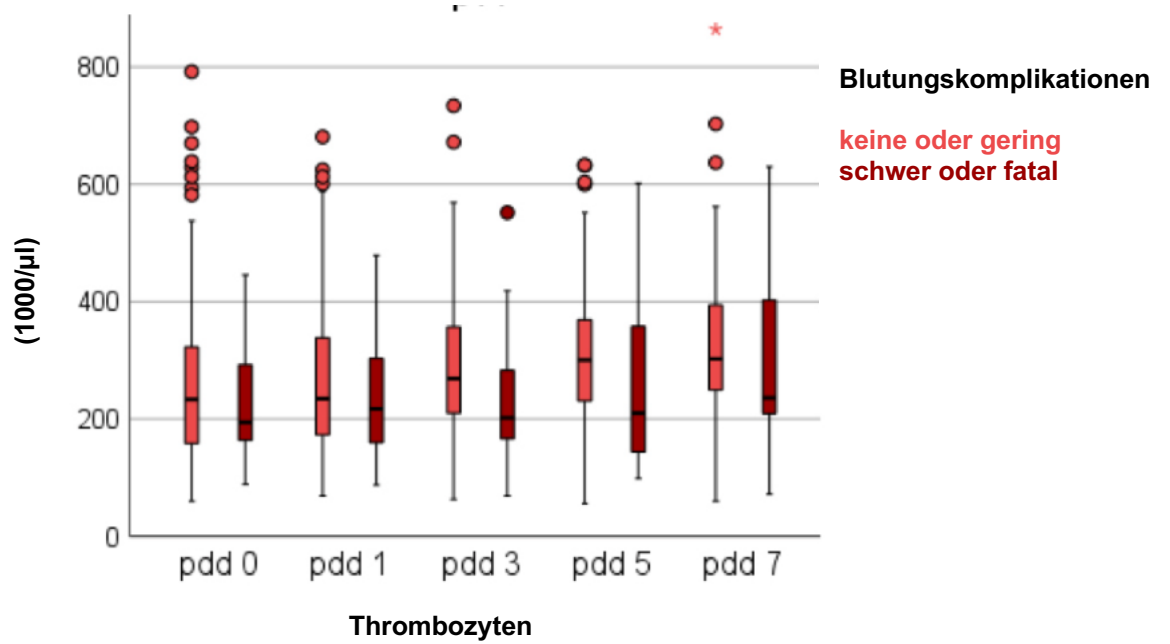
3.12 Risikofaktoren für schwere Blutungen

Wir verglichen Laborparameter zwischen Patientengruppen mit geringer und keiner Blutungskomplikation und der Gruppe mit schwerwiegenden oder fatalen Blutungen. Es zeigte sich kein Unterschied am Tag der Operation und am ersten postoperativen Tag. Am Tag der Diagnosestellung des thromboembolischen Ereignisses zeigte sich ein signifikant niedrigerer aPTT-Wert in der Gruppe der schweren Blutungen.

Die D-Dimer Spiegel unterschieden sich signifikant zwischen den beiden Gruppen an allen anderen Tagen nach Diagnose mit höheren Leveln in der Gruppe der schweren oder tödlichen Blutungen (siehe Abbildung 5 und Tabelle 8).

Es wurden ebenso an den Tagen 0-7 nach Entwicklung von Komplikationen nach Antikoagulation Laborparameter erhoben, welche allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit geringer und schweren bzw. tödlichen Blutungen feststellen konnte. Die D-Dimer Werte waren in beiden Patientengruppen mit keiner, geringer und schwerer oder tödlicher Blutung am Tag der Diagnosestellung des thromboembolischen Ereignisses am höchsten und sanken in den folgenden Tagen ab. Am dritten Tag nach Diagnose der Thrombose zeigten sich die D-Dimer Spiegel über die restlichen Tage stabil, wobei sie in der Gruppe der starken oder tödlichen Blutungen höher waren.





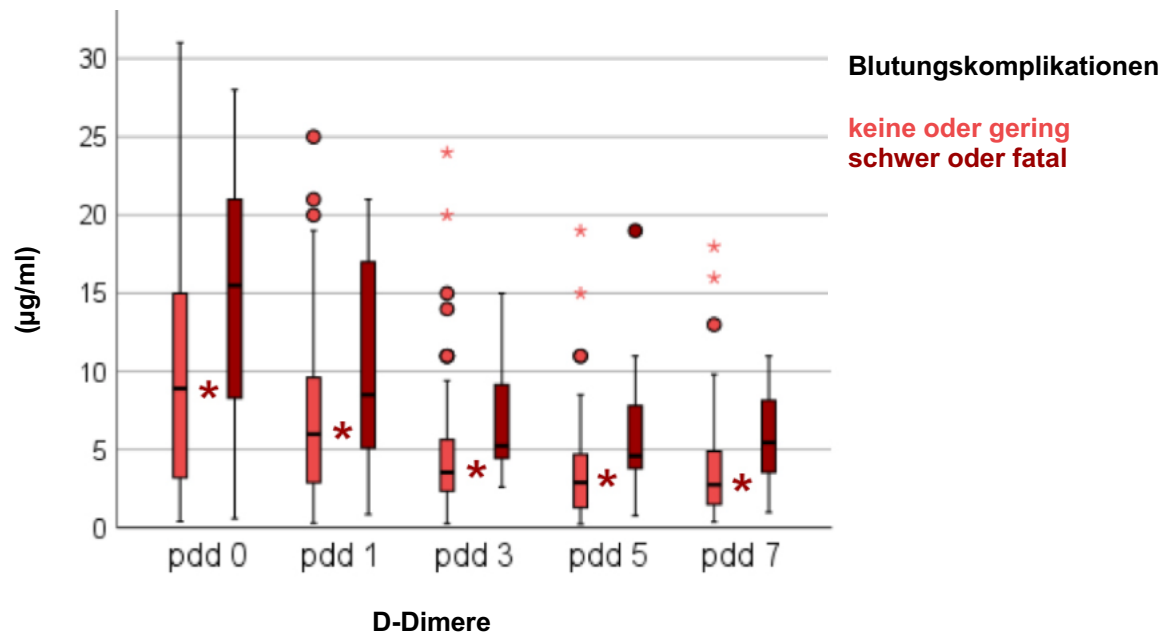


Abbildung 5: Laborparameter von Patienten mit keinen, geringen, schweren oder fatalen Blutungskomplikationen an den Tagen 0-7 nach Diagnosestellung der Thrombose (Julian Zipfel, 2023)

Tabelle 7: Mittelwert und Standardabweichung ($M \pm SD$) der Laborparameter an Tag 0 (pdd0) und Tag 1 (pdd1) nach Diagnosestellung einer Thrombose in den Patientengruppen ohne Symptome bzw. mit leichtem, schwerem oder fatalem Verlauf infolge einer VTE. (Julian Zipfel, 2023)

Laborparameter und klinischer Verlauf der Thrombosen	Keine oder leichte (M $\pm$ SD)	Schwere (M $\pm$ SD)	Fatal (M $\pm$ SD)	Statistik
aPTT (pdd0)	28,29 $\pm$ 10,30	30,52 $\pm$ 20,45	46,67 $\pm$ 23,84	H(2) = 8,03; p=0,02
aPTT (pdd1)	45,64 $\pm$ 32,15	50,60 $\pm$ 29,28	58,86 $\pm$ 25,95	H(2) = 7,73; p=0,02

Thrombozyten (pdd0)	284,00 ± 152,57	230,60 ± 106,18	193,44 ± 107,41	H(2) = 6,59; p=0,04
Thrombozyten (pdd1)	295,58 ± 159,62	227,05 ± 80,07	178,50 ± 100,89	H(2) = 7,94; p=0,02
Quick (pdd0)	88,83 ± 15,78	91,13 ± 15,71	62,00 ± 22,42	H(2) = 13,39; p=0,001
Quick (pdd1)	86,60 ± 17,70	87,92 ± 15,46	67,71 ± 18,70	H(2) = 6,70; p=0,04
D-Dimere (pdd0)	12,79 ± 13,18	10,87 ± 13,56	34,91 ± 37,55	H(2) = 4,16; p=0,13
D-Dimere (pdd1)	8,63 ± 7,80	10,40 ± 19,29	5,13 ± 1,95	H(2) = 2,12; p=0,35

Tabelle 8: Mittelwert und Standardabweichung ($M \pm SD$) der Laborparameter an den Tagen 0 bis 7 (pdd0–7) nach Diagnosestellung einer Thrombose in den Patientengruppen mit keinen oder leichten sowie mit schweren oder fatalen Blutungskomplikationen nach Antikoagulation. (Julian Zipfel, 2023)

Ausmaß der Blutungskomplikationen	Keine oder leichte ($M \pm SD$)	Schwere oder fatale ($M \pm SD$)	Statistik
aPTT (pdd0)	30,39 ± 15,76	23,50 ± 2,99	U = 458,00; Z = -2,10; p=0,04
aPTT (pdd1)	48,86 ± 31,81	36,17 ± 14,02	U = 681,50; Z = -1,21; p=0,23
Thrombozyten (pdd0)	263,06 ± 141,38	245,60 ± 119,27	U = 693,50; Z = -0,16; p=0,87

Thrombozyten (pdd1)	267,32 ± 141,31	270,00 ± 134,12	U = 557,00; Z = 0,12; p=0,91
Quick (pdd0)	88,38 ± 17,44	82,50 ± 14,59	U = 587,00; Z = -1,18; p=0,24
Quick (pdd1)	86,39 ± 17,55	83,75 ± 15,96	U = 753,00; Z = -0,60; p=0,55
D-Dimere (pdd0)	13,04 ± 16,68	17,18 ± 8,13	U = 1175,50; Z = 2,59; p=0,01
D-Dimere (pdd1)	8,90 ± 13,25	11,35 ± 6,44	U = 803,50; Z = 2,13; p=0,03
D-Dimere (pdd3)	4,62 ± 4,02	7,25 ± 4,15	U = 631,50; Z = 2,33; p=0,02
D-Dimere (pdd5)	3,90 ± 3,36	5,85 ± 4,76	U = 625,50; Z = 1,97; p=0,049
D-Dimere (pdd7)	3,74 ± 3,34	5,83 ± 3,38	U = 504,50; Z = 2,05; p=0,04

Wir setzten einen Cut-off Wert für D-Dimer Spiegel am 3. Tag nach Diagnose bei 4,95µg/ml (AUC = 0,726, Sensitivität=0,800, Spezifität=0,678, p=0,003) mit einem höheren Risiko für starke Blutungskomplikationen bei Patienten mit D-Dimer Spiegeln über diesem Wert. Nachdem wir die Patientengruppe mit postoperativen Blutungen als möglichen Einflussfaktor entfernten, zeigte sich derselbe Cut-off Wert allerdings mit einer noch höheren Sensitivität und Spezifität (AUC=0,796, Sensitivität =0,875, Spezifität =0,794, p<0,001)

Es zeigte sich eine moderate negative Korrelation zwischen D-Dimer Spiegeln und aPTT-Werten an den Tagen nach Diagnosestellung der Thrombose 0-7 (pdd0: Spearman's ρ =-.275, p<0.001, pdd1: Spearman's ρ =-0.371, p<.001, pdd3: Spearman's ρ =-.485, p<0.001, pdd5: Spearman's ρ =-0.417, p<0.001, pdd7: Spearman's ρ =-0.228, p=0.04).

Prognostische Faktoren für schwere Komplikationen aufgrund einer Thrombose

Die Univariate Analysen ergab, dass die Lokalisation der Thrombose, die Art der Operation, Gerinnungsstörungen in der Vorgeschichte und die Laborparameter aPTT, Quick und Thrombozyten am Tag 0 und 1 nach Diagnose der Thrombose mit einem schlechten klinischen Verlauf für venöse Thrombosen assoziiert sind. Die schrittweise binäre logistische Regression zeigte auf, dass wirbelsäulenchirurgische Eingriffe, Lungenembolien und die Zahl der Thrombozyten am Tag 0 nach Diagnosestellung der Thrombose mit einem schweren oder sogar tödlichen Verlauf der Thrombose assoziiert waren ($\chi^2(6) = 29,997$, $p < .001$).

4 Diskussion

In dieser Studie wurden 173 Fälle mit TVT oder einer LAE nach neurochirurgischen Eingriffen retrospektiv untersucht. Es zeigten sich Hinweise darauf, dass bestimmte Faktoren wie die Lokalisation der Thrombose, die Operationsart sowie bestimmte Gerinnungsstörungen in der Krankheitsanamnese mit einem schweren klinischen Verlauf assoziiert sein könnten. Darüber hinaus ergaben sich signifikante Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Laborparametern und dem klinischen Verlauf. Patienten mit einem schweren oder tödlichen Verlauf wiesen an Tag 0 und 1 nach Diagnosestellung signifikant niedrigere Quick-Werte, verlängerte aPTT-Werte sowie niedrigere Thrombozytenzahlen auf. Besonders auffällig war der signifikant erniedrigte Quick-Wert bei tödlichem Verlauf ($p=0,001$), der auf eine relevante Gerinnungsstörung hindeuten könnte.

Die routinemäßig bestimmten Gerinnungsparameter, welche im unmittelbaren postoperativen Verlauf abgenommen wurden, erwiesen sich als ungeeignet zur Vorhersage des späteren klinischen Outcomes. Bei Patienten mit nachgewiesener TVT oder LAE kam es nach Diagnosestellung und Beginn der therapeutischen Antikoagulation zu einem Rückgang der D-Dimer-Konzentrationen. Dieses Muster entspricht den Beobachtungen von Yin et al. (2018), die ebenfalls einen Abfall von D-Dimer-Spiegeln unter Antikoagulation nach wirbelsäulenchirurgischen Eingriffen beschrieben (Yin et al., 2018).

4.1 D-Dimere

In unserer Studie konnten wir höhere D-Dimer-Konzentrationen nach Beginn der Heparin-Therapie bei Patienten, die an schweren Blutungskomplikationen litten, nachweisen. Wir definierten einen Cut-Off-Wert der D-Dimer-Konzentration bei $4,95\mu\text{g/ml}$ am 3. Tag nach Diagnosestellung einer VTE. Patienten mit Werten oberhalb des Cut-Off hatten ein höheres Risiko für schwere Blutungskomplikationen mit einer Sensitivität von 0,800 und einer Spezifität von 0,678. Unsere Beobachtung stützen frühere Untersuchungen, die zeigen, dass D-Dimer Konzentrationen mit thrombolytischer Aktivität im Körper korrelieren (Soomro, Guerchicoff, Nichols, Suleman, & Dangas, 2016).

Es zeigte sich, dass die D-Dimer Konzentrationen bei Diagnosezeitpunkt und auch die darauffolgenden Tage keine Aussage über die Schwere des Verlaufs und das Outcome trafen.

Allerdings waren eine erhöhte aPTT, ein erniedrigter Quick und eine erniedrigte Thrombozytenzahl, als Zeichen einer Verbrauchskoagulopathie assoziiert mit einem schweren oder tödlichen Verlauf. Verbrauchskoagulopathien oder disseminierte intravasale Gerinnungen (DIC) gelten als prognostisch ungünstig und wurden auch im Rahmen tödlicher Lungenembolien beschrieben (Levi, 2010; Venugopal, 2014). In unserer Kohorte konnte bei 10 Patienten (5,8%), allesamt mit tödlichem Verlauf, eine entsprechende Konstellation festgestellt werden, welche mit einer möglichen DIC vereinbar war.

4.2 Heparintherapie

Üblicherweise ist die aPTT-gesteuerte kontinuierliche, intravenöse Gabe von unfractioniertem Heparin die Standardtherapie während der Frühphase nach Diagnosestellung einer TVT oder LAE (Robertson & Jones, 2017; Robertson & Strachan, 2017). Es wird vor allem aufgrund seiner kürzeren Halbwertszeit im Vergleich zu Niedermolekularen Heparin in der postoperativen Phase bevorzugt. Auch die Möglichkeit einer kompletten Antagonisierung stellt gerade bei Patienten mit hoher Blutungsneigung einen weiteren Vorteil dar. Weitere Vorteile sind die Anwendung bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Creatinin Clearance < 30ml/min) und bei starkem Übergewicht (BMI>40kg/m²) bzw. Untergewicht (Körpergewicht < 50kg) (Streiff et al., 2016). Allerdings besteht ein 8-10fach höheres Risiko einer HIT unter der Therapie mit UFH im Gegensatz zu NMH (Linkins et al., 2012; Martel, Lee, & Wells, 2005).

4.3 Nachblutungen

Da neurochirurgische Patienten insbesondere während der frühen postoperativen Phase eine hohe Gefahr von Nachblutungen aufweisen, kann die Dosierung von Heparin eine große Herausforderung darstellen. Ziel ist es, das Risiko thromboembolischer Komplikationen durch eine effektive Prophylaxe zu minimieren, ohne dabei das Risiko schwerwiegender Blutungskomplikationen, insbesondere intrakranieller Nachblutungen, zu erhöhen (Iorio & Agnelli, 2000; Levi, 2010; Streiff et al., 2016). In diesem Kontext ist besonders die LAE hervorzuheben, die nach

neurochirurgischen Eingriffen in bis zu 5% der Fälle auftritt und mit einer Mortalität von 9% bis zu 50% zu den häufigsten Todesursachen in diesem Patientenkollektiv zählt (Hamilton et al., 1994).

Zur Überwachung der Antikoagulation mit unfractioniertem Heparin wird die aPTT häufig als Referenzparameter herangezogen. Allerdings unterliegt die aPTT zahlreichen Einflussfaktoren, darunter laborspezifische Unterschiede wie Analysegeräte, Reagenzien und Chargenvariabilität, aber auch patientenbezogene Faktoren wie Leberfunktionsstörungen oder ein Gerinnungsdefekte. Aufgrund dieser Variabilität ist die aPTT international nicht einheitlich standardisiert und zwischen verschiedenen Laboren nur eingeschränkt vergleichbar (Vandiver & Vondracek, 2012).

Als alternative Methode hat sich teilweise der Anti-Faktor-Xa-Assay etabliert. Hier wird die Heparinaktivität durch Messung der Hemmung von Faktor Xa direkt quantifiziert. Hierbei zeigte sich eine stabilere Antikoagulation mit weniger Dosisanpassungen und Blutentnahmen. Allerdings wurde auch dieser Assay nicht als Standardverfahren durchgesetzt. Die Gründe hierfür sind unter anderem höhere Kosten, eine begrenzte Verfügbarkeit und der Bedarf an spezifischer Expertise für die Durchführung und Interpretation der Tests (Baluwala, Favaloro, & Pasalic, 2017; Vandiver & Vondracek, 2012).

4.4 Hämorrhagische Komplikationen unter Antikoagulation

Ein relevanter Aspekt in unserer Untersuchung sind die unter therapeutischer Antikoagulation aufgetretenen Blutungskomplikationen. In unserer Kohorte entwickelten 17 von 173 Patienten (9,8%) Blutungskomplikationen, davon 11 mit schweren (6,6%) und ein Patient mit tödlichem Verlauf (0,6%). Es waren fünf Patienten (3,0%) mit leichten Blutungen und ein Fall (0,6%), welcher eine HIT-Typ II entwickelte. Diese Ergebnisse verdeutlichen das erhebliche Risiko hämorrhagischer Ereignisse im Rahmen der Antikoagulation bei neurochirurgischen Patienten.

In der Literatur variieren die Raten schwerer Blutungskomplikationen, was unter anderem auf Unterschiede im Patientenkollektiv, im Zeitpunkt des Beginns der Antikoagulation sowie in der Definition von Blutungsereignissen zurückzuführen ist. So berichteten Wilson et al. (2024), dass in ihrer Untersuchung 3 von 19 Patienten (16%) eine intrakranielle Blutung unter therapeutischer Antikoagulation entwickelten (Wilson et al., 2024). Eine andere Untersuchung von Riviere-Cazaux et al. (2022) gab eine

Rate an ICH nach frühzeitiger Heparin-gabe nach Kraniotomie mit 5,6% an (Riviere-Cazaux et al., 2022). Unsere Rate von 6,6% schwerer Blutungen liegt damit in einem mittleren Bereich und erscheint im Vergleich moderat.

Es zeigten sich besonders bei den schweren und tödlichen Blutungen auffällige Gerinnungskonstellationen mit niedrigen Quick-Werten, verlängerten aPTT-Werten sowie erniedrigten Thrombozytenzahlen am Tag der Diagnosestellung. Diese Konstellationen können Hinweise auf eine DIC oder eine beginnende Verbrauchskoagulation darstellen und wurden auch bei anderen Untersuchungen mit schwer verlaufenden LAEs beschrieben (Linkins et al., 2012; Martel et al., 2005). Es konnte jedoch retrospektiv kein belastbarer Grenzwert definiert werden.

Die Ergebnisse zeigen die Notwendigkeit einer sorgfältigen und individuellen Risikoabschätzung vor Einleitung einer therapeutischen Antikoagulation in der Neurochirurgie. Es könnten, neben den klassischen Gerinnungsparametern, auch serielle Messungen wie beispielsweise von D-Dimeren oder Thrombozytenverläufen eine ergänzende Rolle spielen. Um verlässliche prädiktive Marker für hämorrhagische Komplikationen zu identifizieren sind prospektive Untersuchungen mit standardisierten Kriterien erforderlich damit die Sicherheit der Antikoagulation weiter verbessert werden kann.

In unserer Untersuchung zeigte sich keine Assoziation zwischen der Höhe der aPTT und der Inzidenz von Blutungskomplikationen. Die durchschnittlichen aPTT-Spiegel waren in der Gruppe der Patienten mit schweren oder tödlichen Blutungen sogar niedriger im Vergleich zu anderen Gruppen und lagen zudem unter dem therapeutischen Bereich von 60-80 Sekunden. Ein belastbarer Grenzwert für die aPTT konnte auf Basis unserer Daten nicht definiert werden. In unserer retrospektiv analysierten Kohorte erwies sich die aPTT daher nicht als geeigneter Parameter zur Vorhersage von Blutungskomplikationen von neurochirurgischen Patienten unter Antikoagulation. Neben laborchemischen Parametern könnten jedoch auch operationsbezogene Faktoren einen Einfluss auf das Risiko für thromboembolische Komplikationen haben. In unserer Kohorte wurde eine TVT oder VTE häufiger bei Patienten mit Kraniotomie (80,9%) als bei Patienten mit einer spinalen Operation festgestellt. Diese Beobachtung deckt sich mit früheren Studien (Ganau et al., 2017;

S. F. Smith, Biggs, & Sekhon, 2005). So fanden Ganau et al. (2017) eine TVT-Inzidenz von 7,7% nach kraniellen Operationen im Vergleich zu 1,5% nach spinalen Eingriffen. Auch Smith et al. (2005) identifizierten kraniale Operationen im Vergleich zu spinalen Eingriffen als Risikofaktor für die Entstehung einer TVT oder LAE.

Unsere Untersuchung ergab, dass spinale Operationen ein unabhängiger Risikofaktor für einen schweren Verlauf einer Thrombose waren. In der Literatur werden unter anderem die längere Operationsdauer sowie die anschließende Immobilität als Risikofaktor hervorgehoben (Sebastian et al., 2016; Zhang, Cao, Chen, & Jiao, 2020). Eine mögliche Erklärung hierfür ist eine Verzerrung bei der Auswahl der Patienten. Nach Wirbelsäulenoperationen werden routinemäßig weniger oft postoperativ D-Dimere bestimmt, anders als bei kranialen Operationen. Das bedeutet, dass am ehesten weniger subklinische Verläufe detektiert wurden und dadurch nur schwere Fälle mit in die Analyse einbezogen wurden.

Allerdings zeigt sich in Tabelle 3, dass nach Schädeloperationen häufiger eine TVT oder VTE klinisch diagnostiziert wurde, wohingegen die laborchemisch diagnostizierte Thrombose nach Wirbelsäulenoperationen häufiger war. In unserer retrospektiven Studie wurde nicht der Zeitpunkt der Laboruntersuchung bewertet.

Angesichts des relevanten Thromboserisikos im Rahmen chirurgischer Wirbelsäuleneingriffe erscheint eine konsequente Thromboseprophylaxe bereits ab dem perioperativen Zeitraum unerlässlich.

Insbesondere die Kombination aus medikamentöser antithrombotischer Therapie und dem Einsatz intermittierender pneumatischer Kompression (IPC) konnte in Untersuchungen eine signifikante Reduktion des Thromboserisikos erreichen (S. Kakkos et al., 2022). Ergänzend dazu könnte die routinemäßige Bestimmung der D-Dimer-Konzentrationen in der postoperativen Phase dazu beitragen, TVT oder VTE-Ereignisse frühzeitig zu erkennen und adäquat zu behandeln, mit dem Ziel, potenziell lebensbedrohliche Komplikationen wie eine LAE frühzeitig abzuwenden.

Die hohe Rate an Lungenarterienembolien, im Vergleich zu einer isolierten TVT oder ZVT, ist vor allem durch den diagnostischen Algorithmus zu erklären und wäre vermutlich in einer Screening-Kohorte niedriger. So zeigte sich in einer anderen Untersuchung an 419 Patienten, welche sich einem neurochirurgischen Eingriff aufgrund eines Hirntumors unterzogen, nach Einteilung in eine Screening- und Nicht-Screening Gruppe, höhere Raten an VTE in der Screening Gruppe (7,0%) als in der

Nicht-Screening-Gruppe (3,7%) (Aishima & Yoshimoto, 2013). Ebenso waren in dieser Studie die totale Anzahl an TVT oder VTE mit 0,7% niedriger als in Screening-Studien (Aishima & Yoshimoto, 2013; T. R. Smith et al., 2015).

4.5 Limitierungen

Die Einschränkungen unserer Studie ergeben sich hauptsächlich aus dem retrospektiven Charakter. Es wurde kein systematisches Screening für VTE durchgeführt, was zu einer hohen Rate an nicht detektierten und daher nicht dokumentierten Fällen geführt haben könnte. Im Rahmen der dreimonatigen Nachsorge ergaben sich keine zusätzlichen Diagnosen einer VTE. Allerdings wurde nicht gezielt radiologisch nach Thrombosen gesucht, daher könnten diese untererfasst worden sein. Weiterhin wurde auch keine aktive Nachsorge bezüglich der Thrombosen durchgeführt.

Eine Kontrollgruppe ohne das Vorliegen einer VTE wurde nicht berücksichtigt und somit nicht in die Studie eingeschlossen, da das Ziel dieser Arbeit darin bestand, den Verlauf der Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer VTE und den daraus resultierenden Komplikationen zu untersuchen.

Weitere mögliche Störfaktoren wie postoperative Infektionen, die das Gerinnungssystem aktivieren können und somit die D-Dimer-Werte wie auch die Blutungsneigung beeinflussen können, oder ein reduzierter Allgemeinzustand (beispielweise durch einen niedrigen Karnofsky-Performance-Score) mit eingeschränkter Mobilität und veränderter Pharmakodynamik, wurden nicht systematisch erfasst und könnten daher in unserer Datenerhebung unterrepräsentiert sein.

Die größte Limitation dieser Arbeit liegt allerdings im retrospektiven Studiendesign sowie im Fehlen strukturierter Screening-Methoden zur systematischen Erfassung venöser Thromboembolien. Ein gezieltes Screening hätte vermutlich eine erhöhte Detektionsrate von VTE ergeben, weshalb in der Folge mehr Patienten eine therapeutische Antikoagulation erhalten hätten, was wiederum zu einem erhöhten Risiko für postoperative Blutungskomplikationen geführt hätte.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Nach neurochirurgischen Operationen sind TVT, sowie mögliche, daraus resultierende LAE eine sehr schwerwiegende Komplikation. Weiterhin stellt die Antikoagulation, aufgrund der Gefahr von hämorrhagischen Nachblutungen und daraus folgenden permanenten, oder vorübergehenden neurologischen Defiziten eine ebenso schwere Komplikation dar. Leider existieren bisher keine klaren Leitlinien bezüglich Dauer und Dosis der Antikoagulation bei neurochirurgischen Patienten. Wir untersuchten daher retrospektiv über einen Zeitraum von 10 Jahren 173 Patienten welche postoperativ eine TVT oder LAE entwickelten auf demographische Risikofaktoren und bewerteten routinemäßig untersuchte Gerinnungsparameter. Unser Ziel war, Patienten, welche ein Risiko für einen schweren oder tödlichen Verlauf, sowie ein hohes Risiko für Komplikationen unter Antikoagulation aufwiesen zu untersuchen. Insgesamt wurden 173 Patienten identifiziert, welche entweder eine VTE oder LAE hatten. Bei 32,45 % der Patienten lag eine schwere Thrombose vor, bei 5,8% der Fälle war die Thrombose, meist durch eine fatale LAE, tödlich. Dabei zeigte sich, dass die Patienten mit schwerer oder tödlicher VTE zum Zeitpunkt der Diagnosestellung laborchemische Anzeichen für eine Verbrauchskoagulopathie zeigten. Die Höhe der D-Dimere konnten die Schwere der VTE nicht vorhersagen, allerdings zeigte sich bei einem verzögerten Abfall der D-Dimere ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen verbunden mit der darauf resultierenden Antikoagulation. Wir stellten ein erhöhtes Risiko für einen schweren oder tödlichen Verlauf der Thrombose bei Patienten welche wirbelsäulenchirurgisch operiert wurden im Vergleich zu den kranialen Operationen fest (tödlich: 12,1% bei spinaler Operation, 4,3% bei kranialer Operation, $p=0,035$).

In unserer Kohorte zeigte sich keine Assoziation zwischen der aPTT und dem Auftreten von Blutungskomplikation. Die aPTT erwies sich somit nicht als geeigneter Prädiktor für das Risiko von postoperativen Blutungskomplikationen. Dagegen waren in unserer Auswertung D-Dimer Spiegel, welche höher als $4,95\mu\text{g/ml}$ am dritten Tag nach Diagnosestellung lagen, mit einer schweren oder tödlichen Blutungskomplikationen unter therapeutischer Antikoagulation assoziiert. Zudem waren eine erhöhte aPTT, niedrige Thrombozytenwerte und ein niedriger Quick bei Diagnose der Thrombose mit einem tödlichen klinischen Verlauf assoziiert.

Unsere Ergebnisse bestätigen, dass die therapeutische Antikoagulation bei neurochirurgischen Patienten in der frühen postoperativen Phase weiterhin eine große Herausforderung darstellt und nicht ausschließlich aPTT gesteuert basiert, sein sollte, da immer noch Behandlungsprotokolle fehlen. Die aPTT könnte ein guter Parameter zur Überwachung der Behandlung mit unfraktioniertem Heparin sein, allerdings nicht um das Risiko von Blutungskomplikationen in der frühen postoperativen Phase bei neurochirurgischen Patienten mit TVT oder VTE zu bestimmen.

6 Literaturverzeichnis

- Aishima, K., & Yoshimoto, Y. (2013). Screening strategy using sequential serum D-dimer assay for the detection and prevention of venous thromboembolism after elective brain tumor surgery. *Br J Neurosurg*, 27(3), 348-354. doi:10.3109/02688697.2012.737958
- Algattas, H., Damania, D., DeAndrea-Lazarus, I., Kimmell, K. T., Marko, N. F., Walter, K. A., . . . Jahromi, B. S. (2018). Systematic Review of Safety and Cost-Effectiveness of Venous Thromboembolism Prophylaxis Strategies in Patients Undergoing Craniotomy for Brain Tumor. *Neurosurgery*, 82(2), 142-154. doi:10.1093/neuros/nyx156
- Alikhan, R., Bedenis, R., & Cohen, A. T. (2014). Heparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane Database Syst Rev*(5), CD003747. doi:10.1002/14651858.CD003747.pub4
- Alquwaizani, M., Buckley, L., Adams, C., & Fanikos, J. (2013). Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications. *Curr Emerg Hosp Med Rep*, 1(2), 83-97. doi:10.1007/s40138-013-0014-6
- Arcasoy, S. M., & Vachani, A. (2003). Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med*, 24(1), 73-91. doi:10.1016/s0272-5231(02)00051-5
- Auguste, K. I., Quinones-Hinojosa, A., & Berger, M. S. (2004). Efficacy of mechanical prophylaxis for venous thromboembolism in patients with brain tumors. *Neurosurg Focus*, 17(4), E3. doi:10.3171/foc.2004.17.4.3
- Bajaj, A., Saleeb, M., Rathor, P., Sehgal, V., Kabak, B., & Hosur, S. (2015). Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. *Heart Lung*, 44(4), 327-334. doi:10.1016/j.hrtlng.2015.03.007
- Baluwala, I., Favaloro, E. J., & Pasalic, L. (2017). Therapeutic monitoring of unfractionated heparin - trials and tribulations. *Expert Rev Hematol*, 10(7), 595-605. doi:10.1080/17474086.2017.1345306
- Barco, S., Ende-Verhaar, Y. M., Becattini, C., Jimenez, D., Lankeit, M., Huisman, M. V., . . . Klok, F. A. (2018). Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 39(47), 4186-4195. doi:10.1093/eurheartj/ehy631
- Bounameaux, H., & de Moerloose, P. (2004). Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? No. *J Thromb Haemost*, 2(4), 551-554. doi:10.1111/j.1538-7933.2004.00648.x
- Brieger, D. B., Mak, K. H., Kottke-Marchant, K., & Topol, E. J. (1998). Heparin-induced thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol*, 31(7), 1449-1459. doi:10.1016/s0735-1097(98)00134-x
- Buller, H. R., Davidson, B. L., Decousus, H., Gallus, A., Gent, M., Piovella, F., . . . Matisse, I. (2003). Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 349(18), 1695-1702. doi:10.1056/NEJMoa035451
- Butcher, K., Shuaib, A., Saver, J., Donnan, G., Davis, S. M., Norrving, B., . . . Khan, A. (2013). Thrombolysis in the developing world: is there a role for streptokinase? *Int J Stroke*, 8(7), 560-565. doi:10.1111/j.1747-4949.2012.00923.x
- Calnan, J. S., Pflug, J. J., & Mills, C. J. (1970). Pneumatic intermittent-compression legging simulating calf-muscle pump. *Lancet*, 2(7671), 502-503. doi:10.1016/s0140-6736(70)90118-2
- Chong, B. H. (2003). Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*, 1(7), 1471-1478. doi:10.1046/j.1538-7836.2003.00270.x

- Chong, B. H. (2020). Evolving concepts of pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia: Diagnostic and therapeutic implications. *Int J Lab Hematol*, 42 Suppl 1, 25-32. doi:10.1111/ijlh.13223
- Coelho, J., Divernet-Querlaud, M., Roy, P. M., Penaloza, A., Le Gal, G., & Trinh-Duc, A. (2020). Comparison of the Wells score and the revised Geneva score as a tool to predict pulmonary embolism in outpatients over age 65. *Thromb Res*, 196, 120-126. doi:10.1016/j.thromres.2020.07.026
- Cogo, A., Lensing, A. W., Koopman, M. M., Piovella, F., Siragusa, S., Wells, P. S., . . . Prandoni, P. (1998). Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *BMJ*, 316(7124), 17-20. doi:10.1136/bmj.316.7124.17
- Collen, J. F., Jackson, J. L., Shorr, A. F., & Moores, L. K. (2008). Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a metaanalysis. *Chest*, 134(2), 237-249. doi:10.1378/chest.08-0023
- Columbus, I., Buller, H. R., Gent, M., Gallus, A. S., Ginsberg, J., Prins, M. H., & Baidon, R. (1997). Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 337(10), 657-662. doi:10.1056/NEJM199709043371001
- Crawford, F., Andras, A., Welch, K., Sheares, K., Keeling, D., & Chappell, F. M. (2016). D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev*(8), CD010864. doi:10.1002/14651858.CD010864.pub2
- Danish, S. F., Burnett, M. G., & Stein, S. C. (2004). Prophylaxis for deep venous thrombosis in patients with craniotomies: a review. *Neurosurg Focus*, 17(4), E2. doi:10.3171/foc.2004.17.4.2
- Davison, M. A., Patel, A. A., Lilly, D. T., Shost, M. D., Kashkoush, A. I., Krishnaney, A. A., . . . Bain, M. D. (2024). Risk assessment of early therapeutic anticoagulation following cranial surgery: an institutional case series. *J Neurosurg*, 141(4), 1138-1146. doi:10.3171/2024.2.JNS24146
- De Pooter, N., Brionne-Francois, M., Smahi, M., Abecassis, L., & Toulon, P. (2021). Age-adjusted D-dimer cut-off levels to rule out venous thromboembolism in patients with non-high pre-test probability: Clinical performance and cost-effectiveness analysis. *J Thromb Haemost*, 19(5), 1271-1282. doi:10.1111/jth.15278
- Essien, E. O., Rali, P., & Mathai, S. C. (2019). Pulmonary Embolism. *Med Clin North Am*, 103(3), 549-564. doi:10.1016/j.mcna.2018.12.013
- Gallieni, M., Pittiruti, M., & Biffi, R. (2008). Vascular access in oncology patients. *CA Cancer J Clin*, 58(6), 323-346. doi:10.3322/CA.2008.0015
- Ganau, M., Prisco, L., Cebula, H., Todeschi, J., Abid, H., Ligarotti, G., . . . Chibbaro, S. (2017). Risk of Deep vein thrombosis in neurosurgery: State of the art on prophylaxis protocols and best clinical practices. *J Clin Neurosci*, 45, 60-66. doi:10.1016/j.jocn.2017.08.008
- Geerts, W. H., Bergqvist, D., Pineo, G. F., Heit, J. A., Samama, C. M., Lassen, M. R., & Colwell, C. W. (2008). Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 133(6 Suppl), 381S-453S. doi:10.1378/chest.08-0656
- Gerotziakas, G. T., Papageorgiou, L., Salta, S., Nikolopoulou, K., & Elalamy, I. (2018). Updated clinical models for VTE prediction in hospitalized medical patients. *Thromb Res*, 164 Suppl 1, S62-S69. doi:10.1016/j.thromres.2018.02.004
- Goldhaber, S. Z., & Bounameaux, H. (2012). Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*, 379(9828), 1835-1846. doi:10.1016/S0140-6736(11)61904-1

- Goldhaber, S. Z., & Elliott, C. G. (2003). Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation*, 108(22), 2726-2729. doi:10.1161/01.CIR.0000097829.89204.0C
- Gonsalves, W. I., Pruthi, R. K., & Patnaik, M. M. (2013). The new oral anticoagulants in clinical practice. *Mayo Clin Proc*, 88(5), 495-511. doi:10.1016/j.mayocp.2013.03.006
- Goodacre, S., Sampson, F., Thomas, S., van Beek, E., & Sutton, A. (2005). Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging*, 5, 6. doi:10.1186/1471-2342-5-6
- group, I. S. T. c., Sandercock, P., Wardlaw, J. M., Lindley, R. I., Dennis, M., Cohen, G., . . . Arauz, A. (2012). The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet*, 379(9834), 2352-2363. doi:10.1016/S0140-6736(12)60768-5
- Hacke, W., Kaste, M., Bluhmki, E., Brozman, M., Davalos, A., Guidetti, D., . . . Investigators, E. (2008). Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 359(13), 1317-1329. doi:10.1056/NEJMoa0804656
- Hamilton, M. G., Hull, R. D., & Pineo, G. F. (1994). Venous thromboembolism in neurosurgery and neurology patients: a review. *Neurosurgery*, 34(2), 280-296; discussion 296. doi:10.1227/00006123-199402000-00012
- Harjola, V. P., Mebazaa, A., Celutkienė, J., Bettex, D., Bueno, H., Chioncel, O., . . . Konstantinides, S. (2016). Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 18(3), 226-241. doi:10.1002/ejhf.478
- Hart, R. G., Pearce, L. A., & Aguilar, M. I. (2007). Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 146(12), 857-867. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
- Henzler, T., Roeger, S., Meyer, M., Schoepf, U. J., Nance, J. W., Jr., Haghi, D., . . . Fink, C. (2012). Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J*, 39(4), 919-926. doi:10.1183/09031936.00088711
- Iorio, A., & Agnelli, G. (2000). Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. *Arch Intern Med*, 160(15), 2327-2332. doi:10.1001/archinte.160.15.2327
- J. Larry Jameson, A. S. F., Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo. (2018). *Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th Edition* (Vol. Volume 2): Mc Graw Hill Education.
- Jardin, F., Dubourg, O., & Bourdarias, J. P. (1997). Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest*, 111(1), 209-217. doi:10.1378/chest.111.1.209
- Julian Zipfel, D. G., Ulrich Birkenhauer, Jochen Steiner, Marcos Tatagiba, Florian Heinrich Ebner, Helene Hurth. (2023). Laboratory markers and risk of secondary hemorrhagic complications after anticoagulation due to venous thromboembolism in the early postoperative phase after neurosurgical procedures. *Signa Vitae, Vol.19*(Issue 2 March 2023), 130-139.
- Junqueira, D. R., Perini, E., Penholati, R. R., & Carvalho, M. G. (2012). Unfractionated heparin versus low molecular weight heparin for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev*(9), CD007557. doi:10.1002/14651858.CD007557.pub2
- Kakkos, S., Kirkilesis, G., Caprini, J. A., Geroulakos, G., Nicolaides, A., Stansby, G., & Reddy, D. J. (2022). Combined intermittent pneumatic leg compression and

- pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*, 1(1), CD005258. doi:10.1002/14651858.CD005258.pub4
- Kakkos, S. K., Caprini, J. A., Geroulakos, G., Nicolaides, A. N., Stansby, G., Reddy, D. J., & Ntouvass, I. (2016). Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*, 9(9), CD005258. doi:10.1002/14651858.CD005258.pub3
- Kearon, C., Akl, E. A., Ornelas, J., Blaivas, A., Jimenez, D., Bounameaux, H., . . . Moores, L. (2016). Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 149(2), 315-352. doi:10.1016/j.chest.2015.11.026
- Konstantinides, S. V., Barco, S., Lankeit, M., & Meyer, G. (2016). Management of Pulmonary Embolism: An Update. *J Am Coll Cardiol*, 67(8), 976-990. doi:10.1016/j.jacc.2015.11.061
- Konstantinides, S. V., Meyer, G., Becattini, C., Bueno, H., Geersing, G. J., Harjola, V. P., . . . Group, E. S. C. S. D. (2019). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
- Kroger, K., Moerchel, C., & Thrombose-Initiative e, V. (2019). [Acute deep vein thrombosis-modern diagnostics and treatment]. *Chirurg*, 90(1), 71-84. doi:10.1007/s00104-018-0771-6
- Kucher, N., & Goldhaber, S. Z. (2005). Management of massive pulmonary embolism. *Circulation*, 112(2), e28-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.551374
- Kucher, N., Rossi, E., De Rosa, M., & Goldhaber, S. Z. (2006). Massive pulmonary embolism. *Circulation*, 113(4), 577-582. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592592
- Kushner, A., West, W. P., & Pillarisetty, L. S. (2020). Virchow Triad. In *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- Landefeld, C. S., & Beyth, R. J. (1993). Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med*, 95(3), 315-328. doi:10.1016/0002-9343(93)90285-w
- Lee, Y. S., Lee, Y. K., Han, S. B., Nam, C. H., Parvizi, J., & Koo, K. H. (2018). Natural progress of D-dimer following total joint arthroplasty: a baseline for the diagnosis of the early postoperative infection. *J Orthop Surg Res*, 13(1), 36. doi:10.1186/s13018-018-0730-4
- Levi, M. (2010). Disseminated intravascular coagulation or extended intravascular coagulation in massive pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*, 8(7), 1475-1476. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03891.x
- Linkins, L. A., Dans, A. L., Moores, L. K., Bona, R., Davidson, B. L., Schulman, S., & Crowther, M. (2012). Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141(2 Suppl), e495S-e530S. doi:10.1378/chest.11-2303
- Longo, D. L. (2016). *Harrison's hematology and oncology*.
- Mahan, C. E., Borrego, M. E., Woerschling, A. L., Federici, R., Downey, R., Tiongson, J., . . . Spyropoulos, A. C. (2012). Venous thromboembolism: annualised United States models for total, hospital-acquired and preventable costs utilising long-term attack rates. *Thromb Haemost*, 108(2), 291-302. doi:10.1160/TH12-03-0162
- Martel, N., Lee, J., & Wells, P. S. (2005). Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood*, 106(8), 2710-2715. doi:10.1182/blood-2005-04-1546

- Piazza, G., & Goldhaber, S. Z. (2006a). Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation*, 114(2), e28-32.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.620872
- Piazza, G., & Goldhaber, S. Z. (2006b). Acute pulmonary embolism: part II: treatment and prophylaxis. *Circulation*, 114(3), e42-47.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.620880
- Prins, M. H., Lensing, A. W. A., Prandoni, P., Wells, P. S., Verhamme, P., Beyer-Westendorf, J., . . . Weitz, J. I. (2018). Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv*, 2(7), 788-796.
doi:10.1182/bloodadvances.2018017160
- Righini, M., & Robert-Ebadi, H. (2018). Diagnosis of acute Pulmonary Embolism. *Hamostaseologie*, 38(1), 11-21. doi:10.5482/HAMO-17-07-0023
- Riviere-Cazaux, C., Naylor, R. M., & Van Gompel, J. J. (2022). Ultra-early therapeutic anticoagulation after craniotomy - A single institution experience. *J Clin Neurosci*, 100, 46-51. doi:10.1016/j.jocn.2022.03.042
- Robertson, L., & Jones, L. E. (2017). Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*, 2(2), CD001100.
doi:10.1002/14651858.CD001100.pub4
- Robertson, L., & Strachan, J. (2017). Subcutaneous unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*, 2(2), CD006771. doi:10.1002/14651858.CD006771.pub3
- Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Hoffman, E. B., Deenadayalu, N., Ezekowitz, M. D., . . . Antman, E. M. (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 383(9921), 955-962. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0
- Sebastian, A. S., Currier, B. L., Kakar, S., Nguyen, E. C., Wagie, A. E., Habermann, E. S., & Nassr, A. (2016). Risk Factors for Venous Thromboembolism following Thoracolumbar Surgery: Analysis of 43,777 Patients from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program 2005 to 2012. *Global Spine J*, 6(8), 738-743. doi:10.1055/s-0036-1579553
- Shen, J. H., Chen, H. L., Chen, J. R., Xing, J. L., Gu, P., & Zhu, B. F. (2016). Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*, 41(3), 482-492. doi:10.1007/s11239-015-1250-2
- Shopp, J. D., Stewart, L. K., Emmett, T. W., & Kline, J. A. (2015). Findings From 12-lead Electrocardiography That Predict Circulatory Shock From Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med*, 22(10), 1127-1137.
doi:10.1111/acem.12769
- Smith, S. F., Biggs, M. T., & Sekhon, L. H. (2005). Risk factors and prophylaxis for deep venous thrombosis in neurosurgery. *Surg Technol Int*, 14, 69-76. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16525957>
- Smith, T. R., Nanney, A. D., 3rd, Lall, R. R., Graham, R. B., McClendon, J., Jr., Lall, R. R., . . . Chandler, J. P. (2015). Development of venous thromboembolism (VTE) in patients undergoing surgery for brain tumors: results from a single center over a 10 year period. *J Clin Neurosci*, 22(3), 519-525. doi:10.1016/j.jocn.2014.10.003
- Soomro, A. Y., Guerchicoff, A., Nichols, D. J., Suleman, J., & Dangas, G. D. (2016). The current role and future prospects of D-dimer biomarker. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, 2(3), 175-184. doi:10.1093/ehjcvp/pvv039
- Steffel, J., Verhamme, P., Potpara, T. S., Albaladejo, P., Antz, M., Desteghe, L., . . . Group, E. S. C. S. D. (2018). The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on

- the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 39(16), 1330-1393. doi:10.1093/eurheartj/ehy136
- Stein, P. D., Beemath, A., Matta, F., Weg, J. G., Yusen, R. D., Hales, C. A., . . . Woodard, P. K. (2007). Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med*, 120(10), 871-879. doi:10.1016/j.amjmed.2007.03.024
- Streiff, M. B., Agnelli, G., Connors, J. M., Crowther, M., Eichinger, S., Lopes, R., . . . Ansell, J. (2016). Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*, 41(1), 32-67. doi:10.1007/s11239-015-1317-0
- Triplett, D. A. (2000). Coagulation and bleeding disorders: review and update. *Clin Chem*, 46(8 Pt 2), 1260-1269. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10926920>
- Turpie, A. G., & Norris, T. M. (2004). Thromboprophylaxis in medical patients: the role of low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost*, 92(1), 3-12. doi:10.1160/TH03-07-0469
- Vandiver, J. W., & Vondracek, T. G. (2012). Antifactor Xa levels versus activated partial thromboplastin time for monitoring unfractionated heparin. *Pharmacotherapy*, 32(6), 546-558. doi:10.1002/j.1875-9114.2011.01049.x
- Venugopal, A. (2014). Disseminated intravascular coagulation. *Indian J Anaesth*, 58(5), 603-608. doi:10.4103/0019-5049.144666
- Wang, X., Zhou, Y. C., Zhu, W. D., Sun, Y., Fu, P., Lei, D. Q., & Zhao, H. Y. (2017). The risk of postoperative hemorrhage and efficacy of heparin for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism in adult patients undergoing neurosurgery: a systematic review and meta-analysis. *J Investig Med*, 65(8), 1136-1146. doi:10.1136/jim-2016-000235
- Wauthier, L., Favresse, J., Hardy, M., Douxfils, J., Le Gal, G., Roy, P. M., . . . Mullier, F. (2022). D-dimer Testing in Pulmonary Embolism with a Focus on Potential Pitfalls: A Narrative Review. *Diagnostics (Basel)*, 12(11). doi:10.3390/diagnostics12112770
- Wells, P. S., Anderson, D. R., Bormanis, J., Guy, F., Mitchell, M., Gray, L., . . . Lewandowski, B. (1997). Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*, 350(9094), 1795-1798. doi:10.1016/S0140-6736(97)08140-3
- Wen, D. Y., & Hall, W. A. (1998). Complications of subcutaneous low-dose heparin therapy in neurosurgical patients. *Surg Neurol*, 50(6), 521-525. doi:10.1016/s0090-3019(98)00083-4
- Wilson, J. M., Shelvin, K. B., Lawhon, S. E., Crabill, G. A., Hayden, E. A., & Velander, A. J. (2024). Safety and timing of early therapeutic anticoagulation therapy after craniotomy. *Surg Neurol Int*, 15, 31. doi:10.25259/SNI_887_2023
- Yin, X., Liu, P., Liu, B. Y., Liu, Y. Y., Fan, W. L., & Zhao, J. H. (2018). Preventive effects of low molecular weight heparin on formation of deep vein thrombosis by reducing D dimer values in patients undergoing spinal surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 22(1), 229-237. doi:10.26355/eurrev_201801_14122
- Zhang, L., Cao, H., Chen, Y., & Jiao, G. (2020). Risk factors for venous thromboembolism following spinal surgery: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 99(29), e20954. doi:10.1097/MD.00000000000020954

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Neurochirurgie der Universitätsklinik Tübingen unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Dr. (Univ. Verona) Florian Ebner durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch PD Dr. Julian Zipfel

Die Datenerhebung erfolgte durch mich.

Die deskriptive und statistische Auswertung wurde von Dr. Helene Hurth und mir selbstständig und nach bestem Wissen durchgeführt.

Ich versichere das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch PD Dr. Julian Zipfel verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

8 Veröffentlichungen

Die Ergebnisse der Studie wurden in folgender Publikation veröffentlicht:

Julian Zipfel, Dario Gasperi, Ulrich Birkenhauer, Jochen Steiner, Marcos Tatagiba, Florian Heinrich Ebner, Helene Hurth (2023). Laboratory markers and risk of secondary hemorrhagic complications after anticoagulation due to venous thromboembolism in the early postoperative phase after neurosurgical procedures. *Signa Vitae*. 2023. 19(2);130-139. DOI: 10.22514/sv.2022.028

Zusätzlich wurden Teile der vorliegenden Dissertationsschrift virtuell als Poster und Vortrag auf der 73. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) im Jahr 2022 vorgestellt.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die bei der Ausarbeitung dieser Arbeit mitgewirkt haben.

Ein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Florian Ebner, der mir die Durchführung der Arbeit ermöglicht hat. Außerdem möchte ich mich bei PD Dr. Julian Zipfel bedanken, welcher mir stets mit viel Unterstützung und Geduld zur Seite gestanden hat.

Zuletzt bedanke ich mich bei meiner Ehefrau Elena Gasperi, ohne deren Unterstützung das Studium und die Erlangung eines Doktorgrades nicht möglich gewesen wäre.