

Auswirkung einer erweiterten, präoperativen Gerinnungsdiagnostik und
Substitution verminderter Gerinnungsfaktoren auf die Nachblutungsrate
bei Patienten nach elektiven intrakraniellen Eingriffen

Frederik Hartz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung eines Doktors der Medizin (Dr.med.) genehmigten
Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Maria Wostrack
2. Prof. Dr. Dr. h.c. Hans-Henning Eckstein

Die Dissertation wurde am 18.08.2022 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 03.01.2023 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	4
2	Einleitung	9
2.1	Blutungskomplikationen bei intrakraniellen Eingriffen	10
2.1.1	Bedeutung	10
2.1.2	Inzidenz und Definition von Nachblutungen	11
2.1.3	Risikofaktoren für postoperative Nachblutungen bei neurochirurgischen Eingriffen	11
2.2	Präoperative Laborgerinnungsdiagnostik	13
2.2.1	Gibt es einen Standard?	13
2.2.2	Limitationen durch nicht erfasste Gerinnungsstörungen	15
2.3	Die Rolle von Faktor XIII und von-Willebrand-Faktor im Gerinnungssystem	16
2.3.1	Der Faktor XIII	16
2.3.2	Der von-Willebrand-Faktor	17
2.3.3	Das von-Willebrand-Syndrom	19
2.4	PFA-100 - Test der primären Hämostase	20
2.5	Zielsetzung	21
3	Methodik	22
3.1	Studiendesign	23
3.2	Datenerfassung und Beschreibung der zu erfassenden Daten	23
3.3	Zielgrößen	24
3.4	Studienteilnehmer, Einschluss- und Ausschlusskriterien	24
3.5	Eingriffsart	26
3.6	Matching	28
3.7	Gerinnungsfragebogen	29
3.8	Bestimmung der Laborparameter Faktor XIII, vWF und PFA-100	31
3.8.1	Faktor XIII Testprinzip und Methodeninformation	31
3.8.2	von-Willebrand-Faktor-Antigen Testprinzip und Methodeninformation	32
3.8.3	Von-Willebrand-Faktor-Aktivität Testprinzip und Methodeninformation	32
3.8.4	PFA-100 Testprinzip und Methodeninformation	33
3.9	Perioperative Substitution von gerinnungsfördernden Präparaten	35
3.10	Verfahrensweise mit gerinnungsrelevanter präoperativer Medikation	39
3.11	Statistische Auswertung	39
4	Darstellung der Ergebnisse	40
4.1	Demografie	40
4.2	Art des Eingriffes	41
4.3	Präoperative Laborwerte	42
4.4	Postoperative Laborwerte	46
4.5	Outcome: OP-Daten und Blutungsereignisse	48
4.6	Perioperative Medikamentengabe	54
5	Diskussion	57
5.1	Diskussion des Studiendesigns	57
5.2	Diskussion der Ergebnisse	59

5.2.1	Demografie und Vergleichbarkeit der Gruppen	59
5.2.2	Laborparameter.....	60
5.2.3	Fragebogen Gerinnungsanamnese	62
5.2.4	Blutungsereignisse.....	63
5.2.5	Substitution von Gerinnungspräparaten	65
5.3	Kostenvergleich.....	66
5.4	Fazit und Ausblick.....	73
6	Zusammenfassung.....	74
7	Literaturverzeichnis.....	76
8	Tabellenverzeichnis	84
9	Abbildungsverzeichnis.....	85
10	Danksagung.....	86

1 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADP	Adenosindiphosphat
AEK	Apothekeneinkauf
Aktiv.	Aktivität
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Aspirin
AVM	Arteriovenöse Malformation
bspw.	beispielsweise
BT	Bleeding Time
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ca+	Calcium
CCP	cerebral perfusion pressure = zerebraler Perfusionsdruck
cSDH	chronisches Subduralhämatom
CT	Closure Time
d. h.	das heißt
Da	Dalton
DDAVP	Diamino-Desarginin-Desmopressin
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EK	Erythrozytenkonzentrat
etc.	et cetera
evtl.	eventuell
F	Faktor

FFP	Fresh Frozen Plasma
g	Gramm
G/L	Gramm pro Liter
ggf.	gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GP	Glykoprotein
h	Stunden
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
IBM	International Business Machine Corporation
ICP	intracranial pressure = intrakranieller Druck
IE	Internationale Einheiten
INR	International Normalized Ratio
IQR	Inter quartil range = Interquartilsabstand
IU/L	International units pro Liter
iv.	intravenös
KV	Kassenärztliche Vereinigung
MAP	mean arterial pressure = mittlerer arterieller Druck
mg	Milligramm
min	Minuten
Min-Max	Minimum-Maximum
mind.	mindestens
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mol/l	Mol pro Liter
MwSt.	Mehrwertsteuer
n	Anzahl

N/A	Nicht anwendbar
NADH	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Hydrogen
nm	Nanometer
NOAK	Neue orale Antikoagulation
OP	Operation
OR	Odds-Ratio
PFA-100	Platelet Function Analyser
PPSB	Prothrombinkomplex-Konzentrat
Q25-Q75	Quartil 25 – Quartil 75 Intervall
r	Korrelation
RiliBÄK	Richtlinien der Bundesärztekammer
SD	Standardabweichung
sec.	Sekunden
SOP	Standard operating procedure
TK	Thrombozytenkonzentrat
VP-Shunt	Ventrikuloperitonealer Shunt
vWF	von-Willebrand-Faktor
vWS	von-Willebrand-Syndrom
z.B.	zum Beispiel
μl	Mikroliter

ABSTRACT

Extended coagulation diagnostics and substitution of decreased parameters may reduce the occurrence of hemorrhage in cranial neurosurgery.

BACKGROUND

Intra- and postoperative hemorrhage is one of the most serious complications in cranial neurosurgery. Due to the anatomy of the skull and neurological tissue's vulnerability to ischemia, perioperative cranial hemorrhage is associated with a high morbidity and mortality. Undetected coagulation disorders increase the risk of hemorrhage.

OBJECTIV/METHODS

This study investigates the potential of extended coagulation diagnostics prior to elective cranial surgery. The diagnostics include a questionnaire template detailing a bleeding history of the patient, as well as an extended preoperative coagulation profile including Factor XIII, von-Willebrand-Factor and PFA-100 in addition to the standard parameters. Subtherapeutic parameters were replaced perioperatively. The aim was to detect the influence on intraoperative blood loss and development of postoperative hemorrhage in comparison with a historian matched cohort that had used a standard preoperative coagulation profile. Matching parameters included age, gender and type of intervention. The matching was carried out in a 1:1 matching pattern.

RESULTS

The study cohort (group one) and the control cohort (group two) consisted of 197 cases each. The questionnaire template contained 12 questions and was assessed in 147 of 197 cases in group one, out of which 33 cases had a positive result. The mean blood loss showed no significant difference (Welch-Test $p=,376$) with 528ml in group one and 486ml in group two. In group one postoperative hemorrhage occurred in 7 (3,6%) cases out of which 5 (2,5%) required revision surgery whilst 18 (9,1%) cases developed postoperative hemorrhage in the control group out of which 14 (7,1%) required revision surgery. P-value testing with a chi-quadrat test was significant for postoperative hemorrhage ($p=,023$), as well as revision surgery ($p=,034$). The use of anticoagulant medication was significantly ($p=,003$) higher in group one (70 cases) than in group two (43 cases).

CONCLUSION

Extended coagulation diagnostics leads to a greater use of anticoagulant medication during the perioperative management of neurosurgical patients. It may also result in reduced postoperative hemorrhage requiring a return operating theatre. Further investigations and prospective study designs are necessary to confirm these findings.

2 Einleitung

Komplikationen nach Operationen sind sowohl für die Operateure als auch für die Patienten ein gefürchtetes Ereignis in der Medizin. Aus diesem Grund findet vor jedem Eingriff eine Diagnostik auf mögliche Risikofaktoren statt. Ein wichtiges Element dieser Diagnostik besteht aus der gründlichen Anamnese mit der Erhebung von Vorerkrankungen, aktueller Medikation und dem Auftreten von Komplikationen bei eventuellen Voroperationen der Patienten. Zudem werden je nach Art und Umfang des Eingriffes sowie persönlichem Risikoprofil meist Herz und Lunge untersucht und eine präoperative Labordiagnostik durchgeführt. Im Aufklärungsgespräch werden dem Patienten neben dem gewählten Operationsverfahren auch mögliche Komplikationen erläutert.

Zu diesen Komplikationen gehören auch Blutungen während und nach der Operation, die vor allem bei neurochirurgischen Eingriffen im Kopf eine große Relevanz haben. Zur Risikoerfassung für das Auftreten einer Blutungskomplikation konnte sich dabei bis heute kein international anerkannter Standard für die Labordiagnostik durchsetzen. So obliegt dessen Umfang und die Auswahl der Parameter weiterhin der jeweiligen Abteilung bzw. des jeweiligen Arztes. Bei der Auswahl der einzelnen Parameter wird dabei nicht nur deren Eignung, Blutungsrisiken aufzuzeigen, sondern auch die Kosten und der Zeitaufwand für ihre Bestimmung berücksichtigt. Das präoperative Labor stellt daher häufig einen Kompromiss aus einer möglichst umfassenden Risikoanalyse und einer ökonomisch vertretbaren Belastung für das Gesundheitssystem dar.

Dabei spielt die zunehmende Ökonomisierung der Medizin eine immer größer werdende Rolle und hat auch Einfluss auf die operativen Fächer genommen. Der wirtschaftliche Druck ist in den letzten Jahren deutlich gestiegen, und durch die zusätzlich immer häufigeren prästationären Aufnahmen haben sich die Kontaktzeiten für eine ausführliche Risikoanalyse deutlich verkürzt. Die moderne Medizin stellt die heutigen Operateure daher vor die große Aufgabe, gewählte Standards in der präoperativen Diagnostik einer ständigen Qualitätskontrolle zu unterziehen und sie ggf. sowohl an die Individualität der Patienten als auch an die aktuellen fachbezogenen Bedingungen und Entwicklungen anzupassen.

2.1 Blutungskomplikationen bei intrakraniellen Eingriffen

In diesem Kapitel werden die besondere Bedeutung von Blutungskomplikationen sowie Inzidenz und Risikofaktoren bei intrakraniellen Eingriffen erläutert.

2.1.1 Bedeutung

In den allgemeinen perioperativen Komplikationen hat das Auftreten von Blutungen bei und nach Eingriffen im Kopf (Kranium) aufgrund der Anatomie des Schädels einen besonderen Stellenwert. Nach der im 19. Jahrhundert postulierte Monro-Kellie-Doktrin handelt es sich beim menschlichen Schädel um einen starren Hohlraum mit einem definierten Volumen. Dieses Volumen setzt sich aus der Summe der drei Komponenten Gehirn (ca. 80%), Blut (ca. 12%) und Liquor (ca. 8%) zusammen und beträgt in etwa 1600ml. Bei der Zunahme eines der drei Komponenten muss es zur kompensatorischen Verminderung einer anderen kommen. (Mokri 2001) Eine intrakranielle Blutung kann zu einem raschen Volumenanstieg führen und das Kompensationslimit schnell überschreiten. Das hat einen rapiden Anstieg des intrakraniellen Drucks (ICP) zur Folge. Zudem kann die Blutung die Ausbildung eines Hirnödems bedingen, welches eine zusätzliche Volumenzunahme erzeugt (Leasure et al. 2016).

Die Versorgung des Gehirns wird dabei über den zerebralen Perfusionsdruck (CCP) sichergestellt. Dieser bildet sich aus der Differenz ($CCP = MAP - ICP$) zwischen dem mittleren systemischen arteriellen Blutdruck (MAP) und dem intrakraniellen Druck (ICP) und liegt normwertig bei etwa 70 - 90 mmHg. Um das Verhältnis auch bei einem akuten Anstieg des intrakraniellen Drucks (ICP) wie beispielsweise bei einer intrakraniellen Blutung aufrecht zu erhalten, kommt es bei bereits kleinen Abweichungen des ICPs zu einer systemischen Sympathikusaktivierung und damit zum Anstieg des mittleren systemischen arteriellen Blutdrucks (MAP) (Schmidt et al. 2018). Dieser Mechanismus wird auch als Cushing-Reflex bezeichnet und bedingt wiederum eine Erhöhung des ICPs und schließlich eine Verminderung des zerebralen Perfusionsdrucks und somit der Blutversorgung des Gehirns.

Das Gehirn des Menschen toleriert dabei nur äußerst kurze Ischämiezeiten. Spätestens nach etwa fünf Minuten kommt es zum Zelltod besonders oxidativ aktiver Neurone (Lee et al. 2000) und so kann es zu irreversiblen neurologischen Schädigungen kommen. Folglich können postoperative Nachblutungen bei intrakraniellen Eingriffen mit einem dramatisch schlechteren Outcome mit häufig erheblichen neurologischen Defiziten assoziiert sein (Palmer et al. 1994; Gerlach et al. 2004; Desai et al. 2016), und die Mortalität nach 30 Tagen postoperativ beträgt in der Literatur zwischen 20-32% (Palmer et al. 1994; Wang et al. 2019). Nachblutungen sind damit die häufigste postoperative Todesursache bei neurochirurgischen Eingriffen im Kopf

(Lassen et al. 2011). Daher sollte diese spezielle Komplikation und deren Risikominimierung allerhöchste Aufmerksamkeit verdienen.

2.1.2 Inzidenz und Definition von Nachblutungen

Die Inzidenz von Nachblutungen nach intrakraniellen Eingriffen zeigt in der Literatur aufgrund der nicht immer eindeutigen Definition eine große Variabilität. Je nachdem wie die Nachblutung definiert wird, liegt sie zwischen 0,8-50% (Seifman et al. 2011). Die Definitionen reichen hierbei von einer klinisch neurologischen Verschlechterung als Zeichen einer Nachblutung (Taylor et al. 1995; Dickinson et al. 1998) über den Nachweis in der Bildgebung (Fukamachi et al. 1985; Izumihara et al. 1999; Flint et al. 2008) zu einer Kombination aus beidem (Vassilouthis et al. 1999; Gerlach et al. 2000; Yamamoto et al. 2003). In vielen Studien wird die Nachblutung aber als Auftreten eines Hämatoms, welches chirurgische Evakuation benötigt, definiert. Hier wird die Inzidenz für das Auftreten von Nachblutungen je nach Studie mit 0,8-7,1% angegeben (Palmer et al. 1994; Raabe et al. 2001; Gerlach et al. 2004; Lassen et al. 2011; Seifman et al. 2011; Desai et al. 2016; Kageji et al. 2017; Wang et al. 2019).

In dieser Dissertation wurde sich darauf verständigt, zwischen einer in der Bildgebung festgestellten Nachblutung, die als klinisches Korrelat zur neurologischen Verschlechterung des Patienten geführt hat, und einer Nachblutung, die zusätzlich eine chirurgische Evakuation (Revision) erfordert, zu unterscheiden.

2.1.3 Risikofaktoren für postoperative Nachblutungen bei neurochirurgischen Eingriffen

In der Literatur beschäftigen sich einige Studien mit möglichen Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungen und postoperativen Nachblutungen nach intrakraniellen Eingriffen. Dabei konnte für einige Einflussfaktoren eine signifikante Risikoerhöhung gezeigt werden, für andere bleibt die Auswirkung hingegen unklar.

Das Alter des Patienten zeigte sich in mehreren Studien als Risikofaktor (Palmer et al. 1994; Gerlach et al. 2004; Wang et al. 2019). Vor allem für Patienten ab dem 60. Lebensjahr konnte ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Nachblutung gezeigt werden (Lassen et al. 2011). Auch ein erhöhter Blutdruck prä-, intra- oder postoperativ ist mit einer erhöhten Blutungsneigung assoziiert (Kalfas et al. 1988; Vassilouthis et al. 1999; Basali et al. 2000). Ein adäquates Blutdruckmanagement während und nach einem neurochirurgischen Eingriff ist

folglich besonders wichtig. Ein chronisch erhöhter Blutdruck über mehrere Jahre kann unter anderem auch zu arteriosklerotischen Veränderungen am Gefäßendothel führen. Davon können auch die Blutgefäße im Gehirn betroffen sein. Durch die Schwächung der Compliance und Struktur der Gefäßwände könnte man ein erhöhtes Blutungsrisiko vermuten. Dies konnte sich in bisherigen Studien allerdings nicht bestätigen (Yamamoto et al. 2003; Zetterling et al. 2004). Auch das Risiko für Patienten mit Diabetes mellitus ist nach wie vor unklar. (Abouzari et al. 2007) erwarteten, dass der erhöhte osmotische Druck im Blut bei Patienten mit Diabetes dazu führen könnte, dass vermehrt Flüssigkeit in ein entstehendes Hämatom gezogen würde und somit eine Blutung begünstigt. Auch wenn sich dies nicht bestätigte, zeigten einige Studien ein erhöhtes Risiko für Nachblutungen bei Diabetikern (Rolston et al. 2014). (Yamamoto et al. 2003) hingegen mutmaßten, dass durch den erhöhten osmotischen Druck und die erhöhte Thrombozytenaggregation das Risiko für eine Nachblutung sogar geringer sein könnte. Dies würde im Einklang mit weiteren Studien stehen, bei denen kein signifikant erhöhtes Risiko für Nachblutungen bei Patienten mit Diabetes gefunden werden konnte (Zetterling et al. 2004).

Als weitere Risikofaktoren gelten dagegen eine erheblich verlängerte OP-Zeit (Kageji et al. 2017), ein erhöhter intraoperativer Blutverlust und die Verwendung von Bluttransfusionen (Zetterling et al. 2004; Seifman et al. 2011; Rolston et al. 2014) sowie Operationen bei besonders großen Tumoren (Wang et al. 2019). Auch ein stark vermehrter chronischer Alkoholkonsum zeigte sich mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden (Bullock et al. 1990; Kageji et al. 2017).

Schließlich können auch angeborene oder erworbene Störungen der primären und sekundären Hämostase zu schweren Blutungskomplikationen führen. Die chirurgische Blutstillung ist dabei von vielen Faktoren abhängig. Dazu zählen eine ausreichende Anzahl von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren sowie die Abwesenheit von ausgiebiger Fibrinolyse im Blut des Patienten (Palmer et al. 1994). Der Mangel an Faktoren führt zu einer gestörten Gerinnung und kann ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen bedeuten. Da ein solcher Mangel quantitativ bestimmbar ist und durch die Substitution von fehlenden Faktoren ausgeglichen werden kann, besteht die Möglichkeit einer direkten Risikoreduktion.

Auch einige Medikamente (wie bspw. Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulanzen) erzeugen in ihrer therapeutischen Funktion eine Störung der Blutgerinnung. Diese sollten demnach möglichst rechtzeitig perioperativ pausiert werden, da auch sie sonst die Nachblutungsrate erhöhen können (Palmer et al. 1994).

2.2 Präoperative Laborgerinnungsdiagnostik

In diesem Kapitel wird die aktuell häufig verwendete präoperative Laborgerinnungsdiagnostik und Ihre Limitation beschrieben.

2.2.1 Gibt es einen Standard?

In den meisten deutschen und auch vielen internationalen Kliniken gehören Routinelabors zur Gerinnungsdiagnostik weiterhin zum festen Bestandteil des perioperativen Managements. Der präoperative Hausstandard des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität Münchens umschließt dabei den Quick-Wert, die aPTT und die Thrombozytenanzahl. Diese Kombination ist auch international weit verbreitet. Dabei können die Globaltests Quick-Wert und aPTT durchaus einige Gerinnungsstörungen identifizieren. Beispielsweise können Veränderungen der Faktoren 1, 2, 5, 8, 9, 10, 11, 12 und ebenfalls Wirkungen von Heparin zu einer verlängerten aPTT führen. Der Quick-Wert bzw. INR ist bei Verminderung der Faktoren 1, 2, 5, 7 und 10 verändert (Weber et al. 2013).

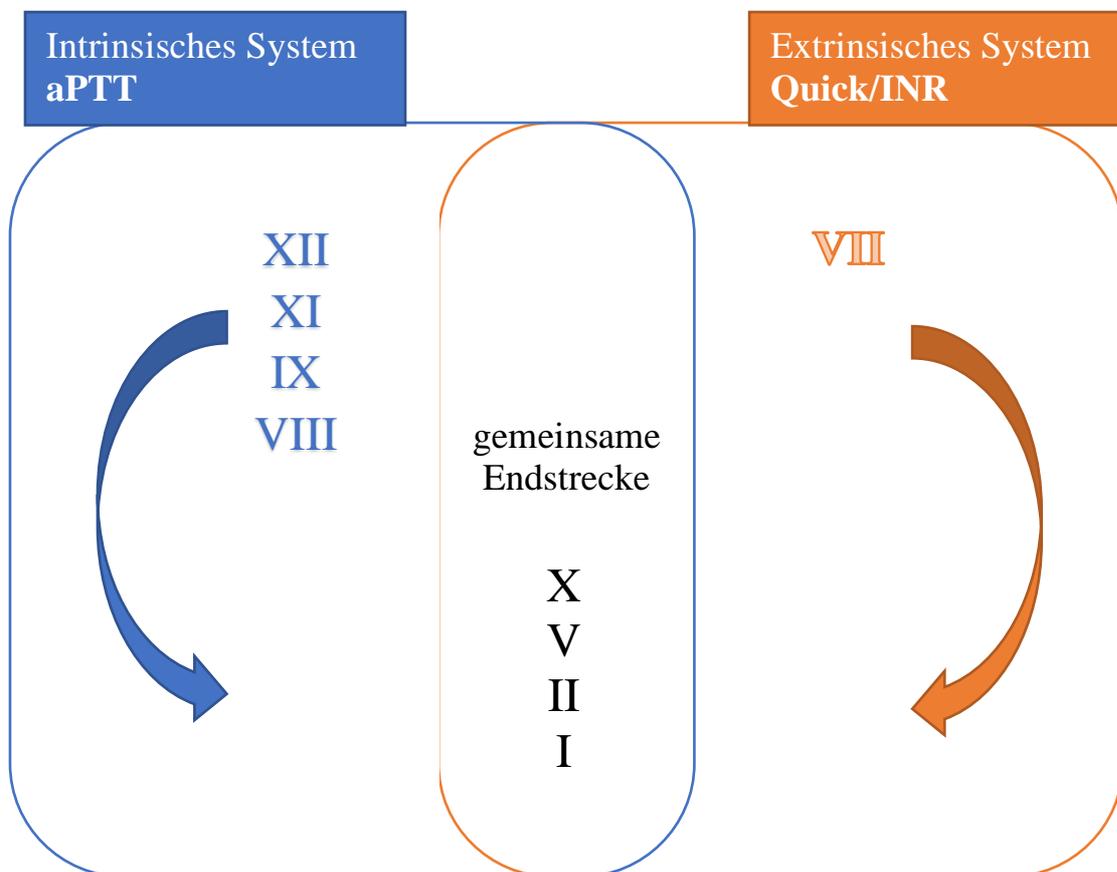


Abbildung 1: Stark vereinfachte schematische Darstellung der sekundären Gerinnung und Gerinnungstest Quick und aPTT

Die Thrombozyten übernehmen eine wichtige Funktion in der primären und sekundären Blutgerinnung. Sie bilden unter anderem den primären Abscheidungsthrombus und dienen in der zweiten Phase der Blutgerinnung als Ansatzfläche für die Gerinnungsenzyme. Nur so können diese Enzyme miteinander reagieren und die Gerinnungskaskade in Gang setzen. Dabei ist allerdings noch nicht abschließend geklärt, ob und ab welcher Thrombozytenzahl das Blutungsrisiko wirklich erhöht ist. In einer Studie von (Chan et al. 1989) konnte zwar eine Thrombozytenzahl von $<100.000/\mu\text{l}$ mit einem erhöhten Risiko für Nachblutungen verbunden werden, doch der Zusammenhang zwischen Thrombozytenzahl und einer suffizienten Gerinnung scheint insgesamt ein multifaktorielles Geschehen zu sein, das individuellen Eigenschaften des Patienten unterliegt (Nagrebetsky et al. 2019).

Schon bereits zu einer erweiterten Gerinnungsdiagnostik gehörend nimmt auch das in der Leber gebildete Fibrinogen als Gerinnungsfaktor I eine zentrale Funktion in der Gerinnungskaskade ein. Es ist bei der Aktivierung und Vernetzung der Thrombozyten elementar beteiligt und so kann es bei Operationen mit erhöhtem Blutverlust wie bei Eingriffen am Herzen oder eben in der Neurochirurgie zu einem erhöhten Verbrauch von Fibrinogen und folglich einem Abfall der Konzentration kommen. Aus diesem Grund ist eine perioperative Bestimmung von Fibrinogen zur Beurteilung der Gerinnungssituation bei Operationen mit einem erwarteten hohen Blutverlust sinnvoll und sollte bei einem relevanten Defizit substituiert werden (Ghadimi et al. 2016).

Ebenso ist auch der Calciumspiegel für das perioperative Monitoring der Blutgerinnung relevant. Calcium fungiert für einige Gerinnungsfaktoren als Cofaktor im Enzymkomplex mit Phospholipiden und dem Gefäßendothel. So kann es bei einem hohen Verbrauch von Gerinnungsfaktoren während einer Blutung zu einer Hypokalzämie kommen und es sollte daher eine regelmäßige Kontrolle des Calciumspiegels und ggf. Substitution erfolgen. Zusätzlich bedingt eine schnelle Gabe von Erythrozytenkonzentraten und/oder FFP durch das in den Blutprodukten enthaltene Citrat eine Senkung des Calciumspiegels und kann damit ebenso die Hämostase stören (Grottke et al. 2013).

Signifikante Abweichung der aPTT oder des Quick-Wertes haben sich in routinemäßigen präoperativen Untersuchungen insgesamt selten und zudem häufig nicht bedeutend für eine erhöhte Blutungsneigung gezeigt (Chee et al. 2003; Akhunzada et al. 2018; Harley et al. 2019). Unter anderem hat das auch dazu geführt, dass immer häufiger auf eine routinemäßige präoperative Bestimmung dieser Parameter verzichtet wird (Akhunzada et al. 2018; Harley et al. 2019). Die Frage nach der Sinnhaftigkeit und Aussagekraft einer präoperativen

Gerinnungsdiagnostik ist bis heute eine viel diskutierte Thematik und ein einheitlicher Standard nicht erkennbar.

2.2.2 Limitationen durch nicht erfasste Gerinnungsstörungen

Trotz der weitverbreiteten Anwendung der Kombination aus Quick-Wert, aPTT und Thrombozytenzahl zur Messung der perioperativen Hämostase unterliegen die Tests einer begrenzten diagnostischen Aussagekraft. Der Quick-Wert und die aPTT messen nämlich nur einen Teil der Gerinnungskaskade und zwar lediglich die Initiationsphase der Gerinnungsbildung, die etwa 4% der gesamten Thrombingenerierung ausmacht (Mann et al. 2003).

Auch in der klinischen Anwendung hat sich gezeigt, dass der positive prädiktive Wert und die Spezifität dieser Tests für das Auftreten einer perioperativen Blutung sehr gering sind (Chee et al. 2003; Kozek-Langenecker 2007). Hinzu kommt, dass sie eine Vielzahl von Gerinnungsstörungen, wie bspw. ein angeborener oder erworbener Faktor XIII-Mangel oder aber auch Funktionsstörungen der Thrombozyten wie bspw. eine Glanzmann-Thrombasthenie, ein Storage-Pool-Defekt oder ein Bernard-Soulier-Syndrom durch die bisher verwendete Diagnostik nicht erfasst werden. Auch das von-Willebrand-Syndrom kann nur bei gleichzeitiger Verminderung des Gerinnungsfaktors VIII und einer daraus resultierenden verlängerten aPTT detektiert werden, welche sich allerdings meist normwertig zeigt (Bharati et al. 2011).

In der aktuell verwendeten präoperativen Labordiagnostik besteht demnach keine Möglichkeit, diese Gerinnungsstörungen frühzeitig aufzudecken und eine rechtzeitige Therapie einzuleiten. Gerade aber diese Krankheitsbilder zeigen sich anamnestisch und klinisch oftmals nicht so klar wie beispielsweise eine Hämophilie A, die bereits bei Bagatell-Traumata zu Blutungen führen kann, und drohen so in der präoperativen Diagnostik unerkannt zu bleiben. Dies kann letztendlich dazu führen, dass eine bestehende Gerinnungsstörung zu spät, nämlich erst beim Auftreten einer postoperativen Nachblutung, auffällig wird.

In den folgenden Kapiteln werden zwei Faktoren, die bei einigen Gerinnungsstörungen von hervorgehobener Bedeutung sind und auf die in dieser Arbeit besonders wert gelegt wurde, näher vorgestellt.

2.3 Die Rolle von Faktor XIII und von-Willebrand-Faktor im Gerinnungssystem

Sowohl der Faktor XIII als auch der von-Willebrand-Faktor (vWF) spielen eine essentielle Rolle bei der Blutgerinnung des Menschen und können bei Mangel zu einer erheblich gesteigerten Blutungsneigung führen. In diesem Kapitel wird auf die Funktionsweise und Gründe für Störungen der beiden Faktoren genauer eingegangen.

2.3.1 Der Faktor XIII

Der Faktor XIII ist ein Gerinnungsfaktor im menschlichen Blutplasma. Es handelt sich um ein tetrameres Proenzym, welches durch Thrombin und Calciumionen induziert am Fibrin in seine aktive Form XIIIa umgewandelt wird (Lorand 2001; Muszbek, Berczky, et al. 2011). Als Transglutaminase XIIIa bewirkt es dann die Quervernetzung von Fibrin und schützt das Fibrinnetz durch Einbau von alpha2-Antiplasmin vor der vorzeitigen Fibrinolyse. Zudem werden dem Faktor XIII weitere intra- und extrazelluläre gerinnungsrelevante Funktionen zugeschrieben (Muszbek, Berczky, et al. 2011).

Bei einer erniedrigten Faktor XIII-Aktivität wird zwischen einem angeborenen und erworbenen Mangel unterschieden. Der angeborene Mangel ist eine extrem seltene autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung mit einer Prävalenz von etwa 1 : 2-3 Millionen (Hsieh et al. 2008; Muszbek, Bagoly, et al. 2011; Odame et al. 2014). Die Faktor XIII-Enzymaktivität liegt hier meist unter 1% (Louhichi et al. 2010; Dorgalaleh et al. 2016) und manifestiert sich klinisch mit einer deutlich erhöhten Blutungsneigung meist schon direkt nach der Geburt (Anwar et al. 1999) sowie schlechter Wundheilung mit Neigung zur Keloidbildung (Al-Sharif et al. 2002). Auch das vermehrte Auftreten von intrakraniellen Blutungen wird in der Literatur beschrieben (Abbondanzo et al. 1988; Giraldi et al. 1989; Mishra et al. 2008).

Der erworbene Mangel kann sowohl idiopathisch als auch aufgrund einer Grunderkrankung hervorgerufen werden. Ebenso können bestimmte Medikamente einen Faktor XIII-Mangel bedingen. In der Tabelle 1 sind einige mögliche Ätiologie des Faktor XIII-Mangels aufgeführt (Petri et al. 1983; Suzuki et al. 1989; Seitz et al. 1994; Gerlach et al. 2002; Kohler et al. 2002; Kucher et al. 2003; Teich et al. 2004; Tacke et al. 2006; Zeerleder et al. 2007; Mokuda et al. 2013; Wiegering et al. 2013; Yan et al. 2018).

Tabelle 1: Gründe für einen erworbenen Faktor XIII-Mangel

Pathophysiologie	Krankheitsbild/Zustand
Synthesestörung	<ul style="list-style-type: none"> - Fortgeschrittene Lebererkrankung - Asparaginase-Therapie
Umsatzstörung, erhöhter Verbrauch	<ul style="list-style-type: none"> - Postoperativ - Sepsis - Chronische entzündliche Erkrankungen - Vaskulitiden - Verbrauchskoagulopathien - Leukämien - Dilutionskoagulopathien nach massivem Blutverlust

Bei dem erworbenen Faktor XIII-Mangel sinkt die Aktivität des Enzyms aufgrund der Synthese- oder Umsatzstörung auf etwa 20-70% (Kohler et al. 2011). In einer prospektiven Studie von (Gerlach et al. 2002) war eine Faktor XIII-Aktivität von < 60% mit einem 6,4-fach erhöhtem Risiko für eine postoperative Blutung assoziiert. Das Risiko stieg sogar auf das 12-fache, wenn zusätzlich auch die Level für Fibrinogen außerhalb des Referenzbereiches lagen (Yan et al. 2018).

Im Gegensatz zu vielen anderen Gerinnungsfaktoren wird die aPTT, der Quick-Wert und die Thromboplastinzeit durch ein Faktor XIII-Mangel nicht beeinflusst, sodass eine verringerte Aktivität in der aktuell gängigen Gerinnungsdiagnostik nicht erfasst wird. Zur Bestimmung der Faktor XIII-Aktivität wird dabei ein spezifisches Laborverfahren benötigt, auf das im Methodenteil näher eingegangen wird. Eine verringerte Faktor XIII-Aktivität kann therapeutisch durch die Substitution des Gerinnungsfaktors auf eine normale Aktivität angehoben werden und so die Gerinnungssituation der Patienten verbessern.

2.3.2 Der von-Willebrand-Faktor

Der von-Willebrand-Faktor ist ein großes (600.000-2.000.000 Da), multimeres Glykoprotein, welches sich sowohl im Blutstrom, in den Thrombozyten als auch in der subendothelialen Gefäßwand befindet. Bei der Verletzung eines Gefäßes bildet es im Sinne der primären Hämostase eine Brücke zwischen dem freiliegenden Kollagen des Gefäßendothels und den

Thrombozyten im Blutstrom. Dabei bindet es an die Glykoproteinrezeptoren Ib (GPIb), IX, V auf den aktivierten Thrombozyten und verbindet diese mit der Gefäßwand. Unter Stimulation von Thrombin, ADP und Thromboxan A₂ werden die Thrombozyten schließlich durch weitere Rezeptoren untereinander verknüpft. Zudem zirkuliert der von-Willebrand-Faktor im Blutplasma in einem Komplex mit dem Gerinnungsfaktor VIII und schützt diesen dadurch vor der Proteolyse (Sadler 1998). Der Faktor VIII beschleunigt in seiner aktivierten Form als Kofaktor die Aktivierung von Faktor X durch Faktor IXa und damit die Thrombusbildung. Somit hat der vWF durch die Inhibierung des Abbaus von Faktor VIII indirekt auch Einfluss auf die sekundäre Hämostase, und ein qualitativer oder quantitativer Mangel haben eine gesteigerte und verlängerte Blutungsneigung zur Folge (Castaman et al. 2003). Dieses Krankheitsbild wird als von-Willebrand-Syndrom bezeichnet und wurde erstmals 1926 durch den finnischen Arzt Erik von Willebrand beschrieben (Lassila et al. 2013).

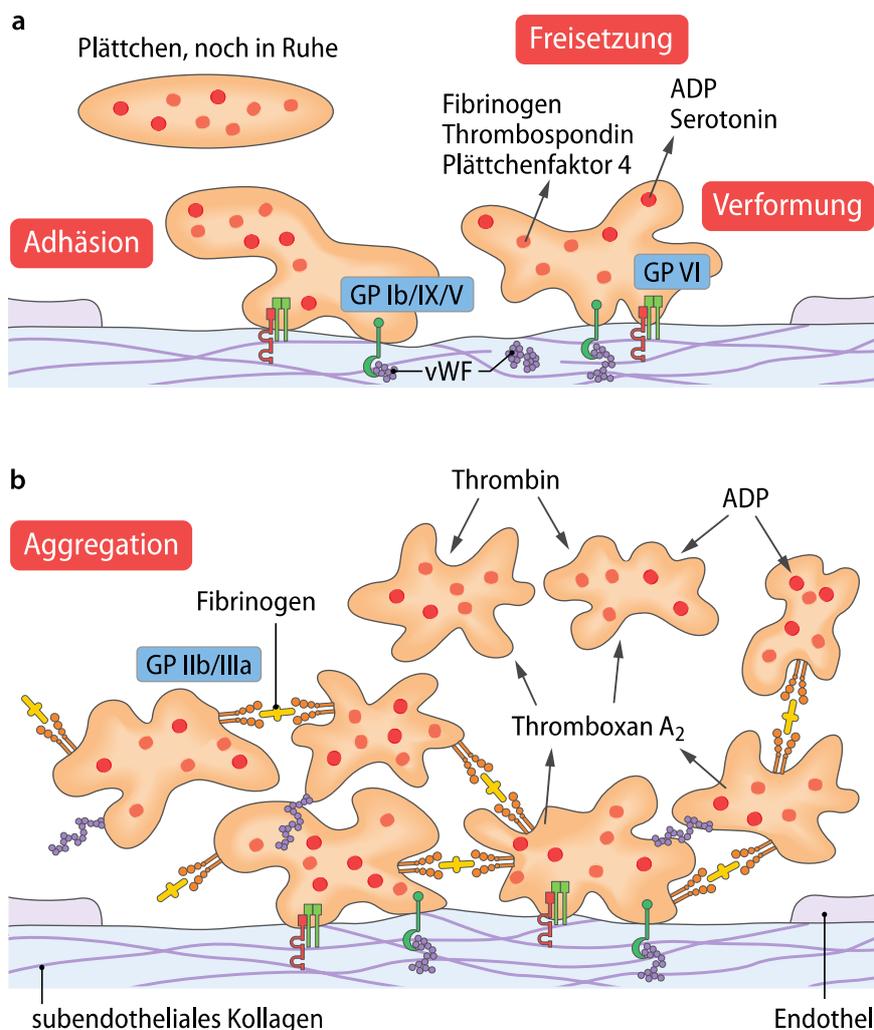


Abbildung 2: Entwicklung eines Thrombozytenpfropfes an einer verletzten Gefäßwand aus (Jelkmann 2019)

2.3.3 Das von-Willebrand-Syndrom

Das von-Willebrand-Syndrom kann angeboren oder erworben sein. Es fällt typischerweise durch mukokutane Blutungen auf, welche bei der angeborenen Form bereits im Kindesalter auftreten können. Besonders häufig kommen Blutungen der Mundschleimhaut (besonders nach Zahnextraktionen), Epistaxis, kutane Hämatome, Menorrhagie und Blutungen nach chirurgischen Eingriffen vor. Gelenkblutungen und Hämaturie sind hingegen seltener und begrenzen sich überwiegend auf Patienten mit vWS Typ 3. (Federici et al. 2002) Die Prävalenz des angeborenen von-Willebrand-Syndroms wird in der Literatur mit etwa 1-2% in der Weltbevölkerung angegeben, was es zur häufigsten vererbten Gerinnungsstörung macht (Rodeghiero et al. 1987; Werner et al. 1993; Castaman et al. 2003). Es werden dabei drei Hauptformen mit mehreren Subtypen beschrieben, die sich bezogen auf die Pathophysiologie und die Ausprägung der klinischen Blutungsneigung unterscheiden (Sadler et al. 2006). Der Typ 1 ist die häufigste (ca. 70-80% der Patienten mit vWS) und zugleich die mildeste Form des von-Willebrand-Syndroms und entsteht durch einen quantitativen, partiellen Mangel des von-Willebrand-Faktors. In der Laboruntersuchung zeigt sich dabei eine gleichmäßige Verminderung der vWF-Aktivität und des vWF-Antigen um etwa 2 SD bezogen auf den Mittelwert der Bevölkerung (Sadler et al. 2006; Mehta et al. 2019).

Der Typ 2 (ca. 20-30% der Patienten mit vWS) besteht aus vier Subtypen und zeichnet sich durch qualitative Defizite, also eine Funktionsstörung des von-Willebrand-Faktors aus. Durch seine Subtypen ist der Typ 2 in seiner Ausprägung sehr variabel, was die Diagnostik erschwert. Sowohl die vWF-Aktivität als auch das vWF-Antigen können vermindert sein und zur genauen Unterscheidung der Subtypen wird meist eine vWF-Multimer-Analyse mittels Elektrophorese benötigt.

Der Typ 3 ist die seltenste (<5% der Patienten mit vWS) Form des von-Willebrand-Syndroms und ist durch eine komplette Abwesenheit des von-Willebrand-Faktors charakterisiert. Durch den Mangel des vWFs kommt es zu einem vermehrten Abbau von Faktor VIII, sodass in der Laboruntersuchung neben der totalen Abwesenheit von der vWF-Aktivität und des vWF-Antigen auch ein verminderter Faktor VIII-Spiegel (<10 IU/L) zu finden ist (Swami et al. 2017). Der Typ 3 wird daher auch Pseudohämophilie A genannt und führt zu ausgeprägten Blutungsneigungen und unbehandelt zu häufig schweren Verläufen.

Die erworbene Form des von-Willebrand-Syndroms präsentiert sich laborchemisch und klinisch abgesehen von einer fehlenden positiven Familienanamnese ähnlich wie die angeborene Form (Federici et al. 2000). (Budde et al. 2015) konnten in ihrer Studie zeigen, dass

etwa 22% der Personen mit vWS an der erworbenen Form leiden. Sie ist dabei in der Regel mit verschiedenen Grunderkrankungen assoziiert.

In einer internationalen Studie von (Federici et al. 2000) wurden 186 Fälle mit erworbenen vWS ausgewertet, von denen 48% an einer lymphoproliferativen, 15% an einer myeloproliferativen und 21% an einer kardiovaskulären Erkrankung litten. Gerade Krankheitsbilder, die einen erhöhten Scherstress verursachen, wie eben kardiovaskuläre Erkrankungen und Herzklappenfehler (insbesondere die Aortenstenose (Vincentelli et al. 2003)), scheinen ein erworbenes vWS hervorrufen zu können. Insgesamt existieren bisher allerdings wenige hochqualitative, prospektive Studien zu der erworbenen Form des vWS und das Ausmaß und die Bedeutung sind noch nicht abschließend verstanden.

Zur Therapie stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Für eine akute Hochrisikosituation wie beispielsweise ein chirurgischer Eingriff kommen vor allem vWF/Faktor VIII-Plasmakonzentrate (Haemate P) und Desmopressin (Minirin) in Frage. Das Plasmakonzentrat Haemate P zeigt bei akuten Blutungen und bei Operationen sehr gute Erfolge (Budde et al. 2015) und kann auch als Prophylaxe vor Eingriffen bei Patienten mit Verdacht auf vWS verwendet werden (Miesbach et al. 2015). Auch Desmopressin kann in einer akuten Blutungssituation substituiert werden. Es bewirkt eine erhöhte Freisetzung von vWF aus der Gefäßwand und unterstützt so die primäre Hämostase.

2.4 PFA-100 - Test der primären Hämostase

Das Prinzip des Platelet Function Analyser (PFA) wurde erstmals 1995 von (Kundu et al. 1995) beschrieben. Stark an den Versuchsaufbau von (Kratzer et al. 1985) aus dem Jahre 1985 orientierend, simuliert der PFA-100 von der Firma Dade Behring (seit 2007: Übernahme durch Firma Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) die thrombozytenabhängige primäre Hämostase unter hohem Scherstress *in vitro* und ermittelt die sogenannte „Closure Time“. Die CT ist als die Zeit definiert, welche bis zur Ausbildung eines Thrombozytenpfropfes und dem damit verbundenen Stillstand des citratkoagulierten Vollbluts des Patienten an einer mit Epinephrin oder ADP beschichteten Membran vergeht. Das genaue Testprinzip des PFA-100 Systems wird im Methodenteil näher erläutert. Die ermittelte CT lässt Rückschlüsse auf die Thrombozytenfunktion und damit die primäre Hämostase schließen. Einfluss auf die CT haben zudem Thrombozytenaggregationshemmer wie Aspirin, die Blutgruppe, der Hämatokrit, die

Thrombozytenzahl und der Zeitpunkt der Blutentnahme im Tagesverlauf (Dalby et al. 2000; Moeller et al. 2001; Cho et al. 2008; Favaloro 2008).

Der PFA-100 wird aufgrund seiner einfachen und schnellen Durchführung und der hohen Sensitivität für das Erkennen einer abnormalen primären Gerinnung vor allem als globaler Screeningtest verwendet (Mammen et al. 1998; Favaloro 2001). Sowohl seltene angeborene Thrombozytophathien (Hayward et al. 2006) als auch Erkrankungen wie urämische und hepatische Gerinnungsstörungen (Escolar et al. 1999) können mit einer verlängerten CT auffallen. Eine weitere Funktion des PFA-100 wird im Monitoring und Effektnachweis bei der Therapie von Aspirin und Desmopressin (DDAVP) in der Literatur beschrieben (Koscielny et al. 1998; Favaloro 2001).

Besondere Bedeutung hat die Bestimmung von PFA-100 bei der Diagnostik auf das von-Willebrand-Syndrom. In verschiedenen Studien zeigte er sich dabei geeignet, ein vWS zu detektieren (Fressinaud et al. 1998; Favaloro et al. 1999; Buyukasik et al. 2002; Lasne et al. 2012). (Ardillon et al. 2015) fanden bei 213 Patienten mit vWS sogar eine höhere Sensitivität für den PFA-100 im Vergleich zu der vWF-Aktivitätsmessung mit Risocetin (vWF:RCo). Dennoch gelingt die sichere Unterscheidung zwischen den Ursachen für eine verlängerte CT beim PFA-100 aufgrund der geringen Spezifität und der bereits erwähnten vielen möglichen Einflussfaktoren nicht.

Die Verwendung des PFA-100 als präoperatives Screening Tool für das Blutungsrisiko bei operativen Eingriffen bleibt dabei umstritten. In einer großen prospektiven Studie mit insgesamt 5649 Probanden von (Koscielny et al. 2004) konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe eines Gerinnungsfragebogens und einem daraufhin indizierten PFA-100-Epinephrin und ggf. anschließenden Tests (z.B. vWF) ein Großteil der Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko identifiziert werden konnte. Dabei hatte der PFA-100-Epinephrin Test die höchste Sensitivität (90,8%) im Vergleich zu den anderen Screeningtests (BT, aPTT, Quick, vWF-Antigen). Andere Studien zeigten wiederum keine Korrelation zwischen prä- oder postoperativen PFA-100 Werten und einem erhöhten Blutverlust oder Blutungsrisiko (Lasne et al. 2000; Fattorutto et al. 2003; Karger et al. 2012).

2.5 Zielsetzung

In der aktuellen Studienlage herrscht weiterhin Uneinigkeit bezüglich der Bedeutung und der Auswahl der richtigen Parameter für die Diagnostik von Gerinnungsstörungen vor einem elektiven operativen Eingriff.

Ziel dieser Dissertation ist es daher, eine Diskussion über den Nutzen einer erweiterten Gerinnungsdiagnostik und der perioperativen Substitution von verminderten Gerinnungsfaktoren auf die Blutungskomplikationsrate zu führen. Dazu wurden zwei Kohorten verglichen, bei der eine (die Studienkohorte) im Vergleich zum üblichen Standard der Klinik eine deutlich umfassendere, anamnestische und laborchemische Gerinnungsdiagnostik erhalten hat. Diese sollte ermöglichen, dass bereits im Vorfeld ansonsten nicht erkannte hämostaseologische Störungen, hier insbesondere das von-Willebrand-Syndrom und ein Faktor XIII-Mangel, detektiert und die beeinträchtigten Werte mit entsprechenden Blutprodukten substituiert werden konnten. Der Hypothese nach sollte so das Blutungs- und Nachblutungsrisiko im Vergleich zur historischen Kohorte reduziert werden. Durch den Vergleich der Blutungskomplikationsrate der beiden Kohorten soll eine wissenschaftliche Aussage über den Nutzen einer solchen erweiterten Diagnostik getroffen werden. Diese Aussage soll dabei die Anforderung erfüllen, die aktuelle Lehrmeinung und klinische Praxis sinnvoll zu ergänzen. Da die heutige Medizin auch immer mehr einem Kostendruck unterliegt und das globale Testen von allen präoperativen Patienten einen deutlich vermehrten Zeit- und Kostenaufwand bedeutet, wird am Ende der Arbeit auch der wirtschaftliche Aspekt anhand eines Kostenvergleichs für die Bestimmung von zusätzlichen Laborparametern und Substitution von Blutprodukten zwischen den beiden Kohorten beschrieben.

3 Methodik

Im folgenden Kapitel werden das Studiendesign, die Datenerfassung sowie Messparameter und Zielgrößen dargestellt. Es wird die Auswahl des Patientenkollektives für die beiden Kohorten mit den Einschluss- und Ausschlusskriterien und das Verfahren des Matchings erläutert. Darauf folgt die Vorstellung des Gerinnungsbogens, der für die erweiterte Blutungsanamnese in der Studienkohorte verwendet wurde. Anschließend werden die verwendeten Laborwerte des erweiterten Gerinnungslabors und ihre Testprinzipien und Testmethoden beschrieben. Abschließend wird die Verfahrensweise bei der Substitution von gerinnungsaktivierender Medikation erläutert und die verwendeten Substrate vorgestellt. Am Ende wird dann auf die für die statistische Auswertung verwendeten Messgrößen und Tests Bezug genommen.

3.1 Studiendesign

In dieser Studie wurden retrospektiv insgesamt 394 intrakranielle Eingriffe verglichen, die im Zeitraum vom April 2016 bis Juni 2019 in der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie im Klinikum rechts der Isar durchgeführt wurden. Die Daten wurden aus der Routinediagnostik der Krankenversorgung erhoben und es sind daher keine gesonderten Kosten entstanden. Eine spezielle Finanzierung wurde folglich nicht benötigt und ein positives Votum der Ethikkommission der Technischen Universität München lag zeitgerecht vor.

Gegenstand der Dissertation war das Auftreten von intraoperativen Blutungen und postoperativen relevanten Nachblutungen bei elektiven Eingriffen im Schädel unterschiedlicher Indikationen. Dazu wurde im Zeitraum Dezember 2018 bis Juni 2019 eine erweiterte Gerinnungsdiagnostik bei allen im Klinikum rechts der Isar operierten neurochirurgischen Patienten vorgenommen. Zusätzlich wurde bei diesen Patienten auch eine erweiterte Blutungsanamnese mithilfe eines standardisierten Fragebogens (siehe Kapitel 3.7) erfasst. Die Arbeit befasst sich mit der Auswirkung der erweiterten Gerinnungsdiagnostik und ggf. Substitution von verminderten Parametern auf das intraoperative Blutungsvolumen und die Nachblutungsrate bei intrakraniellen Eingriffen im Vergleich zu dem bisher üblichen Standardlabor bestehend aus Quick-Wert, aPTT und Thrombozytenanzahl. Hierfür wurden 197 Eingriffe in die Studienkohorte aufgenommen und einer ebenfalls aus 197 Eingriffen bestehenden, historischen Vergleichskohorte gegenübergestellt. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Gruppen zu schaffen und mögliche Confounder zu eliminieren, wurde im Vorfeld ein Matching durchgeführt. Das genaue Verfahren für dieses Matching wird im Kapitel 3.6 erläutert. Diese Studie soll einen ersten Anhalt für diese Fragestellung liefern und prüfen, ob ein randomisiertes Studiendesign hinsichtlich dieser sinnvoll erscheint.

3.2 Datenerfassung und Beschreibung der zu erfassenden Daten

Die Dissertation basiert auf einen Datenpool aus verschiedenen Quellen. Die Laborparameter wurden im Rahmen der Routinediagnostik generiert und entstammen dem Laborinformationssystem (SWISSLAB) des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar. Auch die verwendeten Testprinzipien und Messmethoden der Laborparameter des erweiterten Gerinnungslabors entstammen aus den SOPs des Instituts.

Sämtliche operations- und therapiebezogenen Angaben wurden aus den elektronischen, sowie archivierten analogen Papierakten entnommen. Es folgte dabei keine weitere Kontaktaufnahme zu den in die Studie eingeschlossenen Patienten oder den behandelnden Ärzten.

3.3 Zielgrößen

Um die Auswirkungen der erweiterten Gerinnungsdiagnostik herauszustellen, wurden folgende Zielgrößen und Messparameter bestimmt.

Zum einen wurde das intraoperative *Blutungsvolumen (in ml)* der Patienten, welche eine erweiterte Gerinnungsdiagnostik erhalten haben mit dem der Kontrollpatienten mit Standardlabordiagnostik verglichen. Dabei wurde das ermittelte Blutungsvolumen aus dem Anästhesieprotokoll des jeweiligen Eingriffes verwendet. Dieser Wert bildet sich aus der visuellen Einschätzung der Blutverlustmenge nach Abschluss der Operation durch den Operateur und Anästhesisten und gehört zu den Standardwerten eines solchen Protokolls und ist fester Bestandteil des perioperativen Managements.

Weiterhin wurden mögliche *Nachblutungen* als Vergleichsparameter erfasst. Hierbei wurde zwischen einer *in der postoperativen Bildgebung sichtbaren Nachblutung*, welche mit einer klinischen neurologischen Verschlechterung des Patienten verbunden ist und einer Nachblutung mit zusätzlicher Indikation zur *Revisionsoperation* unterschieden.

Als sekundäre Messparameter wurde die *intraoperative Blutungsneigung* festgelegt. Diese Angabe beruht auf der subjektiven Einschätzung des Operateurs und bezieht sich auf im Operationsbericht explizit erwähnte intraoperative Blutungen oder ein beschriebenes generell vermehrtes Blutungsaufkommen.

Weiterhin wurden die prä- und postoperativen gerinnungsrelevanten Laborwerte (Quick-Wert, aPTT und Thrombozytenzahl) sowie die Anzahl der perioperativen Substitutionen von gerinnungsfördernden Substraten als Messgrößen verwendet und verglichen.

3.4 Studienteilnehmer, Einschluss- und Ausschlusskriterien

Im Zeitraum November 2018 bis Juni 2019 wurden 197 Eingriffe erfasst, welche einem elektiven, intrakraniellen Eingriff in der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar entsprachen und für die eine erweiterte Gerinnungsdiagnostik im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie vorlagen. Die Eingriffe verteilten sich dabei

auf 188 Patienten. Bei 7 Patienten wurden zwei Eingriffe, bei 2 Patienten sogar 3 Eingriffe mit aufgenommen. Dabei wurde sichergestellt, dass es sich ausschließlich um unabhängige Eingriffe handelte, welche in einem ausreichenden Abstand erfolgten und keinen Einfluss auf die Laborparameter des Folgeeingriffes hatten. Dieses Kollektiv bildeten die sogenannte Studienkohorte. Zum Vergleich dieser wurde eine historische Vergleichskohorte mit ebenfalls 197 Eingriffen erhoben. In der Vergleichskohorte gab es keine Doppelwertung von Patienten, d.h. die Vergleichskohorte umfasste 197 Patienten. Der Zeitraum für die Daten der Vergleichskohorte reichten von April 2016 bis Oktober 2018.

Folgende *Einschlusskriterien* für die Studienkohorte wurden definiert:

- Alter bei Einschluss mindestens 18 Jahre
- Patienten mit elektiven intrakraniellen Eingriffen (inklusive, aber nicht ausschließlich, zur Behandlung zerebraler Aneurysmata, Tumorresektionen, Versorgung kraniieller Frakturen, Kranioplastiken mit autologem oder allogem Material, Implantation dauerhafter Hirnwasserableitungen, endoskopische Eingriffe im Bereich der Hypophyse etc.)
- Mindestens eine perioperative Bestimmung der erweiterten Gerinnungsparameter PFA-100 und/oder von-Willebrand-Faktor und/oder Faktor XIII

Folgende *Ausschlusskriterien* wurden definiert:

- Insuffiziente präoperative hämostaseologische Laborwerte und/oder insuffiziente Therapieangaben
- Notfallmäßige Eingriffe
- Folgeeingriffe, die im direkten klinischen Bezug zu dem Ursprungseingriff standen
- Folgeeingriffe, die zeitlich nah (< 6 Tage) auf den Ursprungseingriff folgten und somit mit einem veränderten Ausgangsgerinnungslabor für den Folgeeingriff zu rechnen ist

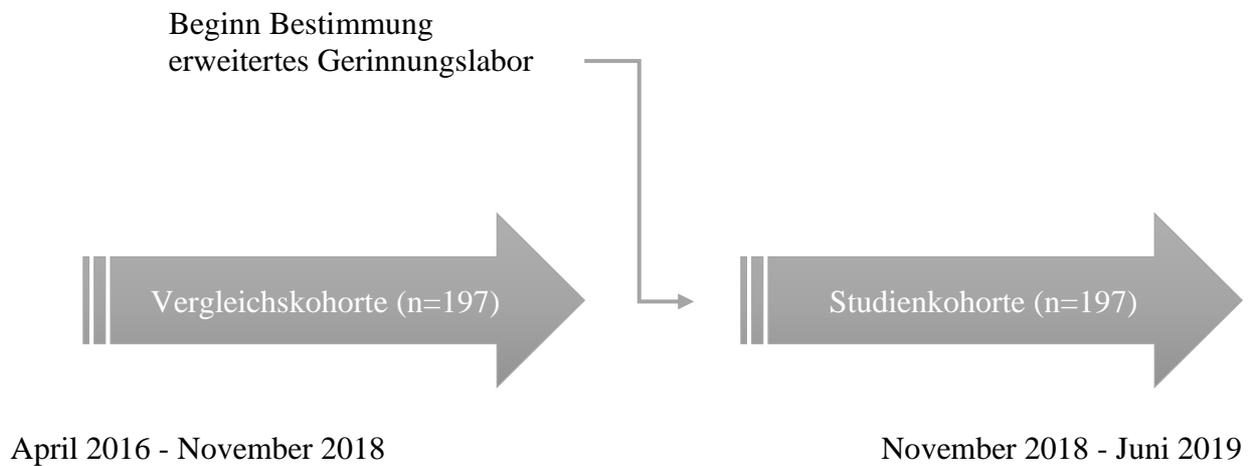


Abbildung 3: Untersuchungszeitraum Übersicht

3.5 Eingriffsart

Die Variable „Art des Eingriffes“ orientiert sich an der Diagnose und der anhand dieser gestellten Operationsindikation. Hierfür wurden im Vorfeld insgesamt acht Kategorien gebildet, anhand deren auch das Matching der Vergleichskohorte erfolgte. Die Kategorien und ihre zugehörigen Diagnosen sind in der Tabelle 2 dargestellt. Die Entscheidung über die Einteilung der Dignität von Tumoren wurde mit Hilfe des Pathologieberichts aus der Patientenakte vorgenommen. Ein Primärtumor des WHO Grads I-II wurde der Kategorie „Tumor benigne“, ein Tumor mit dem WHO Grad III-IV wurde der Kategorie „Tumor maligne“ zugeordnet. Die Gruppe „Biopsie“ beinhaltet jegliche Biopsien unabhängig von der Dignität. In die Kategorie „Sonstiges“ wurden folgende Eingriffe aufgenommen: Entfernung von Kolloidzysten, Cholesteatomen und zystische Raumforderungen, sowie eine endoskopische Ventrikulostomie.

Tabelle 2: Kategorien der Eingriffsart

Kategorien der Eingriffsart	Zugehörige Diagnosen
Tumorchirurgie benigne	<ul style="list-style-type: none"> • Schwannom • Meningeom (WHO I-II) • Adenom der Hypophyse • Fokale Dysplasie • Pinealiszyste • Pineozytom • Teratom • Gangliozytom
Tumorchirurgie maligne	<ul style="list-style-type: none"> • Glioblastom • Anaplastisches Astrozytom (WHO III) • Metastasen unterschiedlicher Entität • Oligodendrogliom (WHO III)
Vaskuläre Eingriffe	<ul style="list-style-type: none"> • Aneurysmaclipping • AVM • Kavernome • Bypass-Operation
Hämatomausräumung	<ul style="list-style-type: none"> • Bohrlochtrepanation bei cSDH • Hämatomevakuuation bei cSDH
Knochendefekt/Wundrevision	<ul style="list-style-type: none"> • Kranioplastik • Wundrevisionen • Duraplastik • Empyem • Liquorfistel • Mastoidektomie
Ventrikeldrainage/Shunt	<ul style="list-style-type: none"> • Ventrikuloperitonealer Shunt • Ventrikelkatheter mit Rickham-Reservoir • Implantation eines Ommaya-Reservoirs
Biopsien	Raumforderungen unterschiedlicher Dignität

Kategorien der Eingriffsart	Zugehörige Diagnosen
Sonstige	<ul style="list-style-type: none"> • Kolloidzysten • Cholesteatom • Zystische Raumforderung • Endoskopische Ventrikulostomie

3.6 Matching

Die Auswahl der Patienten für die Vergleichskohorte erfolgte anhand eines Matchings. Bei diesem wurde jedem Eingriff in der Studienkohorte ein Eingriff aus dem Patientenpool der Vergleichskohorte zugeteilt. Als zu matchende Variablen galten primär die „Art des Eingriffes“ nach den vorher festgelegten Kategorien (siehe Tabelle 2) sowie das „Geschlecht“. Sekundär wurde versucht, ein Fall-Kontroll-Paar mit möglichst ähnlichem „Alter“ zu bilden. Das Matching erfolgte dabei konkret mithilfe eines Filters, der aus den folgenden Programmierungen bestand:

- ICD-Code= exakt (dabei entsprach exakt die Übereinstimmung der Kategorie)
- Geschlecht = exakt
- Alter = nearest

Die „Art des Eingriffes“ und das „Geschlecht“ waren hierbei die führenden Matching-Variablen. Für diese konnten verhältnismäßig genaue Fall-Kontroll-Paare gebildet werden. Für die Variable „Art des Eingriffes“ konnte bezogen auf die Kategorien 189 übereinstimmende Paare gebildet werden. Neun Paare hatten eine unterschiedliche Kategorie der Eingriffsart. Bei der Variablen „Geschlecht“ wurden 195 übereinstimmende Paare gebildet. Zwei Paare hatten ein unterschiedliches Geschlecht. Das Alter wurde als nachrangiges Kriterium verwendet. Hier wurde versucht eine möglichst große Übereinstimmung zu erzielen.

Mit Hilfe des Matching wurde erreicht, dass mögliche Einflussfaktoren auf das Blutungsrisiko wie das Alter, das Geschlecht, die Eingriffsart bei Patientenpaaren aus den beiden Gruppen möglichst ähnlich waren (Bland et al. 1994). So konnte trotz einer relativ kleinen Fallzahl in den jeweiligen Gruppen die statistische Relevanz erhöht werden. Da das Matching nicht alle für eine potentielle Blutungskomplikation in Frage kommenden Größen wie präoperative Laborparameter oder die OP-Zeit berücksichtigte, kann hier nicht von einer Gleichheit der

gebildeten Paare ausgegangen werden. Dies wurde bei der statistischen Auswertung der Studie berücksichtigt, indem von einer unverbundenen Stichprobe ausgegangen wurde.

3.7 Gerinnungsfragebogen

Bei 147 von 197 Patienten aus der Studienkohorte wurde zusätzlich eine Gerinnungsanamnese mit Hilfe des im Folgenden (Abbildung 4) abgebildeten Fragebogens erhoben. Die Auswahl der Fragen richten sich hauptsächlich an bereits erprobten Anamnesebögen, die als Tool im klinischen Alltag schon lange breite Anwendung finden (Wahlberg et al. 1980; Srámek et al. 1995; Rodeghiero et al. 2005; Bonhomme et al. 2016; Bowman et al. 2017). Die korrekte Erfassung des Fragebogens setzte die Mitarbeit, das Verständnis der in deutscher Sprache gestellten Fragen und die korrekte Eigenanamnese des Patienten voraus. Zur Beurteilung des Gerinnungsfragebogens wurde auf der Grundlage, dass die Medikation aller Patienten in der präoperativen Phase begutachtet und an die bevorstehende Operation angepasst wurde, im Vorfeld folgendes festgelegt: Wurde eine oder mehrere Fragen (außer Frage 10 und/oder 11) mit ja beantwortet, galt die Anamnese bezüglich einer möglichen erhöhten Blutungsneigung als auffällig. Wurde keine oder nur die Frage 10 und/oder 11 mit Ja beantwortet, galt die Anamnese als unauffällig.



Neurochirurgische Klinik, Ismaninger Str. 22, 81675 München

Patientenname / Etikett

**Klinikum rechts der Isar
Anstalt des öffentlichen Rechts**
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik

Mitglied des Roman-Herzog-
Krebszentrums (RHCCG)



Fragebogen zur Evaluierung einer erhöhten Blutungsneigung

- | Ja | Nein | |
|--------------------------|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 1. Haben Sie bei sich selbst vermehrt Nasenbluten, auch ohne erkennbaren Grund, festgestellt? |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 2. Treten oder traten bei Ihnen vermehrt – ohne sich anzustoßen – „blaue Flecke“ oder kleine, punktförmige Blutungen auf?

Wenn Sie diese Frage mit „Ja“ beantwortet haben, geben Sie bitte an, ob diese Symptome auch am Körperrumpf oder anderen, für Sie ungewöhnlichen Stellen aufgetreten sind! |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 3. Haben Sie bei sich selbst Zahnfleischbluten ohne erkennbaren Grund festgestellt? |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 4. Treten Blutungen oder blaue Flecke mehr als ein- bis zweimal pro Woche auf? |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 5. Haben Sie den Eindruck, dass es bei Schnitt- oder Schürfwunden (zum Beispiel Rasieren) länger nachblutet? |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 6. Traten bei Ihnen bereits einmal längere und verstärkte Nachblutungen nach oder während Operationen (beispielsweise Mandeloperationen, Blinddarmoperationen, Geburten) auf? |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 7. Traten bei Ihnen längere und verstärkte Nachblutungen nach oder während dem Ziehen von Zähnen auf? |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 8. Wurden Ihnen bei einer Operation bereits einmal Blutkonserven oder Blutprodukte gegeben? |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 9. Gab oder gibt es in der Familie Fälle von Blutungsneigungen? |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 10. Nehmen Sie Schmerz- oder Rheumamittel ein? Wenn ja, bitte Namen der Medikamente eintragen!

_____ |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 11. Nehmen Sie weitere Medikamente ein? Wenn ja, bitte Namen der Medikamente eintragen!

_____ |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Folgende Frage ist nur von Frauen/Mädchen zu beantworten:
12. Haben Sie den Eindruck, dass Ihre Monatsblutungen verlängert (> 7 Tage) und/oder verstärkt (häufiger Tamponwechsel) sind? |

Univ.-Prof. Dr. B. Meyer
Direktor
Ismaninger Straße 22
81675 München
E-Mail: bernhard.meyer@mri.tum.de
www.neurokopfzentrum.med.tum.de
Tel: (089) 41 40 - 21 51
Fax: (089) 41 40 - 48 89

Allgemeine Sprechstunde
Tel: (089) 41 40 - 21 59

Privatsprechstunde Prof. Meyer
Tel: (089) 41 40 - 21 51

Spezialsprechstunden:
Tel: (089) 41 40 - 21 59

Tumorsprechstunde
Ltd. OÄ PD Dr. Y. M. Ryang
OA PD Dr. J. Gempt
OA PD Dr. S. Krieg

Schädelbasissprechstunde
Ltd. OÄ PD Dr. Y. M. Ryang
OA PD Dr. E. Shiban

Interdisziplinäre Hypophysensprechstunde
OA PD Dr. J. Gempt
Dr. v. Werder, 2. Medizinische Klinik

Interdisziplinäre Vasculäre Sprechstunde
Ltd. OÄ PD Dr. Y. M. Ryang
OA Dr. Boeckh-Behrens, Neuroradiologie
OA PD Dr. E. Shiban

Wirbelsäulensprechstunde
Ltd. OÄ PD Dr. Y. M. Ryang
OA Dr. N. Buchmann
OA PD Dr. S. Krieg

Pädiatrische Sprechstunde
OA PD Dr. J. Gempt
OA PD Dr. S. Krieg

Datum, Unterschrift des aufklärenden Arztes

Abbildung 4: Gerinnungsfragebogen der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie des Klinikums rechts der Isar

3.8 Bestimmung der Laborparameter Faktor XIII, vWF und PFA-100

Das erweiterte Gerinnungslabor der Studienkohorte umschließt die Laborbestimmungen von Faktor XIII, vWF und PFA-100. Diese wurden dabei nicht global bei jedem Patienten vor jedem Eingriff bestimmt. Die genaue Anzahl der präoperativen Bestimmungen der jeweiligen Parameter sind in der Tabelle 9 dargestellt. Bei 23 Eingriffen in der Studienkohorte erfolgte die Bestimmung des erweiterten Gerinnungslabors zeitlich erst nach (innerhalb von 12 h) der Operation. Diese Fälle wurden in den Berechnungen für die präoperativen Laborwerte des erweiterten Gerinnungslabors in der Statistik nicht berücksichtigt. Zur Vermeidung eines Selektionsbias bezogen auf die Zielgrößen wurden sie dennoch bei der Abwesenheit weiterer Ausschlusskriterien in die Studienkohorte eingeschlossen.

Die Bestimmung und Auswertung der Parameter erfolgte nach den Methoden und Kriterien des Labors der Klinischen Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität Münchens. Bei diesem handelt es sich um ein zertifiziertes Labor mit Qualitätskontrollen entsprechend der aktuellen Fassung der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiliBÄK). Angaben über das verwendete Probenmaterial, die verwendete Methodik bzw. Geräte und die Referenzbereiche stammen aus dem Leistungsverzeichnis und den SOPs des Labors des Klinikums und werden im Folgenden näher erläutert und in Tabelle 3 dargestellt.

3.8.1 Faktor XIII Testprinzip und Methodeninformation

Die Aktivität des Gerinnungsfaktors Faktor XIII wird mithilfe einer photometrischen Messung mit Peptidsubstrat und Ammoniakbestimmung als gekoppelte Sekundärreaktion bestimmt. Hierfür wird im Labor der klinischen Chemie und Pathobiochemie im Klinikum rechts der Isar das Gerät Behring Coagulation System - BCS.XP der Firma Siemens Healthcare Diagnostics verwendet. Die Bestimmung erfolgt im Citratplasma, das durch Zentrifugation des venösen Citratblutes gewonnen wird. Dabei wird das Blut in einem ersten Schritt mit Natriumcitrat-Lösung 0,106mol/l im Verhältnis 10:1 (9 Teile Blut und 1 Teil Natriumcitrat-Lösung) verdünnt. Der in der Probe enthaltene Faktor XIII wird durch Thrombin zur Transglutaminase F XIIIa aktiviert. Das Thrombin bildet außerdem das Fibrin, das in vivo vom F XIIIa kovalent verknüpft wird. Bei der labortechnischen Bestimmung verhindert ein polymerisationshemmendes Peptid die Formung eines Gerinnsels durch das Fibrin und hält dieses in Lösung. Damit wird

sichergestellt, dass das Fibrinogen die photometrische Messung nicht stört. Der F XIIIa verknüpft anstelle des Fibrins ein spezifisches Peptidsubstrat mit Glycinethylester. Bei dieser Reaktion kommt es zur Freisetzung von Ammoniak, welcher in einer parallel ablaufenden enzymatischen Reaktion bestimmt wird. Dabei wird die Abnahme von NADH über die Extinktion bei 340nm gemessen. Das Ergebnis wird auf Kalibrierkurven bezogen und in % der Norm ausgedrückt.

3.8.2 von-Willebrand-Faktor-Antigen Testprinzip und Methodeninformation

Die Bestimmung von vWF-Antigen wird im Klinikum rechts der Isar immer zusammen mit der Bestimmung von der vWF-Aktivität durchgeführt. Dies ermöglicht im Einzelfall, ggf. zusammen mit einer vWF-Multimer-Analyse, die genaue Klassifikation der verschiedenen Typen des von-Willebrand-Syndroms.

Mit dem vWF-Antigen wird dabei ein quantitativer Defekt des von-Willebrand-Faktors nachgewiesen. Für die Bestimmung von vWF-Antigen und vWF-Aktivität wird im Klinikum rechts der Isar das Gerät Behring Coagulation System - BCS.XP der Firma Siemens Healthcare Diagnostics verwendet. Als Messprobe wird jeweils wie auch bei der Faktor XIII-Bestimmung verdünntes Citratplasma im Verhältnis 10:1 benutzt. Dieses wird mit einem Reagenz gemischt und es kommt zur Aggregation von kleinen, mit Antikörpern versehenen Polystyrolpartikel. Die Aggregation wird mittels Turbidimetrie über Zunahme der Trübung bestimmt. Dabei besteht ein proportionales Verhältnis zwischen Trübung und Antigenspiegel. Die Ergebnisse werden automatisch in Bezug auf eine gespeicherte Kalibrationskurve in % der Norm berechnet und ausgedrückt.

3.8.3 Von-Willebrand-Faktor-Aktivität Testprinzip und Methodeninformation

Die vWF-Aktivität kann sowohl quantitative als auch qualitative Defekte des vWF herausstellen. Zur Bestimmung der vWF-Aktivität wird sich die Bindung von vWF an seinen Rezeptor Glykoprotein Ib (GPIb) auf den Thrombozyten zu Nutze gemacht. Polystyrol-Partikel sind mit einem Antikörper gegen GPIb beschichtet und es wird ein mit zwei „gain-of-function“ rekombinantes GPIb hinzugegeben, das sowohl an den Antikörper als auch an den vWF bindet.

Durch die gain-of-function-Mutation benötigt die vWF-Bindung an GPIIb kein Ristocetin. Die Bindung von vWF induziert eine Agglutination der Partikel, die als Extinktionserhöhung turbidimetrisch gemessen werden kann. Die Ergebnisse werden wiederum in Bezug auf eine Kalibrationskurve als Proportion der Norm berechnet.

Es handelt sich dabei um eine relativ neue Methodik zur Bestimmung der vWF-Aktivität. Sie zeigte in Studien dabei eine ausgeprägte Korrelation ($r=0,99$) mit dem bisher verwendeten Ristocetin-Cofaktor-Aktivitätstest (Patzke et al. 2014) bei einer höheren Sensitivität besonders bei niedrigen vWF-Konzentrationen (Lawrie et al. 2013).

3.8.4 PFA-100 Testprinzip und Methodeninformation

Das PFA-100 System ist ein Analysesystem aus Gerät und Messzelle, das die primäre Hämostase *in vitro* simuliert. Es wird im Klinikum rechts der Isar mit dem Platelet Function Analyser der Firma Siemens Healthcare Diagnostics GmbH ermittelt. Als Probe wird venöses Citratblut mit einer Natriumcitrat-Lösung 0,129 mol/l im Mischverhältnis 10:1 verwendet. Die Blutprobe wird aus dem Probenreservoir der Messzelle durch eine Kapillare und die Öffnung in einer Membran aspiriert. Dabei sind die Thrombozyten hohen Scherkräften ausgesetzt. Die Membran ist mit Kollagen sowie weiteren physiologischen Agonisten nämlich Epinephrin oder ADP beschichtet, welche häufig in der Aggregometrie zur Aktivierung von Thrombozyten eingesetzt werden.

Zu Beginn des PFA-100 Tests wird die Membran mit Startlösung benetzt. Nach dem Start des Testvorgangs kommt es zur Anlagerung der Thrombozyten an der kollagenbeschichteten Membran und zur Aktivierung der Thrombozyten. Nach Kontakt mit Epinephrin oder ADP setzen sie Inhaltsstoffe der Granula frei. Anschließend bildet sich das Aggregat durch die Adhäsion der Thrombozyten. Die Thrombozytenaggregation entspricht dabei der im PFA-100 System gemessenen Thrombozytenfunktion. Nachfolgend kommt es zur Bildung eines Thrombozytenpropfs an der Öffnung der Membran, wodurch sich der Blutfluss verringert, bis er schließlich ganz stillsteht.

Die Zeit vom Testbeginn bis zum Verschluss der Öffnung durch einen Thrombozytenpropf – und damit Stillstand des Blutflusses – wird als “Verschlusszeit“ (CT = closure time) in Sekunden gemessen und angegeben. In der Abbildung 5 ist dieser Vorgang des PFA-100 Systems dargestellt und schematisch der Hämostase *in vivo* gegenübergestellt (van Werkum et al. 2007).

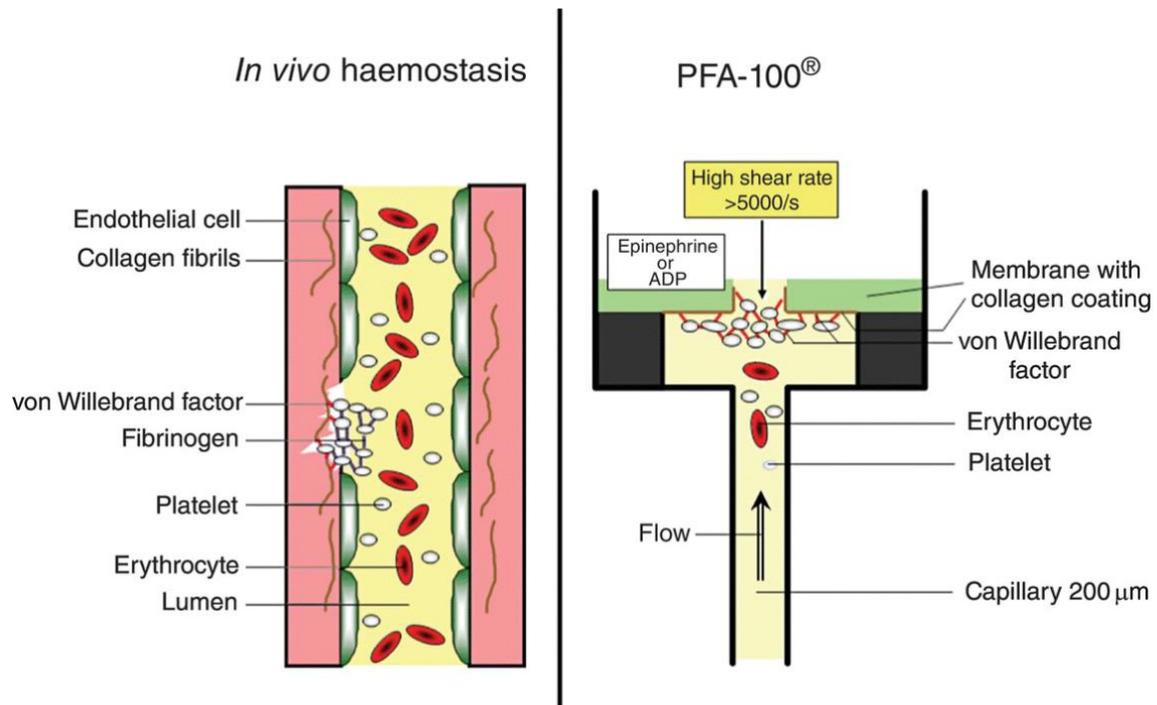


Abbildung 5: Schematische Darstellung des PFA-100 Systems im Vergleich zur Hämostase in vivo (van Werkum et al. 2007)

Die Tabelle 3 gibt eine Aufstellung der Referenzbereiche des Labors der Klinischen Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität Münchens für die verwendeten Laborparameter.

Tabelle 3: Methode und Referenzbereiche der Gerinnungsparameter

Parameter	Probenmaterial	Methodik/Gerät	Referenzbereich (Einheit)
Quick-Wert	Citrat-Blut		70-120 (%)
aPTT	Citrat-Blut		26-37 (sec.)
Thrombozytenzahl	EDTA-Blut		150-450 (G/l)
Faktor XIII	Citrat-Blut	chromogene Methode mit synthetischem Substrat	70—140 (%)
von-Willebrand-Faktor			Blutgruppenabhängig
- Aktivität	Citrat-Blut	Turbidimetrie	0: 52-150 (%) A, B, AB: 60-200 (%)
- Antigen			0: 52-154 (%) A, B, AB: 60-200 (%)
PFA-100	Citrat-Blut im speziellen Probengefäß	PFA-100- Messsystem	68-121 (in sec.)
- ADP			
- Epinephrin			84-160 (in sec.)

3.9 Perioperative Substitution von gerinnungsfördernden Präparaten

Die Entscheidung über eine perioperative Substitution von gerinnungsfördernden Präparaten wurde in enger Absprache zwischen dem Operateur der Klinik für Neurochirurgie, dem verantwortlichen Anästhesisten und der Klinischen Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar getroffen. Kriterien hierfür waren neben den Werten für das erweiterte Gerinnungslabor das Alter und eventuelle Vorerkrankungen des Patienten, die Art des Eingriffes, das präoperatives Standardlabor und natürlich die klinische Situation. In der Tabelle 4 sind die verwendeten Medikamente, ihre typische Dosierung und die für das Monitoring verwendeten Gerinnungsparameter dargestellt. Die Tabelle 5 gibt einen Überblick über mögliche Nebenwirkungen bei Gabe der Medikamente.

Tabelle 4: Substituierte Medikamente mit Dosierungen und Laborparameter für das Monitoring

Medikament	Inhalt	Standard-dosierung	Auswirkung auf Laborparameter/ evtl. Monitoring möglich durch
Fibrogammin	Faktor XIII	1250 IE	Faktor XIII-Aktivität
Haemate P	Faktor VIII, vWF	Haemate P 1000IE: 1000 IE Faktor VIII + 2400 IE vWF	vWF Aktiv./Antigen Faktor VIII- Aktivität, PFA-100
Minirin	Desmopressin	4 Mikrogramm/ml Injektionslösung	Faktor VIII-Aktivität vWF Aktiv./Antigen
Haemocom- pletan	Fibrinogen	1g	Fibrinogen
Tranexamsäure Carinopharm	Tranexamsäure	500mg	-
Cofact 500	Prothrombinkomplex(PPSB) - ca. 520 IE Faktor II - ca. 330 IE Faktor VII - ca. 500 IE Faktor IX - ca. 480 IE Faktor X - ca. 440 IE Protein C + S	500 IE	Quick-Wert Faktor II Faktor VII Faktor IX Faktor X
Fresh Frozen Plasma (FFP)	Albumin, Faktoren der Fibrinolyse, Faktoren des Komplementsystems, Gerinnungsfaktoren, Immunglobuline	Konserven (Inhalt entspricht etwa 500ml Vollblut)	Sämtliche Gerinnungsfaktoren, insbesondere auch Faktor V und Faktor IX
EK	Erythrozytenkonzentrat	Konserven	Hämoglobinspiegel (PFA-100)
TK	Thrombozytenkonzentrat	Konserven	Thrombozytenanzahl PFA-100

Medikament	Inhalt	Standard-dosierung	Auswirkung auf Laborparameter/ evtl. Monitoring möglich durch
Calcium Braun	Calcium-Gluconat 10% iv.	10ml	Ca+ aPTT Quick-Wert

Tabelle 5: Mögliche Nebenwirkungen nach Medikamentensubstitution

Medikamente	Mögliche Nebenwirkungen
Fibrogammin	Allergoid-anaphylaktoide Reaktion Temperaturanstieg Entstehung von Inhibitoren gegen F XIII
Haemate P	Überempfindlichkeitsreaktion Thrombosen, Thromboembolien Fieber Entstehung von Inhibitoren gegen vWF Entstehung von Inhibitoren gegen F VIII
Minirin	Übelkeit, Erbrechen, abdominale Krämpfe Kopfschmerzen Hirnödem, Hyponatriämie, hyponatriämische Krämpfe
Haemocompletan	Fieber anaphylaktische Reaktion thromboembolisches Ereignis Infektionen durch Übertragung
Tranexamsäure Carinopham	allergische Dermatitis Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit Krampfanfälle Sehstörungen

Medikamente	Mögliche Nebenwirkungen
Cofact 500	<p>Überempfindlichkeitsreaktion thromboembolische Ereignisse Entstehung von Inhibitoren gegen Gerinnungsfaktoren</p>
Fresh Frozen Plasma (FFP)	<p>Infektionen (HIV, Virushepatitis, Creutzfeld-Jakob-Krankheit) Hypervolämie Anaphylaxie Transfusionsinduzierte Lungeninsuffizienz</p>
EK	<p>Übertragung von Infektionen (HIV, Virushepatitis, Creutzfeld-Jakob-Krankheit) Transfusionszwischenfälle Anaphylaxie Transfusionsinduzierte Lungeninsuffizienz Sekundäre Siderose</p>
TK	<p>Übertragung von Infektionen (HIV, Virushepatitis, Creutzfeld-Jakob-Krankheit) Transfusionszwischenfälle Anaphylaxie Transfusionsinduzierte Lungeninsuffizienz Mikrozirkulationsstörung, thromboembolische Ereignisse</p>
Calcium Braun	<p>Bradykardie, Arrhythmien Hypotonie, Vasodilatation Flush, Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen</p>

3.10 Verfahrensweise mit gerinnungsrelevanter präoperativer Medikation

Heutzutage nehmen viele Patienten meist aufgrund von Komorbiditäten eine gerinnungsrelevante Dauermedikation ein. Für die Entscheidung, inwiefern und wie lange diese aufgrund eines erhöhten perioperativen Blutungsrisikos pausiert werden muss, wurde sich für diese Studie an den zu dieser Zeit geltenden Hausstandard der Poliklinik für Neurochirurgie des Klinikums rechts der Isar orientiert. Dieser sah vor, dass ASS und Clopidogrel 7 Tage vor dem Operationstermin abgesetzt wurden und postoperativ frühestens nach 7-14 Tagen wieder angesetzt wurden. NOAKs wurden mindestens 48h präoperativ sowie 7-14 Tage postoperativ pausiert. Für Patienten, welche Marcumar einnahmen, wurde zusammen mit den behandelnden Ärzten ein individuelles Vorgehen abgestimmt. Ziel war dabei eine Gerinnungsoptimierung durch die Substitution von Vitamin K Agonisten und/oder Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie Protein C und S bis eine normwertige aPTT erreicht wurde. In Tabelle 14 wurde die Verteilung der Patienten mit gerinnungsrelevanter Medikation in den beiden Kohorten dargestellt.

3.11 Statistische Auswertung

Die Darstellung und Auswertung der statistischen Ergebnisse wurde mit dem IBM SPSS Statistics-Programm Version 26.0 durchgeführt.

Zur deskriptiven Beschreibung der Ergebnisse wurden für kontinuierlichen Variablen Mittelwert, Median, Standardabweichung, das Minimum-Maximum und der IQR bzw. das Q25-Q75 Intervall bestimmt, für kategoriale Variablen wurden die prozentualen Anteile angegeben. Für den Vergleich der Mittelwerte der kontinuierlichen Variablen und als Signifikanztests wurden aufgrund der Varianzheterogenität einiger Messgrößen einheitlich der Welch-Test verwendet.

Besonderes Ziel war es, Unterschiede bei den festgelegten Zielgrößen, nämlich das intraoperative Blutungsvolumen (in ml) und die Anzahl der Nachblutungen in der Bildgebung, bzw. Revisions-Operationen herauszuarbeiten. Bei den Blutungsereignissen handelt es sich um dichotome Variablen. Daher wurde hier auf den Chi-Quadrat-Test zurückgegriffen und es wurde zusätzlich die Odds-Ratio ermittelt. Das Konfidenzintervall zur Schätzung der Unsicherheit wurde dabei auf 95% festgelegt.

Für Variablen wie die „Art des Eingriffes“ und der „perioperativen Medikamentensubstitution“ musste von einer kleineren Stichprobengröße ausgegangen werden und so wurde für diese

Parameter der exakte Test nach Fischer verwendet. Dieser bietet in diesem Fall den Vorteil, dass er ohne Voraussetzungen an die Stichprobengröße auskommt und trotzdem robuste Ergebnisse liefert (Kangave 1992). Außerdem wurden prä- und postoperative Laborwerte verglichen sowie die Substitution von gerinnungsrelevanten Medikamenten präoperativ. Letztlich wurde auch der Einfluss des Gerinnungsbogens auf das Auftreten von Blutungskomplikationen untersucht. Hier wurde wiederum der Welch-Test für kontinuierliche Messgrößen sowie der exakte Test nach Fischer für dichotome Messgrößen verwendet.

Für den Vergleich der Parameter der beiden Kohorten (Studienkohorte und Vergleichskohorte) wurde als Nullhypothese $H(0)$ festgelegt:

$H(0)$: Die zwei Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich des folgenden Merkmals nicht.

$H(1)$: Die zwei Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich des folgenden Merkmals.

Das Signifikanzniveau war zu Beginn auf $\alpha = 0,05$ festgelegt worden, womit p-Werte von ($p < 0,05$) als signifikant betrachtet werden konnten. Hier soll daraufhin gewiesen werden, dass signifikante Ergebnisse in keiner Weise einer Kausalität entsprechen, sondern lediglich auf mögliche Zusammenhänge hindeuten.

4 Darstellung der Ergebnisse

4.1 Demografie

Es wurden insgesamt 394 Eingriffe verglichen. Die Studienkohorte mit erweiterter Gerinnungsdiagnostik bestand aus 197 unabhängigen Eingriffen von 188 Patienten. Die Vergleichskohorte mit dem präoperativen Standardgerinnungslabor umschloss 197 Patienten, bei denen jeweils ein operativer Eingriff ausgewertet wurde.

Im Folgenden werden die epidemiologischen Messgrößen das Alter am Operationstag, das Geschlecht und die Art des vorgenommenen Eingriffes verglichen. Alle drei Parameter gehören zu den für das Matching herangezogenen Parametern. Die Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die demografischen Daten der Kohorten.

Tabelle 6: Demografische Daten Alter und Geschlecht

Patientendaten	Studienkohorte (n=197)	Vergleichskohorte (n=197)	p-Wert
Alter (in Jahren)			
- Mittelwert	57	57	,840
- Median	57	56	(welch-test)
- SD	16	14	
- Min-Max	19-97	19-84	
- Varianz	267	193	
Geschlecht			
- männlich (%)	96 (49)	98 (58)	,920
- weiblich (%)	101 (51)	99 (52)	(fischers exact test)

Da beim Alter bei Operationszeitpunkt trotz vorausgegangenem Matching eine Varianzheterogenität (267 zu 193) herrschte, wurde als Signifikanztest der Welch-Test herangezogen. Dieser zeigte ein p-Wert von ($p = ,840$) und war somit nicht signifikant. Beim Geschlecht wurde der exakte Test nach Fischer verwendet, welcher ebenso keine Signifikanz zeigte ($p = ,920$).

4.2 Art des Eingriffes

Die Tabelle 7 zeigt die Aufteilung und Gegenüberstellung der beiden Gruppen nach der Indikation für den operativen Eingriff. Die Indikationen wurden dabei im Vorfeld in Kategorien eingeteilt. Die genauen Zuteilungen in die jeweiligen Kategorien sind in der Tabelle 2 dargestellt. Bei der Indikation handelt es sich um die für das Matching priorisierte Variable und folglich zeigten die beiden Kohorten mit einem p-Wert von ($p = ,997$) keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 7: Art des Eingriffes im Vergleich

Art des Eingriffes	Studienkohorte (n=197)	Vergleichskohorte (n=197)	p-Wert (fishers exact test)
Tumorchirurgie benigne (%)	52 (26)	53 (27)	,997
Tumorchirurgie maligne (%)	80 (41)	81 (41)	
Vaskulärer Eingriff (%)	18 (9)	18 (9)	
Hämatomausräumungen (%)	2 (1)	2 (1)	
Knochendefekt/Wundrevision (%)	23 (12)	24 (12)	
Ventrikeldrainage/Shunt (%)	6 (3)	6 (3)	
Biopsie (%)	9 (5)	9 (5)	
Sonstige (%)	7 (4)	4 (2)	

4.3 Präoperative Laborwerte

Die Tabelle 8 zeigt die präoperativen Laborwerte der beiden Kohorten im Vergleich. Da der Quick-Wert (Maximum bei 120%) und die aPTT (Minimum bei 22 sec.) jeweils ein labortechnisches Messmaximum bzw. Minimum haben, wurde für diese Werte der Median und das Q25-Q75 Intervall berechnet. Auch für die Werte von Faktor XIII, vWF und PFA (PFA-Epinephrin mit Maximum 300 sec.) aus der erweiterten Gerinnungsdiagnostik in der Studienkohorte wurden der Median und Q25-Q75 Intervall ermittelt. Für die Anzahl der Thrombozyten wurde hingegen der Mittelwert und die SD berechnet. Zur Berechnung der p-Werte wurde jeweils auf den Welch-Test zurückgegriffen. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied sowohl beim präoperativen Quick-Wert ($p < ,001$) als auch der präoperativen aPTT ($p = ,018$) zwischen den beiden Kohorten. Die Mediane lagen dabei in beiden Kohorten

innerhalb des Referenzbereiches. (Vergleich Tabelle 3) Bei der Anzahl der Thrombozyten zeigte sich präoperativ hingegen kein signifikanter Unterschied. (p= ,203) Auch der Mittelwert der Thrombozytenanzahl lag in beiden Kohorten im Referenzbereich.

Da die Bestimmung der erweiterten Gerinnungsparameter (Faktor XIII, von-Willebrand-Faktor und PFA) nicht bei allen Eingriffen der Studienkohorte erfolgte, dient die Tabelle 9 zur Übersicht über die Anzahl der jeweiligen Bestimmungen. Die Werte von den 23 Eingriffen, bei dem die Bestimmung erst zeitlich nach dem Eingriff erfolgte, wurden in der Tabelle 9 sowie in den Berechnungen der präoperativen erweiterten Gerinnungslaborwerten (Tabelle 8) statistisch nicht berücksichtigt.

Tabelle 8: Präoperative Laborwerte

Laborwerte	Studienkohorte (n=197)	Vergleichskohorte (n=197)	p-Wert (welch-test)
Quick Median (Q25 – Q75) {in % }	118 (110-120)	107 (101-113)	,000
aPTT Median (Q25 – Q75) {in sec. }	29 (27-31)	28 (26-31)	,018
Thrombozytenzahl Mittelwert (SD) {in G/L }	253 (83)	264 (77)	,203
Faktor XIII Median (Q25 – Q75){in % }	n=101 107 (85-121)	N/A	N/A
vWF Median (Q25 – Q75) {in % }	n=106		
- Aktivität	144 (121-181)	N/A	N/A
- Antigen	148 (112-212)	N/A	N/A

Laborwerte	Studienkohorte (n=197)	Vergleichskohorte (n=197)	p-Wert (welch-test)
PFA-100 Median (Q25 – Q75) {in sec.}	n=154/155		
- ADP	84 (73-97)	N/A	N/A
- Epinehprin	111 (93-134)	N/A	N/A

Abbildung 6-8 zeigen die Verteilung der präoperativen erweiterten Gerinnungsparameter (Faktor XIII, von-Willebrand-Faktor, PFA-100) als Boxplots.

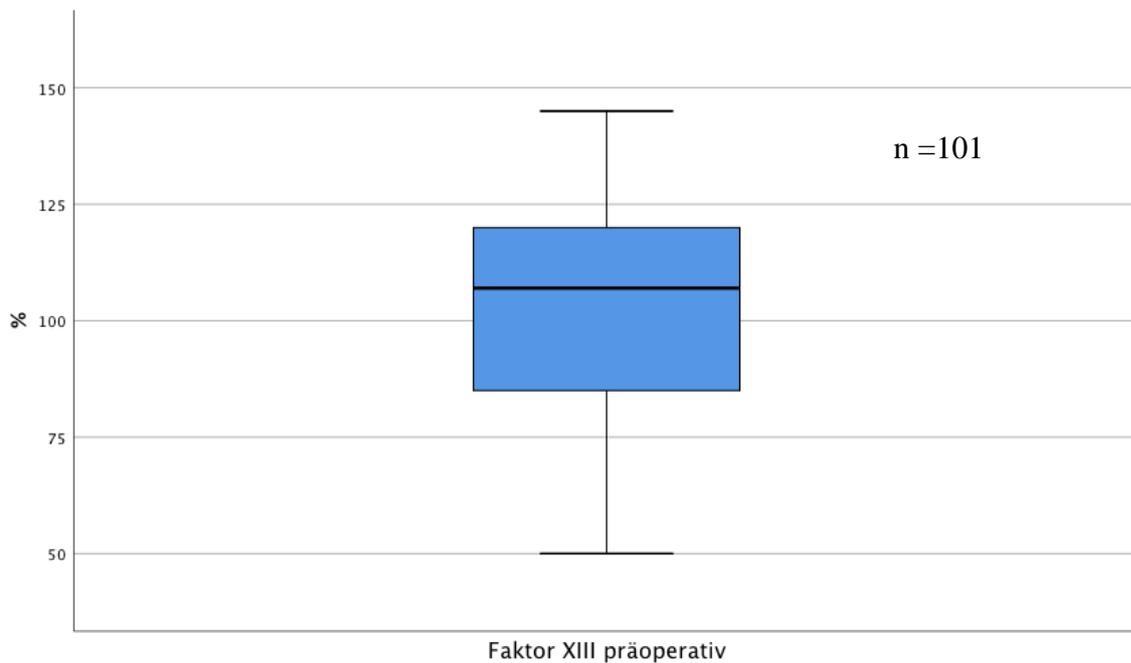


Abbildung 6: Boxplot zu Faktor XIII präoperativ (in %) in der Studienkohorte

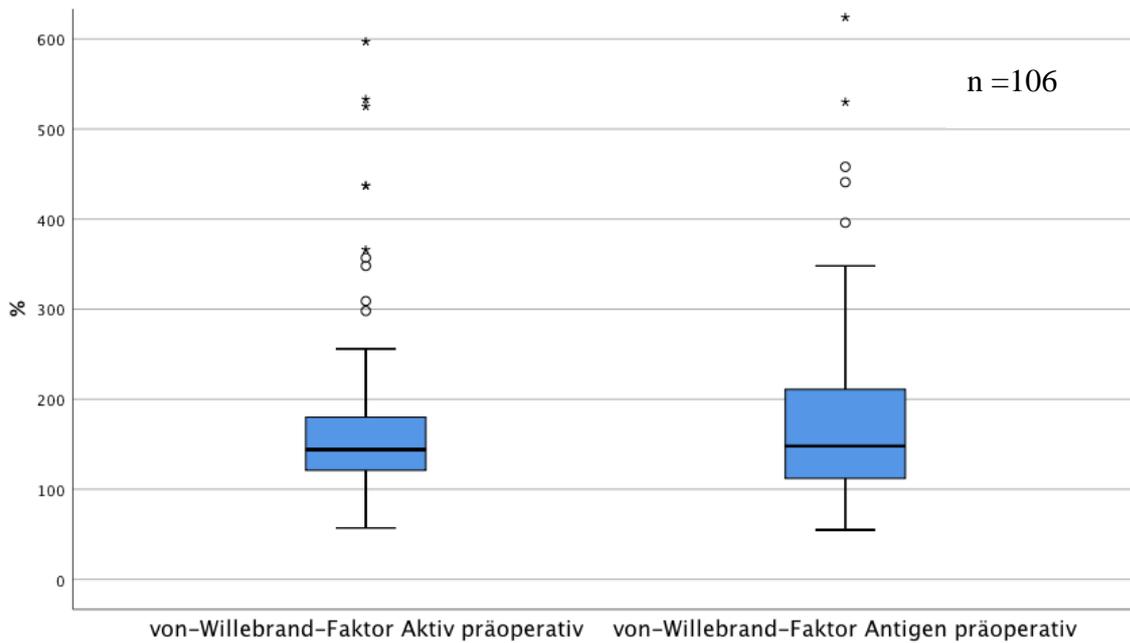


Abbildung 7: Boxplot zu von-Willebrand-Faktor präoperativ (in %) in der Studienkohorte

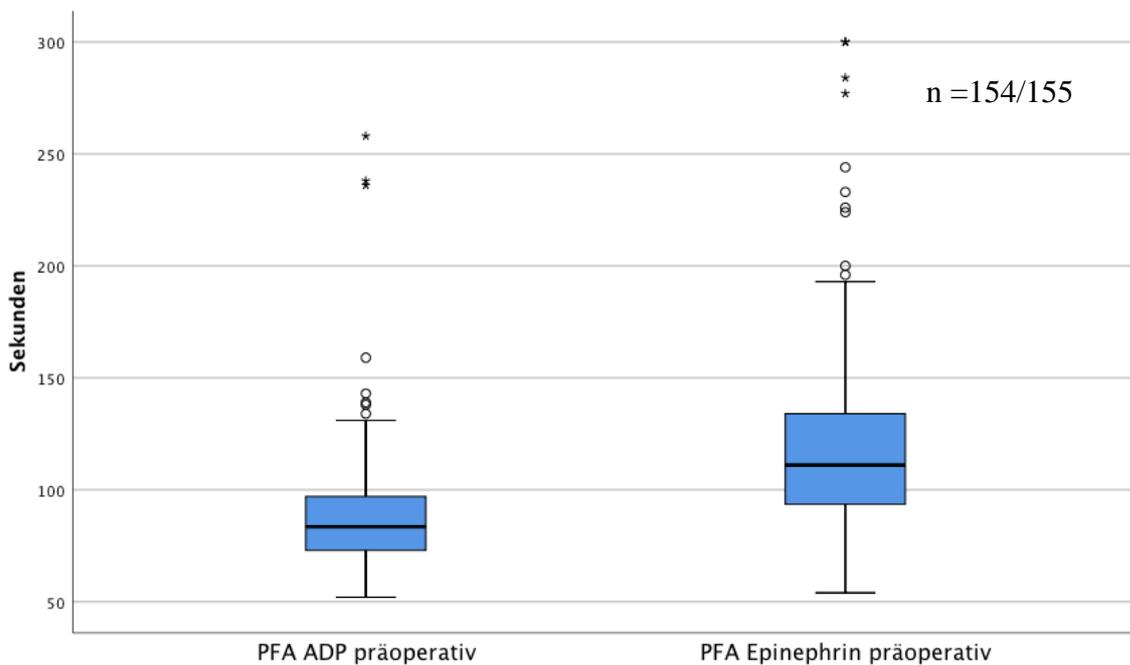


Abbildung 8: Boxplot zu PFA-100 präoperativ (in sec.) in der Studienkohorte

Aus der Tabelle 9 ist zu entnehmen, dass der Faktor XIII insgesamt vor 101 von 197 Eingriffen aus der Studienkohorte bestimmt wurde, was 51,3% der Eingriffe entspricht. Der von-Willebrand-Faktor (Aktivität/Antigen) wurde insgesamt bei 106 präoperativ bestimmt, was etwa 53,8% entspricht. Der PFA-100 (ADP/Epinephrin) wurde präoperativ bei 154 bzw. 155 Eingriffen aus der Studienkohorte bestimmt. Das entspricht 78,2% bzw. 78,7% der Eingriffe.

Dabei lag bei jedem Fall der Studienkohorte jeweils mindestens eine Bestimmung von Faktor XIII, vWF oder PFA-100 vor.

Tabelle 9: Anzahl der Bestimmungen der erweiterten Gerinnungsparameter in der Studienkohorte

Laborparameter	Anzahl der Bestimmungen in der Studienkohorte (n =197)
Faktor XIII	101 (51,3%)
von-Willebrand-Faktor	
- Aktivität	106 (53,8%)
- Antigen	106 (53,8%)
PFA-100	
- ADP	154 (78,2%)
- Epinephrin	155 (78,7%)

4.4 Postoperative Laborwerte

In der Tabelle 10 werden die postoperativen Laborwerte verglichen. Dabei waren sowohl die postoperativen Quick-Werte, als auch die aPTT-Zeiten in den beiden Kohorten signifikant unterschiedlich. ($p < ,001$) Bei der Anzahl der Thrombozyten gab es postoperativ keinen signifikanten Unterschied. ($p = ,085$)

Tabelle 10: Postoperative Laborwerte

Laborwerte	Studienkohorte (n =197)	Vergleichskohorte (n =197)	p-Wert (welch-test)
Quick Median (Q25 – Q75) {in %}	105 (98-114)	97 (90-103)	,000
aPTT Median (Q25 – Q75) {in sec.}	30 (28-32)	28 (26-31)	,000
Thrombozytenzahl Mittelwert (SD) {in G/L}	210 (68)	223 (78)	,085

Im Folgenden (Abbildung 9-11) wurde die Verteilung der prä- und postoperativen Laborparameter für Quick-Wert, aPTT und Thrombozytenanzahl beider Gruppen mithilfe von Boxplot-Diagrammen dargestellt.

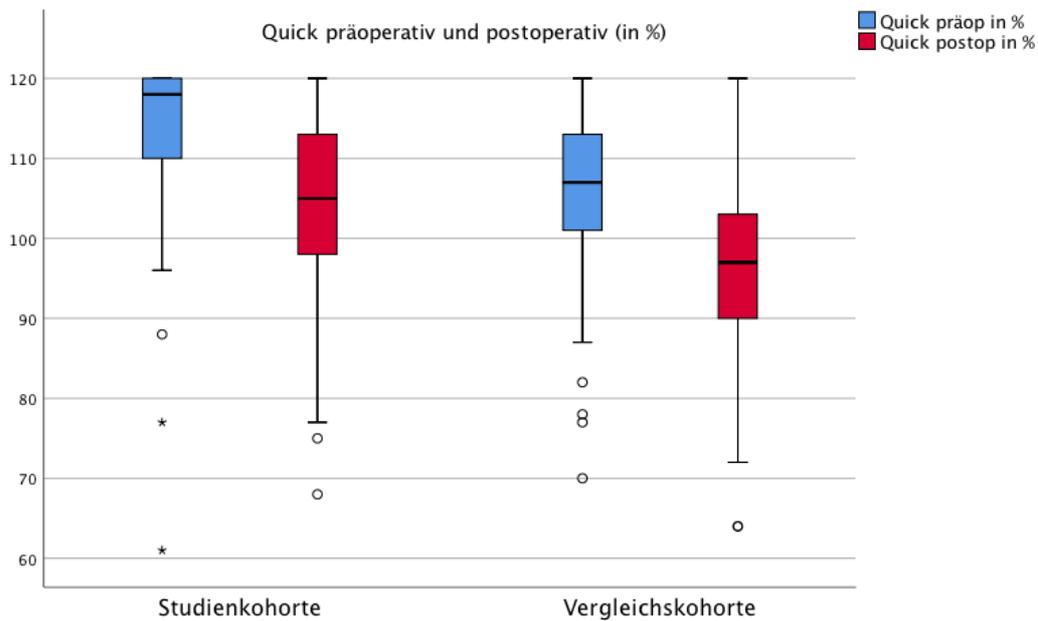


Abbildung 9: Boxplot zu Quick-Werten (in %) prä- und postoperativ

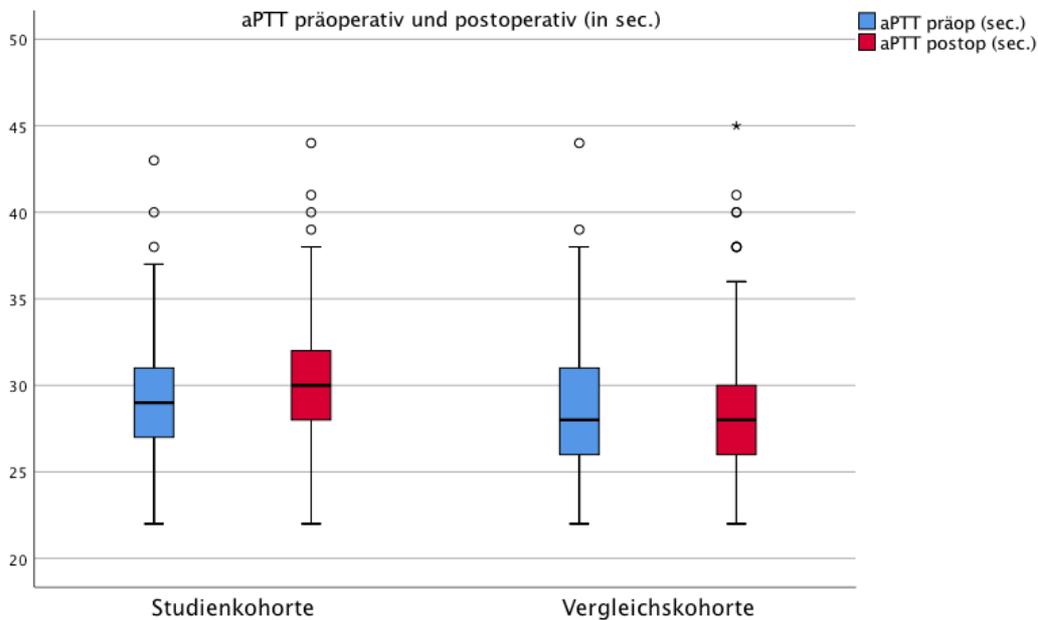


Abbildung 10: Boxplot zur aPTT-Zeit (in sec.) prä- und postoperativ

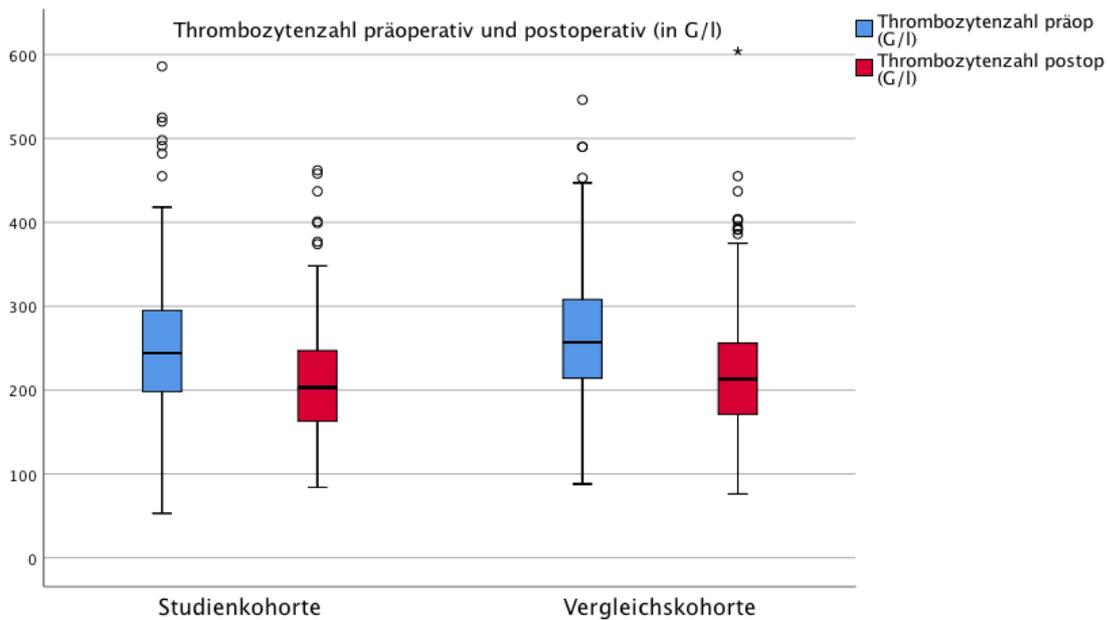


Abbildung 11: Boxplot zur Thrombozytenanzahl (in G/l) prä- und postoperativ

4.5 Outcome: OP-Daten und Blutungsereignisse

Im folgenden Abschnitt werden die zu Beginn der Studie festgelegten Zielgrößen dargestellt und verglichen. In der Tabelle 11 sind hierfür zunächst die Operationsdauer (in min) und das Blutungsvolumen (in ml) aufgeführt. Es wurden jeweils Mittelwert, Median, SD und das Min.-Max. ermittelt. Die Operationsdauer zeigte sich mit einem p-Wert von ($p = ,031$) im durchgeführten Welch-Test als signifikant unterschiedlich. Beim Blutungsvolumen konnte dagegen kein signifikanter Unterschied gezeigt werden ($p = ,376$).

Tabelle 11: Vergleich der OP-Daten

OP-Daten	Studienkohorte (n =197)	Vergleichskohorte (n =197)	p-Wert (welch-test)
OP-Zeit (in min.)			
- Mittelwert	147	166	
- Median	137	161	,031
- SD	81	90	
- Min-Max	8-412	12-419	
Blutungsvolumen (in ml)			
- Mittelwert	528	486	
- Median	400	400	,376
- SD	508	436	
- Min-Max	15-2500	10-2700	

In der Tabelle 12 werden die Anzahl der Substitutionen von gerinnungswirkenden Blutprodukten sowie die Blutungsereignisse dargestellt.

Die Substitution von gerinnungswirkenden Blutprodukten beinhaltet dabei jegliche perioperativ gegebene gerinnungsfördernde Medikation. Die zugehörigen Wirkstoffe sind der Tabelle 16 zu entnehmen. Eine perioperative Substitution mind. eines dieser Präparate wurde bei 70 (35,5%) von 197 Eingriffen in der Studienkohorte veranlasst. In der Vergleichskohorte wurde bei 43 (21,8%) von 197 Eingriffen ein gerinnungsförderndes Präparat verabreicht. Der Unterschied zwischen Studien- und Vergleichskohorte ist mit einem p-Wert von ($p = ,004$) dabei als signifikant zu werten.

Eine vom Operateur beschriebene intraoperative Blutungsneigung lag bei 27 (13,7%) Eingriffen der Studienkohorte und 23 (11,7%) der Vergleichskohorte vor. Der p-Wert ist mit ($p = ,650$) nicht signifikant. Bei der primären Zielgröße der Anzahl der Nachblutungen in der Bildgebung kam es zu 7 (3,6%) Nachblutungen in der Studienkohorte mit erweitertem Gerinnungslabor und 18 (9,1%) Nachblutungen in der Vergleichskohorte. Das ergibt mit einem p-Wert von ($p = ,037$) einen signifikanten Unterschied.

Bei 5 (2,5%) Eingriffen in der Studienkohorte musste aufgrund einer Nachblutung revidiert werden während es in der Vergleichskohorten 14 (7,1%) Revisionen aufgrund von relevanten Nachblutungen gab. Der Unterschied der beiden Kohorten ist auch hier mit einem p-Wert von ($p = ,034$) signifikant.

Tabelle 12: Vergleich der Blutungsereignisse

Blutungsereignisse	Studienkohorte (n=197)	Vergleichskohorte (n =197)	p-Wert (chi- quadrat- test)	Odds-Ratio (95%- Konfidenz- intervall)
Substitution von gerinnungswirkenden Blutprodukten, n (%)	70 (35,5)	43 (21,8)	,003	OR= 1,97 (1,26 – 3,09)
Intraoperative Blutungsneigung, n (%)	27 (13,7)	23 (11,7)	,545	OR= 1,20 (,66 – 2,18)
Nachblutung in der Bildgebung, n (%)	7 (3,6)	18 (9,1)	,023	OR= ,37 (,15 – ,90)
Revision, n (%)	5 (2,5)	14 (7,1)	,034	OR= ,34 (,12 – ,96)

In der Abbildung 12 sind die drei Blutungsereignisse „Intraoperative Blutung“, „Nachblutung in der Bildgebung“ und „Revision“ in einem Balkendiagramm grafisch dargestellt.

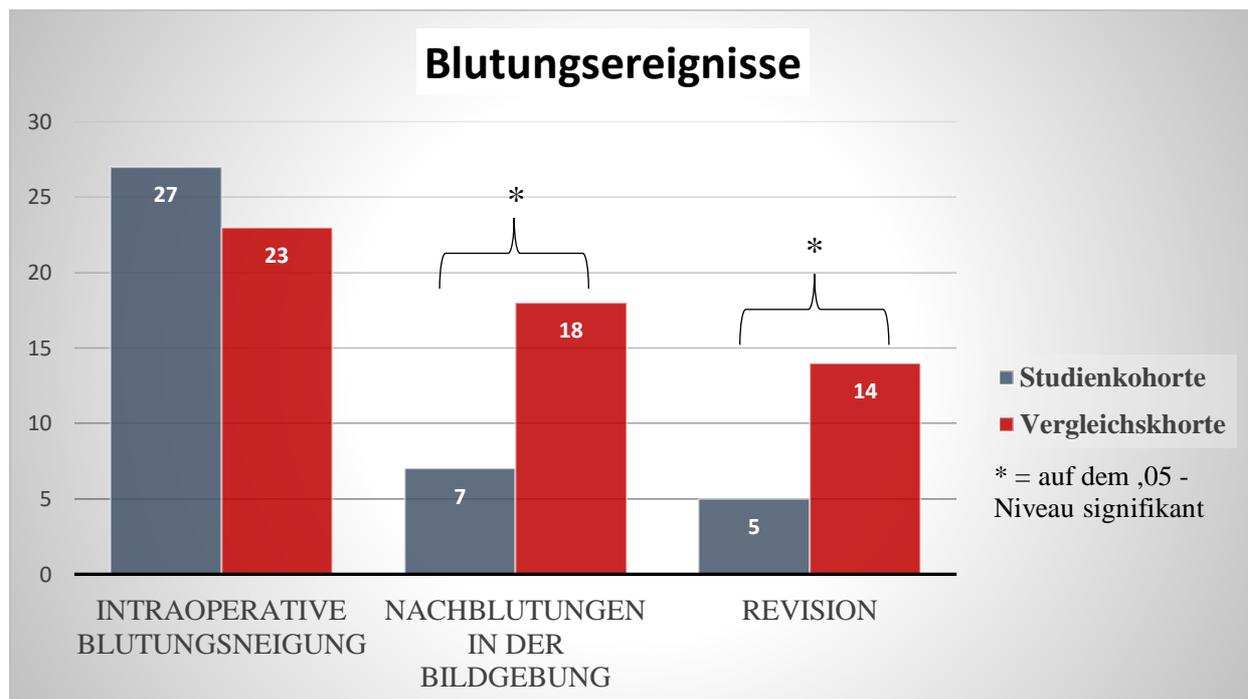


Abbildung 12: Blutungsereignisse

In der Tabelle 13 werden die Patienten, bei denen eine Revision vorgenommen werden musste, näher beschrieben. In der Studienkohorte wurden dabei vier Männer und eine Frau revidiert. Das mittlere Alter lag bei 59 Jahren. Vier der fünf Eingriffe waren Tumoroperationen, wobei es sich bei drei Eingriffen um einen Tumor mit maligner Dignität und bei einem Tumor um eine benigne Dignität handelte. In der Vergleichskohorte mussten 14 Patienten revidiert werden. Fünf von diesen waren Männer und neun waren Frauen. Das Alter lag im Mittelwert bei 55 Jahren. Auch hier waren maligne Tumore mit sieben Eingriffen die häufigste Indikation. Bei drei Eingriffen waren benigne Tumore der Grund für den Eingriff und bei zwei handelte es sich um Biopsien.

Tabelle 13: Demografische Daten der Patienten mit Revisionsoperation

Parameter	Studienkohorte (n=5)	Vergleichskohorte (n=14)
Geschlecht (männlich/weiblich)	(4/1)	(5/9)
Alter (in Jahren)		
- Mittelwert	59	55
- Min - Max	46 - 79	19 - 73
Art des Eingriffes (n)	Tumor benigne (1) Tumor maligne (3) Knochendefekt/ Wundrevision (1)	Tumor benigne (3) Tumor maligne (7) Neurovaskulär (1) Knochendefekt/ Wundrevision (1) Biopsie (2)
Dauer des Eingriffes (hh:min)		
- Mittelwert	1:52	2:58
- Min – Max	0:47 – 3:05	0:12 – 06:03

In der Tabelle 14 wird der Einfluss der Gerinnungsanamnese auf ein Blutungsereignis gezeigt. Insgesamt wurden bei 147 von 197 Eingriffen in der Studienkohorte ein erweiterte Gerinnungsanamnese in Form eines Gerinnungsfragebogens erhoben (für den Gerinnungsbogen und dessen Auswertungsschema wird auf das Kapitel 3.7 verwiesen). Die Gerinnungsanamnese wurde bei 36 Eingriffen als auffällig gewertet und bei 111 Eingriffen als

unauffällig. Bei den 36 Eingriffen mit einer auffälligen Anamnese kam es 7-mal (19%) zu vermehrten intraoperativen Blutungen und 3-mal (8%) zu einer in der Bildgebung nachgewiesenen Nachblutung, von denen alle 3 revidiert werden mussten. Bei den 147 Eingriffen mit einer unauffälligen Anamnese kam es 15-mal (14%) zu einer vermehrten intraoperativen Blutung und 4-mal (4%) zu einer Nachblutung in der Bildgebung, von denen 2 revidiert werden mussten.

P-Werte für eine erhöhte intraoperative Blutungsneigung ($p=,423$), für die in der Bildgebung nachgewiesenen Nachblutungen ($p=,363$) und die Anzahl der Revisionsoperationen ($p=,095$) waren allesamt nicht signifikant.

Ebenso zeigte sich auch für die Mittelwerte des erweiterten Gerinnungslabors kein signifikanter Unterschied: Der Gerinnungsparameter Faktor XIII wurde bei der Gruppe der Patienten mit auffälliger Gerinnungsanamnese ($n=36$) bei insgesamt 24 Patienten bestimmt und hatte einen Mittelwert von 99%. In der Gruppe mit unauffälliger Anamnese ($n=111$) wurde er 48-mal bestimmt und hatte einen Mittelwert von 109%. Es konnte dabei kein signifikanter Unterschied herausgestellt werden ($p=,084$). Der von-Willebrand-Faktor wurde bei 23 der 36 Patienten mit auffälliger Gerinnungsanamnese bestimmt und die Mittelwerte betragen für die Aktivität 184% und Antigen 195%. Bei den Patienten mit unauffälliger Anamnese wurde der vWF 54-mal bestimmt. Die Mittelwerte ergaben für die Aktivität 163% und Antigen 179%. Die p-Werte waren mit ($p=,461$) für Aktivität und ($p=,683$) für Antigen ebenso nicht signifikant. Der PFA-100-Wert wurde bei 28 von 36 Patienten mit auffälliger Gerinnungsanamnese bestimmt (Mittelwert ADP 104 sec./ Epinephrin 134 sec.). Bei der Gruppe mit unauffälliger Anamnese wurde der PFA-100-Wert bei 89 bzw. 88 von 111 Patienten gemessen (Mittelwert ADP 86 sec./ Epinephrin 122 sec.). Der Unterschied war mit einem p-Wert von ($p=,065$) für ADP und ($p=,257$) für Epinephrin nicht signifikant.

Tabelle 14: Einfluss der Gerinnungsanamnese auf die Blutungsereignisse und Laborwerte in der Studienkohorte

Blutungsereignis/ Laborwerte	Gerinnungsanamnese (n=147)		p-Wert
	auffällig (n=36)	unauffällig (n=111)	fishers exact test
vermehrte Blutungsneigung intraoperativ (%)	7 (19)	15 (14)	,423
keine vermehrte Blutungsneigung intraoperativ (%)	29 (81)	96 (87)	
Nachblutung in der Bildgebung (%)	3 (8)	4 (4)	,363
keine Nachblutung in der Bildgebung (%)	33 (92)	107 (96)	
Revision (%) ¶	3 (8)	2 (2)	,095
keine Revision (%)	33 (92)	109 (98)	
Faktor XIII Mittelwert (in %)	n=24 99	n=48 109	welch-test ,084
vWF Mittelwert (in %)	n=23	n=54	
- Aktivität	184	163	,461
- Antigen	195	179	,683
PFA-100 Mittelwert (in sec.)	n=28	n=89/88	
- ADP	104	86	,065
- Epinephrin	134	122	,257

4.6 Perioperative Medikamentengabe

In diesem Kapitel wird eine Übersicht über die perioperative gerinnungshemmende bzw. gerinnungsaktivierende Medikation gegeben. Die Tabelle 15 zeigt zunächst die gerinnungshemmende Hausmedikation der Patienten. Diese wurde präoperativ nach dem Hausstandard des Klinikums rechts der Isar pausiert und postoperativ verzögert wieder angesetzt. (siehe Kapitel 3.10) Zur Ermittlung der p-Werte wurde auf den exakten Test nach Fischer zurückgegriffen. Dieser war mit ($p=,556$) nicht signifikant.

Tabelle 15: Gerinnungsmedikation präoperativ

Medikation	Studienkohorte (n=197)	Vergleichskohorte (n=197)	p-Wert (fishers exact test)
ASS (%)	25 (13)	21 (11)	,556
ASS + Clopidogrel (%)	1 (0,5)	-	
ASS + NOAK (%)	2 (1)	1 (0,5)	
Clopidogrel (%)	-	-	
NOAK (%)	8 (4)	2 (1)	
Marcumar (%)	1 (0,5)	1 (0,5)	

In der Tabelle 16 werden die Anzahl der Eingriffe bei denen Blutprodukte transfundiert wurden in den beiden Gruppen verglichen. Dabei sind die Substitutionen von Faktor XIII, Fibrinogen, vWF/Faktor VIII, Tranexamsäure, Erythrozytenkonzentrate (EK) und Thrombozytenkonzentrate (TK) jeweils zusätzlich nach dem Zeitpunkt der Transfusion in prä-, intra- und postoperativ aufgeteilt. Der Faktor XIII wurde perioperativ insgesamt bei 22 Eingriffen und die Kombination von vWF/Faktor VIII (Haemate P) bei 17 Eingriffen in der Studienkohorte transfundiert.

P-Werte waren signifikant verschieden für die intraoperative Gabe von Tranexamsäure (p= ,001) und für die intraoperative Gabe von Thrombozytenkonzentraten (p= ,003). Zudem war die Zahl des substituierten Calciums signifikant (p= ,012) unterschiedlich. Bei den restlichen gerinnungsfördernden Substraten zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl der Eingriffe, bei denen transfundiert wurde.

Tabelle 16: Perioperative gerinnungsfördernde Medikamentensubstitution

Medikament / Faktor / Blutprodukt	Eingriffe, bei denen transfundiert wurde, n	Eingriffe, bei denen transfundiert wurde, n	p-Wert (fishers exact test)
	Studienkohorte (%)	Vergleichskohorte (%)	
Faktor XIII	n=197	n=197	
- präoperativ	2 (1,0)	-	N/A
- intraoperativ	5 (2,5)	-	N/A
- postoperativ	15 (7,6)	-	N/A
Fibrinogen			
- präoperativ	1 (0,5)	-	1,000
- intraoperativ	12 (6,1)	5 (2,5)	,135
- postoperativ	9 (4,6)	2 (1,0)	,062
von-Willebrand-Faktor			
- präoperativ	7 (3,6)	-	N/A
- intraoperativ	2 (1,0)	-	N/A
- postoperativ	8 (4,1)	-	N/A
Faktor VIII			
- präoperativ	7 (3,6)	-	N/A
- intraoperativ	2 (1,0)	-	N/A
- postoperativ	8 (4,1)	-	N/A

Medikament / Faktor / Blutprodukt	Eingriffe, bei denen transfundiert wurde, n	Eingriffe, bei denen transfundiert wurde, n	p-Wert (fishers exact test)
	Studienkohorte (%)	Vergleichskohorte (%)	
Tranexamsäure			
- präoperativ	2 (1,0)	1 (0,5)	1,000
- intraoperativ	37 (18,8)	14 (7,1)	,001
- postoperativ	4 (2,0)	1 (0,5)	,372
EK			
- präoperativ	-	2 (1,0)	,499
- intraoperativ	19 (9,6)	10 (5,1)	,121
- postoperativ	1 (0,5)	1 (0,5)	1,000
TK			
- präoperativ	5 (2,5)	1 (0,5)	,215
- intraoperativ	12 (6,1)	1 (0,5)	,003
- postoperativ	7 (3,6)	2 (1,0)	,175
PPSB	5 (2,5)	2 (1,0)	,449
Calcium-Gluconat	8 (4,1)	22 (11,2)	,012
FFP	1 (0,5)	5 (2,5)	,215
Minirin	10 (5,1)	10 (5,1)	1,000

5 Diskussion

Im folgenden Kapitel werden das Studiendesign und die Ergebnisse interpretiert und diskutiert sowie in den wissenschaftlichen Kontext gesetzt.

5.1 Diskussion des Studiendesigns

In der Literatur gibt es einige Studien, die sich mit Nachblutungen bei neurochirurgischen Eingriffen im Kopf befassen. Häufig zielen sie darauf ab, mögliche Risikofaktoren wie beispielsweise das Alter, Vorerkrankungen, die zeitliche Operationsdauer, Abweichungen von Laborparametern im präoperativen Routinelabor etc. für das Auftreten einer Nachblutung zu detektieren und zu verifizieren (Fukamachi et al. 1985; Seifman et al. 2011; Desai et al. 2016; Kageji et al. 2017; Wang et al. 2019). Hingegen gibt es bisher nur vereinzelte Studien, die sich mit dem Einfluss und der Aussagekraft einer erweiterten Gerinnungsdiagnostik wie beispielsweise durch die Bestimmung von Parametern wie PFA-100, Faktor XIII und dem von-Willebrand-Faktor befassen (Koscielny et al. 2007; Karger et al. 2012; Adelman et al. 2014; Yu et al. 2020).

Für diese Arbeit wurde zum ersten Mal die Kombination einer ausführlichen Gerinnungsanamnese und erweiterter Gerinnungsdiagnostik inklusive des Ausgleichens von verminderten Parametern verwendet. Hierfür wurde die Studiengruppe in Vergleich mit einer Kontrollgruppe gesetzt mit dem primären Ziel, Unterschiede bei der Häufigkeit für das Auftreten von Blutungskomplikationen zu untersuchen. Dabei war die Anforderung an die gewählten Parameter, Gerinnungsstörungen zu detektieren, die durch das bisher verwendete Routinelabor nur ungenügend erkannt wurden. Zu diesen Störungen gehören insbesondere das von-Willebrand-Syndrom sowie der Faktor XIII-Mangel. Die Faktor XIII-Aktivität wurde in dieser Studie über die photometrische Messung des freigesetzten Ammoniaks in der Sekundärreaktion bestimmt. Dadurch wurde sichergestellt, dass auch milde und moderate Verminderungen, wie sie häufig bei der erworbenen Form des Faktor XIII-Mangels vorkommen, mit einer hohen Sensitivität bestimmt werden konnten (Fickenscher et al. 1991; Kárpáti et al. 2000). Auf das Vorliegen eines unerkannten von-Willebrand-Syndroms wurde mithilfe der Bestimmung der vWF-Antigen-Konzentration, der vWF-Aktivität sowie dem Globaltest PFA-100 untersucht. Durch die Kombination sollte eine mögliche höhere Sensitivität zur präoperativen Erkennung eines vWS erreicht werden (Favaloro et al. 2009).

Für die ausführliche Gerinnungsanamnese in der Studienkohorte wurde ein Anamnesebogen bestehend aus Fragen zur Blutungshistorie und aktuellen Medikation des Patienten verwendet. Diese Art von präoperativem Risiko-Assessment zum Aufdecken einer bisher eventuell unerkannten Gerinnungsstörung wird in einigen Studien bereits als Standard vorgeschlagen. (Rodeghiero et al. 2010; Bonhomme et al. 2016; Borges et al. 2017). (Tosetto et al. 2006) konnten in Ihrer Studie sogar eine erhöhte Effektivität der klinischen Anamnese im Vergleich zur laborchemischen Untersuchung für die Vorhersage von postoperativen Nachblutungen bei Patienten mit bekanntem vWS aufzeigen. Einen allgemein anerkannten und verwendeten Standardalgorithmus gibt es aber bisher nicht.

Auch für die Definition einer Nachblutung als primäre Zielgröße orientierte sich diese Studie an internationale Arbeiten zu diesem Thema. Demnach wurde festgelegt, dass zwischen einer Nachblutung, welche in der Bildgebung diagnostiziert werden konnte und einer Nachblutung, bei der zusätzlich eine chirurgische Revision indiziert war, unterschieden wurde, um die Relevanz für die klinische Praxis herauszustellen (Palmer et al. 1994; Raabe et al. 2001; Gerlach et al. 2004; Lassen et al. 2011; Seifman et al. 2011; Desai et al. 2016; Kageji et al. 2017; Wang et al. 2019).

Um eine möglichst hohe Vergleichbarkeit zu erzielen, wurde jedem Eingriff der Studiengruppe ein Eingriff aus einer historischen Kontrollgruppe zugeteilt. Durch dieses Matching nach den maßgeblichen Variablen Alter, Geschlecht und der Art des Eingriffes konnte das Risiko eines Confounding durch diese Einflussgrößen vermindert und die statistische Power erhöht werden (McClatchey et al. 1992; Stürmer et al. 2001). Es wurden für 189 von 197 Fällen eine exakte Übereinstimmung bezogen auf die Kategorie der Art des Eingriffes (siehe Tabelle 2) gefunden. Für das Geschlecht konnte für 195 von 197 Paaren eine exakte Übereinstimmung erzielt werden. Beim Alter wurde das bestmögliche Paar gebildet, welches zum Teil allerdings eine höhere Differenz aufwies. Insgesamt konnte durch das erfolgte Matching ein hohes Maß an Übereinstimmung und folglich eine zufriedenstellende Vergleichbarkeit der beiden Gruppen erreicht werden.

Die Unzulänglichkeiten der Studie resultieren überwiegend auf Ihren retrospektiven Charakter sowie der Integration des Studienprotokolls in den klinischen Alltag, was sich teilweise in fehlender Dokumentation widerspiegelte. Zusätzlich konnte es durch individuelle Entscheidungen der behandelnden Ärzte aufgrund von klinischen Umständen zu Ungenauigkeiten im Ablauf des Studienprotokolls kommen. So wurde beispielsweise bei 23 Patienten der Studienkohorte das erweiterte Gerinnungslabor erst kurz nach dem operativen

Eingriff bestimmt. Da aber auch anhand der postoperativen Laborwerte Entscheidungen über die Gabe von Gerinnungspräparaten getroffen wurde und um einen Selektionsbias zu vermeiden, wurden diese Eingriffe dennoch in die Auswertung mit aufgenommen.

Die Fallzahl mit 197 Eingriffen pro Kohorte schien in der Vorbereitung der Studie als eine angemessene Größe, um eine aussagekräftige Power zu erreichen und einen Unterschied in den beiden Gruppen herauszustellen. Bei der Selektion wurden zudem bei 9 Patienten jeweils 2 oder 3 Eingriffe inkludiert. Auch wenn sicher gestellt wurde, dass ausreichend Zeit zwischen den Eingriffen lag und damit keine Auswirkungen auf die Gerinnungssituation von der 1. Operation auf die 2. Operation zu erwarten waren, ist eine veränderte Entscheidungsgrundlage aufgrund der vorliegenden Informationen und Erfahrungen aus dem Ersteingriff des Patienten möglich; zwar entspricht dies einem gewissen Bias, fällt jedoch in Zusammenschau mit der gesamten Kohortengröße mutmaßlich nicht ins Gewicht.

Der Studienzeitraum erstreckt sich insgesamt über ca. 3 Jahre (2016-2019), in welchen alle Eingriffe beider Gruppen fallen. Somit wurde das Risiko für große Veränderungen beim OP-Setting, Verfahrensweise oder Zugangsweg bestmöglich minimiert.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

In diesem Kapitel folgt die Diskussion der Ergebnisse. Hierfür wird auf die einzelnen Parameter separat eingegangen.

5.2.1 Demografie und Vergleichbarkeit der Gruppen

Aufgrund des vorangegangenen Matchings war von einer hohen Vergleichbarkeit der beiden Gruppen auszugehen. So gab es weder bezogen auf das Alter ($p=,840$) mit einem jeweiligen Mittelwert von 57 Jahren, noch auf das Geschlecht ($p=,920$) signifikante Unterschiede. Auch die Art des Eingriffes als dritte gematchte Variable zeigte erwartungsgemäß keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=,997$). Die beiden Kategorien mit den meisten Eingriffen waren maligne Tumore (41%) und benigne Tumore (26 respektive 27%), darauf folgten Knochendefekte/Wundrevisionen (12%) und vaskuläre Eingriffe (9%).

Die Operationszeit wies mit einem Mittelwert von 147 min in der Studienkohorte und 166 min in der Vergleichskohorte einen signifikanten Unterschied auf ($p=,031$). Zu berücksichtigen ist dabei sicherlich, dass es sich in beiden Kohorten bei einem Großteil (ca. 67%) der Eingriffe um Operationen von intrakraniellen Tumoren handelte. Diese Art von Eingriffen können

naturgemäß häufig mit einer Operationsdauer von über 2h einhergehen (Golebiowski et al. 2015). In einer bereits in der Einleitung erwähnten Studie von (Kageji et al. 2017) waren eine Operationsdauer von über 10h mit einem erhöhten Risiko für Nachblutung assoziiert, welche bei keinem der Eingriffe in dieser Studie erreicht wurde. Die maximale Operationsdauer belief sich auf ca. 7 h, sodass der Einfluss auf das Nachblutungsrisiko am ehesten vernachlässigt werden kann.

5.2.2 Laborparameter

Zur Beurteilung der präoperativen Gerinnung der Patienten wurden in der Neurochirurgie des Klinikums rechts der Isar zum Zeitpunkt der Studie routinemäßig Quick, aPTT und die Thrombozytenzahl bestimmt. Für die Erhebung der Studienkohorte wurden in diesem Zeitraum zusätzliche Bestimmungen von PFA-100, von-Willebrand-Faktor Antigen/Aktivität und Faktor XIII-Aktivität implementiert.

Beim Vergleich der präoperativen Laborwerte (siehe Tabelle 8) der beiden Gruppen waren sowohl der Quick-Wert ($p < ,001$) als auch die aPTT ($p = ,018$) signifikant unterschiedlich. Dabei lagen die Mediane und die IQR sowohl für die Studienkohorte (Quick Median 118% IQR 110-120%; aPTT Median 29 sec. IQR 27-31 sec.) als auch für die Vergleichskohorte (Quick Median 107% IQR 101-113%; aPTT Median 28sec. IQR 26-31 sec.) in den jeweiligen Referenzbereichen (Quick 70-120%, aPTT 26-33 sec.), sodass dieser Unterschied nicht als klinisch relevant gewertet wird.

Bei der Thrombozytenanzahl gab es hingegen weder bei der prä- noch bei der postoperativen Bestimmung signifikanten Unterschiede ($p = ,203$).

Seicean et al. (Seicean et al. 2012) zeigten in einer großen Studie mit 11.804 neurochirurgischen Eingriffen, dass im präoperativen Screening eine ausgeprägte Abnormität eines der drei Parameter Quick, aPTT und Thrombozytenzahl lediglich bei weniger als 1% der Eingriffe zu finden war. Zudem war auch die Sensitivität von Werten außerhalb des Referenzbereiches für das Auftreten eines bestimmten Outcomes (EK-Transfusion, Revision, Mortalität) äußerst gering. In anderen Studien zu neurochirurgischen Eingriffen mit allerdings deutlich geringeren Fallzahlen konnte eine abnormale aPTT (Genecov et al. 2005) oder ein erniedrigter Quick (Wang et al. 2019) als Risikofaktor identifiziert werden. Die Aussagekraft der routinemäßigen präoperativen Bestimmung bleibt demnach weiterhin umstritten.

Für die postoperativen Bestimmungen des Quick-Wertes und der aPTT innerhalb von 24h nach dem operativen Eingriff gab es in dieser Studie ebenso signifikante Unterschiede ($p < ,001$) zwischen den beiden Gruppen, was allerdings auch durch die bereits präoperativ verschiedenen

Ausgangswerte zu erklären ist. Für zukünftige prospektive Studien wären Ausgangswerte ohne signifikante Unterschiede insgesamt sicherlich wünschenswert.

Die Tabelle 17 gibt einen Überblick über die Anzahl der Eingriffe, bei denen die erweiterte Gerinnungsdiagnostik in der Studienkohorte außerhalb des Referenzbereiches zu liegen kam. Für die Faktor XIII- und vWF-Aktivität sowie das vWF-Antigen sind dabei vor allem Werte die unterhalb des Referenzbereiches liegen relevant, wohingegen bei der Bestimmung von der CT mittels PFA-100 vor allem erhöhte Werte pathologisch sind.

Von den gemessenen Werten für die Faktor XIII-Aktivität wiesen ca. 10% einen pathologisch verminderten Wert auf. Unter Berücksichtigung der sehr geringen Prävalenz (1:1.000.000) der angeborenen Form des Faktor XIII-Mangels in der Gesamtbevölkerung (Odame et al. 2014) zusammen mit der damit verbundenen Verminderung der Enzymaktivität unter 1%, lassen vermuten, dass es sich in dieser Studie um erworbene Mangel handelte. In der Literatur fehlen bezüglich der erworbenen Form des Faktor XIII Mangels nach wie vor genaue Angaben zur Prävalenz sowie validierten Therapieempfehlungen (Yan et al. 2018). Die in dieser Studie doch hohe Anzahl an gemessenen verminderten Werten passt dabei zur Einschätzung von (Chuliber et al. 2020), dass der erworbene Faktor XIII-Mangel eine womöglich unterdiagnostizierte Pathologie mit einem erhöhten Risiko für postoperative Nachblutungen darstellen könnte und in Zukunft eine höhere Aufmerksamkeit verdient.

Die vWF-Aktivität sowie das vWF-Antigen waren bei 2 (1,9%) präoperativen Messungen vermindert. Dies würde mit der Prävalenz des von-Willebrand-Syndroms von 1-2% in der Gesamtbevölkerung übereinstimmen (Castaman et al. 2003). Für den PFA-100-Wert wurden bei 8,4% (ADP) bzw. 12,9% (Epinephrin) der Eingriffe eine verlängerte CT-Zeit gemessen. Als Globaltest für die primäre Hämostase kann eine pathologisch verlängerte CT-Zeit auch ein Hinweis auf ein von-Willebrand-Syndrom sein, obwohl die vWF-Aktivität im Normalbereich liegt (Ardillon et al. 2015). Entsprechend wurde für einige Patienten in der Studie bei verlängerter CT-Zeit auch bei normalen Werten für vWF-Aktivität und vWF-Antigen eine Substitution von vWF und Faktor VIII in Form von Haemate P getätigt. Durch seine hohe Sensitivität bei geringer Spezifität sind die Verwendungsmöglichkeiten im klinischen Alltag für den PFA-100-Test regelrecht vorgegeben. Als Screening Tool könnte er eine sinnvolle Grundlage für weitere patientenbezogene Diagnostik und präventiver Gerinnungstherapie dienen.

Zu bedenken ist, dass bei 23 Eingriffen die Parameter erst nach der Operation bestimmt wurden und diese somit in der Auswertung der präoperativen Laborwerte keine Berücksichtigung

fanden. Für zukünftige Studien zu diesem Thema wäre ein höherer Anteil von Eingriffen, bei denen alle Parameter zum gleichen Zeitpunkt und unter gleichen Bedingungen präoperativ bestimmt werden empfehlenswert.

Tabelle 17: Anzahl der abnormen Bestimmungen des erweiterten Gerinnungslabors

Laborwerte	Studienkohorte	Davon unterhalb des Referenzbereiches, n (%)	Davon oberhalb des Referenzbereiches, n (%)
Faktor XIII Median (Q25 – Q75) {in % }	n=101 107 (85-121)	10 (9,9)	3 (3,0)
vWF Median (Q25 – Q75) {in % }	n=106		
- Aktivität	144 (121-181)	2 (1,9)	21 (19,8)
- Antigen	148 (112-212)	2 (1,9)	29 (27,4)
PFA-100 Median (Q25 – Q75) {in sec.}	n=154/155		
- ADP	84 (73-97)	23 (14,9)	13 (8,4)
- Epinehprin	111 (93-134)	15 (9,7)	20 (12,9)

5.2.3 Fragebogen Gerinnungsanamnese

Durch die Verwendung des Fragebogens (siehe Abbildung 4) wurde für diese Studie eine strukturierte und standardisierte Erhebung der Gerinnungsanamnese der Patienten implementiert. Zur Vereinfachung wurde zu Beginn der Studie festgelegt, dass die Gerinnungsanamnese als auffällig galt, sobald *eine* Frage mit ja beantwortet wurde. Ausgeklammert wurden dabei die Fragen bezüglich eingenommener Medikamente (Frage Nummer 10 und 11), da diese in der Vorbereitung auf die Operation ohnehin erfasst und ggf. angepasst oder pausiert wurden. Insgesamt wurde vor 147 (74,6%) Eingriffen in der Studienkohorte der Gerinnungsbogen verwendet, bei 50 Eingriffen (25,3%) fehlte das Dokument in der Patientenakte. 36 Fragebögen waren auffällig bezüglich einer möglichen Gerinnungsstörung.

Es zeigte sich dabei für keines der Blutungsereignisse ein signifikanter Unterschied (vermehrte Blutungsneigung intraoperativ/Nachblutung in der Bildgebung/Verlangen einer Revision) mit $p = ,423/363/095$ zwischen der Gruppe mit auffälliger Gerinnungsanamnese und der

Kontrollgruppe mit unauffälliger Anamnese. Auch bei den Laborwerten Faktor XIII, von-Willebrand-Faktor und PFA-100 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. (Bonhomme et al. 2016) konnten mit einem ähnlichen Fragebogen bestehend aus 7 Fragen zu der Blutungshistorie des Patienten eine deutlich höhere Sensitivität (89,5%) und Spezifität (98,6%) für das Erkennen von Gerinnungsstörungen erreichen als mit der Bestimmung von aPTT, Quick und der Anzahl der Thrombozyten (Sensitivität von 26,3%). Als Trennstelle zwischen auffällig und unauffällig wählte der Autor ≥ 2 positiv beantwortete Fragen. Bei einer auffälligen Anamnese wurden unter anderem der PFA-100, sowie von-Willebrand-Faktor und die Faktor XIII-Aktivität bestimmt, um die Gerinnungsstörungen zu identifizieren.

In dieser Studie konnte mithilfe des Fragebogens kein sicherer Hinweis für das Risiko einer Nachblutung festgestellt werden, wobei bei einem relevanten Anteil der Kohorte keine Angaben zum Fragebogen verfügbar waren. Ein standardisierter Fragebogen könnte demnach zwar auch in Zukunft als Screening Tool für die Gerinnungsanamnese bei der Vorbereitung von operativen Eingriffen mit hoher Blutungsrelevanz verwendet werden, für die alleinige Nutzung zur Detektion von Blutungsrisiken hat er sich in dieser Studie aber nicht als suffizient gezeigt.

5.2.4 Blutungsereignisse

Das Auftreten von Nachblutungen war die primäre Zielgröße dieser Studie und diente als Maß zur Einschätzung der Effektivität der erweiterten Gerinnungsdiagnostik. Es wurde dabei zwischen einer vermehrten intraoperativen Blutungsneigung, einer Nachblutung in der Bildgebung und zusätzlich einer Nachblutung, die eine Revisionsoperation erforderlich machte, unterschieden. Zusätzlich wurde das Volumen des intraoperativen Blutverlustes bestimmt.

In der Studienkohorte wurden bei 7 (3,6%) Eingriffen Nachblutungen in der postoperativen Bildgebung diagnostiziert, wohingegen bei 18 (9,1%) Eingriffen der Vergleichskohorte dieses Phänomen auftrat und weist somit einen signifikanten Unterschied auf ($p=,023$). Auch mussten von diesen Eingriffen in der Studienkohorte nur 5 (2,5%) im Vergleich zur Vergleichskohorte 14 (7,1%) revidiert werden, was ebenfalls einen signifikanten Unterschied bedeutet ($p=,034$). Die Inzidenz für revisionsbedürftige Nachblutungen bewegte sich dabei für beide Gruppen im erwarteten Bereich von 0,8% - 7,1% und deckt sich mit den Angaben aus der Literatur (Palmer et al. 1994; Raabe et al. 2001; Gerlach et al. 2004; Lassen et al. 2011; Seifman et al. 2011; Desai et al. 2016; Kageji et al. 2017; Wang et al. 2019).

Die Ergebnisse aus dieser Studie lassen vermuten, dass eine Kombination aus präoperativen Gerinnungstests für primäre und sekundäre Hämostase in Verbindung mit einer perioperativen Substitution verminderter Parameter die Rate von Nachblutungen effektiv senken könnte.

Bezüglich Gerinnungsstörungen der sekundären Hämostase kann diese Vermutung durch eine bereits erwähnte Studie von (Gerlach et al. 2002) gestützt werden. Der Autor konnte in einer prospektiven Studie mit 910 intrakraniellen Eingriffen ein höheres Risiko für Nachblutungen bei Patienten mit verminderten Faktor XIII-Spiegel nachweisen. Faktor XIII scheint demnach vor allem in der Neurochirurgie ein wichtiger Faktor für eine adäquate Gerinnungssituation zu sein.

In einer Studie von (Karger et al. 2012) wurden ebenfalls zwei Gruppen nach intrakraniellen Eingriffen bezüglich ihrer Nachblutungsrate verglichen. Bei der Studienkohorte wurde präoperativ eine PFA-100-Bestimmung vorgenommen und bei verminderten Werten prophylaktisch Desmopressin substituiert. Einen Unterschied in der Nachblutungsrate zwischen den beiden Gruppen konnte dabei nicht gefunden werden ($p=1,0$), wobei dabei eventuell die zu geringe Gesamtfallzahl von 195 Fällen in Kombination mit der üblichen Prävalenz von Gerinnungsstörungen in der Gesamtbevölkerung beachtet werden muss. (Ardillon et al. 2015) konnten hingegen zeigen, dass der PFA-100 mit einer hohen Sensitivität von ca. 98% sehr wohl als Screeningtest für Störungen der primären Gerinnung wie beispielsweise des von-Willebrand-Syndroms verwendet werden kann.

Für die präoperative Bestimmung vom von-Willebrand-Faktor und dessen Relevanz auf die Nachblutungsrate vor neurochirurgischen Eingriffen fehlen dagegen qualitative Studien in der Literatur.

Bezüglich des intraoperativen Blutungsvolumen konnten (Zetterling et al. 2004) in ihrer Studie zeigen, dass ein vermehrter intraoperativer Blutverlust mit einem erhöhten Risiko für postoperative Blutungskomplikation bei intrakraniellen Eingriffen einhergeht. In der retrospektiven Studie war der mittlere Blutverlust bei Patienten mit Nachblutungen signifikant höher ($p=,004$) als in der Kontrollgruppe, wobei nicht eindeutig beschrieben wird, wie das Blutungsvolumen erfasst wurde.

In dieser Studie konnte diese Beobachtungen nicht bestätigt werden ($p=,376$). So lag der Mittelwert in der Studienkohorte (528ml) sogar höher als in der Vergleichskohorte (486ml), allerdings mit einem jeweiligen Median von 400ml. Da das Volumen größtenteils der visuellen Einschätzung des Operateurs unterliegt, sind gewisse Ungenauigkeiten und Abweichungen zu erwarten. Auch bei der Frage nach einer vermehrten intraoperativen Blutungsneigung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p=,545$). In dieser Studie

erwähnte der Operateur in 27 (13,7%) Eingriffen der Studienkohorte und in 23 (11,7%) Eingriffen der Vergleichskohorte eine vermehrte Blutungsneigung während der Operation. Ebenso wie beim Blutungsvolumen handelt es sich hier um eine äußerst subjektive Einschätzung mit potenziellen Störgrößen.

5.2.5 Substitution von Gerinnungspräparaten

Insgesamt wurden bei signifikant ($p=,003$) mehr Eingriffen der Studienkohorte (70) perioperativ gerinnungswirkende Präparate substituiert als in der Vergleichskohorte (43). Dies war zu erwarten, da durch die Bestimmung der zusätzlichen Gerinnungsparameter in der Studienkohorte ein größeres Gerinnungsprofil vorlag und hierauf ggf. durch die Gabe von Gerinnungspräparaten reagiert wurde. Faktor XIII wurde dabei in Form von Fibrogammin bei 2 (1,0%) Eingriffen präoperativ, bei 5 (2,5%) Eingriffen intraoperativ und bei 15 (7,6%) Eingriffen postoperativ verabreicht. Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor wurden in Form von Haemate P bei 7 (3,6%) Eingriffen präoperativ, 2 (1,0%) Eingriffen intraoperativ und 8 (4,1%) Eingriffen postoperativ gegeben.

Zusätzlich war die Gabe von Tranexamsäure intraoperativ in der Studienkohorte (37 Eingriffe) signifikant höher ($p=,001$) als in der Vergleichskohorte (14 Eingriffe). Eine Begründung hierfür war bei der Auswertung der Daten schwer auszumachen. Eventuell hat aber die Implementierung der Gerinnungsdiagnostik das Bewusstsein für Blutungen erhöht, was letztendlich die Operateure zu einem großzügigeren Einsatz von Tranexamsäure bei subjektiv erhöhtem Blutungsaufkommen geleitet hat. Tranexamsäure wird der Effekt zugeschrieben, lokale Blutungen zu kontrollieren und den Bedarf für Volumenersatztherapien und Transfusionen zu reduzieren (Hooda et al. 2017) ohne dabei schwerwiegende Komplikationen zu verursachen (Mebel et al. 2016). (de Faria et al. 2021) beurteilten die Studienlage zur Verwendung von Tranexamsäure bei elektiven intrakraniellen Eingriffen weiterhin als ungenügend, sodass bisher keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden konnte.

Auch Thrombozytenkonzentrate wurden intraoperativ in der Studienkohorte signifikant häufiger gegeben als in der Vergleichskohorte ($p=,003$) und auch prä- und postoperativ überwog die Gabe von TKs in der Studienkohorte, wenn auch nicht signifikant. Gründe hierfür sind unter anderem, dass vor Beginn der Erfassung der Studienkohorte ein vermehrter Einsatz von Thrombozytenkonzentraten bei Patienten mit Aspirin in der Hausmedikation veranlasst wurde. Stützend auf eine randomisierte kontrollierte Studie von (Li et al. 2013), in der der Autor zeigen konnte, dass das Risiko für postoperative Nachblutungen und ein schlechteres

neurologisches Outcome bei Aspirin-sensiblen Patienten durch die Gabe von Thrombozytenkonzentraten im Vergleich zur Kontrollgruppe vermindert werden kann.

Die Gabe von Calcium-Gluconat war hingegen in der Vergleichskohorte signifikant höher ($p=,012$) als in der Studienkohorte. Ein Grund hierfür war im Nachhinein nicht auszumachen. Für alle weiteren Gerinnungspräparate gab es keinen signifikanten Unterschied.

5.3 Kostenvergleich

In diesem Kapitel werden die Kosten für die präoperative Labordiagnostik und die perioperativ verwendeten Gerinnungspräparate der beiden Gruppen gegenübergestellt. Kostenvergleiche sind besonders in der Medizin ein komplexes und sensibles Thema, welches äußerst schnell auch ethisch relevant wird. Aus diesem Grund ist der folgende Vergleich mit äußerster Vorsicht zu interpretieren.

Die Kosten für die Laborwertbestimmungen (siehe Tabelle 18) stammen aus dem EBM-Katalog der kassenärztlichen Vereinigung und gelten für gesetzlich krankenversicherte Patienten. Zur Vereinfachung und besseren Vergleichbarkeit wurde hier in beiden Gruppen von ausschließlich gesetzlich krankenversicherten Patienten ausgegangen. Auffällig ist der um ein Vielfaches höhere Preis für die Gerinnungsparameter des erweiterten Labors (PFA, von-Willebrand-Faktor und Faktor XIII) aufgrund der aufwendigeren Bestimmung und reduzierten Verfügbarkeit.

Tabelle 18: Kosten für Laborbestimmungen

Laborparameter	EBM Ziffer	Kosten KV in €
Quick-Wert	32113	0,60
aPTT	32112	0,60
Thrombozytenzahl	32037	0,25
Faktor XIII – Aktivitätsmessung	32222	25,90
von-Willebrand-Faktor Aktivität	32227	20,70
von-Willebrand-Faktor Antigen	32217	30,20
PFA-100 Epinephrin/ADP	32228	33,20

In der Tabelle 19 sind die Kosten für die Labordiagnostik der beiden Gruppen gegenübergestellt. Durch die zusätzlichen Parameterbestimmungen verursachte ein Patient der Studienkohorte im Durchschnitt etwa das 47-fache an Kosten im Vergleich zu einem Patienten aus der Vergleichskohorte.

Tabelle 19: Kostenvergleich Labordiagnostik

Laborparameter	Studienkohorte		Vergleichskohorte	
	Anzahl der Bestimmungen	Kosten in €	Anzahl der Bestimmungen	Kosten in €
Quick-Wert	197	118,20	197	118,20
aPTT	197	118,20	197	118,20
Thrombozytenzahl	197	49,25	197	49,25
Gesamtkosten Standardlabor in €	285,65		285,65	
Faktor XIII – Aktivitätsmessung	101	2 615,90	-	
von-Willebrand-Faktor Aktivität	106	2 194,20	-	
von-Willebrand-Faktor Antigen	106	3 201,20	-	
PFA-100 Epinephrin/ADP	154/155	5 112,80	-	
Gesamtkosten erweitertes Labor in €	13 124,10		-	
Gesamtkosten in €	13.409,75		285,65	
Durchschnittskosten pro Patienten in €	68,07		1,45	

Deutlich ist auch der Unterschied bei der Gabe von Gerinnungspräparaten. Die Preise stammen aus dem ABDA-Artikelstamm und entsprechen dem Apothekeneinkaufspreis (siehe Tabelle 19). Gerade die Präparate Fibrogammin und Haemate P, welche zur Substitution von Faktor VIII, XIII und von-Willebrand-Faktor verwendet werden, sind besonders kostenintensiv.

Tabelle 20: Kosten der Gerinnungspräparate (Stand der Preise 15.12.2020, ABDA-Artikelstamm)

Name des Medikaments	Inhalt	Standard-dosierung	Apotheken-einkaufspreis AEK gemäß ABDA Artikelstamm inklusive MwSt.
Fibrogammin	Faktor XIII	1250 IE	702,73 €
Haemate P	Faktor VIII, vWF	Haemate P 1000IE: 1000 IE Faktor VIII + 2400 IE vWF	1 018,62 €
Minirin	Desmopressin	4 µg/ml Injektionslösung	18,21 €
Fibrinogen	Fibrinogen	1g	-
Carinopharm	Tranexamsäure	500mg	4,45 €
Cofact 500	Prothrombinkomplex(PPSB) - Ca. 520 IE Faktor II - Ca. 500 IE Faktor IX - Ca. 330 IE Faktor VII - Ca. 480 IE Faktor X - Ca. 440 IE Protein C + S	500 IE	246,33 €
Fresh Frozen Plasma (FFP)	Albumin, Faktoren der Fibrinolyse, Faktoren des Komplementsystems, Gerinnungsfaktoren, Immunglobuline	Konserven (Inhalt entspricht etwa 500ml Vollblut)	30 €

Name des Medikaments	Inhalt	Standard-dosierung	Apotheken-einkaufspreis AEK gemäß ABDA Artikelstamm inklusive MwSt.
EK	Erythrozytenkonzentrat	Konserven	80 €
TK	Thrombozytenkonzentrat	Konserven	260 €
Calcium Braun	Calcium-Gluconat 10% iv.	10ml	0,50 €

Wie aus den Tabellen 21 und 22 ersichtlich, entsprachen die Durchschnittskosten für die verwendeten Gerinnungsmedikamente für einen Patient aus der Studienkohorte etwa dem 11-fachen eines Patienten aus der Vergleichskohorte. Somit ist festzustellen, dass die Kosten sowohl für die Diagnostik als auch die Substitution von Gerinnungspräparaten in der Studienkohorte um ein Vielfaches höher waren als in der Vergleichskohorte.

Dies ist allerdings in den Kontext mit der erhöhten Rate von Nachblutungskomplikationen in der Vergleichskohorte zu stellen. Die Folge dieser Komplikation ist häufig eine deutlich verlängerte Liegezeit sowie eine umfassende rehabilitative Phase bis nicht selten hin zur vollständigen Abhängigkeit von medizinischen Pflegeleistungen (Desai et al. 2016). Ein solcher Verlauf und die zusammenhängenden kumulierten Kosten würden die Kostendifferenz für die erweiterte Gerinnungsdiagnostik zügig relativieren, ist jedoch im Rahmen der vorliegenden Studie nur schwerlich zu bilanzieren.

Zudem sollte zu keiner Zeit vergessen werden, dass eine Nachblutung häufig mit erheblichen irreversiblen kognitiven Defiziten einhergehen, die einen elementaren Einschnitt in das Leben des Individuums und dessen Lebensqualität bedeuten kann.

Table 21: Kosten Gerinnungspräparate Studienkohorte (n=197)

Medikament	Anzahl transfundierte Patienten	Gesamtanzahl verwendeter Produkte * Standarddosis	Gesamtpreis in €
Fibrogammin	22	34 * 1250 IE	23 892,82
Haemate P	17	61 * 1000IE	62 135,82
Minirin	10	71,5 * 4 µg/ml	1 302,02
Carinopharm	43	132 * 500mg	587,40
Cofact 500	5	12 * 500IE	2 955,96
Fresh Frozen Plasma (FFP)	1	5 * Konserve	150,00
EK	20	36 * Konserve	2 880,00
TK	24	48 * Konserve	12 480,00
Calcium Braun	8	13 * 10ml	6,50
Gesamtkosten in €		106 390,52	
Durchschnittskosten pro Patienten in €		540,05	

Tabelle 22: Kosten Gerinnungspräparate Vergleichskohorte (n=197)

Medikament	Anzahl transfundierte Patienten	Gesamtanzahl verwendeter Produkte * Standarddosis	Gesamtpreis in €
Minirin	10	70 * 4 µg/ml	1 274,70
Carinopharm	16	19 * 500mg	84,55
Cofact 500	2	11 * 500IE	2 709,63
Fresh Frozen Plasma (FFP)	5	16 * Konserve	480,00
EK	13	25 * Konserve	2 000,00
TK	4	12 * Konserve	3 120
Calcium Braun	22	33 * 10ml	16,50
Gesamtkosten in €		9 685,38	
Durchschnittskosten pro Patienten in €		49,17	

5.4 Fazit und Ausblick

Zum Schluss soll dieses Kapitel ein kurzes Fazit und Ausblick über die Thematik geben.

Postoperative revisionsbedürftige Nachblutungen sind nach wie vor eine gefürchtete Komplikation nach intrakraniellen Eingriffen und häufig mit einem schlechten neurologischen Outcome assoziiert. Um die Mortalität nach neurochirurgischen Eingriffen zu senken, müssen Nachblutungen verhindert werden (Lassen et al. 2011; Desai et al. 2016).

Bis heute ist kein international einheitlicher Standard für die präoperative Risikoedukation von postoperativen Blutungskomplikationen in der Neurochirurgie etabliert. Die Fachgesellschaft ist sich vielmehr zunehmend uneinig über den Nutzen und das geeignete Ausmaß von präoperativen Routinelaborbestimmungen und deren Aussagekraft über die Gerinnungssituation sowie das Risiko für Blutungskomplikationen. In einigen aktuellen Studien wird eine vermehrt defensivere Herangehensweise vorgeschlagen, da der Nutzen von routinemäßigen erweiterten Laborkontrollen möglicherweise überschätzt wird und diese zeitgleich einen hohen Kostenfaktor darstellen (Schramm et al. 2001; Seicean et al. 2012; Borges et al. 2017; Akhunzada et al. 2018; Harley et al. 2019). Diese Studien beziehen sich dabei meistens auf die präoperative Bestimmung des Quick-Wertes und der aPTT als Suchtest sowie ggf. ergänzende Parameter.

Die Ergebnisse dieser Studie deuten hingegen daraufhin, dass eine umfangreiche Diagnostik mit der Bestimmung zusätzlichen Laborparameter und entsprechender bedarfsadaptierter Substitution zu einer Verminderung der revisionsbedürftigen Nachblutungsrate führt. Konkret konnte die Zahl der Eingriffe in der Studienkohorte, die aufgrund einer Nachblutung revidiert werden mussten, im Vergleich zur Vergleichskohorte um 64,3% gesenkt werden. Daher muss sich eventuell auch im Hinblick auf die entstehenden Kosten viel mehr die Frage gestellt werden, ob nicht die richtige Auswahl der Parameter einen bedeutenden Einfluss auf die Detektion von Gerinnungsstörungen hat. Auch scheint die Prävalenz und Bedeutung von unerkannten Gerinnungsstörungen für operative Eingriffe noch nicht ausreichend verstanden und unterschätzt. Wünschenswert wäre hierfür sicherlich, die Erkenntnisse dieser Studie durch prospektive, multizentrische Studien mit deutlich höherer Fallzahl zu überprüfen und zu verifizieren. Ein Verzicht auf jegliche Gerinnungsdiagnostik nach der Maxime „weniger ist mehr“ sollte jedoch nach den Ergebnissen dieser Studie kritisch hinterfragt werden.

6 Zusammenfassung

Nachblutungen nach neurochirurgischen Eingriffen gehören zu den schwerwiegendsten Komplikationen und verdienen aufgrund der häufig fundamentalen Folgen für das weitere Leben des Patienten eine besondere Beachtung. Für die präoperative Risikoevaluation gibt es nach wie vor kein international anerkanntes Schema und die Meinungen über Routinebestimmungen von Gerinnungslaborparametern gehen weit auseinander. Den aktuell immer noch häufig verwendeten Parametern (Quick-Wert, aPTT, Thrombozytenanzahl) konnte dabei für die Detektion von Gerinnungsstörungen und Risiko für Blutungskomplikationen nur ein eingeschränkter Nutzen nachgewiesen werden. Auch sind sie zur Erfassung von einigen wichtigen Störungen der menschlichen Blutgerinnung wie bspw. ein von-Willebrand-Syndrom oder ein Faktor XIII-Mangel wenig sensitiv bzw. ungeeignet.

In dieser Dissertation sollte daher der Effekt einer erweiterten Gerinnungsdiagnostik in Form einer ausführlichen Anamnese mittels eines Fragebogens in Verbindung mit einer Labordiagnostik, welche Gerinnungsstörungen wie das von-Willebrand-Syndrom oder ein Faktor XIII-Mangel detektieren können, untersucht werden. Zusätzlich wurde bei verminderten Werten Gerinnungsprodukte perioperativ substituiert. Als primäre Zielgröße wurde das Auftreten von Blutungskomplikationen festgelegt. Weiterhin wurde das intraoperative Blutungsvolumen, die Verwendung von Blutprodukten und der Einfluss des Anamnesebogens betrachtet. Es wurden dabei eine Studienkohorte mit einer historisch gematchten Vergleichskohorte mit jeweils 197 elektiven intrakraniellen Eingriffen verglichen. Das Matching wurde in einem 1:1-Muster durchgeführt und richtete sich nach den Variablen „Art des Eingriffes“, „Geschlecht“ und „Alter“ der Patienten.

In der Studienkohorte kam es insgesamt bei 7 (3,6%) Eingriffen zu Nachblutungen, die in der Bildgebung diagnostiziert werden konnten, von denen 5 (2,5%) operativ revidiert werden mussten. In der Vergleichskohorte kam es zu 18 (9,1%) Nachblutungen in der Bildgebung von denen 14 (7,1%) letztlich eine Revision benötigten. Dieser Unterschied war sowohl für die Nachblutungen in der Bildgebung ($p = ,023$) als auch für die Revisionseingriffe ($p = ,034$) signifikant.

Der Anamnesebogen wurde in der Studienkohorte vor 147 Eingriffen erhoben und war in 33 Fällen als auffällig zu werten. Allein durch die Anamnese konnte kein Zusammenhang für das Risiko von postoperativen Blutungskomplikationen gezeigt werden. Auch der mittlere intraoperative Blutverlust zeigte mit 528ml für die Studienkohorte und 486ml in der Vergleichskohorte keinen signifikanten Unterschied ($p = ,376$). Die vermehrte Diagnostik

fürte insgesamt zu einem signifikant höheren Gebrauch von gerinnungsfördernden Blutprodukten in der Studienkohorte ($p=,003$).

Die Ergebnisse dieser Studie lassen vermuten, dass eine erweiterte Gerinnungsdiagnostik und das Testen auf Gerinnungsstörungen wie das von-Willebrand-Syndrom oder einen Faktor XIII-Mangel das Auftreten von postoperativen Blutungskomplikationen verringern könnte. Damit widersprechen die gewonnen Erkenntnisse somit einigen Annahmen in der Literatur, dass auf ein präoperatives Routinegerinnungslabor gänzlich verzichtet werden könne. Vielmehr könnte die Auswahl der Parameter eine wichtigere Rolle spielen als bisher vermutet. Um jedoch eine generelle Empfehlung für das Testen mit den verwendeten Gerinnungsparametern auszusprechen, sind insbesondere auch vor dem Hintergrund der Entstehung deutlich höherer Kosten weitere Untersuchungen in diesem Gebiet von Nöten.

7 Literaturverzeichnis

- Abbondanzo, S. L., J. E. Gootenberg, R. S. Lofts, and R. A. McPherson. 1988. 'Intracranial hemorrhage in congenital deficiency of factor XIII', *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 10: 65-8.
- Abouzari, M., A. Rashidi, J. Rezaii, K. Esfandiari, M. Asadollahi, H. Aleali, and M. Abdollahzadeh. 2007. 'The role of postoperative patient posture in the recurrence of traumatic chronic subdural hematoma after burr-hole surgery', *Neurosurgery*, 61: 794-7; discussion 97.
- Adelmann, D., D. A. Klaus, U. M. Illievich, C. G. Krenn, C. Krall, S. Kozek-Langenecker, and E. Schaden. 2014. 'Fibrinogen but not factor XIII deficiency is associated with bleeding after craniotomy', *Br J Anaesth*, 113: 628-33.
- Akhunzada, N. Z., M. B. Tariq, S. A. Khan, S. Sattar, W. Tariq, M. S. Shamim, and S. A. Dogar. 2018. 'Value of Routine Preoperative Tests for Coagulation Before Elective Cranial Surgery. Results of an Institutional Audit and a Nationwide Survey of Neurosurgical Centers in Pakistan', *World Neurosurg*, 116: e252-e57.
- Al-Sharif, F. Z., M. D. Aljurf, A. M. Al-Momen, A. M. Ajlan, M. O. Musa, R. M. Al-Nounou, F. I. Al-Mohareb, H. M. Alomar, Z. Z. Zaidi, and H. A. Al-Zahrani. 2002. 'Clinical and laboratory features of congenital factor XIII deficiency', *Saudi Med J*, 23: 552-4.
- Anwar, R., and K. J. Miloszewski. 1999. 'Factor XIII deficiency', *Br J Haematol*, 107: 468-84.
- Ardillon, L., C. Ternisien, M. Fouassier, M. Sigaud, A. Lefrançois, M. Pacault, O. Ribeyrol, E. Fressinaud, P. Boisseau, and M. Trossaërt. 2015. 'Platelet function analyser (PFA-100) results and von Willebrand factor deficiency: a 16-year 'real-world' experience', *Haemophilia*, 21: 646-52.
- Basali, A., E. J. Mascha, I. Kalfas, and A. Schubert. 2000. 'Relation between perioperative hypertension and intracranial hemorrhage after craniotomy', *Anesthesiology*, 93: 48-54.
- Bharati, K. P., and U. R. Prashanth. 2011. 'Von Willebrand disease: an overview', *Indian J Pharm Sci*, 73: 7-16.
- Bland, J M, and D G Altman. 1994. 'Statistics notes: Matching', *BMJ*, 309: 1128.
- Bonhomme, F., F. Boehlen, F. Clergue, and P. de Moerloose. 2016. 'Preoperative hemostatic assessment: a new and simple bleeding questionnaire', *Can J Anaesth*, 63: 1007-15.
- Borges, N. M., and J. Thachil. 2017. 'The relevance of the coagulation screen before surgery', *Br J Hosp Med (Lond)*, 78: 566-70.
- Bowman, M. L., and P. D. James. 2017. 'Bleeding Scores for the Diagnosis of von Willebrand Disease', *Semin Thromb Hemost*, 43: 530-39.
- Budde, U., S. Scheppenheim, and R. Dittmer. 2015. 'Treatment of the acquired von Willebrand syndrome', *Expert Rev Hematol*, 8: 799-818.
- Bullock, R., C. O. Hanemann, L. Murray, and G. M. Teasdale. 1990. 'Recurrent hematomas following craniotomy for traumatic intracranial mass', *J Neurosurg*, 72: 9-14.
- Buyukasik, Y., S. Karakus, H. Goker, I. C. Haznedaroglu, D. Ozatli, N. Sayinalp, O. I. Ozebe, S. V. Dundar, and S. Kirazli. 2002. 'Rational use of the PFA-100 device for screening of platelet function disorders and von Willebrand disease', *Blood Coagul Fibrinolysis*, 13: 349-53.
- Castaman, G., A. B. Federici, F. Rodeghiero, and P. M. Mannucci. 2003. 'Von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment', *Haematologica*, 88: 94-108.
- Chan, K. H., K. S. Mann, and T. K. Chan. 1989. 'The significance of thrombocytopenia in the development of postoperative intracranial hematoma', *J Neurosurg*, 71: 38-41.

- Chee, Y. L., and M. Greaves. 2003. 'Role of coagulation testing in predicting bleeding risk', *Hematol J*, 4: 373-8.
- Cho, Y. U., S. Jang, C. J. Park, and H. S. Chi. 2008. 'Variables that affect platelet function analyzer-100 (PFA-100) closure times and establishment of reference intervals in Korean adults', *Ann Clin Lab Sci*, 38: 247-53.
- Chuliber, F. A., N. P. Schutz, E. S. Viñuales, D. L. Penschsky, V. Otero, M. J. Villagra Iturre, M. S. López, D. Mezzarobba, L. H. Barrera, V. Privitera, J. A. Arbelbide, and M. E. Martinuzzo. 2020. 'Nonimmune-acquired factor XIII deficiency: a cause of high volume and delayed postoperative hemorrhage', *Blood Coagul Fibrinolysis*, 31: 511-16.
- Dalby, M. C., S. J. Davidson, J. F. Burman, and S. W. Davies. 2000. 'Diurnal variation in platelet aggregation iwth the PFA-100 platelet function analyser', *Platelets*, 11: 320-4.
- de Faria, J. L., J. da Silva Brito, E. Silva L. T. Costa, Ctsm Killesse, N. B. de Souza, C. U. Pereira, E. G. Figueiredo, and N. N. Rabelo. 2021. 'Tranexamic acid in Neurosurgery: a controversy indication-review', *Neurosurg Rev*, 44: 1287-98.
- Desai, V. R., R. Grossman, and H. Sparrow. 2016. 'Incidence of Intracranial Hemorrhage After a Cranial Operation', *Cureus*, 8: e616.
- Dickinson, L. D., L. D. Miller, C. P. Patel, and S. K. Gupta. 1998. 'Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors', *Neurosurgery*, 43: 1074-81.
- Dorgalaleh, A., S. Tabibian, M. S. Hosseini, Y. Farshi, F. Roshanzamir, M. Naderi, A. Kazemi, F. Zaker, A. N. Aghideh, and M. Shamsizadeh. 2016. 'Diagnosis of factor XIII deficiency', *Hematology*, 21: 430-9.
- Escolar, G., A. Cases, M. Vinas, M. Pino, J. Calls, I. Cirera, and A. Ordinas. 1999. 'Evaluation of acquired platelet dysfunctions in uremic and cirrhotic patients using the platelet function analyzer (PFA-100): influence of hematocrit elevation', *Haematologica*, 84: 614-9.
- Fattorutto, M., O. Pradier, D. Schmartz, B. Ickx, and L. Barvais. 2003. 'Does the platelet function analyser (PFA-100) predict blood loss after cardiopulmonary bypass?', *Br J Anaesth*, 90: 692-3.
- Favaloro, E. J. 2001. 'Utility of the PFA-100 for assessing bleeding disorders and monitoring therapy: a review of analytical variables, benefits and limitations', *Haemophilia*, 7: 170-9.
- Favaloro, E. J. 2008. 'Clinical utility of the PFA-100', *Semin Thromb Hemost*, 34: 709-33.
- Favaloro, E. J., D. Facey, and A. Henniker. 1999. 'Use of a novel platelet function analyzer (PFA-100) with high sensitivity to disturbances in von Willebrand factor to screen for von Willebrand's disease and other disorders', *Am J Hematol*, 62: 165-74.
- Favaloro, E. J., J. Thom, D. Patterson, S. Just, M. Baccala, T. Dixon, M. Meiring, J. Koutts, J. Rowell, and R. Baker. 2009. 'Potential supplementary utility of combined PFA-100 and functional von Willebrand factor testing for the laboratory assessment of desmopressin and factor concentrate therapy in von Willebrand disease', *Blood Coagul Fibrinolysis*, 20: 475-83.
- Federici, A. B., G. Castaman, and P. M. Mannucci. 2002. 'Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease in Italy', *Haemophilia*, 8: 607-21.
- Federici, A. B., J. H. Rand, P. Bucciarelli, U. Budde, P. J. van Genderen, H. Mohri, D. Meyer, F. Rodeghiero, and J. E. Sadler. 2000. 'Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry', *Thromb Haemost*, 84: 345-9.
- Fickenscher, K., A. Aab, and W. Stüber. 1991. 'A photometric assay for blood coagulation factor XIII', *Thromb Haemost*, 65: 535-40.

- Flint, A. C., G. T. Manley, A. D. Gean, J. C. Hemphill, 3rd, and G. Rosenthal. 2008. 'Post-operative expansion of hemorrhagic contusions after unilateral decompressive hemicraniectomy in severe traumatic brain injury', *J Neurotrauma*, 25: 503-12.
- Fressinaud, E., A. Veyradier, F. Truchaud, I. Martin, C. Boyer-Neumann, M. Trossaert, and D. Meyer. 1998. 'Screening for von Willebrand disease with a new analyzer using high shear stress: a study of 60 cases', *Blood*, 91: 1325-31.
- Fukamachi, A., H. Koizumi, and H. Nukui. 1985. 'Postoperative intracerebral hemorrhages: a survey of computed tomographic findings after 1074 intracranial operations', *Surg Neurol*, 23: 575-80.
- Genecov, D. G., Y. C. Por, C. R. Barcelo, K. E. Salyer, A. F. Mulne, and A. B. Morad. 2005. 'Preoperative screening for coagulopathy using prothrombin time and partial thromboplastin time in patients requiring primary cranial vault remodeling', *Plast Reconstr Surg*, 116: 389-94.
- Gerlach, R., A. Raabe, I. Scharrer, J. Meixensberger, and V. Seifert. 2004. 'Post-operative hematoma after surgery for intracranial meningiomas: causes, avoidable risk factors and clinical outcome', *Neurol Res*, 26: 61-6.
- Gerlach, R., A. Raabe, M. Zimmermann, A. Siegemund, and V. Seifert. 2000. 'Factor XIII deficiency and postoperative hemorrhage after neurosurgical procedures', *Surg Neurol*, 54: 260-4; discussion 64-5.
- Gerlach, R., F. Tolle, A. Raabe, M. Zimmermann, A. Siegemund, and V. Seifert. 2002. 'Increased risk for postoperative hemorrhage after intracranial surgery in patients with decreased factor XIII activity: implications of a prospective study', *Stroke*, 33: 1618-23.
- Ghadimi, K., J. H. Levy, and I. J. Welsby. 2016. 'Perioperative management of the bleeding patient', *Br J Anaesth*, 117: iii18-iii30.
- Giraldi, C., S. Creta, A. Martini, C. Ioppoli, A. Valleriani, and A. Muratorio. 1989. 'Spontaneous intracerebral hematoma in a adolescent with factor XIII deficiency. Case report', *Ital J Neurol Sci*, 10: 579-82.
- Golebiowski, A., C. Drewes, S. Gulati, A. S. Jakola, and O. Solheim. 2015. 'Is duration of surgery a risk factor for extracranial complications and surgical site infections after intracranial tumor operations?', *Acta Neurochir (Wien)*, 157: 235-40; discussion 40.
- Grottke, O., T. Frietsch, M. Maas, H. Lier, and R. Rossaint. 2013. '[Dealing with massive bleeding and associated perioperative coagulopathy: recommendations for action of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine]', *Anaesthesist*, 62: 213-16, 18-20, 22-4.
- Harley, B., Z. Abussuud, A. Wickremesekera, G. Shivapathasundram, N. Rogers, and H. Buyck. 2019. 'Preoperative screening for coagulopathy in elective neurosurgical patients in Wellington Regional Hospital and survey of practice across Australia and New Zealand', *J Clin Neurosci*, 64: 201-05.
- Hayward, C. P., P. Harrison, M. Cattaneo, T. L. Ortel, and A. K. Rao. 2006. 'Platelet function analyzer (PFA)-100 closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function', *J Thromb Haemost*, 4: 312-9.
- Hooda, B., R. S. Chouhan, G. P. Rath, P. K. Bithal, A. Suri, and R. Lamsal. 2017. 'Effect of tranexamic acid on intraoperative blood loss and transfusion requirements in patients undergoing excision of intracranial meningioma', *J Clin Neurosci*, 41: 132-38.
- Hsieh, L., and D. Nugent. 2008. 'Factor XIII deficiency', *Haemophilia*, 14: 1190-200.
- Izumihara, A., T. Ishihara, N. Iwamoto, K. Yamashita, and H. Ito. 1999. 'Postoperative outcome of 37 patients with lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy', *Stroke*, 30: 29-33.

- Jelkmann, W. 2019. 'Allgemeine Eigenschaften des Blutes.' in Ralf Brandes, Florian Lang and Robert F. Schmidt (eds.), *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie* (Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg).
- Kageji, T., S. Nagahiro, Y. Mizobuchi, and K. Nakajima. 2017. 'Postoperative Hematoma Requiring Recraniotomy in 1149 Consecutive Patients With Intracranial Tumors', *Oper Neurosurg (Hagerstown)*, 13: 392-97.
- Kalfas, I. H., and J. R. Little. 1988. 'Postoperative hemorrhage: a survey of 4992 intracranial procedures', *Neurosurgery*, 23: 343-7.
- Kangave, D. 1992. 'More enlightenment on the essence of applying Fisher's Exact test when testing for statistical significance using small sample data presented in a 2 x 2 table', *West Afr J Med*, 11: 179-84.
- Karger, R., K. Reuter, J. Rohlf, C. Nimsky, U. Sure, and V. Kretschmer. 2012. 'The Platelet Function Analyzer (PFA-100) as a Screening Tool in Neurosurgery', *ISRN Hematol*, 2012: 839242.
- Kárpáti, L., B. Penke, E. Katona, I. Balogh, G. Vámosi, and L. Muszbek. 2000. 'A modified, optimized kinetic photometric assay for the determination of blood coagulation factor XIII activity in plasma', *Clin Chem*, 46: 1946-55.
- Kohler, H. P., R. A. Ariëns, A. J. Catto, A. M. Carter, G. J. Miller, J. A. Cooper, M. W. Mansfield, K. F. Standeven, and P. J. Grant. 2002. 'Factor XIII A-subunit concentration predicts outcome in stroke subjects and vascular outcome in healthy, middle-aged men', *Br J Haematol*, 118: 825-32.
- Kohler, H. P., A. Ichinose, R. Seitz, R. A. Ariens, and L. Muszbek. 2011. 'Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies', *J Thromb Haemost*, 9: 1404-6.
- Koscielny, J., A. M. Blaicher, D. Felfernig, R. Latza, E. Wenzel, and H. Kiesewetter. 1998. 'Consensus use of desmopressin and antifibrinolytics in three university clinics', *Anaesthesia*, 53 Suppl 2: 60-2.
- Koscielny, J., S. Ziemer, H. Radtke, M. Schmutzler, H. Kiesewetter, A. Salama, and G. F. von Tempelhoff. 2007. '[Preoperative identification of patients with impaired (primary) haemostasis. A practical concept]', *Hamostaseologie*, 27: 177-84.
- Koscielny, J., S. Ziemer, H. Radtke, M. Schmutzler, A. Pruss, P. Sinha, A. Salama, H. Kiesewetter, and R. Latza. 2004. 'A practical concept for preoperative identification of patients with impaired primary hemostasis', *Clin Appl Thromb Hemost*, 10: 195-204.
- Kozek-Langenecker, S. 2007. 'Management of massive operative blood loss', *Minerva Anesthesiol*, 73: 401-15.
- Kratzer, M. A., and G. V. Born. 1985. 'Simulation of primary haemostasis in vitro', *Haemostasis*, 15: 357-62.
- Kucher, N., V. Schroeder, and H. P. Kohler. 2003. 'Role of blood coagulation factor XIII in patients with acute pulmonary embolism. Correlation of factor XIII antigen levels with pulmonary occlusion rate, fibrinogen, D-dimer, and clot firmness', *Thromb Haemost*, 90: 434-8.
- Kundu, S. K., E. J. Heilmann, R. Sio, C. Garcia, R. M. Davidson, and R. A. Ostgaard. 1995. 'Description of an in vitro platelet function analyzer--PFA-100', *Semin Thromb Hemost*, 21 Suppl 2: 106-12.
- Lasne, D., C. Dey, M. D. Dautzenberg, Z. Cherqaoui, F. Monge, A. Aouba, M. F. Torchet, D. Geloën, P. Landais, and C. Rothschild. 2012. 'Screening for von Willebrand disease: contribution of an automated assay for von Willebrand factor activity', *Haemophilia*, 18: e158-63.
- Lasne, D., A. Fiemeyer, G. Chatellier, C. Chammas, J. F. Baron, and M. Aiach. 2000. 'A study of platelet functions with a new analyzer using high shear stress (PFA 100) in patients undergoing coronary artery bypass graft', *Thromb Haemost*, 84: 794-9.

- Lassen, B., E. Helseth, P. Rønning, D. Scheie, T. B. Johannesen, J. Mæhlen, I. A. Langmoen, and T. R. Meling. 2011. 'Surgical mortality at 30 days and complications leading to recraniotomy in 2630 consecutive craniotomies for intracranial tumors', *Neurosurgery*, 68: 1259-68; discussion 68-9.
- Lassila, R., and O. Lindberg. 2013. 'Erik von Willebrand', *Haemophilia*, 19: 643-7.
- Lawrie, A. S., F. Stufano, M. T. Canciani, I. J. Mackie, S. J. Machin, and F. Peyvandi. 2013. 'A comparative evaluation of a new automated assay for von Willebrand factor activity', *Haemophilia*, 19: 338-42.
- Leasure, A., W. T. Kimberly, L. H. Sansing, K. T. Kahle, G. Kronenberg, H. Kunte, J. M. Simard, and K. N. Sheth. 2016. 'Treatment of Edema Associated With Intracerebral Hemorrhage', *Curr Treat Options Neurol*, 18: 9.
- Lee, J. M., M. C. Grabb, G. J. Zipfel, and D. W. Choi. 2000. 'Brain tissue responses to ischemia', *J Clin Invest*, 106: 723-31.
- Li, X., Z. Sun, W. Zhao, J. Zhang, J. Chen, Y. Li, Y. Ye, J. Zhao, X. Yang, Y. Xiang, G. Li, J. Mao, W. Zhang, M. Zhang, and W. Zhang. 2013. 'Effect of acetylsalicylic acid usage and platelet transfusion on postoperative hemorrhage and activities of daily living in patients with acute intracerebral hemorrhage', *J Neurosurg*, 118: 94-103.
- Lorand, L. 2001. 'Factor XIII: structure, activation, and interactions with fibrinogen and fibrin', *Ann N Y Acad Sci*, 936: 291-311.
- Louhichi, N., M. Medhaffar, I. Hadjsalem, E. Mkaouar-Rebai, N. Fendri-Kriaa, H. Kanoun, F. Yaïch, T. Souissi, M. Elloumi, and F. Fakhfakh. 2010. 'Congenital factor XIII deficiency caused by two mutations in eight Tunisian families: molecular confirmation of a founder effect', *Ann Hematol*, 89: 499-504.
- Mammen, E. F., P. C. Comp, R. Gosselin, C. Greenberg, W. K. Hoots, C. M. Kessler, E. C. Larkin, D. Liles, and D. J. Nugent. 1998. 'PFA-100 system: a new method for assessment of platelet dysfunction', *Semin Thromb Hemost*, 24: 195-202.
- Mann, K. G., S. Butenas, and K. Brummel. 2003. 'The dynamics of thrombin formation', *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23: 17-25.
- McClatchey, M. W., S. J. Cohen, and F. M. Reed. 1992. 'The usefulness of matched pair randomization for medical practice-based research', *Fam Pract Res J*, 12: 235-43.
- Mebel, D., R. Akagami, and A. M. Flexman. 2016. 'Use of Tranexamic Acid Is Associated with Reduced Blood Product Transfusion in Complex Skull Base Neurosurgical Procedures: A Retrospective Cohort Study', *Anesth Analg*, 122: 503-8.
- Mehta, R., M. Athar, S. Girgis, A. Hassan, and R. C. Becker. 2019. 'Acquired Von Willebrand Syndrome (AVWS) in cardiovascular disease: a state of the art review for clinicians', *J Thromb Thrombolysis*, 48: 14-26.
- Miesbach, W., S. Krekeler, Z. Wolf, and E. Seifried. 2015. 'Clinical use of Haemate® P in von Willebrand disease: a 25-year retrospective observational study', *Thromb Res*, 135: 479-84.
- Mishra, P., R. Naithani, T. Dolai, R. Bhargava, M. Mahapatra, A. Dixit, T. Seth, R. Kumar, and R. Saxena. 2008. 'Intracranial haemorrhage in patients with congenital haemostatic defects', *Haemophilia*, 14: 952-5.
- Moeller, A., M. Weippert-Kretschmer, H. Prinz, and V. Kretschmer. 2001. 'Influence of ABO blood groups on primary hemostasis', *Transfusion*, 41: 56-60.
- Mokri, B. 2001. 'The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion', *Neurology*, 56: 1746-8.
- Mokuda, S., Y. Murata, N. Sawada, K. Matoba, A. Yamada, M. Onishi, Y. Okuda, K. Jouyama, E. Sugiyama, and K. Takasugi. 2013. 'Tocilizumab induced acquired factor XIII deficiency in patients with rheumatoid arthritis', *PLoS One*, 8: e69944.
- Muszbek, L., Z. Bagoly, A. Cairo, and F. Peyvandi. 2011. 'Novel aspects of factor XIII deficiency', *Curr Opin Hematol*, 18: 366-72.

- Muszbec, L., Z. Bereczky, Z. Bagoly, I. Komáromi, and É Katona. 2011. 'Factor XIII: a coagulation factor with multiple plasmatic and cellular functions', *Physiol Rev*, 91: 931-72.
- Nagrebetsky, A., H. Al-Samkari, N. M. Davis, D. J. Kuter, and J. P. Wiener-Kronish. 2019. 'Perioperative thrombocytopenia: evidence, evaluation, and emerging therapies', *Br J Anaesth*, 122: 19-31.
- Odame, J. E., A. K. Chan, J. K. Wu, and V. R. Breakey. 2014. 'Factor XIII deficiency management: a review of the literature', *Blood Coagul Fibrinolysis*, 25: 199-205.
- Palmer, J. D., O. C. Sparrow, and F. Iannotti. 1994. 'Postoperative hematoma: a 5-year survey and identification of avoidable risk factors', *Neurosurgery*, 35: 1061-4; discussion 64-5.
- Patzke, J., U. Budde, A. Huber, A. Méndez, H. Muth, T. Obser, E. Peerschke, M. Wilkens, and R. Schneppenheim. 2014. 'Performance evaluation and multicentre study of a von Willebrand factor activity assay based on GPIb binding in the absence of ristocetin', *Blood Coagul Fibrinolysis*, 25: 860-70.
- Petri, M., L. Ellman, and R. Carey. 1983. 'Acquired factor XIII deficiency with chronic myelomonocytic leukemia', *Ann Intern Med*, 99: 638-9.
- Raabe, A., R. Gerlach, M. Zimmermann, and V. Seifert. 2001. 'The risk of haemorrhage associated with early postoperative heparin administration after intracranial surgery', *Acta Neurochir (Wien)*, 143: 1-7.
- Rodeghiero, F., G. Castaman, and E. Dini. 1987. 'Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease', *Blood*, 69: 454-9.
- Rodeghiero, F., G. Castaman, A. Tosetto, J. Batlle, F. Baudo, A. Cappelletti, P. Casana, N. De Bosch, J. C. Eikenboom, A. B. Federici, S. Lethagen, S. Linari, and A. Srivastava. 2005. 'The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study', *J Thromb Haemost*, 3: 2619-26.
- Rodeghiero, F., A. Tosetto, T. Abshire, D. M. Arnold, B. Coller, P. James, C. Neunert, and D. Lillicrap. 2010. 'ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders', *J Thromb Haemost*, 8: 2063-5.
- Rolston, J. D., S. J. Han, C. Y. Lau, M. S. Berger, and A. T. Parsa. 2014. 'Frequency and predictors of complications in neurological surgery: national trends from 2006 to 2011', *J Neurosurg*, 120: 736-45.
- Sadler, J. E. 1998. 'Biochemistry and genetics of von Willebrand factor', *Annu Rev Biochem*, 67: 395-424.
- Sadler, J. E., U. Budde, J. C. Eikenboom, E. J. Favaloro, F. G. Hill, L. Holmberg, J. Ingerslev, C. A. Lee, D. Lillicrap, P. M. Mannucci, C. Mazurier, D. Meyer, W. L. Nichols, M. Nishino, I. R. Peake, F. Rodeghiero, R. Schneppenheim, Z. M. Ruggeri, A. Srivastava, R. R. Montgomery, and A. B. Federici. 2006. 'Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor', *J Thromb Haemost*, 4: 2103-14.
- Schmidt, E. A., F. Despas, A. Pavy-Le Traon, Z. Czosnyka, J. D. Pickard, K. Rahmouni, A. Pathak, and J. M. Senard. 2018. 'Intracranial Pressure Is a Determinant of Sympathetic Activity', *Front Physiol*, 9: 11.
- Schramm, B., K. Leslie, P. S. Myles, and C. J. Hogan. 2001. 'Coagulation studies in preoperative neurosurgical patients', *Anaesth Intensive Care*, 29: 388-92.
- Seicean, A., N. K. Schiltz, S. Seicean, N. Alan, D. Neuhauser, and R. J. Weil. 2012. 'Use and utility of preoperative hemostatic screening and patient history in adult neurosurgical patients', *J Neurosurg*, 116: 1097-105.

- Seifman, M. A., P. M. Lewis, J. V. Rosenfeld, and P. Y. Hwang. 2011. 'Postoperative intracranial haemorrhage: a review', *Neurosurg Rev*, 34: 393-407.
- Seitz, R., F. Leugner, M. Katschinski, A. Immel, M. Kraus, R. Egbring, and B. Göke. 1994. 'Ulcerative colitis and Crohn's disease: factor XIII, inflammation and haemostasis', *Digestion*, 55: 361-7.
- Srámek, A., J. C. Eikenboom, E. Briët, J. P. Vandenbroucke, and F. R. Rosendaal. 1995. 'Usefulness of patient interview in bleeding disorders', *Arch Intern Med*, 155: 1409-15.
- Stürmer, T., and H. Brenner. 2001. 'Degree of matching and gain in power and efficiency in case-control studies', *Epidemiology*, 12: 101-8.
- Suzuki, R., H. Toda, and Y. Takamura. 1989. 'Dynamics of blood coagulation factor XIII in ulcerative colitis and preliminary study of the factor XIII concentrate', *Blut*, 59: 162-4.
- Swami, A., and V. Kaur. 2017. 'von Willebrand Disease: A Concise Review and Update for the Practicing Physician', *Clin Appl Thromb Hemost*, 23: 900-10.
- Tacke, F., K. Fiedler, M. von Depka, T. Luedde, H. Hecker, M. P. Manns, A. Ganser, and C. Trautwein. 2006. 'Clinical and prognostic role of plasma coagulation factor XIII activity for bleeding disorders and 6-year survival in patients with chronic liver disease', *Liver Int*, 26: 173-81.
- Taylor, W. A., N. W. Thomas, J. A. Wellings, and B. A. Bell. 1995. 'Timing of postoperative intracranial hematoma development and implications for the best use of neurosurgical intensive care', *J Neurosurg*, 82: 48-50.
- Teich, M., E. Longin, C. E. Dempfle, and S. König. 2004. 'Factor XIII deficiency associated with valproate treatment', *Epilepsia*, 45: 187-9.
- Tosetto, A., F. Rodeghiero, G. Castaman, A. Goodeve, A. B. Federici, J. Batlle, D. Meyer, E. Fressinaud, C. Mazurier, J. Goudemand, J. Eikenboom, R. Schneppenheim, U. Budde, J. Ingerslev, Z. Vorlova, D. Habart, L. Holmberg, S. Lethagen, J. Pasi, F. Hill, and I. Peake. 2006. 'A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD)', *J Thromb Haemost*, 4: 766-73.
- van Werkum, J. W., C. M. Hackeng, F. I. de Korte, F. W. Verheugt, and J. M. Ten Berg. 2007. 'Point-of-care platelet function testing in patients undergoing PCI: between a rock and a hard place', *Neth Heart J*, 15: 299-305.
- Vassilouthis, J., S. Anagnostaras, A. Papandreou, and E. Dourdounas. 1999. 'Is postoperative haematoma an avoidable complication of intracranial surgery?', *Br J Neurosurg*, 13: 154-7.
- Vincentelli, A., S. Susen, T. Le Tourneau, I. Six, O. Fabre, F. Juthier, A. Bauters, C. Decoene, J. Goudemand, A. Prat, and B. Jude. 2003. 'Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis', *N Engl J Med*, 349: 343-9.
- Wahlberg, T., M. Blombäck, P. Hall, and G. Axelsson. 1980. 'Application of indicators, predictors and diagnostic indices in coagulation disorders. I. Evaluation of a self-administered questionnaire with binary questions', *Methods Inf Med*, 19: 194-200.
- Wang, C., X. Niu, Y. Ren, Z. Lan, and Y. Zhang. 2019. 'Risk Factors for Postoperative Intracranial Hemorrhage After Resection of Intracranial Tumor in 2259 Consecutive Patients', *World Neurosurg*, 129: e663-e68.
- Weber, C. F., K. Zacharowski, K. Brün, T. Volk, E. O. Martin, S. Hofer, and S. Kreuer. 2013. '[Basic algorithm for Point-of-Care based hemotherapy: perioperative treatment of coagulopathic patients]', *Anaesthetist*, 62: 464-72.
- Werner, E. J., E. H. Broxson, E. L. Tucker, D. S. Giroux, J. Shults, and T. C. Abshire. 1993. 'Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study', *J Pediatr*, 123: 893-8.

- Wiegering, V., O. Andres, P. G. Schlegel, F. Deinlein, M. Eyrich, and A. Sturm. 2013. 'Hyperfibrinolysis and acquired factor XIII deficiency in newly diagnosed pediatric malignancies', *Haematologica*, 98: e90-1.
- Yamamoto, H., Y. Hirashima, H. Hamada, N. Hayashi, H. Origasa, and S. Endo. 2003. 'Independent predictors of recurrence of chronic subdural hematoma: results of multivariate analysis performed using a logistic regression model', *J Neurosurg*, 98: 1217-21.
- Yan, M. T. S., N. Rydz, D. Goodyear, and M. Sholzberg. 2018. 'Acquired factor XIII deficiency: A review', *Transfus Apher Sci*, 57: 724-30.
- Yu, E. S., M. J. Jeon, K. W. Kang, B. H. Lee, E. J. Kang, Y. Park, S. R. Lee, H. J. Sung, C. W. Choi, B. S. Kim, and D. S. Kim. 2020. 'The role of platelet function analyzer-200 in predicting perioperative bleeding risk', *Korean J Intern Med*, 35: 1199-209.
- Zeerleder, S., V. Schroeder, B. Lämmle, W. A. Wuillemin, C. E. Hack, and H. P. Kohler. 2007. 'Factor XIII in severe sepsis and septic shock', *Thromb Res*, 119: 311-8.
- Zetterling, M., and E. Ronne-Engström. 2004. 'High intraoperative blood loss may be a risk factor for postoperative hematoma', *J Neurosurg Anesthesiol*, 16: 151-5.

8 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: GRÜNDE FÜR EINEN ERWORBENEN FAKTOR XIII-MANGEL.....	17
TABELLE 2: KATEGORIEN DER EINGRIFFSART	27
TABELLE 3: METHODE UND REFERENZBEREICHE DER GERINNUNGSPARAMETER.....	35
TABELLE 4: SUBSTITUIERTE MEDIKAMENTE MIT DOSIERUNGEN UND LABORPARAMETER FÜR DAS MONITORING.....	36
TABELLE 5: MÖGLICHE NEBENWIRKUNGEN NACH MEDIKAMENTENSUBSTITUTION.....	37
TABELLE 6: DEMOGRAFISCHE DATEN ALTER UND GESCHLECHT	41
TABELLE 7: ART DES EINGRIFFES IM VERGLEICH	42
TABELLE 8: PRÄOPERATIVE LABORWERTE.....	43
TABELLE 9: ANZAHL DER BESTIMMUNGEN DER ERWEITERTEN GERINNUNGSPARAMETER IN DER STUDIENKOHORTE	46
TABELLE 10: POSTOPERATIVE LABORWERTE.....	46
TABELLE 11: VERGLEICH DER OP-DATEN	49
TABELLE 12: VERGLEICH DER BLUTUNGSEREIGNISSE	50
TABELLE 13: DEMOGRAFISCHE DATEN DER PATIENTEN MIT REVISIONSOPERATION	51
TABELLE 14: EINFLUSS DER GERINNUNGSANAMNESE AUF DIE BLUTUNGSEREIGNISSE UND	53
TABELLE 15: GERINNUNGSMEDIKATION PRÄOPERATIV	54
TABELLE 16: PERIOPERATIVE GERINNUNGSFÖRDERNDE MEDIKAMENTENSUBSTITUTION.....	55
TABELLE 17: ANZAHL DER ABNORMEN BESTIMMUNGEN DES ERWEITERTEN GERINNUNGLABORS	62
TABELLE 18: KOSTEN FÜR LABORBESTIMMUNGEN	67
TABELLE 19: KOSTENVERGLEICH LABORDIAGNOSTIK	68
TABELLE 20: KOSTEN DER GERINNUNGSPRÄPARATE (STAND DER PREISE 15.12.2020, ABDA-ARTIKELSTAMM)	69
TABELLE 21: KOSTEN GERINNUNGSPRÄPARATE STUDIENKOHORTE (N=197) ...	71
TABELLE 22: KOSTEN GERINNUNGSPRÄPARATE VERGLEICHSKOHORTE (N=197)	72

9 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: STARK VEREINFACHTE SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER SEKUNDÄREN GERINNUNG UND GERINNUNGSTEST QUICK UND APTT.....	13
ABBILDUNG 3: UNTERSUCHUNGSZEITRAUM ÜBERSICHT	26
ABBILDUNG 4: GERINNUNGSFRAGEBOGEN DER KLINIK UND POLIKLINIK	30
ABBILDUNG 5: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES PFA-100 SYSTEMS IM VERGLEICH ZUR HÄMOSTASE IN VIVO (VAN WERKUM ET AL. 2007).....	34
ABBILDUNG 6: BOXPLOT ZU FAKTOR XIII PRÄOPERATIV (IN %) IN DER STUDIENKOHORTE.....	44
ABBILDUNG 7: BOXPLOT ZU VON-WILLEBRAND-FAKTOR PRÄOPERATIV (IN %) IN DER STUDIENKOHORTE.....	45
ABBILDUNG 8: BOXPLOT ZU PFA-100 PRÄOPERATIV (IN SEC.) IN DER STUDIENKOHORTE.....	45
ABBILDUNG 9: BOXPLOT ZU QUICK-WERTEN (IN %) PRÄ- UND POSTOPERATIV	47
ABBILDUNG 10: BOXPLOT ZUR APTT-ZEIT (IN SEC.) PRÄ- UND POSTOPERATIV	47
ABBILDUNG 11: BOXPLOT ZUR THROMBOZYTENANZAHL (IN G/L) PRÄ- UND POSTOPERATIV	48
ABBILDUNG 12: BLUTUNGSEREIGNISSE	50

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte die Gelegenheit ergreifen, mich bei allen beteiligten Personen zu bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Zunächst danke ich PD. Dr. med. Maria Wostrack für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit die Studie in der Abteilung für Neurochirurgie durchführen zu können.

Mein besonderer Dank geht an PD Dr. med. Arthur Wagner für die hervorragende Betreuung und Unterstützung während der gesamten Arbeit. Arthur nahm sich immer Zeit für Fragen und stand mir zu jederzeit mit Rat und Tat zur Seite.

Weiterhin möchte ich mich bei PhD Dr. med. Christof Winter bedanken, der mich gerade am Anfang meiner Arbeit und beim Matching der Kohorten mit Rat und Anregungen unterstützt hat.

Von Herzen danke ich meinen Eltern für die bedingungslose Unterstützung während des gesamten Studiums und in allen Lebensphasen. Vielen Dank, dass ihr mir dieses Studium ermöglicht habt.

Ebenso möchte ich mich bei meinen Großeltern bedanken, welche sich auch im hohen Alter und ohne medizinische Grundkenntnisse mit Freude meine ersten Entwürfe der Arbeit durchgelesen haben.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Freundin Ida Marie für ihr Verständnis und ihre Geduld danken und dafür, dass sie mir immer liebevoll und selbstlos den Rücken gestärkt hat.