

Neurochirurgische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktorin: Univ.-Prof. Dr. A. - E. Trappe)

Retrospektive Untersuchungen zum Risikoprofil bei Patienten mit thromboembolischen Komplikationen nach lumbaler Discusoperation

Stephan Wenninger

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. A. - E. Trappe

2. apl. Prof. Dr. W. Theiss

Die Dissertation wurde am 29.10.2004 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 02.02.2005 angenommen.

Meinen Eltern und Großeltern

VORBEMERKUNG	2
INHALTSVERZEICHNIS	3
1. EINLEITUNG	
1.1 LUNGENEMBOLIE UND TIEFE BEINVENENTHROMBOSE	6
1.2 DIE LUMBALE DISKUSOPERATION UND DIE LAGERUNG DES PATIENTEN	8
1.3 THROMBOSEPROPHYLAXE - EIN ÜBERBLICK	9
1.4 PROBLEMSTELLUNG UND ZIEL DER UNTERSUCHUNGEN	11
2. MATERIAL UND METHODEN	
2.1. DATENERFASSUNG	12
2.2 PATIENTENKOLLEKTIV UND GRUPPENVERTEILUNG	12
2.3 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	13
2.4 DOKUMENTATION UND QUELLEN	14
2.5 ERHOBENE DATEN	14
2.5.1 ASA-SCORE	14
2.5.2 LABORDATEN	15
2.5.3 DAUERMEDIKATIONEN	16
2.5.4 KLINIK DER THROMBOEMBOLISCHEN KOMPLIKATIONEN	16
2.5.5 RISIKOFAKTOREN UND VORERKRANKUNGEN	17
2.5.6 BODY-MASS-INDEX (BMI)	17
2.6 NEUROCHIRURGISCHE DIAGNOSEN	18
2.7 MORTALITÄT	18
2.8 DATENAUSWERTUNG, STATISTIK UND GRAFISCHE DARSTELLUNGEN	18
3. ERGEBNISSE	
3.1 ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG	22
3.2 HEPARINISIERUNG	
3.2.1 VORBEMERKUNG	25
3.2.2 DAS HEPARINISIERUNGSREGIME DER NEUROCHIR. KLINIK	26

3.3 RISIKOFAKTOREN UND VORERKRANKUNGEN	
3.3.1 VERGLEICHSANALYSE DER RISIKOFAKTOREN.....	27
3.3.1.1 VERGLEICH EINZELNER RISIKOFAKTOREN.....	27
3.3.1.2 KOMBINATION MEHRERER RISIKOFAKTOREN	35
3.3.1.2.1 NIKOTINABUSUS PLUS ORALE KONTRAZEPTION .	35
3.3.1.2.2 NIKOTINABUSUS PLUS DIABETES MELLITUS	38
3.3.1.2.3 KOMBINATION ALLER RISIKOFAKTOREN	38
3.3.2 VERGLEICHSANALYSE DER VORERKRANKUNGEN	39
3.4 BODY-MASS-INDEX	
3.4.1 VORBEMERKUNG	44
3.4.2 VERGLEICHSANALYSE DES BODY-MASS-INDEX	44
3.5 VERGLEICHSANALYSE NEUROCHIRURGISCHE DIAGNOSEN	47
3.6 VERGLEICHSANALYSE DES ASA-SCORE.....	48
3.7 VERGLEICHSANALYSE DER OPERATIONS- UND NARKOSEDAUER.....	51
3.8 VERGLEICHSANALYSE DER DAUERMEDIKATIONEN	55
3.9 VERGLEICHSANALYSE DER PARESEN PRÄ- UND POSTOPERATIV	
3.9.1 VORBEMERKUNG	58
3.9.2 PARESEN UND SENSIBILITÄTSSTÖRUNGEN PRÄOPERATIV.....	58
3.9.3 PARESEN UND SENSIBILITÄTSSTÖRUNGEN POSTOPERATIV.....	63
3.10 VERGLEICHSANALYSE DES PRÄ-OP-LABORS	
3.10.1 VORBEMERKUNG	68
3.10.2 THROMBOZYTENWERTE PRÄOPERATIV	68
3.10.3 QUICKWERTE PRÄOPERATIV	69
3.10.4 INR-WERTE PRÄOPERATIV	70
3.10.5 APTT-WERTE PRÄOPERATIV.....	71
3.11 VERGLEICHSANALYSE DES POST-OP-LABORS	
3.11.1 VORBEMERKUNG	73
3.11.2 QUICKWERTE POSTOPERATIV	74
3.11.3 APTT-WERTE POSTOPERATIV.....	75
3.11.4 FIBRINOGEN.....	77
3.11.4.1 VORBEMERKUNG	77
3.11.4.2 FIBRINOGENWERTE POSTOPERATIV	78
3.11.5 INR-WERTE POSTOPERATIV	80
3.11.6 THROMBOZYTENWERTE POSTOPERATIV.....	81

3.12 KLINIK UND DIAGNOSTIK DER THROMBOEMBOLISCHEN KOMPLIKATIONEN	
3.12.1 KLINIK UND DIAGNOSTIK DER TIEFEN BEINVENENTHROMBOSE ..	82
3.12.1.1 VORBEMERKUNG	82
3.12.1.2 VERGLEICHSANALYSE DER BEINVENENTHROMBOSE	83
3.12.2 KLINIK UND DIAGNOSTIK DER LUNGENEMBOLIE	85
3.13 MORTALITÄT.....	88
3.14 DAUER ZWISCHEN OPERATION UND THROMBOEMB. KOMPLIKATION	90
3.15 MITTLERE VERWEILDAUER DER PATIENTEN.....	92
4. DISKUSSION	
4.1 VORBEMERKUNG	95
4.2 DIESE ARBEIT IM VERGLEICH MIT INTERNATIONALEN	
STUDIENERGEBNISSEN.....	95
4.2.1 VERGLEICH DER THROMBOSEPROPHYLAXE.....	95
4.2.2 VERGLEICH DER THROMBOSEINZIDENZ	100
4.3 NEUE ANTIKOAGULANTIEN – MOMENTANER STATUS.....	101
4.4 BEWERTUNG DER ERGEBNISSE	101
4.4.1 THROMBOSEENTSTEHUNG BEI NEUROCHIRURGISCHEN	
PATIENTEN – EINFLUSS ALLGEMEINER FAKTOREN	103
4.4.2 THROMBOSEENTSTEHUNG BEI NEUROCHIRURGISCHEN	
PATIENTEN - EINFLUSS INDIVIDUELLER RISIKOFAKTOREN	104
4.4.3 BEWERTUNG DER STATISTISCHEN BERECHNUNGEN UND DEREN	
AUSSAGEKRAFT.....	107
5. ZUSAMMENFASSUNG	108
6. LITERATURVERZEICHNIS	111
7. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....	123
8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	127
9. ANHANG I: DANKSAGUNG	128
10. ANHANG II: LEBENS LAUF.....	129

1. Einleitung

1.1 Lungenembolie und tiefe Beinvenenthrombose

Die Lungenembolie ist häufig eine Komplikation der venösen Thrombose [61]. Die Emboli, die meist aus den tiefen Venen der unteren Extremitäten und aus dem Becken stammen, gelangen über den venösen Kreislauf zum rechten Herzen und verlegen nach Passage der Pulmonalarterien Abschnitte der Lungenarterien [55]. Diese Verlegung bewirkt eine Erhöhung des Totraumvolumens der Lunge und somit eine Verminderung der Fläche, die eine ausreichende Oxygenierung des Blutes gewährleisten kann. Hauptsächlich entstehen solche Emboli durch Abflussbehinderungen im venösen System oder bei pathologisch erhöhter Gerinnbarkeit des Blutes. Bei ca. 70% bis 95% der Patienten mit Lungenembolien können Emboli in den peripheren Venen der unteren Extremitäten nachgewiesen werden [2, 33, 75, 78].

In den USA wird die jährliche Inzidenz der symptomatischen tiefen Venenthrombose auf 48 pro 100.000 Einwohner (0,048 Prozent) und die der Lungenembolie auf 23 pro 100.000 (0,023%) geschätzt. Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Zahl der Erkrankungen deutlich an [2]. Eine Hochrechnung auf Grundlage einer Einwohnerzahl von ca. 286 Millionen ergibt eine Zahl von 3.060.000 erkannten Thromboembolien. Die jährliche Mortalität an postoperativen Lungenembolien beträgt für die USA ca. 200.000 [29, 40].

Mit Hilfe verschiedener epidemiologischer Studien wurde die Prävalenz der Beinvenenthrombose in Deutschland auf 2,3 - 17% geschätzt: für München fand die Datenerhebung 1984, in Tübingen 1979 und in Marburg 1989 statt [97]. Die jährliche Inzidenz der Lungenembolien in Deutschland wird von KOPENHAGEN und HÄRING mit 150 - 190 beziffert [48] und liegt damit bei ca. 0,05%. Somit stellt die Lungenembolie die häufigste pulmonale Erkrankung und Todesursache hospitalisierter Patienten dar [2]. Die Inzidenz nach Operationen am Bewegungsapparat (z. B. Knie, Wirbelsäule oder Hüfte) wird in der Literatur stark schwankend mit 5-10% angegeben [31]. Allerdings ist nicht damit zu rechnen, dass die Inzidenz in den industrialisierten Ländern stetig ansteigt, denn seit 1980 scheinen die Fälle an symptomatischen Beinvenenthrombosen relativ konstant zu bleiben [10, 36] (Tabelle 1).

Tabelle 1.1: Inzidenz der tiefen Beinvenenthrombose und Lungenembolie

Autoren	Land	Einwohnerzahl 2003 [98]	Inzidenz TVT ¹⁾ pro Jahr	Inzidenz LE ²⁾ pro Jahr
Anderson et al. [2]	USA	285.925.000	0,048% → 137.244	0,023% → 65.763
Kopenhagen/ Häring [48]	Deutschland	82.006.000	0,1% → 82.006	0,05% → 41.003
Haas [31]	Deutschland	82.006.000		5-10% → 6.150.450 ³⁾
Wienert/ Willer [97]	Deutschland	82.006.000	2,3%-17% → 7.913.579 ³⁾	

1) TVT = Tiefe Beinvenenthrombose; 2) LE = Lungenembolie; 3) Mittelwert

Die Pathophysiologie der Thromboseentstehung ist in ihren Grundsätzen hinreichend untersucht und erkannt worden, wobei nach neuerer Meinung eine genetische Prädisposition postuliert wird. Viele der klinisch-praktisch relevanten Fragen können allerdings derzeit noch nicht oder nur spekulativ beantwortet werden [31]. In der Regel bedarf es zusätzlicher thrombogener Stimuli wie Operationen oder sonstiger sekundärer Risikofaktoren, um bei diesen Patienten die latent vorhandene thrombophile Tendenz in die Manifestation einer Thrombose umzusetzen [35, 63]. Nach dem allgemeinen Wissensstand darf aber als gesichert angenommen werden, dass tiefe Venenthrombosen u. a. aufgrund eines Ungleichgewichtes thrombogener und antithrombogener Faktoren im Körper entstehen. Vereinfacht gesagt befinden sich die thrombogeneren Faktoren im wesentlichen im Blut, während die antithrombogeneren Faktoren entweder vom Endothel synthetisiert oder vom Endothel gesteuert werden. Das unter physiologischen Bedingungen im Körper ständig vorhandene Gleichgewicht von Thrombus-Bildung und Thrombus-Hemmung kann durch die in der Virchow-Trias beschriebenen Ursachenkomplexe

1. Endothelläsion,
2. Hyperkoagulabilität und
3. Stase beeinflusst werden.

Durch Faktoren, die nun von außen einen dieser Ursachenkomplexe beeinflussen und verändern, kann das oben beschriebene Gleichgewicht nicht mehr ausreichend aufrecht erhalten werden. Die Entstehung von Thromben (prinzipiell auch die Fibrinolyse) wird dadurch gefördert [35, 48].

In der Neurochirurgie der Wirbelsäule wird speziell der dritte Punkt der VIRCHOW-TRIAS beeinflusst: denn gerade die durch die Lagerung des Patienten entstehende Stase des venösen Rückflusses aus den Beinvenen, in denen normalerweise bei horizontaler Körperlage ein flaches Druckgefälle in Richtung

Thorax mit 15-20mmHg (postkapilläre Venolen) bzw. 12-15mmHg (kleine Venen) herrscht, begünstigt die Thrombusentstehung enorm [14, 69, 100].

1.2 Die lumbale Diskusoperation und die Lagerung des Patienten

Seit der Beschreibung des interlaminären Zuganges bei lumbalen Diskusoperationen von J.G. LOVE (1938) liegt das Bestreben in möglichst kleinen Zugängen, die allerdings nur dann ausreichende Übersicht bieten, wenn der Patient entsprechend gelagert ist und die Wirbelsäule ausreichend kyphosiert werden kann. Die von H. KUHLEND AHL beschriebene Hock-Lagerung [55], wurde in den letzten Jahren durch die einfachere Bauchlagerung in vielen neurochirurgischen Zentren abgelöst. Die Kyphosierung der Wirbelsäule erfolgt hierbei durch Knicken des Operationstisches [13, 49]. Der Nachteil dieser Lagerung ist die mögliche abdominelle Kompression [68] mit konsekutiven Auswirkungen auf venöse Blutungen im Operationsgebiet [69] sowie eine Verminderung des venösen Rückstroms zum Herzen und damit die Gefahr der Entstehung von Blutgerinnseln [24, 53, 87].

Die anatomischen Zusammenhänge sind wie folgt [28]: bei den vertebrealen Venen gibt es einen epiduralen und einen paravertebralen Plexus. Die dünnwandigen Venen dieser Plexus besitzen keine Klappen. Sie stehen untereinander, mit den spinalen Venen und den Venen der Wirbelkörper in Verbindung. Die Venen ziehen nach lateral durch die Foramina intervertebralia und finden im lumbalen Bereich über die iliacalen und lumbalen Venen, im thorakalen Bereich über die Venae intercostales, Vv. mammae internae und die V. azygos Anschluß an die obere Hohlvene. Der Druck im vertebrealen Venensystem wird deshalb durch den Druck im Abdomen und im Thorax reguliert. Bei einer Behinderung des venösen Rückflusses in die V. cava durch intraabdominelle oder intrathorakale Druckerhöhung fließt das Blut vor allem auch über vertebrale Umgehungskreisläufe zum Herzen zurück [69]. Die Folge ist eine verstärkte venöse Blutung im Operationsfeld sowie, sofern diese Abdomendruckerhöhung über einen längeren Zeitraum persistiert, ein erhöhtes Blutvolumen in den unteren Extremitäten. Es resultiert ein verminderter Blutfluss, der eine Erhöhung der Viskosität und damit eine Erhöhung der Gerinnbarkeit des Blutes zur Folge hat [11, 19, 32, 77]. Eine Obstruktion des Vena-Cava-Systems, beispielsweise bei einer durch starke Knickung des Operationstisches in Bauchlage entstehenden Kompression der Vena cava, kann neben der oben

beschriebenen Bildung von venösen Thromben ebenso zu einer arteriellen Hypotension und Tachykardie führen (siehe Abb. 1.1 [41]).

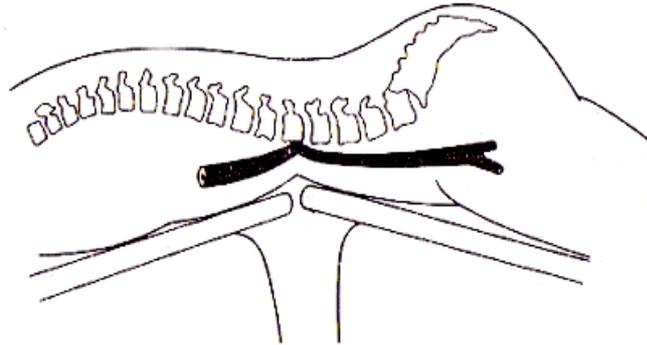


Abbildung 1.1: Der Effekt beim Abknicken des Operationstisches auf die Vena cava bei Patienten in Bauchlage [41]

1.3 Thromboseprophylaxe - Ein Überblick

Die Ziele der Anwendung einer generellen Thromboseprophylaxe im stationären Bereich sind die Entstehung und Ausbreitung tiefer Beinvenenthrombosen mit der Frühkomplikation der Lungenembolie und dem Auftreten eines postthrombotischen Syndroms zu verhindern. Nach neueren Untersuchungen werden in der Mehrzahl (88%- 97%) der neurochirurgischen Kliniken medikamentöse Thromboseprophylaxen durchgeführt [47, 70, 75]. Jedoch weisen Art und Dauer der Thromboseprophylaxe immer noch große Unterschiede auf, und die "EUROPÄISCHE KONSENSUSERKLÄRUNG ZUR PROPHYLAXE VON THROMBOSE UND EMBOLIE" hat 1991 für das Fach Neurochirurgie lediglich physikalische Maßnahmen wie Frühmobilisation, Kompressionsstrümpfe und Krankengymnastik empfohlen. Die effektivste Form der Thromboseprophylaxe scheint nach neuesten wissenschaftlichen Untersuchungen eine Kombination aus pharmakologischen und mechanischen Maßnahmen, insbesondere eine prä- und perioperative Verabreichung von Heparin oder niedermolekularem Heparin zu sein, die bei chirurgischen, orthopädischen und urologischen Patienten anhand prospektiver, randomisierter, kontrollierter Studien durch eine statistisch signifikante Verminderung der Häufigkeit der thromboembolischen Komplikationen mit einer durchschnittlichen Senkung des relativen Risikos um 50% bis 90% nachgewiesen wurde und in Empfehlungen zur

Thromboseprophylaxe in den entsprechenden operativen Fächern verabschiedet wurde [16, 31, 46, 86]. RAABE et al. zeigten in ihrer 2000 durchgeführten Untersuchung, dass 6% der Kliniken routinemäßig mit einer präoperativen und 29% mit einer postoperativen medikamentösen Thromboseprophylaxe innerhalb der ersten acht Stunden beginnen, 44% innerhalb der ersten 24 Stunden, 3% am zweiten und 15% am dritten postoperativen Tag [75]. Bei der Wahl des Pharmakons finden hauptsächlich Heparin und niedermolekulares Heparin bzw. deren Derivate Anwendung [7, 38, 65], allerdings weichen die Dosierungsschemata erheblich voneinander ab: FRIM et al. fanden bei neurochirurgischen Patienten eine signifikante Verminderung der Rate an tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien bei Anwendung einer Low-Dose-Heparinisierung mit 2 mal 5.000 IE Heparin postoperativ, ohne Blutungskomplikationen zu beobachten [27]. CERRATO et al. verabreichten 3 mal 5.000 IE Heparin beginnend zwei Stunden präoperativ [15]. Die Autoren beobachteten eine signifikante Verminderung der tiefen Venenthrombose von 34% (Kontrollgruppe) auf 6% in der Studiengruppe (Heparin) sowie eine Nachblutungsrate von 2% (Kontrollgruppe) und 4% (Heparin-Gruppe). Diese Ergebnisse entsprachen den Untersuchungen von BARNETT [5] und BOSTROM [9]. Bei 134 Patienten, die ohne Thromboseprophylaxe an der Wirbelsäule operiert wurden, zeigte die Untersuchung von TAKENORI et al. (2000), dass bei 5,6% der Patienten distale Thrombi in der Venographie gefunden werden konnten [92]. Die an der neurochirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der technischen Universität München standardmäßig durchgeführte präoperative Thromboseprophylaxe von 2 x 7.500 IE entspricht den Ergebnissen und Empfehlungen von KAKKAR et al., PINI und HARENBERG [34, 45, 71].

Die Anzahl der in den letzten 15 Jahren veröffentlichten Artikel zu dem Thema der perioperativen Antikoagulation zeigt, dass ein einheitliches Konzept bisher nicht bekannt ist bzw. aufgrund fehlender Indizes, die eine Risikoeinschätzung des Patienten erlauben würden, nicht durchgeführt werden kann [75].

1.4 Problemstellung und Ziel der Untersuchungen

Die hohe Anzahl an Arbeiten zu dem Thema der thromboembolischen Komplikationen nach operativen Eingriffen und die damit verbundene hohe Anzahl an Empfehlungen sorgt mehr für Verwirrung als für ein einheitliches Regime bei der Thromboseprophylaxe.

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand von Patientendaten der neurochirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der technischen Universität München und aktuellen Studien zur Thromboseprophylaxe, die fast ausnahmslos einen unveränderlichen Standard in der Heparinisierung vorschlagen, ein patienten- und risikoadaptiertes, also auf die primären und sekundären Risikofaktoren eingehendes Heparinisierungsregime, zu erstellen. In diesem Sinne wurde speziell auf Einflussfaktoren wie Vorerkrankungen, Adipositas, Stoffwechselkrankheiten und sekundäre Risikofaktoren eingegangen.

2. Material und Methoden

2.1 Datenerfassung

In dem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren (1992 bis 2001) wurden an der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar insgesamt 8.930 lumbale Bandscheibenoperationen durchgeführt. Von diesen wurden anhand der Patientenakten thromboembolische Komplikationen im Sinne von Beinvenenthrombosen und Lungenembolien erfasst und analysiert.

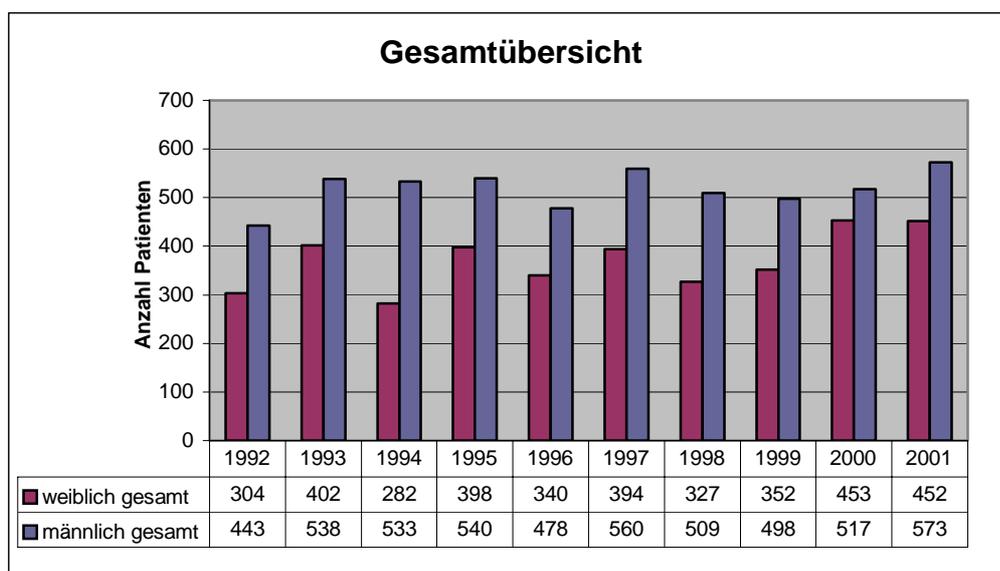


Abbildung 2.1: Gesamtübersicht über durchgeführte lumbale Discusoperationen 1992 bis 2001

2.2 Patientenkollektiv und Gruppenverteilung

Das Patientenkollektiv der Studiengruppe umfasst 9 Männer und 28 Frauen. Zur Erstellung eines Risikoprofils für thromboembolische Komplikationen werden die Patienten der Studiengruppe einer definierten Anzahl an Kontrollpatienten gegenübergestellt. Dazu wurden insgesamt 200 Patienten zufällig aus dem gleichen Erhebungszeitraum (1992 - 2001) ausgewählt, wobei eine ähnliche Verteilung von Männern und Frauen wie in der Studiengruppe vorliegen soll.

Bei einem Anteil von 24,3% Männern und 75,7% Frauen in der Studiengruppe wird die Anzahl der Männer in der Kontrollgruppe auf 57 festgelegt, die Anzahl der Frauen in der Kontrollgruppe auf 143.

Zur besseren Darstellung werden im Folgenden vier Gruppen unterschieden:

Gruppe I	Kontrollgruppe männlich	n = 57
Gruppe II	Kontrollgruppe weiblich	n = 143
Gruppe III	Studiengruppe männlich	n = 9
Gruppe IV	Studiengruppe weiblich	n = 28

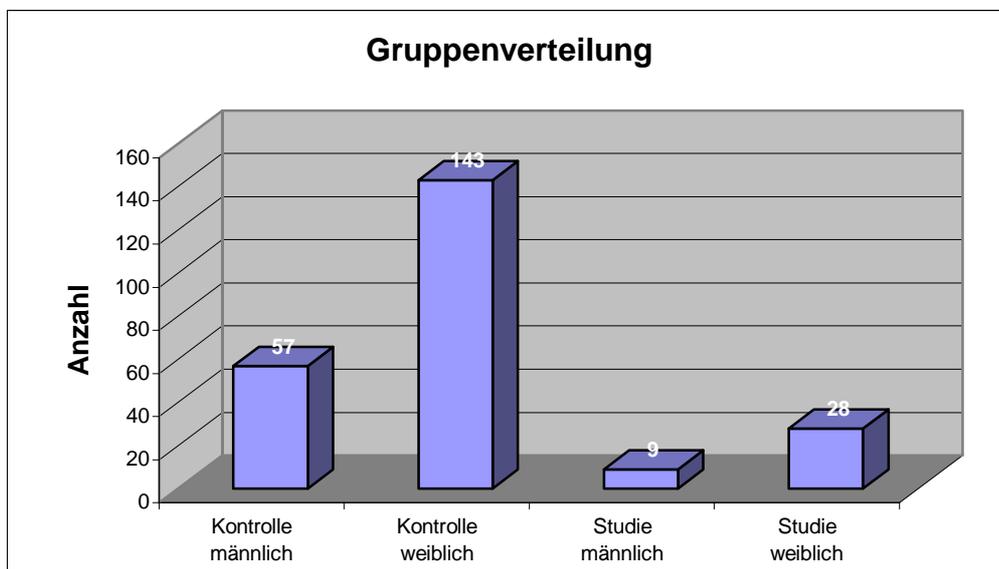


Abbildung 2.2: Anzahl der Patienten in den einzelnen Gruppen.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Von den 42 Patienten, bei denen postoperativ eine thromboembolische Komplikation auftrat, wurden 37 in die Studie aufgenommen. Bei 3 Patienten traten bereits vor der Operation Symptome einer tiefen Beinvenenthrombose auf, die in klinischen Untersuchungen dann bestätigt wurde. Diese kam wohl hauptsächlich durch bereits länger bestandene Paresen zustande, eine genauere Untersuchung der Pathogenese bei diesen Patienten ist allerdings nicht Bestandteil dieser Arbeit.

Bei zwei Patienten waren aufgrund unvollständiger Aktenlage nur ungenügende Datenerhebungen möglich. Es wurden somit fünf Patienten aus der Untersuchung ausgeschlossen.

2.4 Dokumentation und Quellen

Die zur Datenerfassung und –auswertung benötigten Patientenakten stammten aus dem Archiv der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar an der Technischen Universität München.

2.5 Erhobene Daten

Aus den Patientenakten wurden folgende Daten erhoben: Alter, Geschlecht, Risikofaktoren und Vorerkrankungen, Body-Mass-Index, Paresen prä- und postoperativ, Dauermedikationen, ASA-Score, Narkose- und Operationsdauer, neurochirurgische Diagnose, Diagnose und Zeitraum des Embolieereignisses zwischen Operation und Auftreten klinischer Hinweise auf eine thromboembolische Komplikation, Heparinisierungsregime, mittlere stationäre Verweildauer sowie das präoperative und postoperative Labor. Bei den Labordaten wurden Gerinnung (Quick, INR, aPTT), Blutbild (Thrombozyten, Leukozyten, Erythrozyten, Hämatokrit) und klinische Chemie (Fibrinogen, Antithrombin-III, Protein C, Protein S, Elektrolyte, D-Dimer) evaluiert (siehe 2.4.3).

2.5.1 ASA-Score

Verschiedene Einteilungssysteme wurden entwickelt, um Patienten zu klassifizieren, die für Operation und Anästhesie vorbereitet werden. Die bestbekanntesten Einteilungssysteme (Scores) sind der ASA-Score und der CEPOD-Score.

Der ASA-Score (American Association of Anaesthesists) kategorisiert subjektiv Patienten in fünf Untergruppen, indem der präoperative Gesundheitszustand erfasst wird. Er wurde 1941 durch die ASA als ein statistisches Werkzeug für retrospektive Analysen der Krankenhausaufzeichnungen entwickelt. Seit der Einführung wurde er einige Male überarbeitet und beinhaltet mittlerweile neben den fünf Einteilungsgraden I (gesunder Patient)

bis V (multimorbider Patient) auch den Buchstaben "E" für Notfall (Emergency, z.B. E III bedeutet notfallmäßige Operation eines Patienten, der an einer schweren Allgemeinerkrankung mit Leistungseinschränkung leidet).

Die ASA-Klassifikation macht keinen Unterschied hinsichtlich Alter, Geschlecht, Gewicht oder Größe des Patienten, sondern erfasst die präoperativen Erkrankungen bzw. die Morbidität des Patienten. Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Einteilung in den ASA-Score.

Tabelle 2.1: Einteilung des Patienten nach dem Score der American Association of Anaesthesists [3]

ASA I	Normaler, sonst gesunder Patient
ASA II	Leichte Allgemeinerkrankung ohne Leistungseinschränkung
ASA III	Schwere Allgemeinerkrankung mit Leistungseinschränkung
ASA IV	Schwere Allgemeinerkrankung, die mit oder ohne Operation das Leben des Patienten bedroht
ASA V	Moribund, Tod innerhalb von 24 Stunden mit oder ohne Operation zu erwarten

2.5.2 Labordaten

Die Blutbildanalyse beinhaltet die Bestimmung von Leukozytenzahl, Erythrozytenzahl, Hämoglobingehalt, Hämatokrit, mittleres korpuskuläres Volumen, mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt, Thrombozytenzahl, die Gerinnungsanalyse beinhaltet die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und Prothrombinzeit (Quick-Wert). Aus dem Serum wurden die Elektrolyte Natrium und Kalium, Kreatinin, Gamma-GT, alkalische Phosphatase, GOT und GPT, Creatinkinase und LDH bestimmt.

Die präoperative Blutentnahme erfolgte bei der stationären Aufnahme der Patienten. Bei elektiven Eingriffen war dies am Vortag der Operation, bei notfallmäßigen Eingriffen am Tag der Operation. Weitere Blutentnahmen erfolgten standardmäßig am 1. und 3.-4. postoperativen Tag, soweit keine Komplikationen auftraten.

In dieser Arbeit konzentriert sich die Auswertung der Labordaten vor allem auf die Standard-Gerinnungswerte Quick, aPTT und INR sowie auf erweiterter Gerinnungsdiagnostik wie die Bestimmung von Fibrinogen und D-Dimer. Aufzeichnungen für die in der erweiterten Gerinnungsdiagnostik enthaltenen Werte für Protein-C und Protein-S konnten zum Vergleich bei den Patienten nicht

ausreichend herangezogen werden, da diese Daten nur bei 4 Patienten in den Akten vorhanden waren. Eine genaue Analyse war hier also nicht möglich.

2.5.3 Dauermedikationen

Bei den Patienten wurde anamnestisch die Einnahme von Medikamenten sowie die jeweilige Dosis dokumentiert. Dabei wurde besondere Gewichtung auf Medikamente gelegt, die Einfluss auf das Gerinnungssystem haben. Neben Thrombozytenaggregationshemmern (Aspirin®, ASS, Vitamin-K-Antagonisten wie Marcumar, Heparine) und den allgemein in der Schmerztherapie der Bandscheibenvorfälle eingesetzten Medikamenten (z.B. Vioxx®, Diclofenac) waren hier auch Medikamente von Bedeutung, die die Gerinnungseigenschaften des Blutes erhöhen können, so z. B. die Anwendung von Kontrazeptiva, Cortison oder durch Zytostatika-Therapie.

Patienten, die eine Einnahme von typischen gerinnungshemmenden Medikamenten angaben, mussten diese mindestens sieben Tage vor dem elektiven Eingriff absetzen [82].

2.5.4 Klinik der thromboembolischen Komplikationen

Bei Patienten, bei denen klinisch Hinweise auf Beinvenenthrombose bestanden, wurde neben Anamneseerhebung und klinischer Untersuchung eine dopplersonographische Untersuchung oder eine Phlebographie durchgeführt. Diese fanden in den jeweiligen angiologischen Kliniken des Klinikums rechts der Isar statt.

Bei der Anamnese wurde neben der charakteristischen Symptomtrias der Phlebothrombose (Schmerz, Ödem und Zyanose) Sensibilitätsstörungen, verändertes Hautkolorit und Temperatur am betroffenen Ober- oder Unterschenkel erfasst.

Bei Hinweisen, die auf eine akute oder subakute Lungenembolie schließen ließen, wie Brustschmerzen, Schocksymptome, Zyanose, Tachy- und Dyspnoe, wurden eine Perfusions- und Ventilationsszintigraphie sowie eine Farbduplexsonographie der Beinarterien zur Quellensuche der Thromben durchgeführt. Die Untersuchungen wurden ebenfalls in den jeweiligen Kliniken des Klinikums rechts der Isar durchgeführt.

2.5.5 Risikofaktoren und Vorerkrankungen

Von den in Patientenakten bekannten und berichteten Risikofaktoren wurden folgende für die Untersuchung als relevant eingestuft: Nikotinabusus, Alkoholabusus und Diabetes mellitus [36, 76]. Ebenso wurden die Einnahme von Kontrazeptiva in die Untersuchung mit aufgenommen sowie die Kombination mehrerer Risikofaktoren wie Kontrazeptiva plus Nikotinabusus oder Nikotinabusus plus Diabetes mellitus untersucht [29, 36, 76, 80, 97].

Durchgemachte Beinvenenthrombosen und Lungenembolien sowie Varikosis werden in dieser Untersuchung als Vorerkrankungen eingestuft und untersucht. Die Adipositas wird getrennt durch den BMI erfasst.

2.5.6 Body-Mass-Index (BMI)

Adipositas ist ein aufgrund einer positiven Energiebilanz entstandenes Zuviel an Fettgewebe. Ab einem bestimmten Ausmaß bedingt Übergewicht eine Vielzahl von Komplikationen – nahezu alle Bereiche der Inneren Medizin sind betroffen. Übergewicht ist definiert als ein Körpergewicht über dem sogenannten Normalgewicht oder dem normalen Körpermassenindex (Body-Mass-Index). In den westlichen Industrieländern hat jeder Dritte ein Körpergewicht über dem sog. Normalgewicht, und jeder sechste überschreitet den Körpermassenindex von 27,3 (Frauen) bzw. 27,8 (Männer). Etwa 4% haben ein Übergewicht von mehr als 40 Prozent über dem Normalgewicht, etwa 1,5% eines von mehr als 60 Prozent [85]. Die zur Beurteilung des Übergewichtes herangezogenen Bezugsgrößen finden sich in den folgenden Formeln:

Normalgewicht nach Broca:

$$\text{Körpergröße (cm)} - 100$$

Körpermassenindex (Bodymassindex, Quetelet-Index):

$$\frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m}^2\text{)}}$$

In dieser Arbeit wurde der Body-Mass-Index zum Vergleich herangezogen, da dieser der beste Indikator ist, sowohl die Körpergröße als auch das Körpergewicht in einer Zahl zusammenzufassen und somit eine genaue Gegenüberstellung der einzelnen Patienten in den Gruppen zu ermöglichen.

2.6 Neurochirurgische Diagnosen

Es wurden insgesamt neun neurochirurgische Diagnosen anhand der Höhe und der Seite des Eingriffes unterschieden. Ebenso wurde untersucht, ob es sich bei der Operation um einen Eingriff mit relativer Operations-Indikation handelt, oder ob eine absolute Indikation für den Eingriff bestand (z. B. akute Cauda-Symptomatik). Folgende Lokalisationen der Eingriffe wurden unterschieden:

Tabelle 2.2: Operationsindikationen und unterschiedene Eingriffe anhand der Höhe und der Lokalisation

Relative Operationsindikation:	Absolute Operationsindikation:
L3/L4 links (mediolateral links)	Akute Cauda-Symptomatik L3/L4
L3/L4 rechts (mediolateral rechts)	Akute Cauda-Symptomatik L4/L5
L4/L5 links (mediolateral links)	Akute Cauda-Symptomatik L5/S1
L4/L5 rechts (mediolateral rechts)	
L5/S1 links (mediolateral links)	
L5/S1 rechts (mediolateral rechts)	

2.7 Mortalität

Patienten, die primär in der neurochirurgischen Klinik und Poliklinik behandelt wurden und im Verlauf ihres stationären Aufenthaltes aufgrund einer akuten oder subakuten Lungenembolie verstarben, wurden hinsichtlich der Zeit des Auftretens der Embolie nach der Operation, betroffene Lungenabschnitte und deren Risikofaktoren evaluiert.

2.8 Datenauswertung, Statistik und grafische Darstellungen

Die Auswertung der Daten und die Interpretation der Ergebnisse erfolgten mit Beratung durch das Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der Technischen Universität München.

Aller erhobenen Daten aus dem Patientenakten wurden in einer eigens erstellten relationalen Datenbank MicrosoftAccess2000 (© by Microsoft Corporation 1994-1999; siehe Abbildung 2.1.) eingegeben. Die weitere Auswertung der Rohdaten erfolgt mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel2000 (© by Microsoft Corporation 1994-1999; siehe Abbildung 2.2.), sowie den Statistikprogrammen SPSS 12.0 for Windows (© by SPSS Inc.

1989-2003). Diagramme und Grafiken wurden mit ebendiesen Programmen angefertigt.

Unterschiede, für die $p < 0,05$ gilt, werden als statistisch signifikant angenommen.

Der χ^2 -Test und der exakte Test nach FISHER finden Anwendung beim Vergleich der ASA-Risikoprofile, der Vorerkrankungen und der Risikofaktoren. Als Test für Differenzen zwischen zwei Gruppen wird der gepaarte STUDENT-T-TEST verwendet, sofern eine Normalverteilung der Werte gegeben ist. Wird diese Bedingung nicht erfüllt, findet der MANN-WHITNEY-RANK-TEST Verwendung.

Zur optischen Darstellung der ermittelten Daten werden Balkendiagramme, Kaplan-Meier-Kurven und Box-Plots verwendet, die entweder Absolutwerte oder Prozentsätze darstellen. Die Prozentsätze beziehen sich immer auf das jeweils untersuchte Kollektiv. Kaplan-Meier-(Überlebens-)kurven werden bei der Darstellung der Zeit zwischen Operation und Embolieereignis und der mittleren stationären Verweildauer verwendet. Zeiten wurden in das Dezimalformat umgewandelt (z.B. 3:30 min = 3,5 Stunden).

Das Box-Plot ist ein Diagramm zur einfachen graphischen Charakterisierung einer Verteilung [93]. Die meisten Häufigkeitsverteilungen besitzen eine hohe Dichte von Werten in der Mitte und streuen mehr oder weniger in ihren Randbereichen. In der Praxis benötigt man daher zumeist eine Darstellung, die zeigt, wo das Zentrum einer Verteilung liegt und wie weit links und rechts dieses Zentrums sich ein Hauptteil der Daten verteilt (streut). Das Box-Plot (siehe folgende Beispieldarstellung 2.5) besteht aus einer "Box", deren unterer bzw. oberer Rand durch den Wert des ersten bzw. des dritten Quartils (in der Graphik: Q1 bzw. Q3) beschrieben wird; innerhalb der Box wird die Lage des Medians (oder auch 50%-Quartil) durch eine dickere Linie angegeben. Unter- und oberhalb der Box zeigen die "Whiskers" (Barthaare) die Ausbreitung ("spread") der übrigen Datenpunkte bis zu einem Abstand von maximal 1,5 Interquartilsabständen (IQR, von InterQuartile Range). Der Interquartilsabstand, manchmal auch Interquartilsbereich oder auch nur Quartilsabstand genannt, ist der Abstand zwischen dem 25 %-Quartil (oder 1. Quartil) und dem 75 %-Quartil (oder 3. Quartil) eines Datenbündels. Es handelt sich mithin um ein Streuungsmaß. Da nur die "inneren" 50 Prozent der Daten berücksichtigt werden, ist das Maß gegen einzelne stark abweichende Datenwerte resistent. Sofern es Datenpunkte gibt, die weiter weg von den Grenzen der Box liegen, werden diese als "Ausreißer" ("outliners") eigens ausgewiesen; gelegentlich werden besonders

weit entfernt liegende Datenpunkte noch einmal eigens als Extremwerte ("extremes") gekennzeichnet oder ohne grafische Extrempunkt-Darstellung im Text genannt.

The screenshot shows a Microsoft Access window titled "Microsoft Access - [Eingabetabelle]". The form contains the following data:

- Nummer:** 6
- Name:** [Redacted] **Vorname:** [Redacted] **Geburtsdatum:** [Redacted] **Alter:** 62
- Gewicht (kg):** 89,0 **Große (m):** 1,56 **BMI:** 36,57 **Geschlecht:** w **Risikoprofil nach ASA:** 2 **OP-Datum:** 27.04.1994
- Beruf:** Rentnerin (ehm. Schneiderin) **RF Alkohol:** **RF Nikotin:** **RF Antizeption:** **Diabetes:**
- sonst. RF:** keine
- Diagnose(n):** Perforierte Diskusprolaps L4/L5 links; Interlaminäre Fensterung L4/L5 links; Bauchlage
- Allergien:** keine **vorige Diagnosen:** Depression; Rez. Gastritiden; Pylonephritiden, art. Hypertonus
- mobil/immobil/teilmobil:** mobil **Bettlägrig seit wann:** [Redacted]
- Antikoagulantien/Dosis:** prä-OP: Calciparin 7500 IE sc; 29.04.1994 Calciparin 7500, dann 2x tgl 7.500 Calciparin
- Paresen:** keine Paresen, aber Schmerzen und Schwellung des linken US **seit wann?:** 01.01.1994
- Prä-OP-Rö-Thorax:** opB, normalgroßer Herzschatten, keine Ergüsse, keine **Prä-OP-EKG:** IT, SR, regelr. Erregungsrückbildung
- Dauer-Medikation + seit wann:** Lithium; Serotonin, Adalat
- Prä-Op-Medikation und Dosis:** Tranxilium 20, Atropin, Atosil, Dormicum
- Prä-OP-Labor:** Quick 100; pTT 32; INR 1,02; **Datum Labor:** 26.04.1994
- Narkosedauer (min):** 105 **OP-Dauer (min):** 40 **Embolie nach .. Tagen:** 2 **Diagnose:** Tiefe Beinvenenthrombose Unterschenkel links 29.04.1994; Fibuläre Venengruppe + V. poplitea
- Post-Op-Labor:** 29.04.: Q 105; PTT 28; FIB 626+ ; 30.04. Q 105; PTT 40+; FIB 646+ ; 01.05. Q 104; PTT 32; FIB 557+; 02.05. Q 97; PTT 50+ ; 03.05. Q 96; PTT 54 04.05.: Protein C 62%-; Protein C 13%-;
- Sonst.-Bericht:** Entlassung in REHA am 09.05.1994 **Verlauf, genaue Diagnosen bei Auffälligkeiten:** Verlauf TVT relativ komplikationslos, Entlassung in REHA

At the bottom, it shows "Datensatz: 6 von 37" and "Formularansicht".

Abbildung 2.3.: Screenshot der Eingabemaske für die Erfassung der Daten aus den Patientenakten mit Hilfe von Microsoft© Access2000.

Microsoft Excel - Promotion_Grafiken.xls

File Edit View Insert Format Extras Data Window Help Adobe PDF

10 Arial

	A	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S
	Nr	Sex	geburts-datum	OP-Datum	Alter OP	Gewicht	ASA	Größe	BMI	RF Alkohol	RF Nikotin	RF Antizeption	RF Diabetes	Narkose	OP-Dauer	Diagnose	koagulant
65	58	w	25.11.1952	05.07.1997	44,6	62,00	1	1,70	21,45	FALSCH	FALSCH	FALSCH	VAHR	90,00	40,00	Diskusprolaps L5/S1 rechts, interlaminaere Fe	Caloiparin 7500
66	59	w	11.03.1951	26.07.1994	42,9	67,00	1	1,78	21,15	FALSCH	VAHR	FALSCH	FALSCH	80,00	85,00	Diskusprolaps L4/L5, Interlaminaere Fensteru	Caloiparin 7500
67	60	w	18.12.1925	22.04.1994	68,4	67,00	1	1,72	22,65	FALSCH	FALSCH	FALSCH	FALSCH	90,00	25,00	Diskusprolaps L5/S1 rechts, Interlaminaere Fe	Heparin-Na
68	61	w	19.06.1932	30.11.1993	61,5	75,00	1	1,80	23,15	VAHR	FALSCH	FALSCH	FALSCH	75,00	30,00	Diskusprolaps L5/S1 links, interlaminaere Fe	Caloiparin 7500
69	62	w	25.07.1944	09.07.2003	59,0	75,00	1	1,75	24,49	FALSCH	FALSCH	FALSCH	FALSCH	90,00	35,00	sequestr. Diskusprolaps L4/L5 rechts, interl	Caloiparin 7500
70	63	w	16.12.1932	28.04.1994	61,4	60,00	1	1,73	20,05	FALSCH	FALSCH	FALSCH	FALSCH	90,00	40,00	Diskusprolaps L4/L5 links, interlaminaere Fe	Heparin-Na
71	64	w	21.05.1952	13.04.1994	41,9	78,00	1	1,64	23,00	VAHR	FALSCH	FALSCH	FALSCH	85,00	55,00	Diskusprolaps L5/S1I, Interlaminaere Fenster	7500 Ie. so.
72	65	w	12.11.1940	20.11.1995	54,2	88,00	1	1,82	26,57	FALSCH	FALSCH	FALSCH	FALSCH	135,00	85,00	Diskusprolaps L5/S1 rechts, interlaminaere Fe	Heparin 7500
73	66	w	12.10.1963	21.08.2001	31,9	65,00	2	1,69	22,76	VAHR	FALSCH	VAHR	FALSCH	115,00	70,00	Perf. Diskusprolaps L4/L5 re, Interlaminaere Fe	Heparin-Na
74	67	w	29.09.1969	20.10.2001	32,1	70,00	1	1,77	22,34	FALSCH	VAHR	VAHR	FALSCH	105,00	50,00	Diskusprolaps L5/S1 links, interlaminaere Fe	Heparin 7500
75	68	w	03.05.1940	21.10.2001	61,5	88,00	1	1,75	28,73	FALSCH	FALSCH	FALSCH	FALSCH	110,00	30,00	Diskusprolaps L4/L5I, Laminektomie, Bauchlaj	Heparin 7500
76	69	w	23.06.1939	25.07.1999	60,1	71,00	1	1,70	24,57	FALSCH	VAHR	FALSCH	FALSCH	85,00	35,00	Diskusprolaps L5/S1I, Laminektomie, Bauchlaj	keine Prä-Au
77	70	w	22.04.1933	28.07.1999	66,3	88,00	1	1,70	30,45	VAHR	FALSCH	FALSCH	FALSCH	80,00	40,00	Diskusprolaps L4/L5 links, interlaminaere Fe	Caloiparin 7500
78	71	w	16.08.1949	29.06.1999	49,9	84,00	2	1,88	23,77	VAHR	VAHR	FALSCH	FALSCH	80,00	35,00	Diskusprolaps L5/S1 rechts, interlaminaere Fe	Caloiparin 7500
79	72	w	09.01.1952	09.03.1999	47,2	69,00	1	1,79	21,53	VAHR	FALSCH	FALSCH	FALSCH	80,00	45,00	Diskusprolaps L5/S1 links, interlaminaere Fe	Caloiparin 7500
80	73	w	07.01.1931	21.03.2000	69,2	76,00	1	1,75	24,82	FALSCH	FALSCH	FALSCH	VAHR	80,00	45,00	sequestr. Diskusprolaps L4/L5 rechts, interl	Caloiparin 7500
81	74	w	20.11.1927	16.02.2000	72,3	97,00	1	1,79	30,27	FALSCH	FALSCH	FALSCH	VAHR	85,00	30,00	Diskusprolaps L4/L5 links, interlaminaere Fe	Caloiparin 7500
82	75	w	07.09.1967	28.01.1999	31,4	76,00	1	1,70	26,30	FALSCH	FALSCH	VAHR	FALSCH	85,00	30,00	perforierter Diskusprolaps L5/S1 rechts, Inter	Caloiparin 7500
83	76	w	30.03.1957	22.04.1999	42,1	69,00	1	1,79	21,53	FALSCH	FALSCH	FALSCH	FALSCH	85,00	25,00	Diskusprolaps L5/S1 rechts, interlaminaere Fe	Caloiparin 7500
84	77	w	17.03.1970	23.12.1999	29,8	89,00	2	1,79	27,78	VAHR	VAHR	VAHR	FALSCH	90,00	35,00	Diskusprolaps L4/L5, Interlaminaere Fensteru	7500 Lique
85	78	w	09.11.1961	07.01.1999	37,2	88,00	1	1,73	29,40	FALSCH	FALSCH	FALSCH	FALSCH	85,00	20,00	perforierter Diskusprolaps L5/S1 rechts, Inter	Liquemin7500
86	79	w	01.05.1923	26.03.1999	76,0	74,00	1	1,69	25,31	FALSCH	FALSCH	FALSCH	VAHR	85,00	30,00	Diskusprolaps L5/S1 rechts, interlaminaere Fe	Caloiparin 7500
87	80	w	03.01.1928	06.09.1995	67,7	75,00	1	1,78	23,67	FALSCH	FALSCH	FALSCH	VAHR	85,00	45,00	Diskusprolaps L5/S1I, Laminektomie, Bauchlaj	Caloiparin 7500
88	81	w	19.02.1944	16.01.1997	52,9	64,00	1	1,75	20,90	FALSCH	VAHR	FALSCH	FALSCH	85,00	30,00	Diskusprolaps L4/L5 links, interlaminaere Fe	Caloiparin 7500
89	82	w	16.01.1949	30.09.1996	47,7	60,00	2	1,70	20,76	VAHR	VAHR	FALSCH	FALSCH	90,00	95,00	Diskusprolaps L5/S1 rechts, interlaminaere Fe	Caloiparin 7500
90	83	w	24.01.1937	12.06.1997	60,4	85,00	1	1,59	25,71	FALSCH	FALSCH	FALSCH	FALSCH	70,00	25,00	Diskusprolaps L5/S1 links, interlaminaere Fe	Caloiparin 7500
91	84	w	11.03.1955	27.10.1994	39,7	70,00	2	1,76	22,60	VAHR	VAHR	VAHR	FALSCH	95,00	25,00	sequestr. Diskusprolaps L4/L5 rechts, interl	Caloiparin 7500
92	85	w	03.12.1930	14.11.1994	64,0	69,00	2	1,79	21,53	VAHR	FALSCH	FALSCH	FALSCH	95,00	35,00	Diskusprolaps L4/L5 links, interlaminaere Fe	Caloiparin 7500
93	86	w	11.02.1949	13.12.1997	49,9	82,00	1	1,63	30,86	FALSCH	VAHR	FALSCH	FALSCH	95,00	60,00	perforierter Diskusprolaps L5/S1 rechts, Inter	Caloiparin 7500
94	87	w	24.11.1924	22.05.1994	69,5	79,00	2	1,69	27,66	VAHR	VAHR	FALSCH	FALSCH	95,00	45,00	Diskusprolaps L5/S1 rechts, interlaminaere Fe	Caloiparin 7500
95	88	w	01.09.1944	05.11.1999	55,2	70,00	1	1,82	21,13	FALSCH	FALSCH	FALSCH	FALSCH	95,00	35,00	Perforierte Diskusprolaps L4/L5 links, Interl	Caloiparin 7500
96	89	w	22.12.1956	16.11.2000	43,9	65,00	1	1,70	22,49	FALSCH	FALSCH	FALSCH	VAHR	95,00	20,00	perforierter Diskusprolaps L5/S1 rechts und E	Caloiparin 7500
97	90	w	17.07.1939	08.11.1993	54,4	70,00	1	1,72	23,66	FALSCH	VAHR	FALSCH	FALSCH	95,00	40,00	perforierter Diskusprolaps L5/S1 rechts, Inter	Caloiparin 7500
98	91	w	04.05.1940	11.01.1995	54,7	65,00	1	1,68	23,03	VAHR	FALSCH	FALSCH	FALSCH	95,00	30,00	Diskusprolaps L5/S1I, Interlaminaere Fensteru	7500 Lique
99	92	w	21.01.1937	15.05.1997	60,4	70,00	1	1,78	22,60	FALSCH	VAHR	FALSCH	FALSCH	95,00	95,00	Diskusprolaps-Residiv L4/L5 re, Intralaminaer	Liquemin7500
100	93	w	28.06.1934	29.12.1996	61,5	69,00	1	1,74	22,79	FALSCH	VAHR	FALSCH	FALSCH	95,00	20,00	Diskusprolaps L4/L5 links, Hemilaminektomi	Liquemin 7500

Abbildung 2.4: Screenshot des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft © Excel2000, mit dessen Hilfe Berechnungen und statistische Auswertungen erstellt werden konnten.

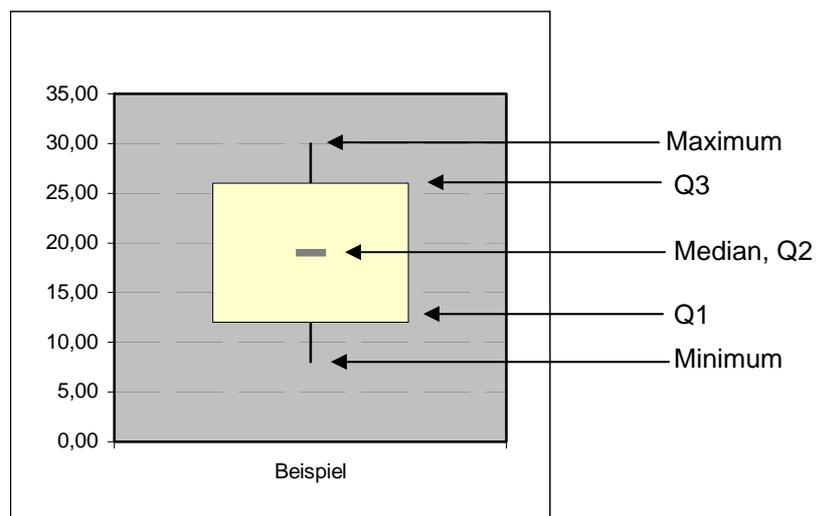


Abbildung 2.5: Beispiel eines Box-Plot

3. Ergebnisse

3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

In den Jahren 1992 bis 2001 traten während des stationären Aufenthaltes der Patienten in der neurochirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar an thromboembolischen Komplikationen insgesamt 39 Fälle auf. 18 Fälle der Lungenembolien waren bei den weiblichen Studienpatientinnen aufgetreten (60,00%), zu 4 Lungenembolien kam es bei den Männern (44,44%). Die postoperative Beinvenenthrombose wurde bei 12 Frauen nachgewiesen (40,00%), bei den Männern kam es in 5 Fällen (55,56%) zu derartigen venösen Verschlüssen, die bei ihnen allerdings nur in den Jahren 1999 und 2001 auftraten. In den Jahren 1992 und 1998 kamen keine thrombotische Verschlüsse oder Lungenembolien vor. Insgesamt kam es in 17 Fällen zu einer Beinvenenthrombose. Bei zwei Patientinnen traten anfangs eine tiefe Beinvenenthrombose auf, im weiteren Verlauf kam es zu einer Lungenembolie. Diese beiden Fälle wurden zur statistischen Berechnung in vier einzelne Fälle getrennt. Die tatsächliche Anzahl an Patienten, die eine thromboembolische Komplikation erlitten, liegt also bei 37.

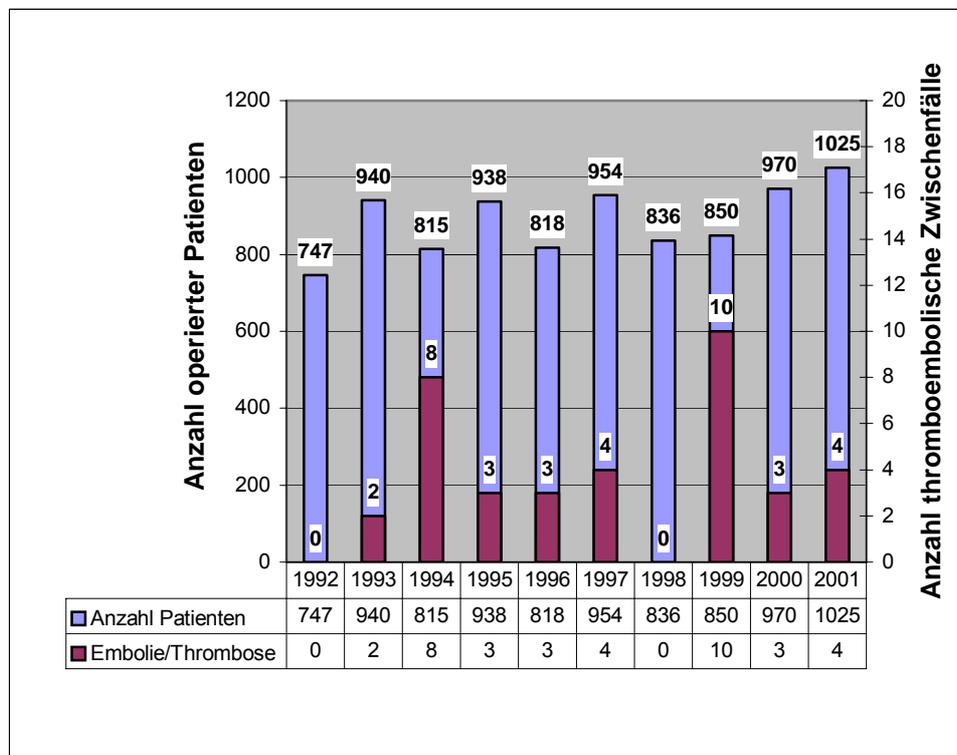


Abbildung 3.1: Gesamtanzahl an Operationen in den Jahren 1992 bis 2001 und thromboembolische Komplikationen

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen, jeweils für die Diagnose der Lungenembolie und die Diagnose der tiefen Beinvenenthrombose, die Verteilung in den einzelnen Jahren, wobei hier Männer und Frauen gegenübergestellt wurden.

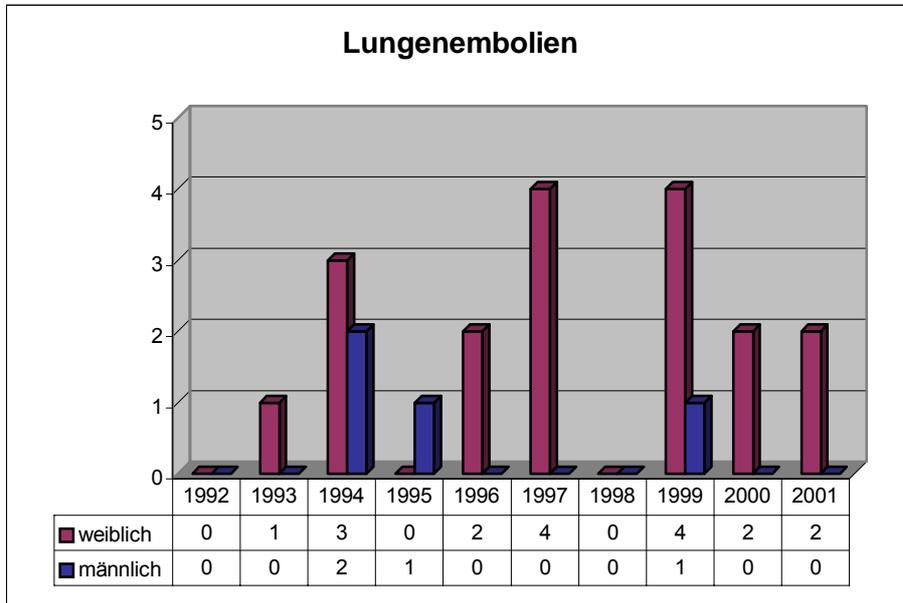


Abbildung 3.2: Übersicht der Lungenembolie-Ereignisse bei **Frauen** und **Männern** 1992-2001

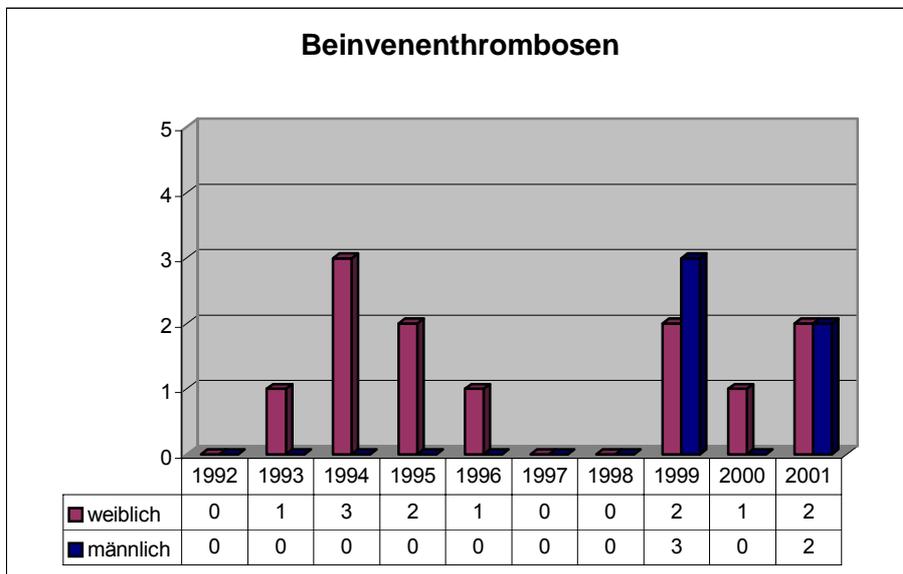


Abbildung 3.3: Übersicht der stattgefundenen Beinvenenthrombosen bei **Frauen** und **Männern** in den Jahren 1992 bis 2001

Bei der Altersverteilung zeigt sich eine relative Ausgewogenheit beim Vergleich der vier Gruppen. Das Alter der Patienten der Gruppe III lag zwischen 31 und 68 Jahren (Mittelwert: 57,5; Standardabweichung: 12,2), der Gruppe IV zwischen 29 und 78 Jahren (Mittelwert: 53,0; Standardabweichung: 13,5). Bei den Patienten der Kontrollgruppen lag das Alter bei den männlichen Patienten zwischen 30 und 79 Jahren (Mittelwert: 54,6; Standardabweichung: 12,25) und bei den weiblichen Patienten zwischen 23 und 78 Jahren (Mittelwert: 54,3; Standardabweichung: 11,8). Der Median der vier Gruppen beträgt im Durchschnitt 55,16 Jahre (Studiengruppen: weiblich 54,35 Jahre, männlich 57,47; Kontrollgruppen: weiblich 54,35 Jahre, männlich 54,54 Jahre). Im nachfolgenden Box-Plot sind die vier Gruppen graphisch gegenübergestellt:

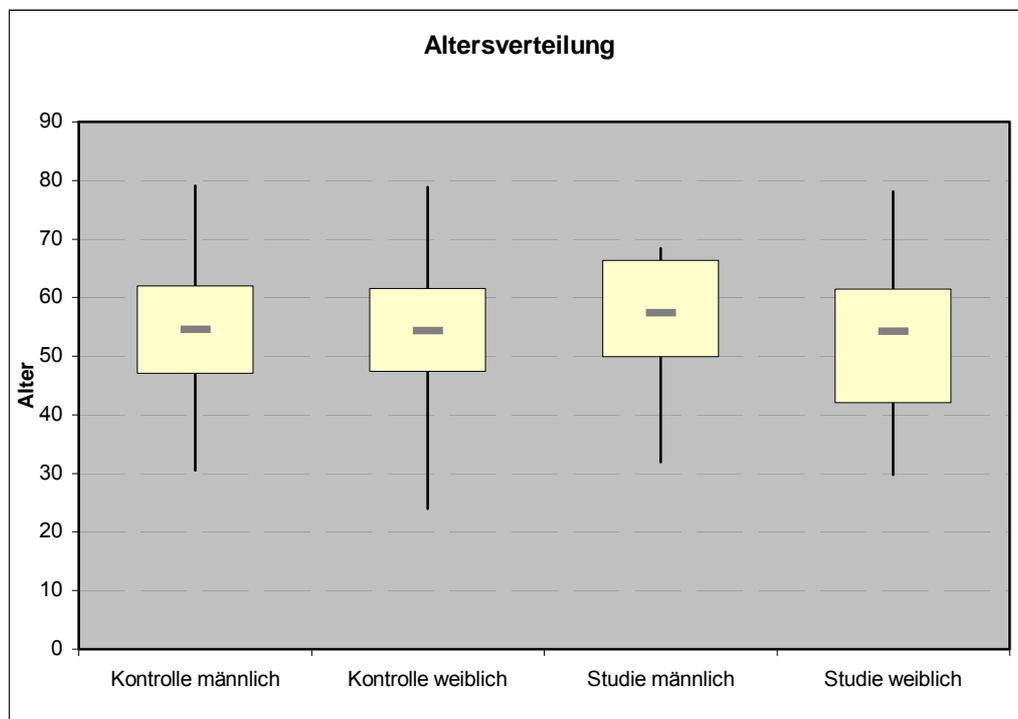


Abbildung 3.4: Die Altersverteilung der Kontroll- und Studiengruppen im Box-Plot (Erklärung hierzu unter 2.7.).

Der statistische Vergleich der männlichen und weiblichen Gruppen zeigt mit $p > 0,05$ keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,514$ (männlich) und $p = 0,615$ (weiblich)).

3.2. Heparinisierung

3.2.1 Vorbemerkung

Eine medikamentöse Prophylaxe mittels Heparinen vor thromboembolischen Zwischenfällen ist ein weltweit verbreitetes Schema. Anwendung finden hier unfraktionierte Heparine (Calicparin®, Liquemin®, Heparin-Natrium® sowie Hirudine (Lepirudin, Refludan®).

Üblicherweise - wie auch in der neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München - wird hierzu stationär eine Low-Dose-Heparinisierung mit zwei Gaben von 7.500 IE unfraktioniertem Heparin s.c. verwandt. Heparin, ein hochpolymeres Glucosaminoglykan, aktiviert das Antithrombin III durch Bindung an dieses, und erhöht somit dessen Wirksamkeit um den Faktor 1000. Damit hemmt es folglich die Bildung des Thrombin aus dem Faktor II und dessen Wirkung, die Bildung der Faktoren des intrinsischen oder intravaskulären Systems Xa, XIa, XIIa und Kallikrein sowie die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen.

3.2.2 Das Heparinisierungsregime an der Neurochirurgischen Klinik der Technischen Universität München

In der neurochirurgischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar der technischen Universität München werden standardmäßig unfraktionierte Heparine verwendet. Die hauptsächlich verwendeten Heparine waren Calciparin (bis 57,14% in der weiblichen Studiengruppe) und Heparin-Natrium (bis zu 44,44% in der männlichen Studien- und Kontrollgruppe). Alternativ wurde bei einer Patientin der Kontrollgruppe Refludan (Lepirudin, siehe Tabelle 3.1.) wegen Heparin-Unverträglichkeit verabreicht. Die Patientinnen der weiblichen Kontrollgruppe erhielten in 60,84% Heparin-Natrium, in 37,76% Calciparin und in 1,39% Liquemin.

Die erste Gabe der Thromboseprophylaxe beginnt am Vorabend der Operation gegen 20:00, die erste postoperative Heparin-gabe erfolgt am Abend des Operationstages mit jeweils 7.500 Einheiten s.c. Während des stationären Aufenthaltes erhalten die Patienten morgens und abends je 7.500 IE s.c. Heparin:

Tabelle 3.1: Zeitschema der Standard-Heparinsierung an der neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München:

	Tage präoperativ	Operationstag	Tage postoperativ
08:00 Uhr		---	7.500 IE
12:00 Uhr	(Aufnahme)	(Operation)	
20:00 Uhr	7.500 IE	7.500 IE	7.500 IE

Bei jeweils einem Patienten sowohl der weiblichen als auch der männlichen Studiengruppe war eine vorabendliche Gabe von Heparin nicht möglich, da es sich hier um notfallmäßige Eingriffe gehandelt hat. Ebenso war dies bei zwei männlichen und bei sieben weiblichen Patienten der Kontrollgruppe nicht möglich. Diese 11 Patienten erhielten unmittelbar vor der Operation eine Prophylaxe von 7.500 IE Calciparin s.c.

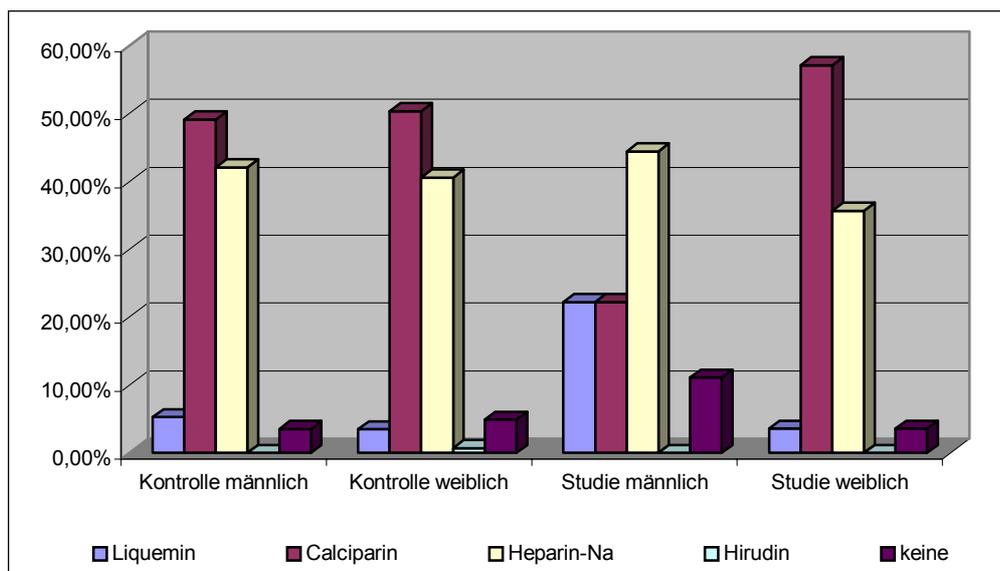


Abbildung 3.5: Verwendete Pharmaka bei thromboembolischen Komplikationen in der Neurochirurgischen Klinik

3.3 Risikofaktoren und Vorerkrankungen

3.3.1 Vergleichsanalyse der Risikofaktoren

3.3.1.1 Vergleichsanalyse einzelner Risikofaktoren

Bei allen 4 Gruppen hatte der größte Anteil einen Risikofaktor (Gruppe I: 44%, Gruppe II: 43%, Gruppe III 33%, Gruppe IV 46%). Zwei Risikofaktoren weisen in den Studiengruppen 33% (männlich) bzw. 21% (weiblich) auf, während in den Kontrollgruppen der Anteil an zwei Risikofaktoren niedriger lag: 18% (männlich) bzw. 19% (weiblich). Keinen der oben genannten Risikofaktoren besaßen ca. 1/3 der Patienten aller vier Gruppen: Gruppe I: 39%, Gruppe II: 36%, Gruppe III: 33%, Gruppe IV: 29%.

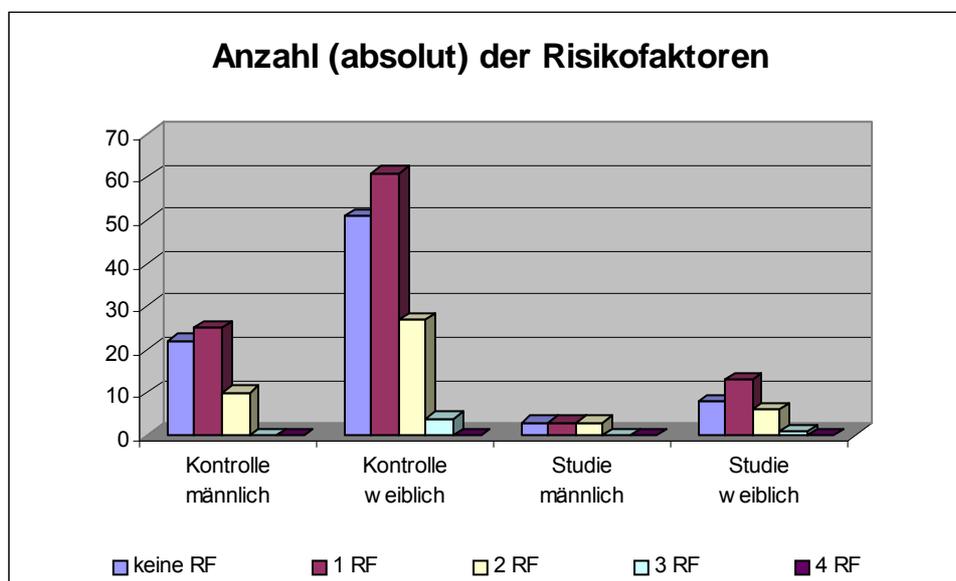


Abbildung 3.6: Übersicht über die Anzahl der Risikofaktoren in den jeweils untersuchten Gruppen (Gruppe I bis IV). (RF = Risikofaktor).

Beim Vergleich der Risikofaktoren bei den Männern fällt initial zwar ein höherer Anteil bei den Studienpatienten auf, die einen Nikotinabusus oder einen Alkoholabusus angeben: 44,4% der Studiengruppe bzw. 38,6% der Kontrollgruppe gaben an, mehr als 15 Zigaretten pro Tag zu rauchen. Für den Nikotinabusus kann allerdings bei den Männern kein signifikanter Unterschied erkannt werden (χ^2 -Test $p=0,724$; exakter Test nach Fisher: $p=0,724$). Der statistische Vergleich der Frauen mit Hilfe des χ^2 -Tests und des exakten Tests nach Fisher ergeben eine Wahrscheinlichkeit $p=0,077$ und weist somit keinen signifikanten Unterschied auf. Nachfolgende Tabellen veranschaulichen die statistischen Berechnungen:

Tabelle 3.2: Kreuztafel „Risikofaktor Nikotin“ bei den Männern

			Kontrolle - m	Studie - m	Total
RF Nikotin	nein	Count	35	5	40
		% within RF Nikotin	87.5%	12.5%	100.0%
		% within GP	61.4%	55.6%	61.5%
	ja	Count	22	4	26
		% within RF Nikotin	84.0%	16.0%	100.0%
		% within GP	38.6%	44.4%	38.5%
Total	Count	57	9	66	
	% within RF Nikotin	86.2%	13.8%	100.0%	
	% within GP	100.0%	100.0%	100.0%	

Tabelle 3.3: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher "Nikotinabusus bei Männern"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.158	1	.691	.724	.480
Likelihood Ratio	.156	1	.693	.724	.480
Fisher's Exact Test				.724	.480

Bei den Frauen war die Mehrzahl Nichtraucher (71,3% bei den Kontrollpatientinnen und 53,6% bei den Studienpatientinnen). 46,4% der Studienpatientinnen gaben einen Nikotinabusus an, bei der Kontrollgruppe waren dies lediglich 28,7%. Wie bereits erwähnt, liegt aber auch hier kein signifikanter Unterschied vor.

Tabelle 3.4: Kreuztafel „Risikofaktor Nikotin“ bei den Frauen

			Kontrolle - w	Studie - w	Total
RF Nikotin	Nein	Count	102	15	117
		% within RF Nikotin	87.2%	12.8%	100.0%
		% within GP	71.3%	53.6%	68.4%
	ja	Count	41	13	54
		% within RF Nikotin	75.9%	24.1%	100.0%
		% within GP	28.7%	46.4%	31.6%
Total	Count	143	28	171	
	% within RF Nikotin	83.6%	16.4%	100.0%	
	% within GP	100.0%	100.0%	100.0%	

Tabelle 3.5: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher "Nikotinabusus bei Frauen"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3.417	1	.065	.077	.054
Likelihood Ratio	3.250	1	.071	.077	.054
Fisher's Exact Test				.077	.054

55,6% der Studiengruppe der Männer bzw. 31,6% der Kontrollgruppe konsumierten regelmäßig Alkohol (Studiengruppe $p=0,260$ im χ^2 -Test und im exakten Test nach Fisher):

Tabelle 3.6: Kreuztabelle „Risikofaktor Alkoholkonsum bei Männern“

			Kontrolle - m	Studie - m	Total
RF Alkohol	nein	Count	39	4	43
		% within RF Alkohol	90.7%	9.3%	100.0%
		% within GP	68.4%	44.4%	65.2%
	ja	Count	18	5	23
		% within RF Alkohol	78.3%	21.7%	100.0%
		% within GP	31.6%	55.6%	34.8%
Total	Count	57	9	66	
	% within RF Alkohol	86.4%	13.6%	100.0%	
	% within GP	100.0%	100.0%	100.0%	

Tabelle 3.7: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher „Alkoholkonsum bei Männern“

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.859	1	.173	.260	.161
Likelihood Ratio	1.779	1	.182	.260	.161
Fisher's Exact Test				.260	.161

Eine Signifikanz mit $p>0,05$ liegt beim Vergleich der beiden männlichen Gruppen nicht vor.

Bei 25,0% der Frauen der Studiengruppe und 23,1% der Kontrollgruppe war ein regelmäßiger Alkoholkonsum evaluiert worden. Ein signifikanter Unterschied bestand hier nicht (χ^2 -Test $p=1,000$; exakter Test nach Fisher $p=0,810$).

Tabelle 3.8: Kreuztabelle „Risikofaktor Alkoholkonsum bei Frauen“

			Kontrolle - w	Studie - w	Total
RF Alkohol	nein	Count	110	21	131
		% within RF Alkohol	84.0%	16.0%	100.0%
		% within GP	76.9%	75.0%	76.6%
	ja	Count	33	7	40
		% within RF Alkohol	82.5%	17.5%	100.0%
		% within GP	23.1%	25.0%	23.4%
Total	Count	143	28	171	
	% within RF Alkohol	83.6%	16.4%	100.0%	
	% within GP	100.0%	100.0%	100.0%	

Tabelle 3.9: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher “Alkoholkonsum bei Frauen”

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.048(b)	1	.826	1.000	.498
Likelihood Ratio	.048	1	.827	1.000	.498
Fisher's Exact Test				.810	.498

Diabetes mellitus wurde in dieser Untersuchung zu den Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse gerechnet. Keiner der Männer der Studiengruppe wies diese Vorerkrankung auf, jedoch 4 Personen der weiblichen Studien- und 23 der weiblichen Kontrollgruppe sowie 5 Personen der männlichen Kontrollgruppe litten an dieser Krankheit (8,9%); (im χ^2 -Test $p=0,600$; exakter Fisher-Test $p=1,000$).

Tabelle 3.10: Kreuztabelle „Risikofaktor Diabetes mellitus bei den Männern“

			Gruppe		Total
			Kontrolle - m	Studie - m	
RF Diabetes	Nein	Count	52	9	61
		% within RF Diabetes	85.2%	14.8%	100.0%
		% within GP	91.2%	100.0%	92.4%
	ja	Count	5	0	5
		% within RF Diabetes	100.0%	.0%	100.0%
		% within GP	8.8%	.0%	7.6%
Total	Count	57	9	66	
	% within RF Diabetes	86.4%	13.6%	100.0%	
	% within GP	100.0%	100.0%	100.0%	

Tabelle 3.11: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher „Risikofaktor Diabetes mellitus bei Männern“

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.871(b)	1	.351	.600	.462
Likelihood Ratio	1.556	1	.212	.600	.462
Fisher's Exact Test				1.000	.462

Diabetes mellitus war zu 16,1% bei den Frauen der Kontrollgruppe bekannt und zu 14,3% bei den Frauen der Studiengruppe. Im χ^2 -Test ergab sich eine Wahrscheinlichkeit $p= 1,000$ und ebenso im exakten Test nach Fisher. Ein signifikanter Unterschied ist hier nicht ersichtlich:

Tabelle 3.12: Kreuztabelle „Risikofaktor Diabetes mellitus bei Frauen“

			Gruppe		Total
			Kontrolle - w	Studie - w	
RF Diabetes	nein	Count	120	24	144
		% within RF Diabetes	83.3%	16.7%	100.0%
		% within GP	83.9%	85.7%	84.2%
	ja	Count	23	4	27
		% within RF Diabetes	85.2%	14.8%	100.0%
		% within GP	16.1%	14.3%	15.8%
Total	Count	143	28	171	
	% within RF Diabetes	83.6%	16.4%	100.0%	
	% within GP	100.0%	100.0%	100.0%	

Tabelle 3.13: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher "Diabetes mellitus bei Frauen"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.057	1	.811	1.000	.536
Likelihood Ratio	.058	1	.809	1.000	.536
Fisher's Exact Test				1.000	.536

Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva gaben 14,3% der Studienpatientinnen an und 9,1% der Kontrollpatientinnen. Für den exakten Test nach Fisher und den χ^2 -Test ergab sich eine Wahrscheinlichkeit von $p=0,486$ und somit kein Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen.

Tabelle 3.14: Kreuztabelle „Risikofaktor Kontrazeption“

			Gruppe		Total
			Kontrolle - w	Studie - w	
RF Antizeption	nein	Count	130	24	154
		% within RF Antizeption	84.4%	15.6%	100.0%
		% within GP	90.9%	85.7%	90.1%
	ja	Count	13	4	17
		% within RF Antizeption	76.5%	23.5%	100.0%
		% within GP	9.1%	14.3%	9.9%
Total	Count	143	28	171	
	% within RF Antizeption	83.6%	16.4%	100.0%	
	% within GP	100.0%	100.0%	100.0%	

Tabelle 3.15: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher „Einnahme von Kontrazeptiva“

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.706(b)	1	.401	.486	.294
Likelihood Ratio	.646	1	.422	.486	.294
Fisher's Exact Test				.486	.294

Die folgenden Abbildungen bieten einen grafischen Überblick über die Risikofaktoren bei den Männern und bei den Frauen, wobei nochmals betont werden soll, dass die Risikofaktoren, einzeln untersucht, keine signifikanten Unterschiede gezeigt haben:

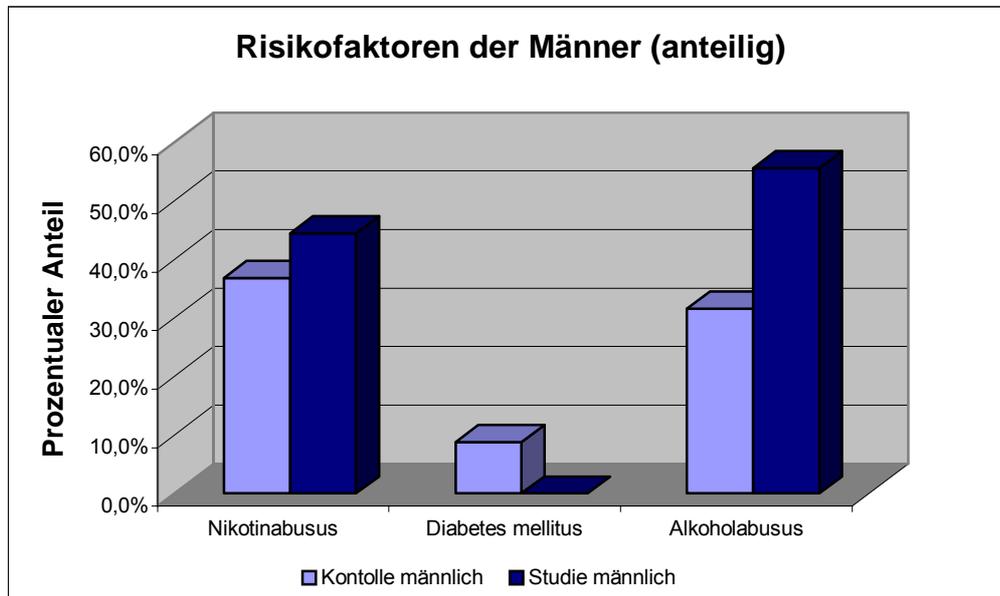


Abbildung 3.7.: Übersicht zur Verteilung der Risikofaktoren bei den Männern.

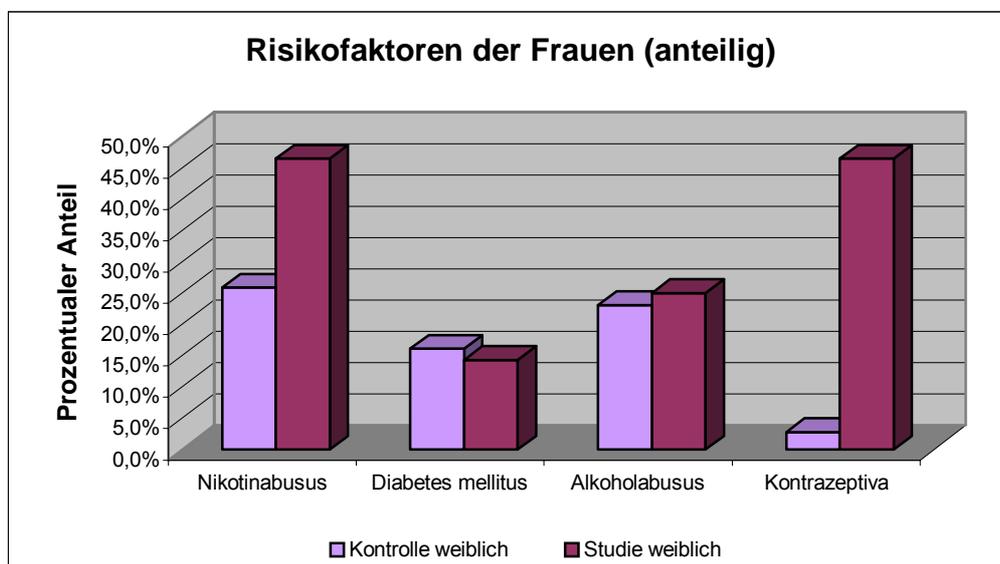


Abbildung 3.8.: Übersicht zur Verteilung der Risikofaktoren bei den Frauen.

3.3.1.2 Die Kombination mehrerer Risikofaktoren

3.3.1.2.1 Nikotinabusus plus orale Kontrazeption

Rauchen erhöht signifikant das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen bei Frauen, die orale Kontrazeptiva verwenden. Der Anteil an Frauen, die eine Kombination aus diesen sekundären Risikofaktoren aufweisen, ist sowohl bei den Frauen der Studiengruppe und der Kontrollgruppe ähnlich (6,3% in der Kontrollgruppe und 7,1% in der Studiengruppe).

Tabelle 3.16 : Kreuztafel Kombination Nikotinabusus plus orale Antizeption

			Gruppe		Total
			Kontrolle - w	Studie - w	
RF Nik/Anti	kein Risikofaktor	Count	98	13	111
		% within RF Nik/Anti	88.3%	11.7%	100.0%
		% within GP	68.5%	46.4%	64.9%
	ein Risikofaktor	Count	36	13	49
		% within RF Nik/Anti	73.5%	26.5%	100.0%
		% within GP	25.2%	46.4%	28.7%
	Kombination aus beiden Risikofaktoren	Count	9	2	11
		% within RF Nik/Anti	81.8%	18.2%	100.0%
		% within GP	6.3%	7.1%	6.4%
Total	Count	143	28	171	
	% within RF Nik/Anti	83.6%	16.4%	100.0%	
	% within GP	100.0%	100.0%	100.0%	

Tabelle 3.17: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher "Kombination Nikotinabusus plus orale Antizeption"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5.480	2	.065	.057	
Likelihood Ratio	5.171	2	.075	.099	
Fisher's Exact Test	5.433			.060	

In den statistischen Tests ergeben der χ^2 -Test ein $p=0,057$ und der exakte Test nach Fisher ein $p= 0,060$. Bei der Annahme eines statistischen Unterschieds bei $p<0,05$ zeigen diese Werte eine Tendenz in Richtung Signifikanz an.

Die Häufigkeiten der beiden Gruppen sind noch einmal grafisch dargestellt:

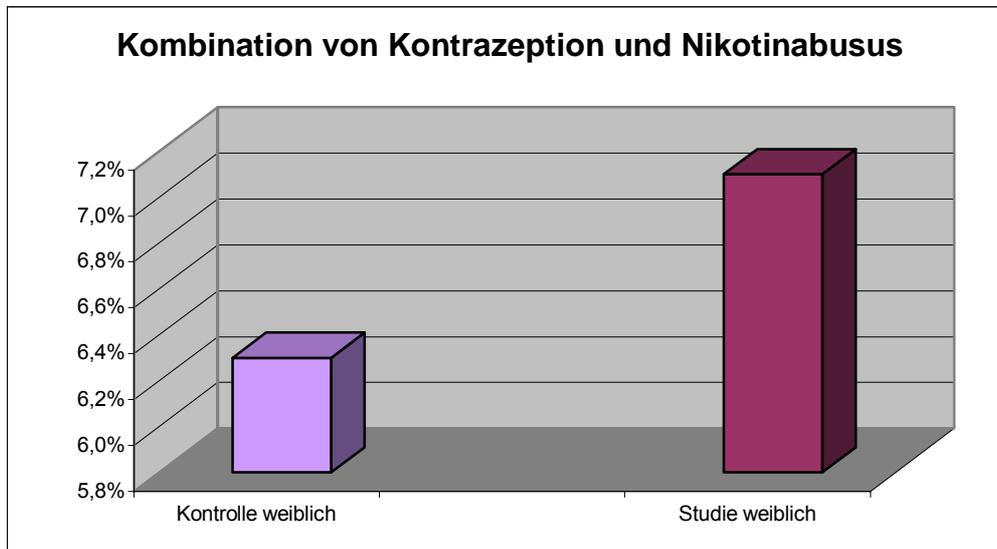


Abbildung 3.9: Häufigkeit der Kombination von Kontrazeption und Nikotinabusus: der Anteil an Personen, die diese Risikofaktoren angaben, lag bei den Studienpatienten deutlich höher.

3.3.1.2.2. Nikotinabusus plus Diabetes Mellitus

Diese Kombination kam lediglich bei zwei Patienten (1,39%) in der Kontrollgruppe (weiblich) vor. In den Studiengruppen war diese Kombination nicht vorhanden.

3.3.1.2.3. Kombination aller Risikofaktoren miteinander

Werden nun alle Risikofaktoren in Kombination bei den männlichen und weiblichen Gruppen untersucht, so ergibt sich auch hier kein signifikanter Unterschied (χ^2 -Test $p=0,540$ für die Frauen und $p=0,557$ für die Männer). 3,6% der Studien- und 2,1% der Kontrollpatientinnen wiesen alle 4 Risikofaktoren auf.

Bei den Männern lag der prozentuale Anteil beim Konsum aller 3 Risikofaktoren dieser Patienten höher: 33,33% (Studienpatienten) bzw. 17,9% (Kontrollpatienten):

Tabelle 3.18: Kreuztafel „Kombination aller vier Risikofaktoren bei Frauen“

			Gruppe		Total
			Kontrolle - w	Studie - w	
all 4 RF	1 Risikofaktor	Count	61	8	69
		% within all 4 RF	88.4%	11.6%	100.0%
		% within gp	42.7%	28.6%	40.4%
	2 Risikofaktoren	Count	57	13	70
		% within all 4 RF	81.4%	18.6%	100.0%
		% within gp	39.9%	46.4%	40.9%
	3 Risikofaktoren	Count	22	6	28
		% within all 4 RF	78.6%	21.4%	100.0%
		% within gp	15.4%	21.4%	16.4%
	4 Risikofaktoren	Count	3	1	4
		% within all 4 RF	75.0%	25.0%	100.0%
		% within gp	2.1%	3.6%	2.3%
Total		Count	143	28	171
		% within all 4 RF	83.6%	16.4%	100.0%
		% within gp	100.0%	100.0%	100.0%

Tabelle 3.19: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher „Kombination aller vier Risikofaktoren bei Frauen“

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2.138(a)	3	.544	.540
Likelihood Ratio	2.175	3	.537	.622
Fisher's Exact Test	2.739			.410

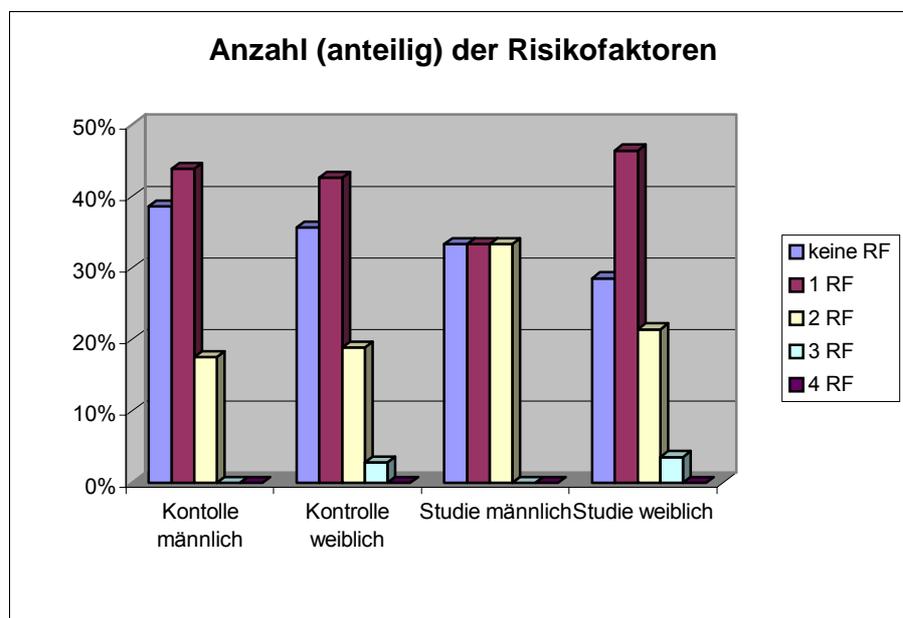
Tabelle 3.20: Kreuztafel „alle drei Risikofaktoren bei Männern“

			Gruppe		Total
			Kontrolle - m	Studie - m	
all 4 RF	1 Risikofaktor	Count	23	3	26
		% within all 4 RF	88,5%	11,5%	100,0%
		% within gp	40,4%	33,3%	38,5%
	2 Risikofaktoren	Count	24	3	27
		% within all 4 RF	88,9%	11,1%	100,0%
		% within gp	42,1%	33,3%	41,5%
	3 Risikofaktoren	Count	10	3	13
		% within all 4 RF	76,9%	23,1%	100,0%
		% within gp	17,5%	33,3%	20,0%
Total		Count	57	9	66
		% within all 4 RF	86,4%	13,6%	100,0%
		% within gp	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 3.21: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher „alle drei Risikofaktoren bei Männern“

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,169	2	,557
Likelihood Ratio	1,052	2	,591

Die nachfolgende Abbildung zeigt noch einmal in der Übersicht anteilig das Vorkommen mehrerer Risikofaktoren bei den vier unterschiedenen Gruppen:

**Abbildung 3.10.:** Verteilung der Risikofaktoren in den einzelnen Gruppen (anteilig).

3.3.2 Vergleichsanalyse der Vorerkrankungen

Die weitaus häufigste Vorerkrankung war die Varikosis, die vor allem bei den weiblichen Studienpatientinnen aufgetreten war. Die Häufigkeit lag hier bei 32,1%, im Vergleich dazu lag der Anteil an Varikosis-Fällen bei der Kontrollgruppe bei 6,3%. Auch bei den Männern der Studiengruppe war die Varikosis relativ häufig vertreten: 22,2%. Die Männer der Kontrollgruppe hatten nur in 3,5% Varizen. Eine Gerinnungsstörung (Hyperkoagulobilität) war bei einer Patientin der Kontrollgruppe bekannt (nachgewiesener Antithrombin-III-Mangel). Die Abbildung 3.6. zeigt anteilig die Verteilung der Vorerkrankungen in den jeweiligen Gruppen:

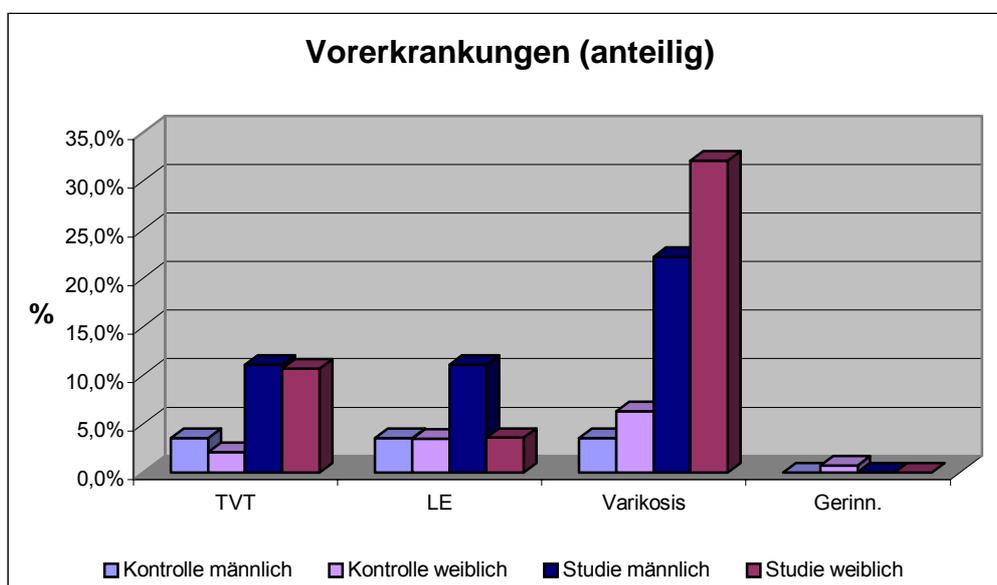


Abbildung 3.11.: Anzahl und Verteilung (anteilig) der Vorerkrankungen bei den vier Gruppen (Abkürzungserklärung siehe untenstehende Tabelle).

TVT	Tiefe Beinvenenthrombose
LE	Lungenembolie
Gerinn.	Gerinnungsstörungen

Im folgenden sind die statistischen Tabellen mit der Häufigkeitsverteilung der einzelnen Vorerkrankungen in den jeweiligen Gruppen abgebildet, wobei die Abkürzungen VE für Vorerkrankung und gp für Gruppe stehen.

Statistisch signifikante Unterschiede konnten nur bei der Vorerkrankung der Varikosis nachgewiesen werden. Hier lag die Wahrscheinlichkeit p im χ^2 -Test bei $p < 0,001$. Bei den anderen Vorerkrankungen waren statistisch keine Unterschiede beweisbar ($p > 0,05$): Beinvenenthrombose: $p = 0,107$; Lungenembolie: $p = 0,715$; Gerinnungsstörung: $p = 0,884$; jeweils χ^2 -Test).

Tabelle 3.22: Kreuztafel "Tiefe Beinvenenthrombose"

			VE_TVT		Total
			keine VE_TVT	VE_TVT	
gp	Kontrolle - m	Count	55	2	57
		% within gp	96,5%	3,5%	100,0%
		% within VE_TVT	24,1%	22,2%	24,1%
	Kontrolle - w	Count	140	3	143
		% within gp	97,9%	2,1%	100,0%
		% within VE_TVT	61,7%	33,3%	60,6%
	Studie - m	Count	8	1	9
		% within gp	88,9%	11,1%	100,0%
		% within VE_TVT	3,5%	11,1%	3,8%
	Studie - w	Count	25	3	28
		% within gp	89,3%	10,7%	100,0%
		% within VE_TVT	11,0%	33,3%	11,9%
Total	Count	228	9	237	
	% within gp	96,3%	3,7%	100,0%	
	% within VE_TVT	100,0%	100,0%	100,0%	

VE_TVT = Vorerkrankung tiefe Beinvenenthrombose

Tabelle 3.23: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher "Beinvenenthrombose"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	6,098	3	,107
Likelihood Ratio	4,726	3	,193

3,7% (9) aller evaluierten Patienten hatten in ihrer Vorgeschichte eine Beinvenenthrombose durchgemacht. Der höchste Anteil lag hier bei der männlichen Studiengruppe mit 11,1% und der weiblichen Studiengruppe mit 10,7%. Die Wahrscheinlichkeit $p=0,107$ im χ^2 -Test zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Tabelle 3.24: Kreuztafel „Vorerkrankung Lungenembolie“

			VE_LE		Total
			keine VE_LE	VE_Lungen- embolie	
gp	Kontrolle - m	Count	55	2	57
		% within gp	96,5%	3,5%	100,0%
		% within VE_LE	23,8%	22,2%	23,7%
	Kontrolle - w	Count	138	5	143
		% within gp	96,5%	3,5%	100,0%
		% within VE_LE	60,8%	55,6%	60,6%
	Studie - m	Count	8	1	9
		% within gp	88,9%	11,1%	100,0%
		% within VE_LE	3,5%	11,1%	3,8%
	Studie - w	Count	27	1	28
		% within gp	96,4%	3,6%	100,0%
		% within VE_LE	11,9%	11,1%	11,9%
Total		Count	228	9	237
		% within gp	96,2%	3,8%	100,0%
		% within VE_LE	100,0%	100,0%	100,0%

VE_LE = Vorerkrankung Lungenembolie

Tabelle 3.25: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher "Lungenembolie"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,359	3	,715
Likelihood Ratio	,930	3	,818

Die Lungenembolie kam insgesamt 9 mal bei den untersuchten Patienten in deren Vergangenheit vor, wobei 5 Fälle bei den Frauen und 2 Fälle bei den Männern der Kontrollgruppe vorkamen. In den Studiengruppen kamen je ein Fall vor.

Auch für die Lungenembolie kann kein signifikanter Unterschied bewiesen werden: χ^2 -Test $p=0,715$.

Tabelle 3.26: Kreuztafel „Vorerkrankung Varikosis“

			VE_Varikosis		Total
			keine VE_Varikosis	VE_Varikosis	
gp	Kontrolle - m	Count	55	2	57
		% within gp	96,5%	3,5%	100,0%
		% within VE_Varik	25,2%	9,1%	23,7%
	Kontrolle - w	Count	134	9	143
		% within gp	93,7%	6,3%	100,0%
		% within VE_Varik	62,6%	40,9%	60,6%
	Studie - m	Count	7	2	9
		% within gp	77,8%	22,2%	100,0%
		% within VE_Varik	3,3%	9,1%	3,8%
	Studie - w	Count	19	9	28
		% within gp	67,9%	32,1%	100,0%
		% within VE_Varik	8,9%	40,9%	11,9%
Total	Count	215	22	237	
	% within gp	90,7%	9,3%	100,0%	
	% within VE_Varik	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 3.27: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher "Varikosis"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	22,765	3	,000
Likelihood Ratio	17,127	3	,001

Mit einem $p < 0,01$ im χ^2 -Test kann bei der Vorerkrankung der Varikosis ein deutlicher signifikanter Unterschied gesehen werden.

Tabelle 3.28: Kreuztafel „Vorerkrankung Gerinnungsstörung“

			VE_Gerinnungsstörung		Total
			keine VE_Gerinn	Gerinnungs- störung	
gp	Kontrolle - m	Count	57	0	57
		% within gp	100,0%	,0%	100,0%
		% within VE_Gerinn	24,2%	,0%	24,0%
	Kontrolle - w	Count	142	1	143
		% within gp	99,3%	,7%	100,0%
		% within VE_Gerinn	60,1%	100,0%	60,6%
	Studie - m	Count	9	0	9
		% within gp	100,0%	,0%	100,0%
		% within VE_Gerinn	3,8%	,0%	3,8%
	Studie - w	Count	28	0	28
		% within gp	100,0%	,0%	100,0%
		% within VE_Gerinn	11,9%	,0%	11,9%
Total		Count	236	1	237
		% within gp	99,6%	,4%	100,0%
		% within VE_Gerinn	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 3.29: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher "Gerinnungsstörung"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	,653	3	,884
Likelihood Ratio	1,005	3	,800

Die Wahrscheinlichkeit $p=0,884$ (χ^2 -Test) zeigt für die Untersuchung der Gerinnungsstörungen, daß hier kein signifikanter Unterschied unter den vier Gruppen bestand.

3.4 Body-Mass-Index

3.4.1 Vorbemerkung

Anhand des Body-Mass-Index wurde eine Einteilung vorgenommen, mit dem durch die Aussage über den Ernährungszustand der Patienten ein direkter Vergleich möglich war.

3.4.2. Vergleichsanalyse des Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index der Studiengruppe lag - verglichen zu den Patienten der Kontrollgruppe - deutlich höher: so war bei 20 Frauen (71,42%) der weiblichen Studiengruppe der Body-Mass-Index deutlich erhöht und lag somit über dem für Frauen gültigen Normwert von 19 -24. Der geringste BMI lag bei 19,49 , der höchste Wert lag bei 36,57. Der Median beträgt in dieser Gruppe 27,6; der Mittelwert 27,8. Insgesamt acht Frauen der Studiengruppe lagen innerhalb des Normbereiches (28,6%). Bei den Frauen der Kontrollgruppe war der BMI deutlich geringer: so lagen Mittelwert (24,0) und Median (23,1) im Bereich des Normalgewichts, in dem sich 97 Frauen (67,8%) befanden. Das Maximum lag bei 36,51 , das Minimum bei 15,84. 42 Patientinnen (29,4%) hatten einen erhöhten BMI, bei vier Patientinnen (2,8%) lag der BMI unterhalb von 19.

44,44% der männlichen Studiengruppe waren im Sinne des BMI übergewichtig. Das Maximum lag oberhalb des Normwertes für Männer von 20-25 bei 31,92 , das Minimum lag oberhalb des Normbereiches bei 24,16 (Median 25,7; Mittelwert 27,1). Auch die Patienten der männlichen Kontrollgruppe lagen unterhalb der männlichen Studiengruppe: 5 Patienten (8,8%) lagen oberhalb des Normbereiches. Ein Patient lag unterhalb des Normbereiches (18,62), der Median und der Mittelwert waren beide innerhalb der Norm (23,74 und 23,28). Der höchste BMI betrug 30,81:

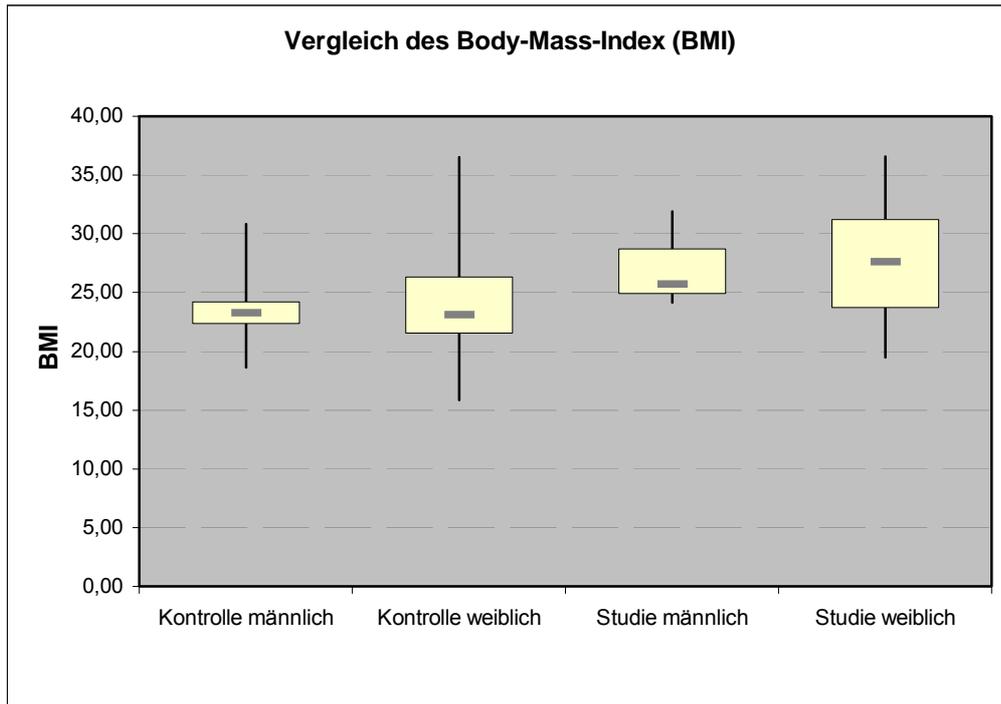


Abbildung 3.12: Der Vergleich des Body-Mass-Index bei den einzelnen Gruppen zeigt eine deutliche Erhöhung der Werte bei den Studiengruppen.

Tabelle 3.30: Kreuztafel „Body-Mass-Index bei Frauen“

			Gruppe		Total
			Kontrolle - w	Studie - w	
Body-Mass-Index	innerhalb Normbereich	Count	97	8	105
		% within BMI normal	92.4%	7.6%	100.0%
		% within GP	67.8%	28.6%	61.4%
	ausserhalb Normbereich	Count	46	20	66
		% within BMI ausserh Norm	69.7%	30.3%	100.0%
		% within GP	32.2%	71.4%	38.6%
Total	Count	143	28	171	
	% within BMI	83.6%	16.4%	100.0%	
	% within GP	100.0%	100.0%	100.0%	

Tabelle 3.31: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher “BMI bei Frauen”

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	15.229	1	.000	.000	.000
Fisher's Exact Test				.000	.000

Die Wahrscheinlichkeiten $p < 0,001$ sowohl im χ^2 -Test als auch im exakten Test nach Fisher zeigen, dass beim Vergleich des Body-Mass-Index ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der Frauen besteht.

Auch im Kollektiv der Männer ist ein deutlicher Unterschied im Body-Mass-Index zu erkennen. Die statistischen Tests liefern eine Wahrscheinlichkeit von $p=0,026$ mit dem χ^2 -Test und $0,027$ mit dem exakten Test nach Fisher:

Tabelle 3.32: Kreuztabelle "Body-Mass-Index bei Männern"

			Gruppe		Total
			Kontrolle - m	Studie - m	
Body-Mass-Index	innerhalb Normbereich	Count	52	5	57
		% within BMI normal	91,2%	8,8%	100,0%
		% within GP	89,6%	55,6%	84,4%
	ausserhalb Normbereich	Count	6	4	10
		% within BMI erhöht	60,0%	40,0%	100,0%
		% within GP	10,4%	44,4%	15,6%
Total	Count	58	9	67	
	% within BMI	86,6%	13,4%	100,0%	
	% within GP	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 3.33: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher "BMI bei Männern"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6,598	1	,010	,026	,027
Fisher's Exact Test				,027	,027

3.5 Vergleichsanalyse neurochirurgische Diagnosen

Anhand der Höhe und der Lokalisation des Eingriffs wurden insgesamt neun Diagnosen unterschieden, wobei im Patientenkollektiv sieben Diagnosen an der lumbalen Bandscheibe gestellt wurden; sowohl die akute Cauda-Symptomatik in Höhe L3/L4 als auch in Höhe L5/S1 wurden unter den untersuchten Patienten nicht gefunden. Die weitaus häufigsten Eingriffe fanden in Höhe L5/S1 rechts, L4/L5 links sowie L5/S1 links statt. Während bei den weiblichen Studienpatienten am häufigsten Bandscheiben in Höhe L5/S1 rechts und L4/L5 rechts operiert wurden (je 29%), war bei den männlichen Studienpatienten der Eingriff in Höhe L4/L5 links am häufigsten (33,3%). Die nachfolgenden grafischen Darstellungen vergleichen die Häufigkeiten der Höhe der Eingriffe bei Männern (Abbildung 3.13) und bei Frauen (Abbildung 3.14).

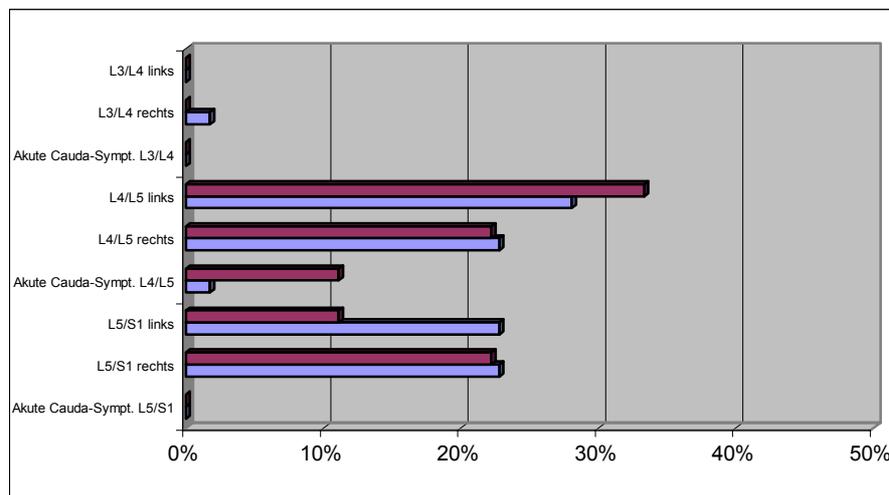


Abbildung 3.13: Anzahl (anteilig) der durchgeführten Operationen an der lumbalen Bandscheibe, **Männer** (Kontrollgruppe und Studiengruppe) gegenübergestellt

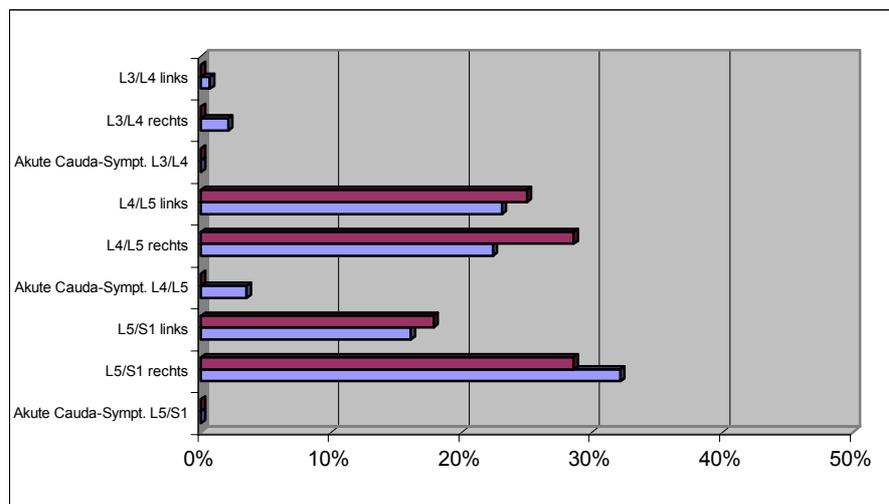


Abbildung 3.14: Anzahl (anteilig) der durchgeführten Operationen an der lumbalen Bandscheibe, **Frauen** (Kontrollgruppe und Studiengruppe) gegenübergestellt

3.6. Vergleichsanalyse des ASA-Score

Die Patienten werden 24 Stunden vor einer Operation durch den Arzt für Anästhesie im Rahmen der präoperativen Narkose-Aufklärung über die Wahl des Anästhesieverfahrens, Prämedikation und Narkotika in Kenntnis gesetzt. Hierbei findet auch - neben Auswertung und Analysierung der präoperativen EKGs, des Blutbildes und der Vorerkrankungen – die Einteilung nach dem Schema des ASA-Score statt.

Bei Betrachtung der Ergebnisse zeigt sich eine deutliche Verschiebung der Risikoeinstufung bei den Patienten der Studiengruppe in höhere ASA-Stufen. Während die Patienten der männlichen Kontrollgruppe ein Risikoprofil an Vorerkrankungen aufweisen, das hauptsächlich der Stufe 1 entspricht (78,9%) und die Patientinnen der weiblichen Kontrollgruppe in über 81% in ebendieser eingestuft werden, zeigt sich bei den Studienpatienten ein Schwerpunkt bei ASA-II (55,6% bei den Männern und 57,1% bei den Frauen) und zunehmend Einstufungen in ASA-III (11,1% bei den Männern und 14,3% bei den Frauen). Eine Zuordnung zu ASA-IV und ASA-V kam nicht vor.

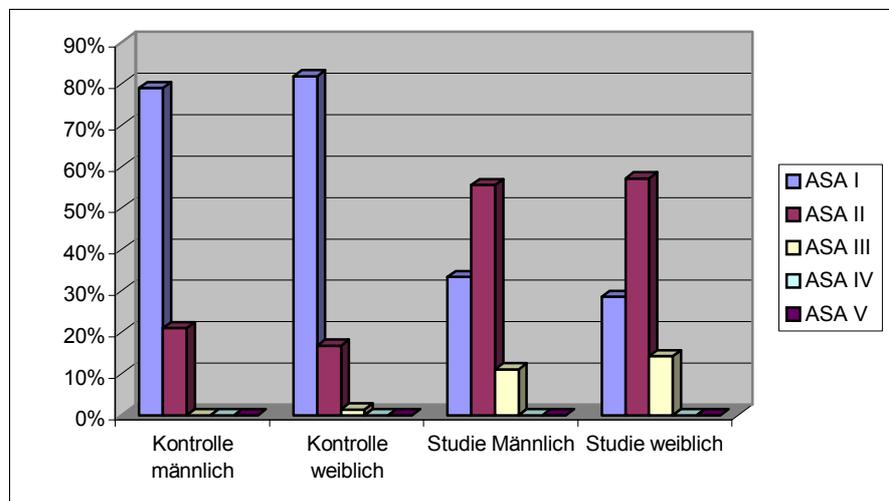


Abbildung 3.15.: Verteilung der Patienten in die Klassifikation der ASA

Die Gegenüberstellung der Männer im statistischen Test zeigt neben der eingangs erwähnten Verlagerung der Studienpatienten zu höheren ASA-Einstufungen einen signifikanten Unterschied im χ^2 -Test mit $p=0,004$.

Tabelle 3.34: Kreuztafel „ASA-Risikoprofil bei Männern“

			GP		Total
			Kontrolle - m	Studie - m	
ASA	ASA I	Count	45	3	48
		% within ASA	93.8%	6.2%	100.0%
		% within GP	78.9%	33.3%	72.3%
	ASA II	Count	12	5	17
		% within ASA	70.6%	29.4%	100.0%
		% within GP	21.1%	55.6%	26.2%
	ASA III	Count	0	1	1
		% within ASA	.0%	100.0%	100.0%
		% within GP	.0%	11.1%	1.5%
Total	Count	57	9	66	
	% within ASA	86.4%	13.6%	100.0%	
	% within GP	100.0%	100.0%	100.0%	

Tabelle 3.35: χ^2 -Test "ASA-Risikoprofil bei den Männern"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	11.870	2	.003	.004

Bei den Frauen ist ebenfalls ein signifikanter Unterschied erkennbar: χ^2 -Test: $p=0,003$

Tabelle 3.36: Kreuztabelle „ASA-Risikoprofil bei Frauen“

			gp		Total
			Kontrolle - w	Studie - w	
ASA	ASA I	Count	117	9	126
		% within asa I	92,9%	7,1%	100,0%
		% within gp	81,8%	32,1%	73,7%
	ASA II	Count	24	18	42
		% within asa II	57,1%	42,9%	100,0%
		% within gp	16,8%	64,3%	24,6%
	ASA III	Count	2	1	3
		% within asa III	66,7%	33,3%	100,0%
		% within gp	1,4%	3,6%	1,8%
Total	Count	143	28	171	
	% within asa	83,6%	16,4%	100,0%	
	% within gp	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 3.37: χ^2 -Test „ASA-Risikoprofil bei Frauen“

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	29,984	2	,000	,003

3.7. Vergleichsanalyse der Operations- und Narkosedauer

Operations- und Narkosedauer können einen indirekten Aufschluss darüber geben, wie hoch das Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln beim Patienten ist, indem die Zeit ausgewertet wird, in der der Patient auf dem Bauch gelagert wurde. Hierzu wurden die Narkose- und Operationszeiten der Patienten aus dem Anaesthesieprotokoll ausgewertet. Die Lagerung des Patienten auf den Bauch erfolgte unmittelbar nach erfolgreicher Narkoseeinleitung und endete mit dem Ende der Operation. Näherungsweise wird deshalb vor allem die Narkosedauer als wichtiger Faktor für die Thromboseentstehung gewertet.

Die Patienten der Studiengruppe waren im Durchschnitt 15 bis 20 Minuten länger auf dem Bauch gelagert als die Patienten der Kontrollgruppe (Mediane: Studie männlich 115 min, Studie weiblich 120min, Kontrolle männlich 80 min und weiblich 105 min). Extremwerte bildeten Patienten der männlichen Studiengruppe mit 290 Minuten und Patienten der männlichen Kontrollgruppe 55 Minuten. Die mittlere Narkosedauer für alle Gruppen beträgt 121,16 min (Standardabweichung 40,26).

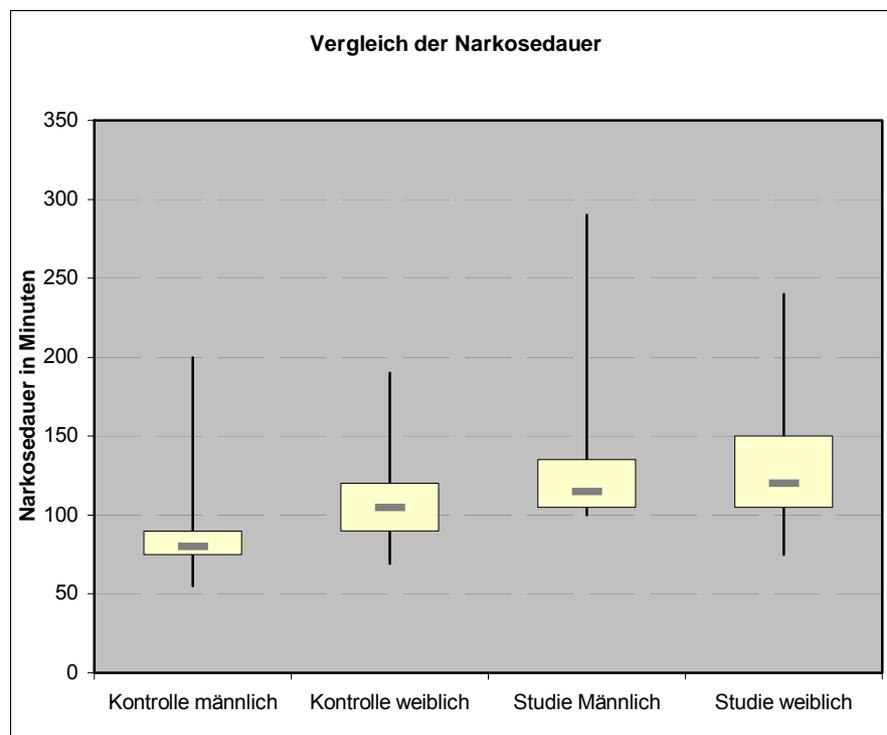


Abbildung 3.16: Box-Plot zum Vergleich der Narkosedauer

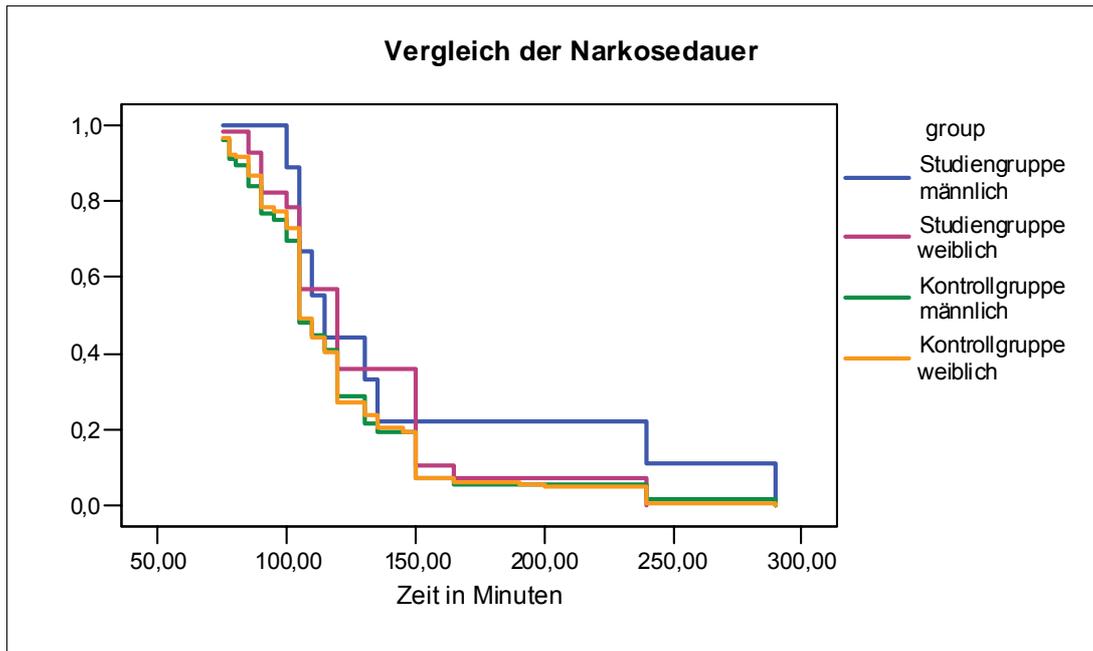


Abbildung 3.17: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Narkosedauer der einzelnen Gruppen

Für die Werte der Narkose wird der Mann-Whitney-Test, das verteilungsunabhängige Gegenstück zum parametrischen t-Test für den Vergleich zweier stetiger Verteilungen, verwendet, da die erhobenen Daten eher zweifelhaft eine Normalverteilung zeigen. Durch diesen Test zeigt sich, dass in diesem Test mit $p < 0,001$ ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen besteht:

Tabelle 3.38: Statistischer Test zur Narkose-Dauer bei Frauen

	Narkose-dauer
Mann-Whitney U	991,500
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000

Tabelle 3.39: Statistischer Test zur Narkose-Dauer bei Männern

	Narkose-dauer
Mann-Whitney U	39,000
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000

Der Median der Operationsdauer lag bei allen Gruppen bei 35 Minuten, das Maximum lag bei 270 Minuten in der männlichen Studiengruppe, das Minimum mit 15 Minuten bei den anderen drei Gruppen. Im Durchschnitt dauerte die Operation bei allen Gruppen 42,50 Minuten (Standardabweichung 5,09).

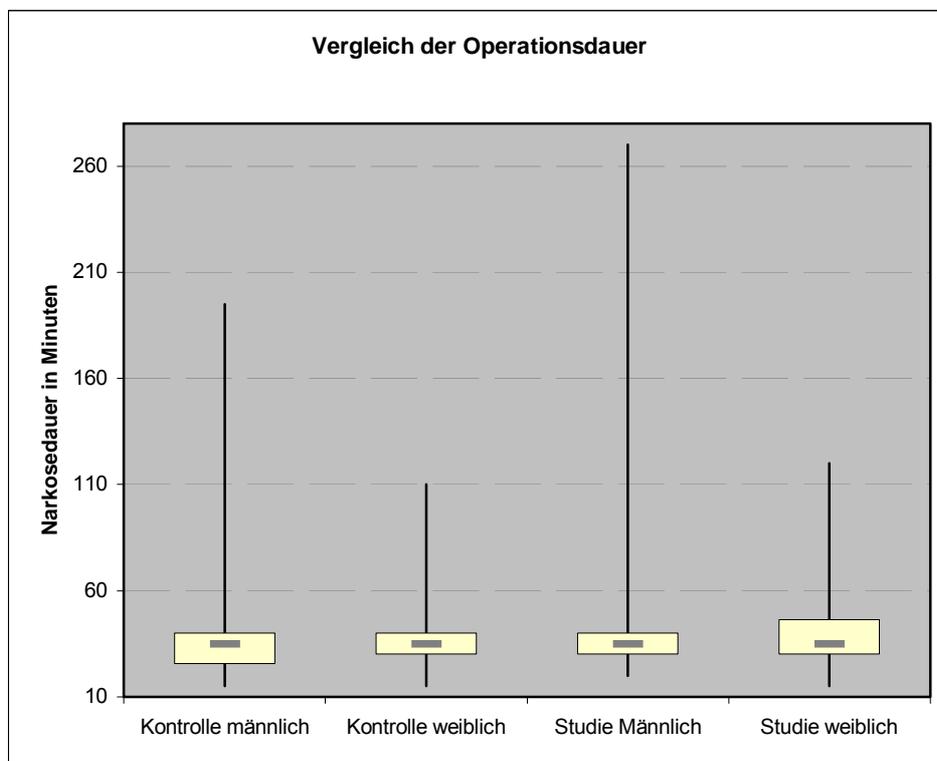


Abbildung 3.18: Box-Plot zum Vergleich der Operationsdauer

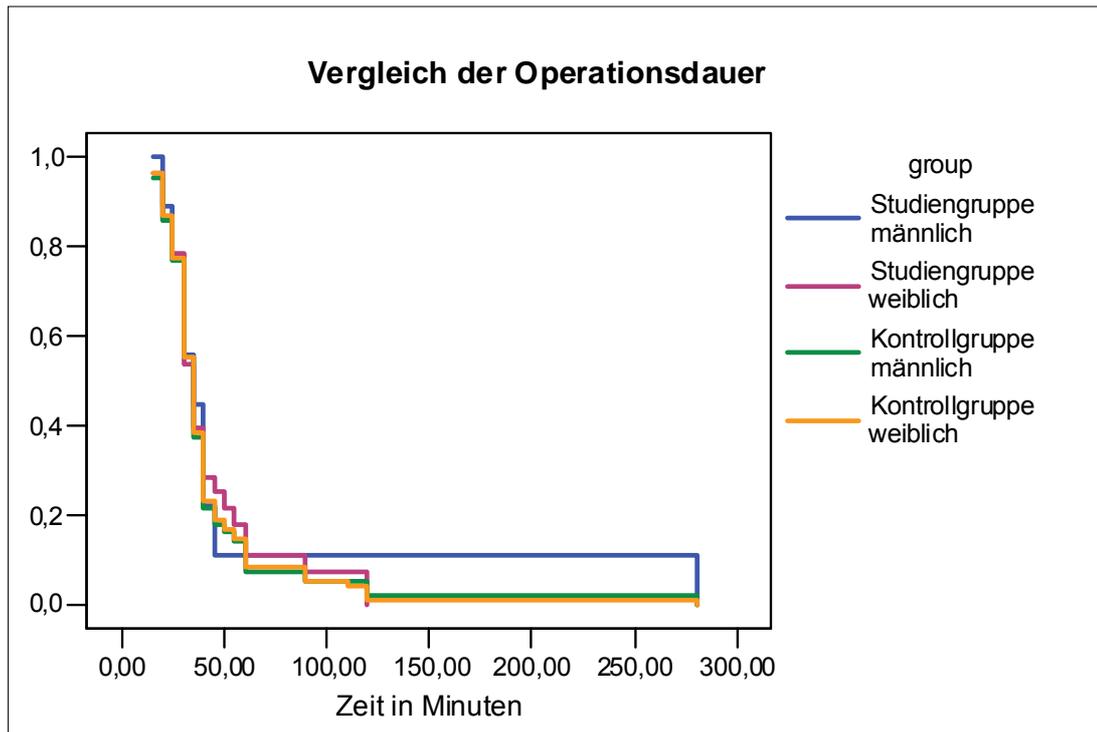


Abbildung 3.19.: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Operationsdauer bei den jeweiligen Gruppen

Die Operationsdauer zeigt - wie auch die Narkosedauer - keine Normalverteilung, weswegen auch hier in der Statistik der Mann-Whitney-Test Anwendung findet. Beim Vergleich der männlichen Gruppen ergibt sich die Wahrscheinlichkeit $p=0,870$ und für die weiblichen Gruppen ein $p=0,893$. In der OP-Dauer liegt folglich kein signifikanter Unterschied vor:

Tabelle 3.40: Statistischer Test zur OP-Dauer bei Männern

	OP-Dauer
Mann-Whitney U	243,500
Asymp. Sig. (2-tailed)	,870

Tabelle 3.41: Statistischer Test zur OP-Dauer bei Frauen

	OP-Dauer
Mann-Whitney U	1970,000
Asymp. Sig. (2-tailed)	,893

3.8. Vergleichsanalyse der Dauermedikationen

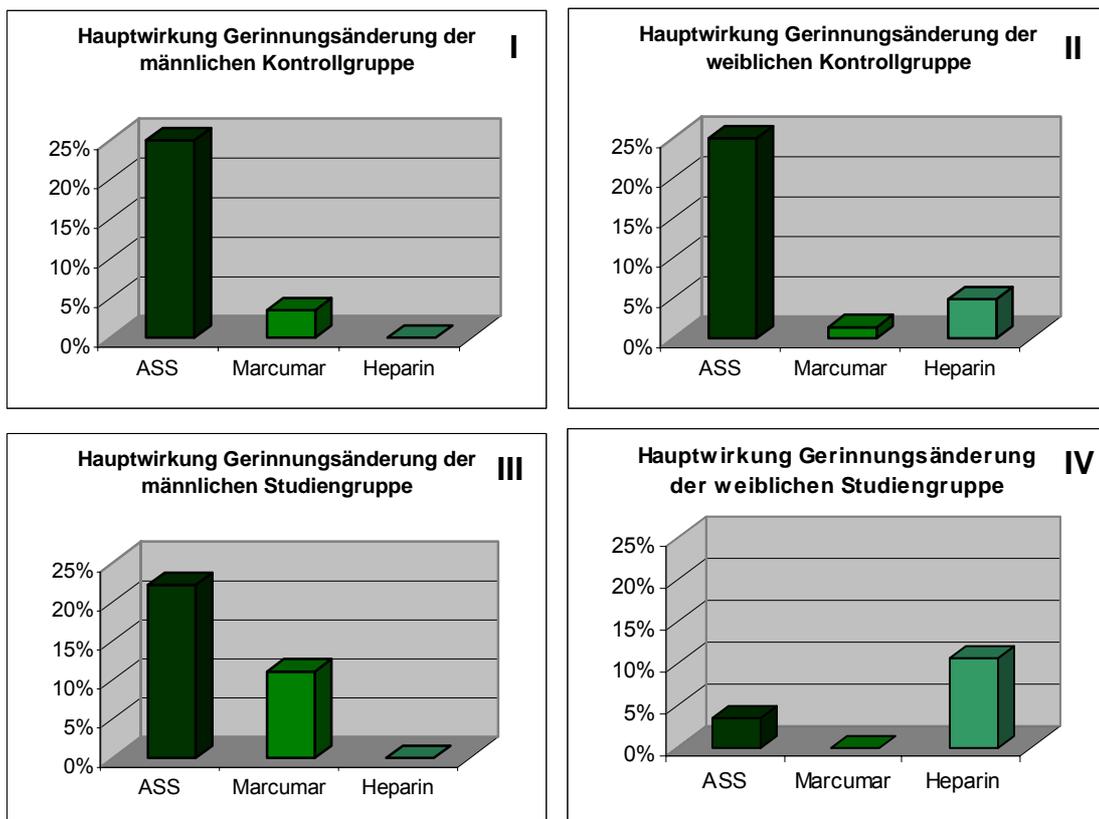
Unter den Dauermedikationen wurden diejenigen Medikamente erfasst, die Einfluß auf die Gerinnungseigenschaften des Blutes als Haupt- oder Nebenwirkung ausüben. Dabei wurde unterschieden, ob es sich bereits um Medikamente handelt, die bewusst zur Gerinnungsveränderung des Blutes führen (Marcumar®, Plavix®), oder ob Medikamente eingenommen wurden, die zur Behandlung anderer Krankheiten verschrieben worden waren und als (unerwünschte) Nebenwirkung Einfluss auf die Gerinnung des Blutes nehmen (Diclofenac®, Mini-Pille®, Solu-Decortin®) können. In den folgenden Abbildungen werden diejenigen Medikamente rot dargestellt, die die Gerinnungseigenschaften des Blutes heraufsetzen, d.h. durch die Einnahme dieser Medikamente entsteht ein gewisser Risikofaktor für arterielle und venöse Thrombenbildung. Grün dagegen sind Medikamente dargestellt, die Gerinnungseigenschaften reduzieren, d.h. protektiv auf Thrombenbildung wirken.

Tabelle 3.42: Darstellung der von den Patienten verwendeten Dauermedikamente*

Angewendete Medikamente in der Dauertherapie	Hauptwirkung	Nebenwirkung
Gerinnungsmedikamente		
Acetylsalicylsäure	Thrombozytenaggregationshemmung	Blutungen, Gastrointestinale Ulcera
Heparin	Gerinnungshemmung	Blutungen
Marcumar	Gerinnungshemmung	Blutungen
„Schmerzmittel“		
Paracetamol	Schmerzlinderung	Thrombozytopenie
Diclofenac	Schmerzlinderung	Thrombozytopenie
Herz-Kreislauf-Therapeutika		
β-Blocker	pos. Inotrop, neg. Chronotrop, Blutdrucksenker	Thrombozytopenie
ACE-Hemmer	Senkung des Blutdrucks	Thrombozytopenie
Antirheumatische Therapeutika		
Chloroquin	rheumatische Arthritis	Thrombozytopenie
Sulfasalazin	chronisch-entzündliche Erkrankungen	Thrombozytopenie
Methotrexat	rheumatische Arthritis	Thrombose
Glucocorticoide	antiphlogistisch bei entzündlichen Erkrankungen	Thrombose, Vaskulitis
Orale Kontrazeptiva		
Estrogene/Gestagene	Kontrazeption	Thromboembolien

*) Es wurden hier nur Pharmaka aufgelistet, die Einfluss auf das Gerinnungssystem nehmen können

Eine antikoagulatorische Therapie mit ASS oder Marcumar gaben 33,33% der männlichen Studienpatienten, 3,57% der weiblichen Studienpatienten, 40,35% der männlichen Kontrollpatienten und 30,07% der weiblichen Kontrollpatienten wegen in der Vorgeschichte stattgefundenener Myokardinfarkte, Lungenembolien oder zur Prophylaxe der Varikosis an. Fraxiparin (Niedermolekulares Heparin) nahmen 10,71% der weiblichen Studiengruppe und 4,90% der weiblichen Kontrollgruppe wegen einige Monate zurückliegender Beinvenenthrombosen ein. Bei den Männern wurde kein Heparin eingenommen.



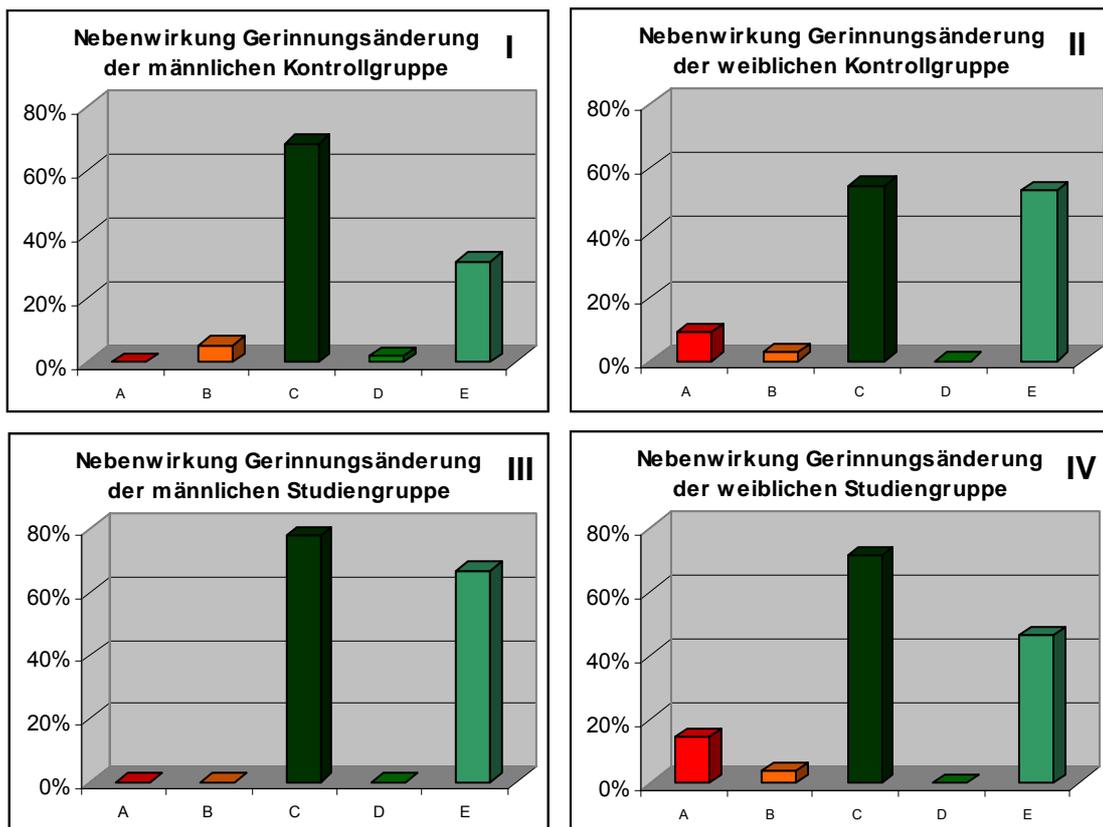
Abbildungen 3.20 – 3.23: Medikamente, die zur Änderung der Gerinnungseigenschaften eingenommen wurden.

14,29% in der weiblichen Studiengruppe und 9,09% in der weiblichen Kontrollgruppe haben zum Zeitpunkt der Operation orale Kontrazeptiva eingenommen.

Wegen Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis wurden fünf weibliche Patientinnen (eine Studienpatientin und 4 Kontrollpatientinnen) sowie drei männliche Patienten der Kontrollgruppe mit Glucocorticoiden oder Methotrexat behandelt. Ein Patient aus der männlichen Kontrollgruppe erhielt als Therapie Chloroquin.

Eine Schmerztherapie mit Medikamenten, die als Nebenwirkung Einfluss auf das Gerinnungssystem nehmen können (siehe obige Tabelle), gaben 60,76% aller Patienten an (Studiengruppe männlich: 77,78% ; Studiengruppe weiblich: 71,43%; Kontrollgruppe männlich: 68,42% ; Kontrollgruppe weiblich: 54,55%).

Herz-Kreislauf-Medikamente wie β -Blocker oder ACE-Hemmer nahmen 18 Patienten der Gruppe I, 76 Patientinnen der Gruppe II, $\frac{1}{3}$ der Gruppe III und 13 Patientinnen der Gruppe IV ein.



Abbildungen 3.24 – 3.27: Medikamente, die als Nebenwirkung Einfluss auf das Gerinnungssystem nehmen.

A	Kontrazeption
B	Glucocorticoide / Methotrexat
C	Schmerztherapie

D	Chloroquin / Sulfasalazin
E	Herz-Kreislauf-Therapie

3.9 Paresen und Sensibilitätsstörungen Prä- und Postoperativ

3.9.1 Vorbemerkung

Paresen in den unteren Extremitäten sind neben Schmerzen und Sensibilitätsstörungen die typischen Symptome eines Bandscheibenvorfalles.

In den hier dargestellten Abbildungen werden die Ergebnisse der Untersuchungen und Patientenangaben ausgewertet und in vier Hauptgruppen eingeteilt. So umfasst die Gruppe „Schmerzen“ sowohl den vom Patienten angegebenen Ruheschmerz, als auch die Auslösung von Schmerz, wie z.B. bei der Untersuchung nach Lasègue {positives Lasègue-Zeichen bei Dehnung des N. ischiadicus (durch Anheben des gestreckten Beines beim liegenden Patienten ausgelöster Schmerz in Gesäß und Oberschenkel)}. Die Cauda-Symptomatik fasst die Symptome progrediente Lähmung, Sensibilitätsstörungen im Reithosenareal und Blasen- und Mastdarmstörungen zusammen. Sensibilitätsstörungen können Parästhesien sein, die als Kribbelparästhesien, Missempfindungsstörungen oder aufgehobene Sensibilität auftreten können.

3.9.2. Vergleichsanalyse der Paresen und Sensibilitätsstörungen Präoperativ

Sensibilitätsstörungen an einer oder beiden unteren Extremität(en) beklagten im Aufnahmegespräch 87,88% der Männer und 87,72% der Frauen. Schmerzen gaben 81,82% der Männer und 93,56% der Frauen an. Motorische Ausfälle im Sinne von Zehen- oder Fußheber- (-senker-)paresen wurden bei 79,53% der Frauen und 87,87% der Männer beobachtet. Eine dringende bzw. absolute Operationsindikation auf Grund von progredienter Cauda-Symptomatik war bei 7,01% der Frauen und 10,60% der Männer gegeben.

In den folgenden statistischen Berechnungen sind die einzelnen Beschwerden/Symptome in den jeweiligen Gruppen gegenübergestellt und der statistische Test wurde für das gesamte Kollektiv vorgenommen (χ^2 -Test), da eine Geschlechtertrennung hier nicht sinnvoll erscheint. Auf eine detaillierte Darstellung der Kombination der Symptome – wie sie in der Klinik durchaus häufig vorkommen – wurde verzichtet, da auch hier im statistischen Test keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden konnten.

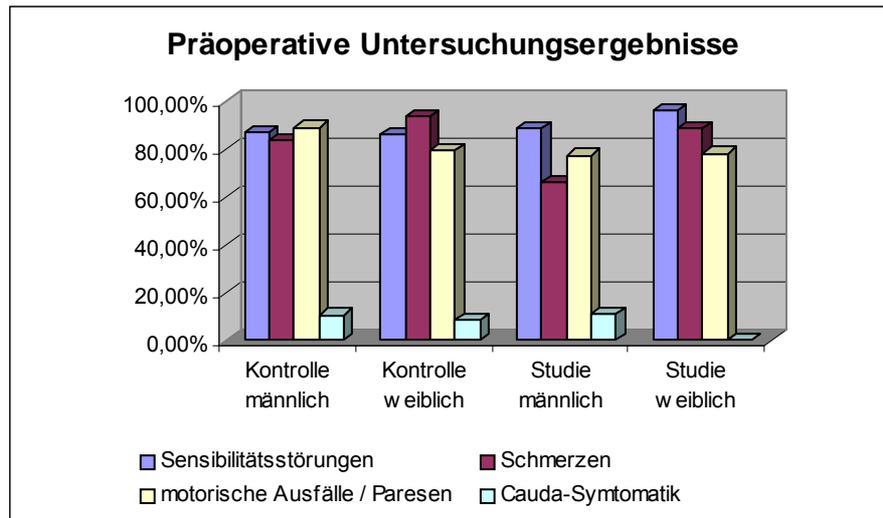


Abbildung 3.28: Untersuchungen bei Aufnahme der Patienten und Ergebnisse

Sensibilitätsstörungen im entsprechenden Dermatom war eines der häufigsten Symptome bei der Aufnahme der Patienten. Diese gaben 88,2% aller Patienten an. Mit 96,4% waren diese Störungen am häufigsten bei den Frauen der Studiengruppe zu finden, alle anderen Gruppen hatten etwa den gleichen Anteil von 86,7-88,9%.

Ein signifikanter Unterschied unter den Gruppen war mit $p=0,543$ nicht zu erkennen.

Tabelle 3.43: Kreuztafel „Sensibilitätsstörungen präoperativ“

			prae_sens		Total
			keine Sensib. störungen	Sensibilitätsstörungen präop	
gp	Kontrolle - m	Count	7	50	57
		% within gp	12,3%	87,7%	100,0%
		% within prae_sens	25,0%	23,9%	24,1%
	Kontrolle - w	Count	19	124	143
		% within gp	13,3%	86,7%	100,0%
		% within prae_sens	67,9%	59,3%	60,3%
	Studie - m	Count	1	8	9
		% within gp	11,1%	88,9%	100,0%
		% within prae_sens	3,6%	3,8%	3,8%
	Studie - w	Count	1	27	28
		% within gp	3,6%	96,4%	100,0%
		% within prae_sens	3,6%	12,9%	11,8%
Total	Count		28	209	237
	% within gp		11,8%	88,2%	100,0%
	% within prae_sens		100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 3.44: χ^2 -Test "Paresen präoperativ"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,145	3	,543
N of Valid Cases	236		

Ein weiteres sehr häufiges Symptom war der Schmerz in der unteren Extremität, der von 90,3% der Patienten angegeben wurde. Im Vergleich der Gruppen zeigt sich hier mit $p=0,012$ ein deutlicher signifikanter Unterschied (χ^2 -Test).

Tabelle 3.45: Kreuztafel „Schmerzen präoperativ“

			prae_schmerzen		Total
			keine Schmerzen	Schmerzen präop	
gp	Kontrolle - m	Count	9	48	57
		% within gp	15,8%	84,2%	100,0%
		% within prae_schmerzen	39,1%	22,4%	24,1%
	Kontrolle - w	Count	8	135	143
		% within gp	5,6%	94,4%	100,0%
		% within prae_schmerzen	34,8%	63,1%	60,3%
	Studie - m	Count	3	6	9
		% within gp	33,3%	66,7%	100,0%
		% within prae_schmerzen	13,0%	2,8%	3,8%
	Studie - w	Count	3	25	28
		% within gp	10,7%	89,3%	100,0%
		% within prae_schmerzen	13,0%	11,7%	11,8%
Total	Count	23	214	237	
		% within gp	9,7%	90,3%	100,0%
		% within prae_schmerzen	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 3.46: χ^2 -Test "Schmerzen präoperativ"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	10,932	3	,012
N of Valid Cases	237		

Paresen bestanden bei 81,9% Patienten des untersuchten Kollektivs. Mit 89,5% bei den Männern der Kontrollgruppe hatte diese Gruppe den größten Anteil. Ein Vergleich zeigt keinen statistischen Unterschied ($p=0,396$).

Tabelle 3.47: Kreuztafel "Paresen präoperativ"

			prae_parese		Total
			keine Paresen	Paresen präop	
gp	Kontrolle - m	Count	6	51	57
		% within gp	10,5%	89,5%	100,0%
		% within prae_parese	14,0%	26,3%	24,1%
	Kontrolle - w	Count	29	114	143
		% within gp	20,3%	79,7%	100,0%
		% within prae_parese	67,4%	58,8%	60,3%
	Studie - m	Count	2	7	9
		% within gp	22,2%	77,8%	100,0%
		% within prae_parese	4,7%	3,6%	3,8%
	Studie - w	Count	6	22	28
		% within gp	21,4%	78,6%	100,0%
		% within prae_parese	14,0%	11,3%	11,8%
Total		Count	43	194	237
		% within gp	18,1%	81,9%	100,0%
		% within prae_parese	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 3.48: χ^2 -Test "Paresen präoperativ"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,971	3	,396
N of Valid Cases	237		

Die akute Cauda-Symptomatik war mit 8,0% im gesamten Patientenkollektiv vertreten. Davon zeigte sich diese bei 12 Frauen und 6 Männern der Kontrollgruppe und bei einem Mann der Studiengruppe (8,4% bzw. 10,5% in der Kontrollgruppe und 11,1% in der Studiengruppe). Durch eine Berechnung der Signifikanz zeigt sich auch hier kein Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,381$).

Tabelle 3.49: Kreuztafel „Cauda-Symptomatik präoperativ“

			prae_cauda		Total
			Keine Cauda-sympt.	Cauda-sympt präop	
gp	Kontrolle - m	Count	51	6	57
		% within gp	89,5%	10,5%	100,0%
		% within prae_cauda	23,4%	31,6%	24,1%
	Kontrolle - w	Count	131	12	143
		% within gp	91,6%	8,4%	100,0%
		% within prae_cauda	60,1%	63,2%	60,3%
Studie - m		Count	8	1	9
		% within gp	88,9%	11,1%	100,0%
		% within prae_cauda	3,7%	5,3%	3,8%
Studie - w		Count	28	0	28
		% within gp	100,0%	,0%	100,0%
		% within prae_cauda	12,8%	,0%	11,8%
Total		Count	218	19	237
		% within gp	92,0%	8,0%	100,0%
		% within prae_cauda	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 3.50: χ^2 -Test "Cauda-Symptomatik präoperativ"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	3,071	3	,381
N of Valid Cases	237		

3.9.3 Vergleichsanalyse der Paresen und Sensibilitätsstörungen postoperativ

Der folgende Vergleich der Beschwerden und Symptome bei den untersuchten Gruppen beinhalten die Angaben der Patienten und entsprechende Untersuchungen am 1. - 4. postoperativen Tag. Hierbei ist zu beachten, dass sich die Wurzelreiz- und Bandscheibensyndrome nicht sofort nach der Operation zurückbilden, sondern erst allmählich eine Besserung der Beschwerdesymptomatik eintritt. Bemerkenswert ist, dass gerade nach der Operation bestehende Paresen, die eine teilweise Immobilisation des Patienten zur Folge haben, bei den Studienpatienten deutlich höher liegt als bei den Patienten der Kontrollgruppe (bei den Männern 22,22% bzw. 10,53%; bei den Frauen 17,86% bzw. 7,9%). Ob der Vergleich aber die Mutmaßungen zulässt, dass sich bei den Studienpatienten dadurch eine thromboembolische Komplikation eingestellt hat, soll in der Diskussion erörtert werden.

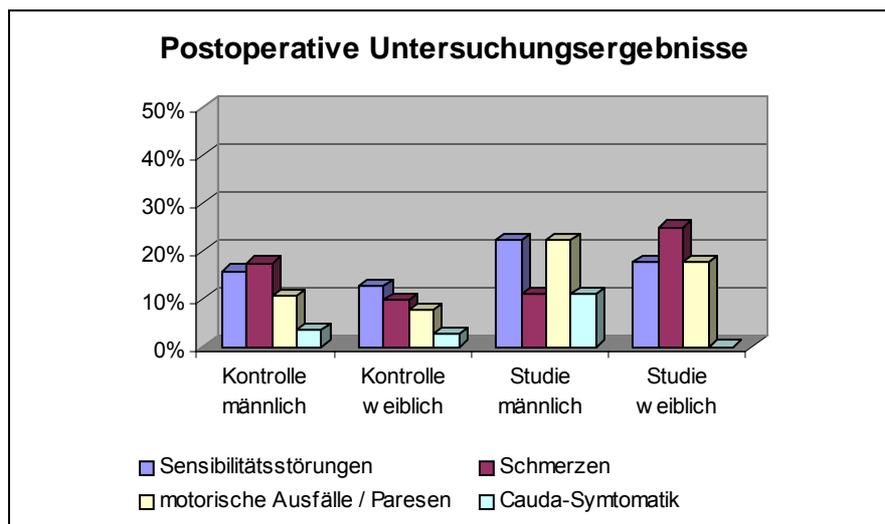


Abbildung 3.29: Ergebnisse der ersten Untersuchung nach der Operation und am ersten postoperativen Tag.

Mit $p=0,755$ kann für die postoperativen Untersuchungsergebnisse kein statistischer Unterschied zwischen den Gruppen erkannt werden. Lediglich 14,3% aller Patienten gaben nach der Operation Sensibilitätsstörungen an.

Tabelle 3.51: Kreuztabelle „Sensibilitätsstörungen postoperativ“

			post_sens		Total
			keine Sens.- störungen	Sens.- störungen postoperativ	
gp	Kontrolle - m	Count	48	9	57
		% within gp	84,2%	15,8%	100,0%
		% within post_sens	23,6%	26,5%	24,1%
	Kontrolle - w	Count	125	18	143
		% within gp	87,4%	12,6%	100,0%
		% within post_sens	61,6%	52,9%	60,3%
	Studie - m	Count	7	2	9
		% within gp	77,8%	22,2%	100,0%
		% within post_sens	3,4%	5,9%	3,8%
	Studie - w	Count	23	5	28
		% within gp	82,1%	17,9%	100,0%
		% within post_sens	11,3%	14,7%	11,8%
Total		Count	203	34	237
		% within gp	85,7%	14,3%	100,0%
		% within post_sens	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 3.52: χ^2 -Test "Sensibilitätsstörungen postoperativ"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,192	3	,755
N of Valid Cases	237		

Postoperative Schmerzen wurden von 13,5% des Patientenkollektivs angegeben, wobei vor allem die Frauen der Studiengruppe vermehrt an postoperativen Schmerzen litten (25,0%). Bei Anwendung des χ^2 -Test ergibt sich für den Vergleich der Gruppen kein signifikanter Unterschied ($p=0,127$).

Tabelle 3.53: Kreuztabelle „Schmerzen postoperativ“

			post_schm		Total
			keine Schmerzen	Schmerzen postop.	
gp	Kontrolle - m	Count	47	10	57
		% within gp	82,5%	17,5%	100,0%
		% within post_schm	22,9%	31,3%	24,1%
	Kontrolle - w	Count	129	14	143
		% within gp	90,2%	9,8%	100,0%
		% within post_schm	62,9%	43,8%	60,3%
	Studie - m	Count	8	1	9
		% within gp	88,9%	11,1%	100,0%
		% within post_schm	3,9%	3,1%	3,8%
	Studie - w	Count	21	7	28
		% within gp	75,0%	25,0%	100,0%
		% within post_schm	10,2%	21,9%	11,8%
Total	Count	205	32	237	
	% within gp	86,5%	13,5%	100,0%	
	% within post_schm	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 3.54: χ^2 -Test "Schmerzen postoperativ"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	5,698	3	,127
N of Valid Cases	237		

Wohl wichtigstes Kriterium im Hinblick auf die Thromboseentstehung ist der Vergleich der nach der Operation bestehenden Paresen. Diese teilweise bereits schon vor der Operation bestehenden Paresen (Tabellen 3.43 und 3.44) sind ausschlaggebend für eine (Teil-)Immobilisation des Patienten und erhöht somit die Gefahr der Thromboseentstehung (vor allem Ausfall der Muskelpumpe). Diese Paresen waren zu 10,1% im Patientenkollektiv zu finden. Mit 22,22% in der männlichen und 17,9% in der weiblichen Studiengruppe war diese Symptomatik zwar häufiger vertreten als in der Kontrollgruppe, allerdings zeigt der χ^2 -Test hier mit $p=0,238$ keinen statistisch signifikanten Unterschied unter den Gruppen:

Tabelle 3.55: Kreuztabelle "Paresen postoperativ"

			post pares		Total
			Keine Paresen	paresen postop	
gp	Kontrolle - m	Count	51	6	57
		% within gp	89,5%	10,5%	100,0%
		% within post_pares	23,9%	25,0%	24,1%
	Kontrolle - w	Count	132	11	143
		% within gp	92,3%	7,7%	100,0%
		% within post_pares	62,0%	45,8%	60,3%
	Studie - m	Count	7	2	9
		% within gp	77,8%	22,2%	100,0%
		% within post_pares	3,3%	8,3%	3,8%
	Studie - w	Count	23	5	28
		% within gp	82,1%	17,9%	100,0%
		% within post_pares	10,8%	20,8%	11,8%
Total	Count	213	24	237	
	% within gp	89,9%	10,1%	100,0%	
	% within post_pares	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 3.56: χ^2 -Test "Paresen postoperativ"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	4,226	3	,238
N of Valid Cases	237		

Die Cauda-Symptomatik bestand noch bei 7 Patienten (3%) nach der Operation. Ein signifikanter Unterschied kann auch hier nicht gesehen werden ($p=0,389$, χ^2 -Test).

Tabelle 3.57: Kreuztabelle „Cauda-Symptomatik postoperativ“

			post cauda		Total
			Kein Cauda	cauda postop	
gp	Kontrolle - m	Count	55	2	57
		% within gp	96,5%	3,5%	100,0%
		% within post_cauda	23,9%	28,6%	24,1%
	Kontrolle - w	Count	139	4	143
		% within gp	97,2%	2,8%	100,0%
		% within post_cauda	60,4%	57,1%	60,3%
	Studie - m	Count	8	1	9
		% within gp	88,9%	11,1%	100,0%
		% within post_cauda	3,5%	14,3%	3,8%
	Studie - w	Count	28	0	28
		% within gp	100,0%	,0%	100,0%
		% within post_cauda	12,2%	,0%	11,8%
Total		Count	230	7	237
		% within gp	97,0%	3,0%	100,0%
		% within post_cauda	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 3.58: χ^2 -Test "Cauda-Symptomatik postoperativ"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	3,015	3	,389
N of Valid Cases	237		

3.10 Vergleichsanalyse des präoperativen Labors

3.10.1 Vorbemerkung

Bei der Analyse der Laborwerte wurde in der Evaluierung nur auf diejenigen gerinnungsspezifischen Parameter eingegangen, die in dem Standardlabor der Kliniken durchgeführt werden. So wurden Thrombozytenwerte, Quick-Wert, aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und INR (International normalized Ratio) untersucht und in den einzelnen Gruppen einander gegenüber gestellt.

Zwar kamen bei allen Gruppen „Ausreißer“ vor, also Werte, die per Definitionem außerhalb der in der internationalen Literatur angegebenen Wertebereiche liegen, doch konnte durch den χ^2 -Test gezeigt werden, dass zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied besteht.

3.10.2 Thrombozytenwerte präoperativ

Für die Thrombozytenzahl wird ein Referenz-Bereich von 150.000 – 350.000 pro μl in der Literatur angegeben. In der Standard-Diagnostik wird hierbei nur die Anzahl der im peripheren Blut vorkommenden Thrombozyten pro μl gezählt, eine Funktions-Testung der Thrombozyten findet nicht statt.

Bis auf 2 Patientinnen der Studiengruppe, die eine zu geringe Anzahl an Thrombozyten aufwiesen, lagen die Werte aller anderen Patienten im Normbereich. Die Quick-Werte und die aPTT dieser beiden Patientinnen lagen allerdings im Normbereich, weswegen die erniedrigte Thrombozytenzahl von 85.000/ μl bzw. 92.000/ μl keine Kontraindikation für einen chirurgischen Eingriff stellte. Der Median betrug im Mittel 234.000/ μl (Standardabweichung 18,96).

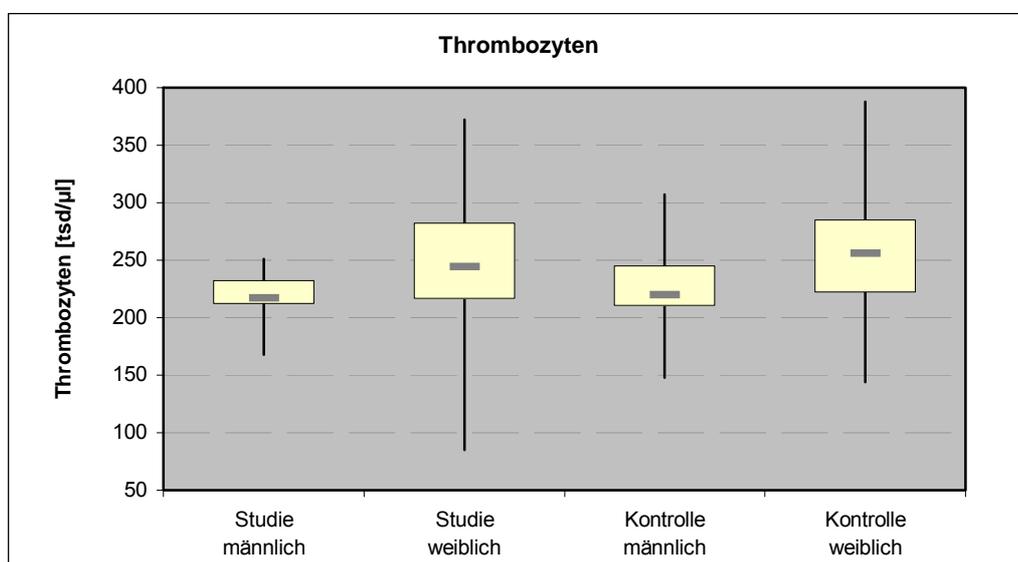


Abbildung 3.30: Box-Plot der präoperativen Thrombozytenwerte.

Tabelle 3.59: χ^2 -Test "Thrombozyten präoperativ (Abnahme 0)"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	29,765	32	,580
N of Valid Cases	235		

Der statistische Vergleich der vier Gruppen bezogen auf die präoperativen Thrombozytenwerte lässt keinen signifikanten Unterschied zu: $p=0,580$ im χ^2 -Test.

3.10.3 Quickwert präoperativ

Der Quick-Wert (Prothrombinzeit) ist diejenige Zeit, die zur Gerinnung nach Inkubation von Citratplasma mit Gewebsthromboplastin und Calcium-Ionen benötigt wird. Sie wird in Prozent der normalen Zeit (ca. 20 sec.) angegeben und sollte in einem Bereich von 70-125% liegen. Bei allen Patienten war der präoperative Quick-Wert im Normbereich. Das Minimum lag bei 86% bei der weiblichen Kontrollgruppe, das Maximum bei 122% in ebendieser. Der Median lag bei 102% (Standardabweichung 1,29).

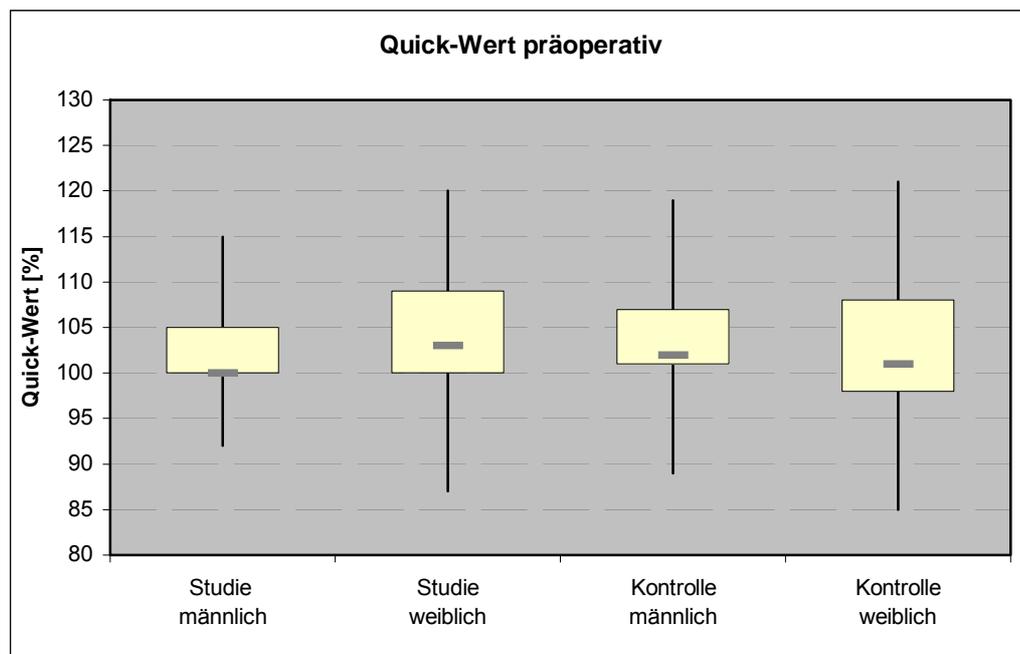
**Abbildung 3.31:** Box-Plot der präoperativen Quick-Werte.

Tabelle 3.60: χ^2 -Test "Quick präoperativ (Abnahme 0)"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	20,444	19	,368
N of Valid Cases	237		

Der Quick-Wert zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen: $p=0,791$ im χ^2 -Test.

3.10.4 INR-Werte präoperativ

Da die Ergebnisse von verschiedenen Labors miteinander nur begrenzt vergleichbar sind, wird zusätzlich noch der INR-Wert (International normalized Ratio) angegeben. Die INR ist eine methodenunabhängige Größe, die auf einen WHO-Standard (WHO = World Health Organisation der UNO) bezogen ist. Sie errechnet sich durch einen Vergleich der Prothrombinzeit des Patienten mit einem Normalplasmapool:

$$\text{INR} = \frac{\text{Thromboplastinzeit (Patientenplasma)}}{\text{Thromboplastinzeit (Kontrollplasma)}}$$

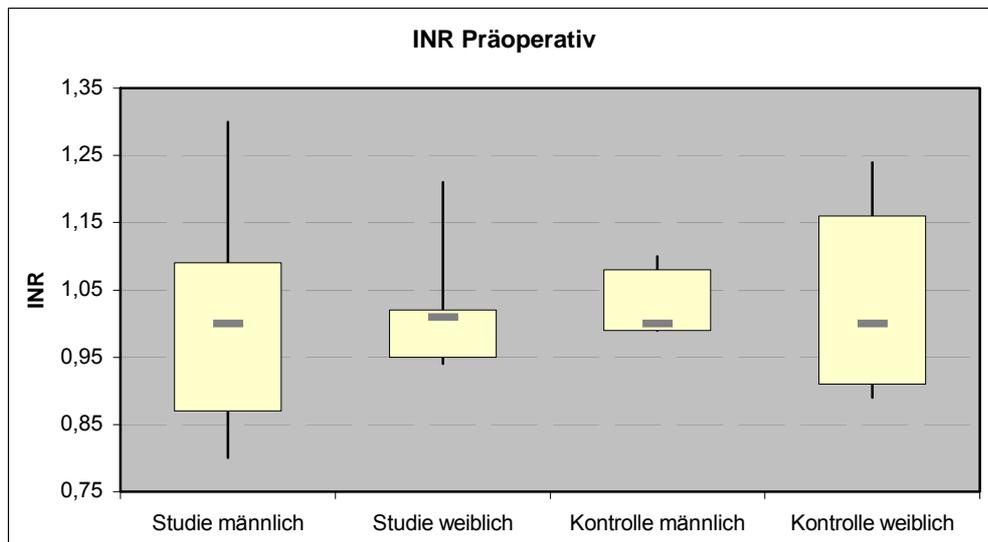
**Abbildung 3.32:** Box-Plot der präoperativen INR-Werte.

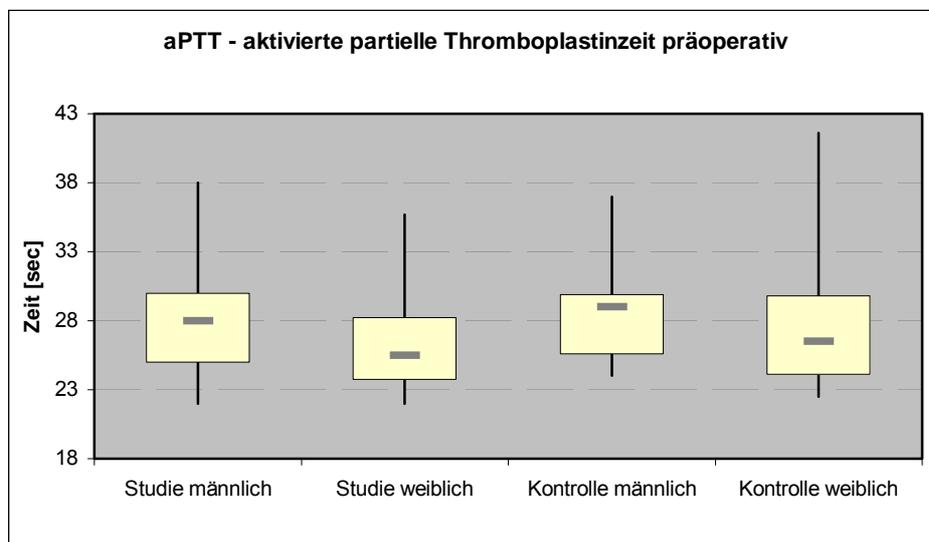
Tabelle 3.61: χ^2 -Test "INR präoperativ (Abnahme 0)"

	Value	df	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,607	2	,343
N of Valid Cases	237		

Die INR-Werte der Gruppen zeigen mit $p=0,343$ im χ^2 -Test keinen signifikanten Unterschied.

3.10.5 aktivierte partielle Thromboplastinzeit präoperativ

Die aPTT – aktivierte partielle Thromboplastinzeit – wird in Sekunden angegeben und hat einen Normbereich von 20-38 sec. Werte außerhalb dieses Bereichs deuten – sofern sie unterhalb liegen, auf eine beschleunigte Gerinnung und somit auf die Gefahr von Thrombenbildung hin. Werte oberhalb des Referenzbereichs deuten auf eine zu langsame Blutgerinnung hin, wie etwa bei der prophylaktischen Antikoagulation durch Heparine. Der Median der Gruppen betrug 27 sec. (Standardabweichung: 1,55).

**Abbildung 3.33:** Box-Plot der präoperativen aPTT-Werte.**Tabelle 3.62:** χ^2 -Test "aPTT präoperativ (Abnahme 0)"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	21,336	13	,067
N of Valid Cases	237		

Der χ^2 -Test zeigt auch hier keinen signifikanten Unterschied unter den Patientengruppen, wobei hier bei einer Wahrscheinlichkeit von $p=0,067$ die Tendenz zum Unterschied besteht.

3.11 Vergleichsanalyse des postoperativen Labors

3.11.1 Vorbemerkung

Die Beurteilung des postoperativen Labors ist durchaus mit Schwierigkeiten verbunden. Zwar ist eine laborchemische Analyse bei Risikopatienten mit thromboembolischen Komplikationen theoretisch sicherlich leicht möglich, in der Praxis jedoch werden diese Laborparameter nicht standardmäßig bei jedem Patienten bestimmt.

Die postoperativen Laborwerte beziehen sich zunächst auf Gerinnung, Elektrolyte und Blutbild. Erst bei Hinweisen auf eine thromboembolische Komplikation wurden zusätzliche Parameter bestimmt, die Aufschluss über die Ursache der Erkrankung geben könnten, z.B. erweiterte Gerinnungsdiagnostik bei Blutungen oder Thromboembolien oder die Blutbilddifferenzierung bei Infektionszeichen. Allerdings sind diese Laboruntersuchungen mit enormem Kosten- und Zeitaufwand verbunden, sodass eine standardmäßige Bestimmung nicht durchführbar ist. Im Falle von Komplikationen sind diese Untersuchungen jedoch sicherlich indiziert und bieten eine gute Verlaufskontrolle der Erkrankung und Therapie.

Bei den Abbildungen, die den Laborverlauf der einzelnen Werte (Mittelwerte) anzeigen, ist zu beachten, dass bei den beiden Kontrollgruppen die Werte nach der 2. Blutabnahme nicht mehr verzeichnet werden. Der Grund liegt in der kürzeren Verweildauer der Patienten, da diese im Durchschnitt nach ca. 5 stationären Tagen in eine Anschlussheilbehandlung entlassen wurden (siehe Punkt 3.1.2). Die Zeiten der Blutabnahmen waren nicht völlig einheitlich, weswegen auf eine genaue Tagesangabe in den Diagrammen verzichtet wurde. Standardmäßig wurde die erste Blutkontrolle am ersten postoperativen Tag vorgenommen (1. Abnahme). Die weiteren Blutabnahmen wurden wie folgt eingeteilt:

2. Abnahme	2. - 3. postoperativer Tag
3. Abnahme	4. – 8. postoperativer Tag
4. Abnahme	9. – 12. postoperativer Tag
5. Abnahme	13. – 21. postoperativer Tag

Anmerkung: Da wegen Entlassung ab dem ca. 5. postoperativen Tag keine Daten bei Kontrollpatienten vorhanden waren, wurden statistische Berechnungen nur auf Grundlage der Daten der Studienpatienten durchgeführt. Diese Statistiken sind in blauer Schrift dargestellt.

Laborwerte nach dem 21. postoperativen Tag wurden nicht mehr in die Untersuchung mit aufgenommen. Es handelt sich hierbei um die Werte von 2 Männern und 4 Frauen (Verweildauer bis 58 Tage nach Operation).

3.11.2 Quick-Wert postoperativ

Der Verlauf des Quick-Wertes bleibt über die stationäre Aufnahme relativ konstant, wobei bei den Frauen der Studiengruppe durchaus Schwankungen, vor allem am ersten sowie zwischen dem 9. und 12. postoperativen Tag, gesehen werden können. Die Werte der Prothrombinzeit blieben jedoch immer im Normbereich.

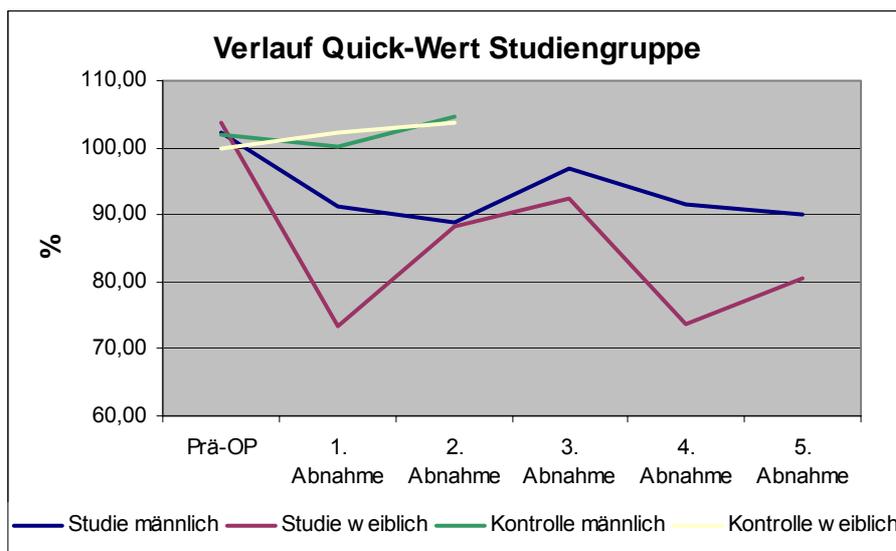


Abbildung 3.34: Verlauf der Quick-Werte (jeweils Mittelwerte).

Tabelle 3.63: χ^2 -Test "Quick postoperativ Abnahme 1"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	26,278	22	,240
N of Valid Cases	233		

Tabelle 3.64: χ^2 -Test "Quick postoperativ Abnahme 2"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	20,367	19	,373
N of Valid Cases	196		

Tabelle 3.65: χ^2 -Test "Quick postoperativ Abnahme 3"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	16,917	14	,261
N of Valid Cases	81		

Tabelle 3.66: χ^2 -Test "Quick postoperativ Abnahme 4"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	11,429	12	,493
N of Valid Cases	16		

Tabelle 3.67: χ^2 -Test "Quick postoperativ Abnahme 5"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	8,000	7	,333
N of Valid Cases	8		

Für keine der Abnahmen während der stationären Aufnahme konnte in den statistischen Tests ein signifikanter Unterschied unter den Patienten beim Quick-Wert festgestellt werden (jeweils χ^2 -Test: $p_1=0,240$; $p_2=0,373$; $p_3=0,261$; $p_4=0,493$; $p_5=0,333$).

3.11.3 aPTT - aktivierte partielle Thromboplastinzeit postoperativ

Entsprechend der sofortigen Therapie einer thromboembolischen Komplikation stieg die aktivierte partielle Thromboplastinzeit rasch an. Durch die Initialtherapie mit Heparin wird sehr schnell die Endphase der Gerinnung gehemmt und die Gefahr einer weiteren Thrombusentstehung und -lösung wird möglichst gering gehalten. Der therapeutische Bereich der aPTT unter Heparin-Gabe sollte das 1,5 - 2,5-fache der normalen aPTT-Zeit betragen.

In der Kontrollgruppe kann (und sollte!) ein solcher Anstieg der aPTT selbstverständlich nicht gesehen werden. Hier befanden sich die Werte bis zur Entlassung im Normbereich:

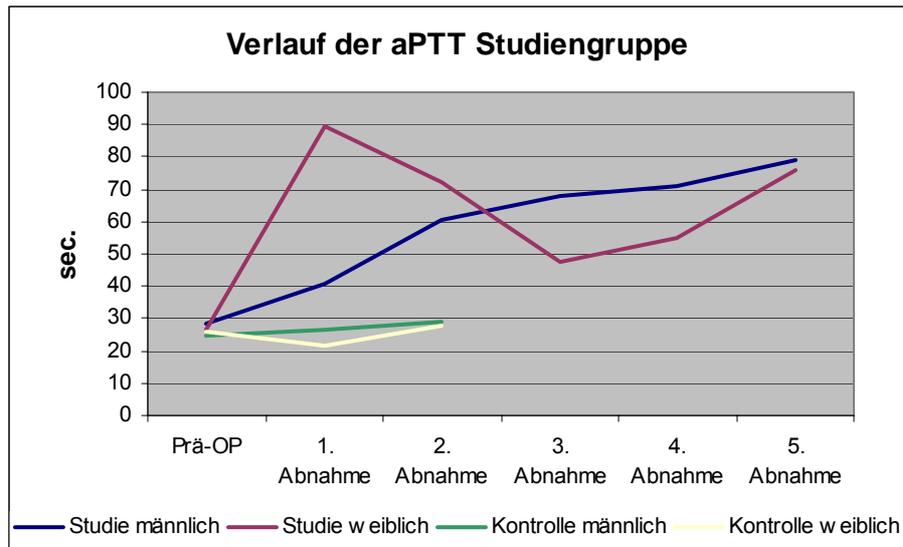


Abbildung 3.35: Verlauf der postoperativen aPTT-Werte (jeweils Mittelwerte).

Tabelle 3.68: χ^2 -Test "aPTT Abnahme 1"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	28,519	20	,098
N of Valid Cases	233		

Tabelle 3.69: χ^2 -Test "aPTT Abnahme 2"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	19,428	21	,558
N of Valid Cases	196		

Tabelle 3.70: χ^2 -Test "aPTT Abnahme 3"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	12,833	14	,540
N of Valid Cases	81		

Tabelle 3.71: χ^2 -Test "aPTT Abnahme 4"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	6,857	9	,652
N of Valid Cases	16		

Tabelle 3.72: χ^2 -Test "aPTT Abnahme 5"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	5,333	6	,502
N of Valid Cases	8		

Bei der aPTT-Diagnostik konnte zwischen den Patienten kein signifikanter Unterschied erkannt werden: (jeweils χ^2 -Test: $p_1=0,098$; $p_2=0,558$; $p_3=0,540$; $p_4=0,652$; $p_5=0,502$). Bei der ersten Abnahme kann mit $p=0,098$ durchaus von einer Tendenz zu einem Unterschied gesprochen werden.

3.11.4 Fibrinogenwerte postoperativ

3.11.4.1 Vorbemerkung

Fibrinogen gehört zur Gruppe der Akute-Phase-Proteine und ist ein zur irreversiblen Vernetzung aggregierter Thrombozyten erforderliches Glykoprotein, welches mit spezifischen Rezeptoren (Glykoproteine IIb und IIIa) der aktivierten Plättchenmembran reagiert und somit viele Plättchen miteinander verknüpft. Das Fibrinogen spielt also einerseits eine zentrale Rolle im Gerinnungsprozess des Blutes, andererseits nimmt es eine wichtige Stellung unter den Akute-Phase-Proteinen ein. Anders als bei anderen Akute-Phase-Proteinen wie das C-reaktive-Protein (CRP), das Serum-Amyloid-A (SAA) oder α_1 -Anti-Chymotrypsin, dauert seine Reaktionszeit bis zum Anstieg mit ca. 24-48 Stunden dreimal so lange. Entsprechend seiner relativ langen Halbwertszeit von ca. 3,8 Tagen und dem hohen Anteil an im peripheren Blut zirkulierendem Fibrinogen ist ein Abfall nach erfolgreicher Behandlung frühestens nach 2 Wochen zu erwarten. Die Sensitivität als Marker der hämostatischen Aktivierung liegt bei rund 35%. Der Normwert liegt im Bereich 180-450mg/dl.

Das Fibrinogen ist nicht Bestandteil der Standard-Labor-Untersuchungen und wurde somit nur bei den Studienpatienten bestimmt und evaluiert.

3.11.4.2 Analyse der Fibrinogenwerte postoperativ

Der Verlauf zeigt eine deutliche Erhöhung des Fibrins im Laufe des stationären Aufenthaltes auf ein Maximum in der männlichen Studiengruppe von 690mg/dl. Da eine Erhöhung des Fibrinogen bei den Patienten am ersten postoperativen Tag bei keinem Patienten gesehen werden konnte, scheidet der Risikofaktor Hyperfibrinogenämie als Ursache der Thrombosen weitgehend aus. Seine Erhöhung nach den ersten postoperativen Tagen ist also sehr wahrscheinlich als Akute-Phase-Reaktion auf die stattgefundene thromboembolische Komplikation zu werten.

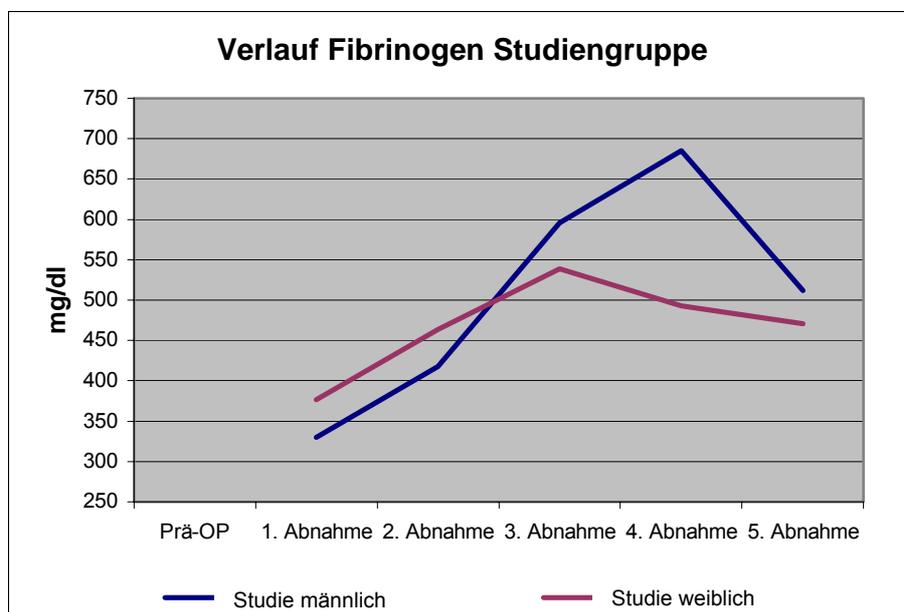


Abbildung 3.36: Verlauf der Fibrinogenwerte (jeweils Mittelwerte).

Der Vergleich der postoperativen Fibrinogenwerte zeigt zu keinem Zeitpunkt einen statistischen Unterschied unter den Patienten. Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Fibrinogenwerte nur bei denjenigen Patienten bestimmt wurden, die thromboembolische Komplikationen erlitten hatten. Somit ist dieser statistische Vergleich eher als ein Vergleich unter den Studienpatienten zu sehen:

Tabelle 3.73: χ^2 -Test "Fibrinogen postoperative Abnahme 1"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	27,797	26	,369
N of Valid Cases	36		

Tabelle 3.74: χ^2 -Test "Fibrinogen postoperative Abnahme 2"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	18,244	19	,506
N of Valid Cases	21		

Tabelle 3.75: χ^2 -Test "Fibrinogen postoperative Abnahme 3"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	12,000	10	,285
N of Valid Cases	12		

Tabelle 3.76: χ^2 -Test "Fibrinogen postoperative Abnahme 4"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	4,950	8	,763
N of Valid Cases	11		

Tabelle 3.77: χ^2 -Test "Fibrinogen postoperative Abnahme 5"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	5,000	4	,287
N of Valid Cases	5		

Mit $p > 0,05$ bei jeder Abnahme ist kein signifikanter Unterschied bei den Fibrinogenwerten der Studienpatienten nachzuweisen.

3.11.5 Analyse des INR postoperativ

Die Dosierung und somit Therapieüberwachung bei Verabreichung von Heparin oder Vitamin-K-Antagonisten (Cumarinen, Marcumar®) erfolgt nach dem Quick-Wert oder besser nach dem INR. Der therapeutische Bereich für eine Antikoagulation bei vorbeschriebenen Thrombosen oder Lungenembolien liegt bei INR=2,0 - 3,0. Der Quick-Wert verhält sich dem Ansteigen des INR unter Antikoagulation umgekehrt, d. h. dieser sinkt auf Werte zwischen 35-23%.

Im Rahmen der Antikoagulantientherapie stieg der INR der Studienpatienten während des Zeitraumes des stationären Aufenthaltes auf Werte zwischen 1,9 und 2,5 an (jeweils Mittelwerte, Maximum 2,51 bei der 5. Abnahme).

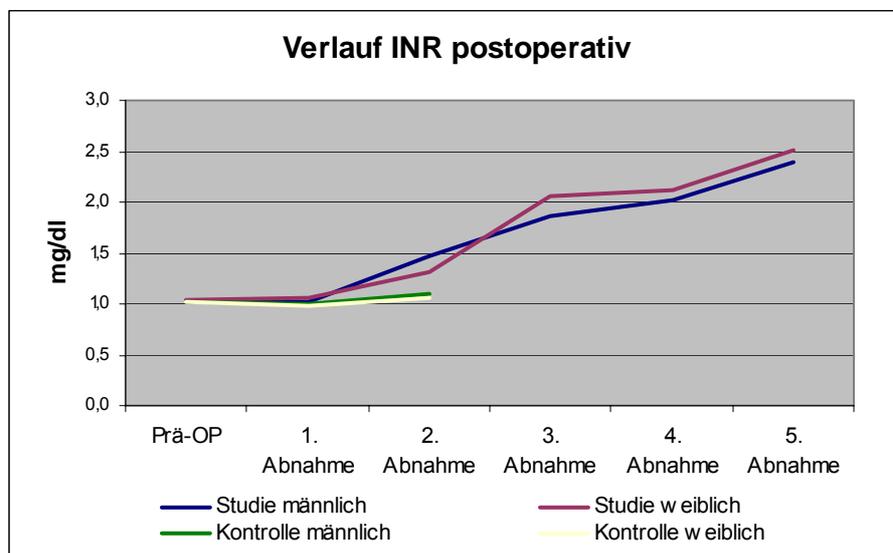


Abbildung 3.37: Verlauf der postoperativen INR-Werte (jeweils Mittelwerte).

Tabelle 3.78: χ^2 -Test "INR-Werte postoperative Abnahme 1"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	27,467	27	,489
N of Valid Cases	235		

Tabelle 3.79: χ^2 -Test "INR-Werte postoperative Abnahme 2"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	20,244	19	,617
N of Valid Cases	193		

Tabelle 3.80: χ^2 -Test "INR-Werte postoperative Abnahme 3"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	14,154	13	,388
N of Valid Cases	81		

Tabelle 3.81: χ^2 -Test "INR-Werte postoperative Abnahme 4"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	4,950	9	,753
N of Valid Cases	16		

Tabelle 3.82: χ^2 -Test "INR-Werte postoperative Abnahme 5"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	6,164	5	,381
N of Valid Cases	7		

Für keinen der Abnahmetage kann ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der postoperativen INR-Werte erkannt werden (jeweils χ^2 -Test).

3.11.6 Thrombozytenwerte postoperativ

Die Thrombozytenwerte aller Patienten blieben während des stationären Aufenthaltes konstant. Auf eine weitere genaue Darstellung der einzelnen statistischen Tests für die Abnahmetage 2, 3, 4 und 5 wird daher verzichtet. An keinem dieser Tage kann ein signifikanter Unterschied gesehen werden.

Tabelle 3.83: χ^2 -Test "Thrombozytenwerte Abnahme 1"

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	6,000	5	,306
N of Valid Cases	236		

3.12 Klinik, Diagnostik und Therapie der thromboembolischen Komplikationen

3.12.1 Klinik, Diagnostik und Therapie der tiefen Beinvenenthrombose

3.12.1.1 Vorbemerkung

Die Diagnose der Venenthrombose ist oftmals nicht mit voller Sicherheit zu stellen, da sich gerade bei postoperativen Patienten der lumbalen Wirbelsäulen Chirurgie die typischen unspezifischen klinischen Befunde wie Gefühlsstörungen und Schmerzen bei tiefen Venenthrombosen mit den klinischen Befunden der geschädigten oder gereizten spinalen Wurzeln überschneiden oder aber auch ganz fehlen können. Bei Hinweisen, die eine Thrombose der Beinvenen vermuten ließ, wurden neben der klinischen Untersuchung und Abnahme von Blutproben zur Bestimmung von Thromboplastinzeit, aPTT, APC-Resistenz, Antithrombin-III, Protein-C- und Protein-S-Aktivität in der angiologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar eine Phlebographie und Doppler- und Farbduplexsonographie durchgeführt. Durch diese konnten in 82,35% der Studienpatienten frische Thromben in den Beinvenen nachgewiesen werden.

3.12.1.2 Vergleich der Klinik, Diagnostik und Therapie der tiefen Beinvenenthrombose

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Klinik, Diagnostik und Lokalisation der Thrombose in den Beinvenen bei den beiden Studiengruppen:

Tabelle 3.84: Klinik, Diagnostik und Lokalisation der Thrombose in den Beinvenen der Patienten der Studiengruppe

	Studiengruppe männlich n=5	Studiengruppe weiblich n=12
Klinik²		
Wadendruckschmerz	100,00%	91,67%
Schwellung	20,00%	25,00%
Taubheit/Pelzigkeitsgefühl	40,00%	41,67%
Payr-/Meyer-/ Homan-Zeichen positiv	40,00%	58,33%
Betroffene Venengruppen		
Vv. tibiales (V. tib.ant., V. tib. post)	40,00%	25,00%
V. saphena magna	20,00%	8,33%
V. saphena parva	0,00%	8,33%
Vv. perforantes	0,00%	16,6%
oder alle 3 Unterschenkelgruppen ¹	40,00%	41,67%
Nachweisbare Thrombosen		
Frische Thrombosen	80,00%	83,33%
Alte Thrombosen	0,00%	8,33%
Thrombose nicht sicher nachweisbar	20,00%	8,33%
Apparative Untersuchungstechnik²		
Phlebographie	100%	91,67%
Farbduplexsonographie	20%	41,67%
Therapie		
Vollheparinisierung	20,00%	33,33%
Heparinisierung + Marcumar	80,00%	66,66%

1) Die drei großen Unterschenkelvenen betreffen die V. tibialis anterioris, V. tibialis posterioris und die V. fibularis;
2) Mehrfachnennung möglich

Bei zwei Patientinnen traten während des stationären Verlaufes sowohl eine tiefe Beinvenenthrombose als auch eine Lungenembolie auf. Diese Patientinnen werden sowohl bei der Besprechung der Beinvenenthrombosen als auch bei der Besprechung der Lungenembolien in die Statistik mit aufgenommen.

Im untersuchten Patientenkollektiv sind insgesamt 17 Venenthrombosen diagnostiziert worden. Davon war die Diagnose bei fünf Männern (29,41%) und bei 12 Frauen (70,59%) gestellt worden. Eine isolierte Beinvenenthrombose wurde bei den Männern erst ab dem Jahr 1999 beobachtet. Zuvor waren Beinvenenthrombosen nur im Zusammenhang mit einer Lungenembolie aufgetreten. Diese werden im nachfolgenden Punkt besprochen. Die Inzidenz der Beinvenenthrombose war bei der männlichen Patientengruppe mit 0,5% deutlich geringer als bei der weiblichen Gruppe mit 1,2%.

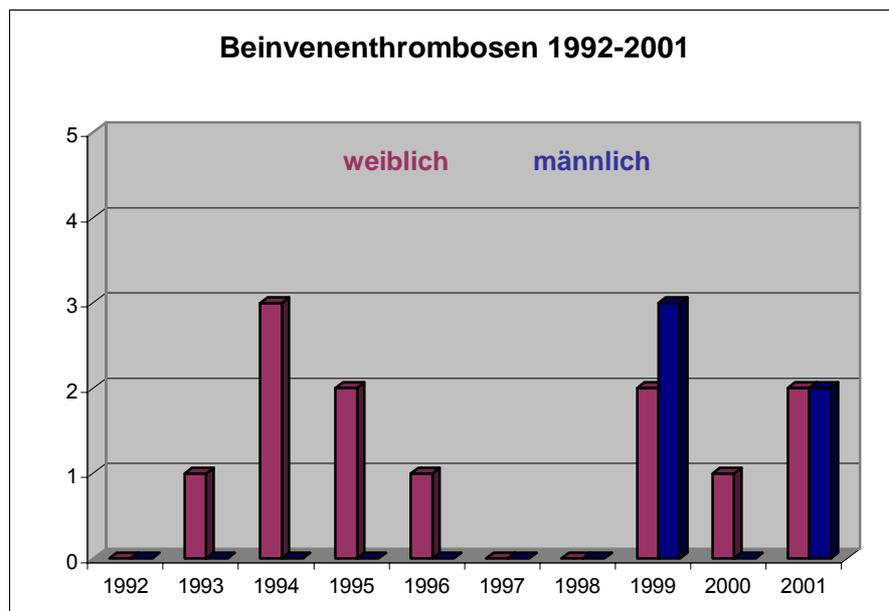


Abbildung 3.38: Anzahl der aufgetretenen Beinvenenthrombosen im Beobachtungszeitraum 1992 bis 2001

3.12.2 Klinik, Diagnostik und Therapie der Lungenembolie

Bei nahezu allen 22 Fällen einer Lungenembolie wurden die typischen Symptome Dyspnoe, Tachykardie, Hypotonie und atemabhängige Schmerzen gesehen.

Die in der nachfolgenden Tabelle in den Klammern angegebenen Schweregrade der betroffenen Lungenabschnitte beziehen sich auf die Einteilung nach GROSSER (I-IV), die etwa der Einteilung nach HEINRICH (klein / submassiv / massiv / fulminant) entspricht.

Tabelle 3.85: Klinik, betroffene Lungenabschnitte und zugehörige Apparative Untersuchungen bei den 1992 bis 2001 evaluierten Lungenembolien.

	Studiengruppe männlich	Studiengruppe weiblich
Klinik¹	n=4	n=18
Dyspnoe	100,00%	94,44%
Tachykardie	100,00%	88,89%
Zyanose	25,00%	55,56%
Hypotonie	100,00%	94,44%
Atemabhängige Schmerzen	100,00%	61,11%
Kollaps/Schwindel/Synkopen	75,00%	83,33%
O ₂ -Sättigung <90%	75,00%	77,78%
verstorben	25,00%	11,11%
betroffene Lungenabschnitte		
PA ³ -Stamm oder Hauptast (IV)	25,00%	22,22%
PA ³ -Hauptast oder Lappenarterien (III)	50,00%	27,78%
Segmentarterien (II)	0,00%	33,33%
Periphere Äste (I)	25,00%	16,67%
apparative Untersuchungen¹		
Lungenventilations- Perfusionsszintigraphie	100%	100%
Farbduplexsonographie der Beinvenen ²	50,00%	33,33%
Phlebographie der Beinvenen ²	0,00%	27,78%
EKG mit typischen Veränderungen	75,00%	94,44%
Therapie¹		
Heparin Bolus 7.500 IE i.v.	100%	100%
Marcumarisierung	66,66%	66,66%
Heparinisierung 7.500 IE tgl./Heparinperfusor	100%	77,78%
Lyse mittels rtPA/Urokinase	0,00%	22,22%

1) Mehrfachnennungen möglich

2) Nachweis des Ursprungs der Thromben mittels o.a. Untersuchungstechniken

3) PA= Pulmonalarterie

Im Untersuchungszeitraum erlitten 22 Patienten eine Lungenembolie. Eine der Studienpatientinnen und ein Studienpatient gaben in ihrer Vorgeschichte eine abgelaufene Lungenembolie an. Bei den restlichen 20 Patienten war diese deren Erstereignis. Fünf der Kontrollpatientinnen (3,5%) und zwei Kontrollpatienten (3,5%) hatten ebenfalls eine Lungenembolie durchgemacht.

Bei sechs Patientinnen konnte der Ursprung der im Rahmen des stationären Aufenthaltes entstandenen Lungenembolie durch eine Thrombose der Beinvenen nachgewiesen werden. In allen sechs Fällen wurde eine Farbduplexsonographie durchgeführt. Bei den Männern konnte keine frische Thrombose als Ursache der Lungenembolie bestätigt werden, bei den Frauen konnte in 27,78% die Quelle des Thrombus in den tiefen Beinvenen gefunden werden.

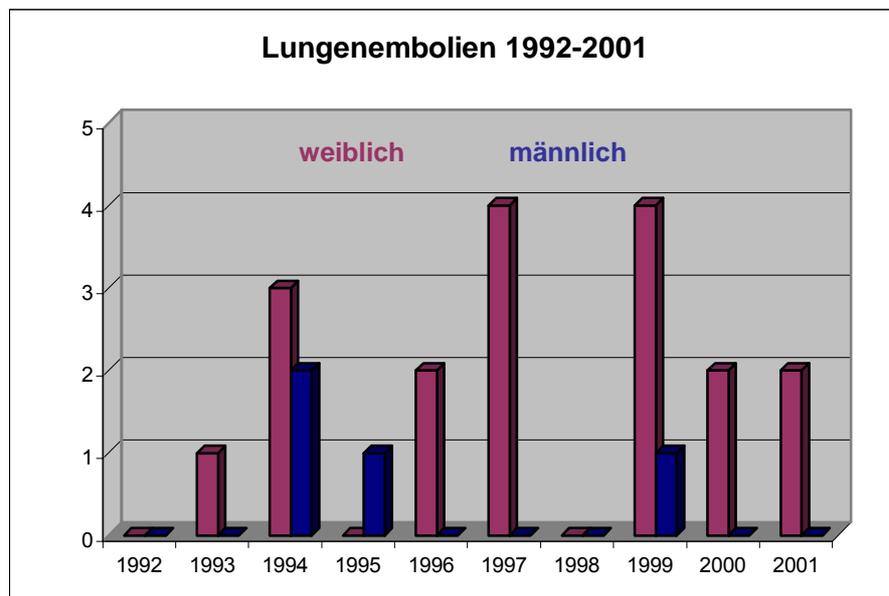


Abbildung 3.39: Anzahl der Lungenembolien in den Jahren 1992 bis 2001.

Bei zwei Patientinnen traten im Verlauf ihres stationären Aufenthaltes sowohl eine tiefe Beinvenenthrombose als auch eine Lungenembolie auf. Nach Klinik und Diagnostik der Beinvenenthrombose (bei beiden Patientinnen lag eine Thrombose in der Vena tibialis posterior vor) erlitten beide Patientinnen nach jeweils einem weiteren Tag eine Lungenembolie. Diese verlegten in einem Fall nur periphere Äste der Lungenstrombahn (links), im anderen Fall eine Segment-Arterie der linken Lunge (Schweregrad nach GROSSER I bzw. II und nach HEINRICH klein bzw. submassiv). In beiden Fällen kam es nur zu einer diskreten Symptomatik der Lungenembolie.

Die medikamentöse Initialtherapie der Lungenembolie bestand zunächst in einer Heparinisierung der Patienten mit einer Bolusgabe von 7.500 IE intravenös. Dies wurde bei allen Patienten durchgeführt (100%)

Im weiteren Verlauf wurde ein Großteil der Patienten zunächst unter einer gewichtsadaptierten Heparinisierung therapiert (100% der Männer, 77,78% der Frauen), überlappend wurde eine Antikoagulation mit Marcumar eingeleitet (jeweils 33,33% der Männer und Frauen). Eine Therapie mit rtPA (Alteplase, Actilyse®), ein biotechnisch hergestelltes Enzym, das dem physiologisch im Gewebe und Blut vorkommenden Gewebe-Plasminogen-Aktivator t-PA entspricht und fibrinolytisch durch Aktivierung der Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin wirkt, wobei Plasmin die Auflösung von Fibrin-Netzwerken zu Fibrin-Spaltprodukten fördert, wurde bei 22,22% der Frauen durchgeführt (siehe Tabelle 3.85 und Abbildung 3.40).

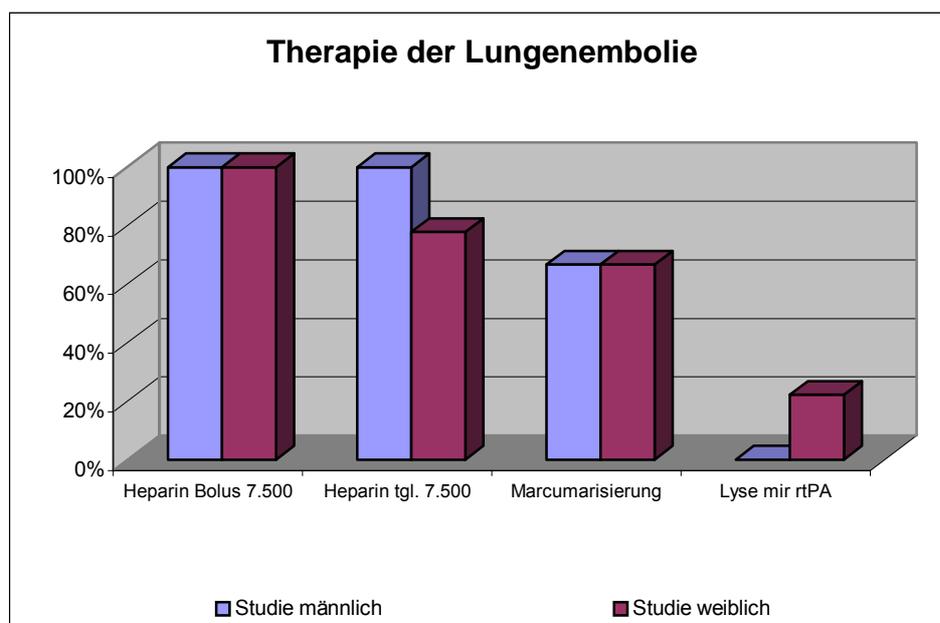


Abbildung 3.40: Übersicht der zur Therapie der Lungenembolie verwendeten Pharmaka.

3.13 Mortalität

Durch eine fulminante Lungenembolie verstarben im Beobachtungszeitraum 3 Patienten, nachdem sie an der lumbalen Bandscheibe operiert wurden. Unter diesen 3 Personen waren ein Mann und zwei Frauen.

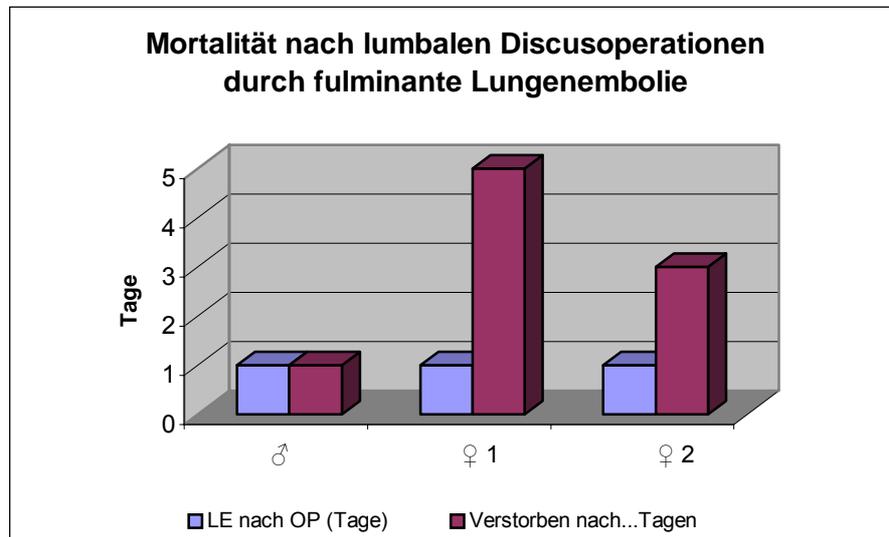


Abbildung 3.41: Tage bis zum Auftreten der Lungenembolie und Dauer bis zum Todeszeitpunkt der Patienten

Das Alter des männlichen Patienten lag zum Zeitpunkt der Operation bei 68,4 Jahren, das der Frauen bei 52,9 Jahren und 54,2 Jahren. Bei einer Patientin war ein Nikotinabusus bekannt. Der BMI war bei allen drei Patienten erhöht (♂: 25,73; ♀: 31,24 bzw. 32,87).

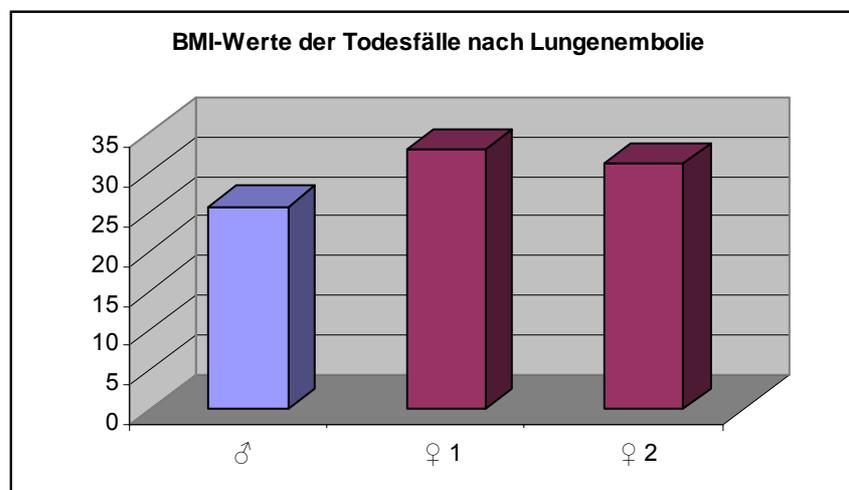


Abbildung 3.42: Body-Mass-Index-Werte der verstorbenen Patienten

Bei einer Patientin waren in der Vorgeschichte zwei Operationen wegen einer Varikosis durchgeführt worden. Diese erhielt 7.500 IE Calciparin am Vorabend und 5.000 IE Calciparin vor der Operation sowie 500 IE Heparin vor der Mobilisation.

Die zwei anderen Patienten (ein Mann und eine Frau) erhielten als Thromboseprophylaxe am Vorabend vor der Operation 7.500 IE Calciparin s.c. Die Narkosedauer lag bei allen drei Patienten im oberen Bereich (♂: 240min; ♀: 150min bzw. 235min)(siehe auch Punkt 3.7.).

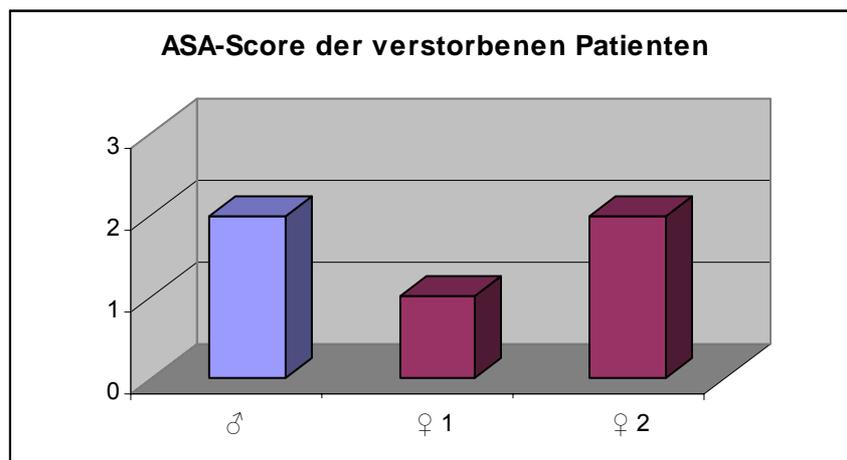


Abbildung 3.43: präoperativer ASA-Score der verstorbenen Patienten

Alle drei Patienten wurden am ersten postoperativen Tag mobilisiert, worunter es zu der Lungenembolie-typischen Symptomatik kam (siehe Punkt 3.10.2.). Bei keinem der Patienten konnte als Ursachenquelle der Lungenembolie eine Thrombose in den Beinvenen nachgewiesen werden. Die Laborwerte der beiden Frauen waren – speziell im Bereich der Gerinnungsanalytik – im Normbereich. Im präoperativen Labor des Mannes fiel eine erniedrigte aktivierte partielle Thromboplastinzeit auf (22 sec.). Die sonstigen Gerinnungswerte waren bei ihm innerhalb der Norm.

Die Initialtherapie der drei Fälle gibt die nachfolgende Tabelle wider:

Tabelle 3.86: Therapeutische Maßnahmen der fulminanten Lungenembolie bei den verstorbenen Patienten

	♂	♀ 1	♀ 2
Heparin Bolus	7.500 IE	7.500 IE	7.500 IE
Heparin Perfusor	nein	ja	nein
initiale Reanimation	ja	nein	ja
Lyse	nein	Urokinase 1,5 Mio E	Urokinase 1,5 Mio E

3.14 Dauer zwischen Operation und thromboembolischer Komplikation

Im Mittel trat das thromboembolische Ereignis bei Männern nach 4,33 Tagen auf ($\pm 1,46$), der Median für das Auftreten liegt bei 2,00 Tagen ($\pm 0,75$). Bei den Frauen wurde die Komplikation im Durchschnitt nach 2,89 ($\pm 0,65$) Tagen diagnostiziert, der Median liegt hier bei $1,00 \pm 0,10$.

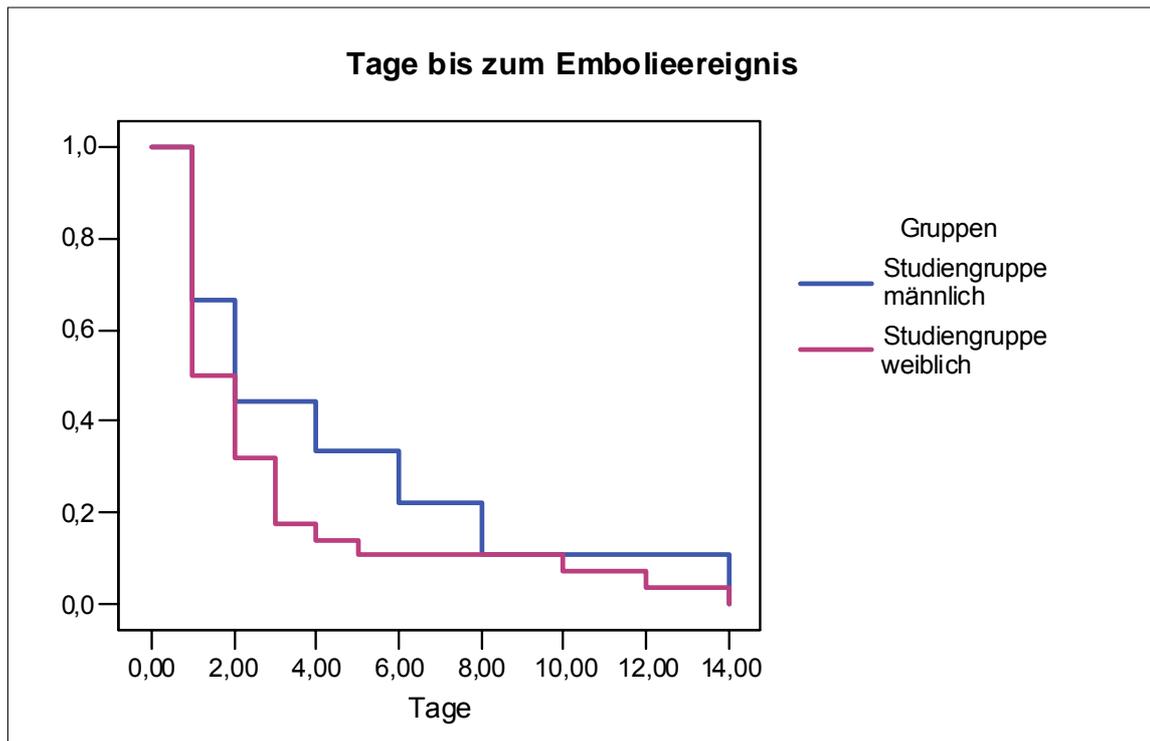


Abbildung 3.44: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer zwischen Operation und Embolieereignis.

45,45% der Komplikationen traten innerhalb des ersten postoperativen Tages auf (33,33% bei den Männern und 50,00% bei den Frauen). Dabei waren am ersten postoperativen Tag vor allem Lungenembolien aufgetreten (75,0% der Lungenembolien bei den Männern, 87,5% der Lungenembolien bei den Frauen). Beinvenenthrombosen traten meist erst später, d.h. ab dem 2. postoperativen Tag auf: 20,0% bei den Männern und 28,6% bei den Frauen. Die Ausreißer bildeten Patienten, die nach über 10 Tagen aufgrund schlechter Rückbildung der radikulären Schmerzsymptomatik noch eine Beinvenenthrombose erlitten. Diese ist wohl hauptsächlich auf eine mangelnde Mobilisation durch sich nur langsam zurückbildende oder weiterhin bestehende Schmerzen und Paresen zurückzuführen (in der Gruppe der Frauen 3 Patientinnen und der Männer 1 Patient). Der Maximalwert nach Operation lag bei 14 Tagen.

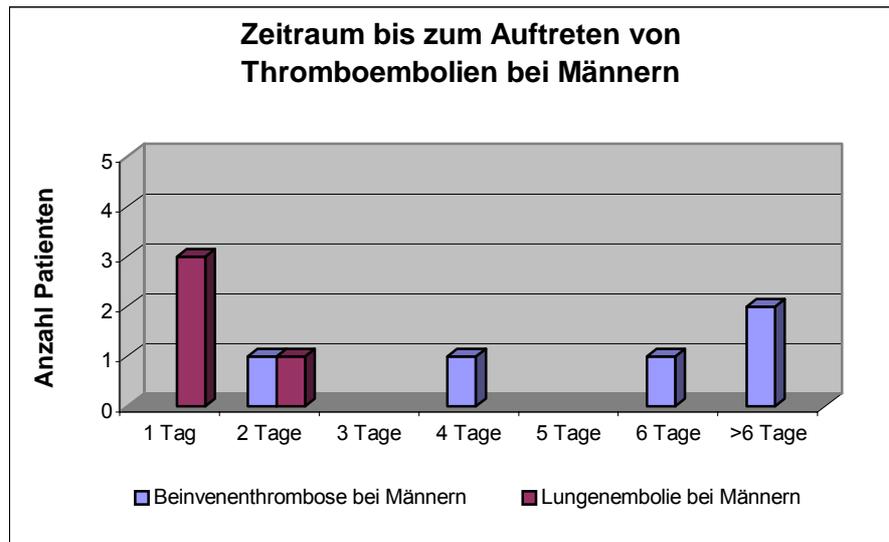


Abbildung 3.45: Verteilung der Tage bis zum Auftreten von Lungenembolien und Beinvenenthrombosen bei Männern

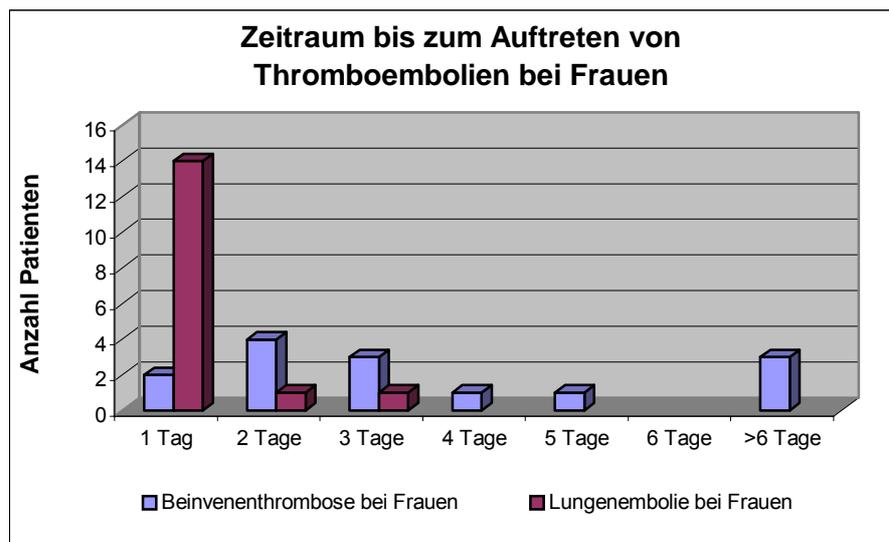


Abbildung 3.46: Verteilung der Tage bis zum Auftreten von symptomatischen Lungenembolien und Beinvenenthrombosen bei Frauen

3.15 Mittlere Verweildauer der Patienten

Das Auftreten einer thromboembolischen Komplikation bewirkte eine deutliche Erhöhung der mittleren stationären Verweildauer für die Patienten um ca. 9 Tage. So konnten Patienten, bei denen keine postoperativen Komplikationen auftraten, nach im Mittel 5,45 Tagen (Männer; Standardabweichung 0,99) bzw. 5,38 Tagen (Frauen; Standardabweichung 0,86) in eine Anschlussheilbehandlung entlassen werden. Die Höchstdauer des stationären Aufenthaltes bei den Männern der Kontrollgruppe betrug sieben Tage, bei den Frauen der Kontrollgruppe neun Tage.

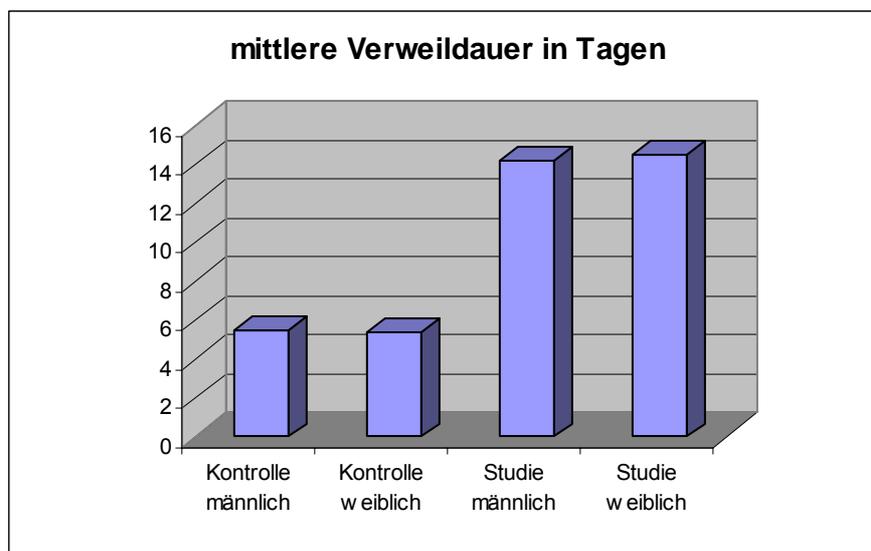


Abbildung 3.47: Verteilung der mittleren stationären Verweildauer der Patienten in den jeweiligen Gruppen

In den Studiengruppen wurden die Patienten ca. 9 Tage länger behandelt. Der Mittelwert lag bei den Frauen bei 14,54 ($\pm 1,96$; Standardabweichung 10,35) Tagen, bei den Männern bei 14,22 Tagen ($\pm 2,97$, Standardabweichung 8,92). Der Median liegt bei den Männern der Studiengruppe bei 13,00 Tagen und bei den Frauen bei 11,00 Tagen. Extremwerte bildeten bei den Frauen ein Aufenthalt von 58 Tagen und bei den Männern von 31 Tagen nach einer Lungenembolie mit zeitweiser Verlegung auf die kardiologische Intensivstation. Minimalwerte von zwei Tagen kommen durch diejenigen Patienten zustande, die an fulminanten Lungenembolien verstorben sind.

In der Kontrollgruppe waren die weiblichen Patientinnen im Durchschnitt 5,38 ($\pm 0,08$; Standardabweichung 0,99) Tage in Behandlung, der Median liegt bei 5,00 Tagen. Die Männer blieben im Mittel 5,45 ($\pm 0,11$; Standardabweichung 0,83) Tage in stationärer Behandlung. Der Median beträgt auch hier 5,00.

Im Mann-Whitney-Test kann mit $p < 0,01$ nachgewiesen werden, dass hier ein signifikanter Unterschied besteht (VWD = Verweildauer):

Tabelle 3.87: Statistischer Test VWD Männer

	Verweildauer
Mann-Whitney U	60,000
Wilcoxon W	1656,000
Z	-3,852
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000

Tabelle 3.88: Statistischer Test VWD Frauen

	Verweildauer
Mann-Whitney U	276,500
Wilcoxon W	10572,500
Z	-7,626
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000

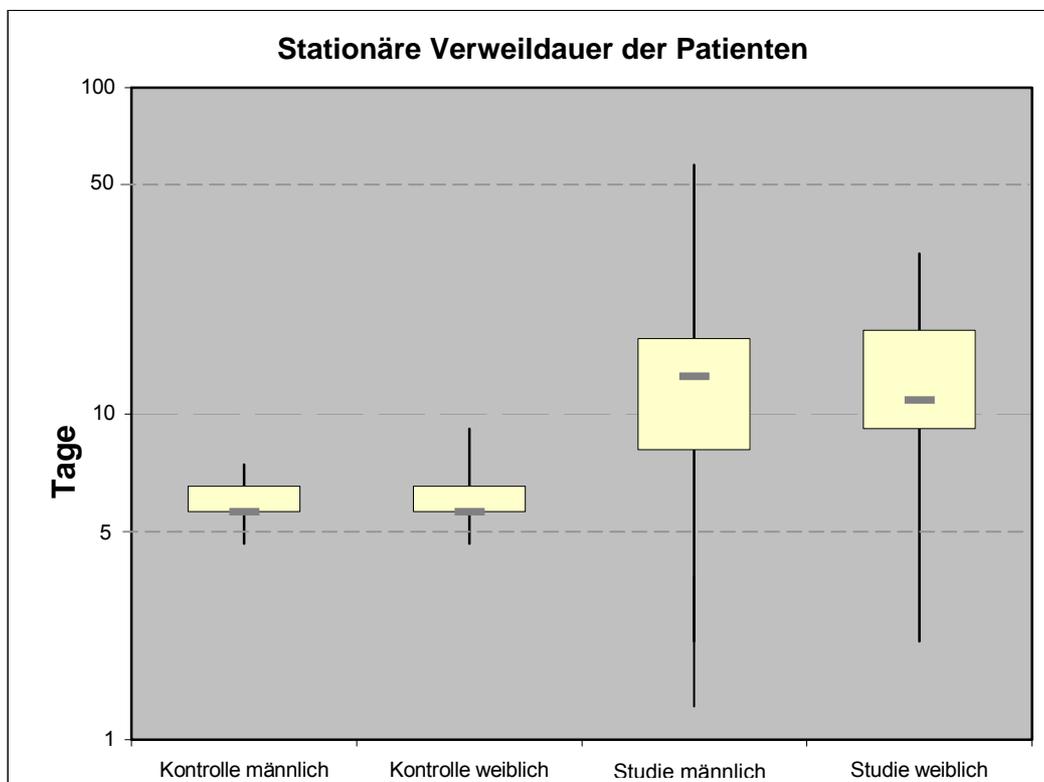
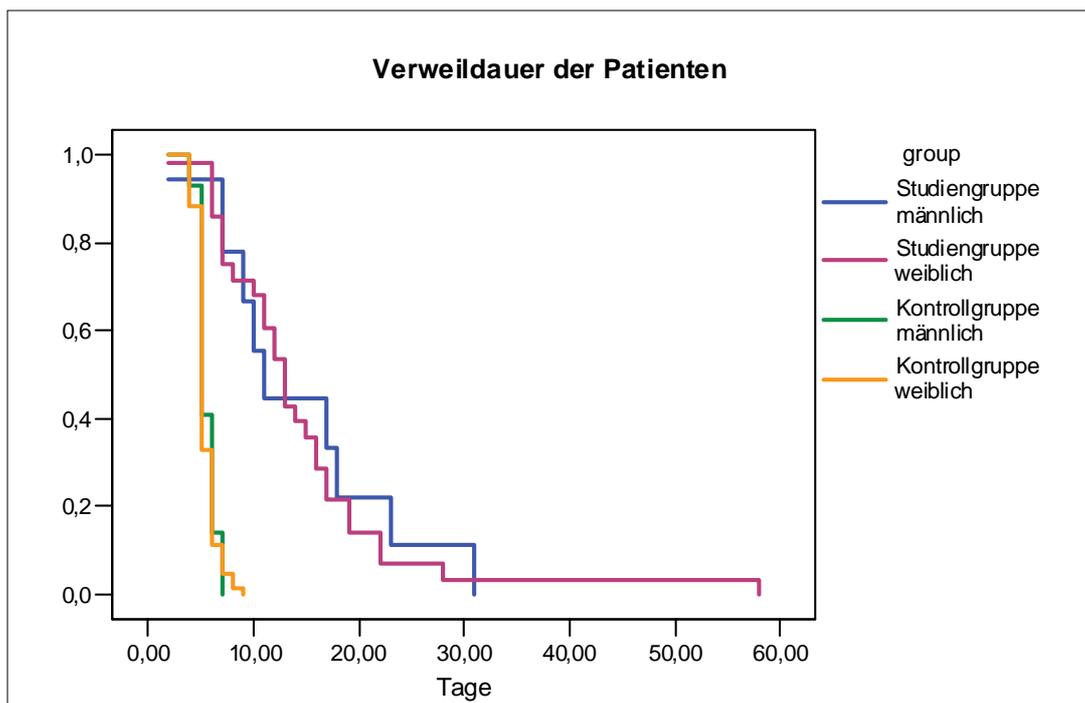


Abbildung 3.48: Box-Plot zum Vergleich der stationären Verweildauer der Patienten; zur besseren Darstellung und Erfassung der Extremwerte wurde eine logarithmische Skalierung gewählt. Die Minimalwerte von 2 Tagen bei den Studiengruppen kommen durch frühzeitig verstorbene Patienten zustande.



Grafik 3.49: Kaplan-Meier-Kurve über die stationäre Verweildauer der Patienten

4 Diskussion

4.1 Vorbemerkung

Zweifelsohne ist die Zahl an Veröffentlichungen zu dem Thema der postoperativen thromboembolischen Komplikationen nicht nur deshalb so hoch, weil diese Art der Komplikationen im Vergleich zu anderen einen hohen und für den Patienten sehr gefährlichen Stellenwert mit schwerwiegenden Folgen haben, sondern auch, weil mannigfaltige Untersuchungen und Empfehlungen zu diesem Thema existieren, jedoch keine eindeutigen und – weder fachbezogen noch fachübergreifend - gültigen verbindlichen Richtlinien. Diese aktuellen Studien zusammenzufassen und für den Fachbereich der Neurochirurgie - speziell im Bereich der lumbalen Wirbelsäulenchirurgie - einheitlich zu gestalten und eine entsprechende Risiko-Klassifikation für gefährdete Patienten anhand der Ergebnisse zu erstellen, war Ziel dieser Untersuchung.

4.2 Diese Arbeit im Vergleich mit internationalen Studienergebnissen

4.2.1 Vergleich der Thromboseprophylaxe

Erstmalig untersucht wurde die Thromboseentstehung an sich durch R. VIRCHOW (1821-1902) im Jahre 1856. Seither befinden sich diagnostische Strategien und therapeutische Prinzipien der venösen Thrombose und der Lungenembolie in grundlegender Diskussion und Veränderung [75]. Gerade in der neurochirurgischen Wirbelsäulen- und Bandscheibenbehandlung werden diese Art der Komplikationen häufig beschrieben und entsprechende Empfehlungen abgegeben [4, 20, 50, 66, 79, 80, 92, 99]. Dass solche Komplikationen zu den häufigen zählen, ist seit der Mitte des 19. Jahrhunderts bekannt [8, 83, 84]. Entsprechend der hohen Anzahl an Untersuchungen stellen sich die Ergebnisse und Empfehlungen in der Ärzteschaft kontrovers dar. Nach den aktuellen Umfragen zufolge wird heute in Deutschland in über 95% der chirurgischen und in der überwiegenden Mehrzahl der orthopädischen Kliniken neben den gesichert prophylaktischen Maßnahmen wie physikalische Therapie und Frühmobilisation [1, 86, 88] auch eine Form der medikamentösen Prophylaxe betrieben [2, 31, 48, 70, 75].

Im Jahre 1991 entstand aufgrund der ausgeprägten Unterschiede in der Thromboseprophylaxe die "EUROPÄISCHE KONSENSUS ERKLÄRUNG", die nur das in qualifizierten Untersuchungen ("Level-I-Studies") nachgewiesene medizinische Wissen zur Thrombogenese, Thrombosedagnostik und Thromboseprophylaxe mit aufnahm. Seitdem werden in regelmäßigen Zeitabständen immer wieder Empfehlungen der einzelnen medizinischen Fachrichtungen veröffentlicht [22, 32,

74]. Diese aktuellen Therapieempfehlungen werden allerdings lediglich als Analogieschluß - unter der Annahme eines vergleichbaren Thromboembolierisikos - basierend auf Studienergebnissen nach orthopädischen/chirurgischen Operationen getroffen.

1991 hatte diese "EUROPÄISCHE KONSENSUSERKLÄRUNG ZUR PROPHYLAXE VON THROMBOSE UND EMBOLIE" in der Disziplin der Neurochirurgie lediglich physikalische Maßnahmen empfohlen. Zwar wird hier auch niedermolekulares Heparin oder low-dose Standard-Heparin empfohlen, jedoch beschränkt sich die Anwendung nur auf Hochrisikogruppen der Rückenmarksverletzungen mit Lähmungen [40, 74]. Die restlichen Patienten wären also mit physikalischen Maßnahmen ausreichend prophylaktisch behandelt. Von gegenteiliger Meinung sind Autoren neuerer Studien, die zu den physikalischen Maßnahmen eine medikamentöse Prophylaxe empfehlen. Also weniger die Frage, ob überhaupt eine medikamentöse Thromboseprophylaxe am Patienten durchgeführt werden sollte [92], sondern vielmehr die Dosis, der Zeitpunkt der Applikation und seit neuerem die Wahl des Pharmakons liefern derzeit die Basis zur Diskussion. Einen extremen Versuch unternahm ODA TAKENORI ET AL., indem insgesamt 134 Patienten an der Wirbelsäule ohne Thromboseprophylaxe operiert und damit die ungefähr gleichen Ergebnisse in der Thromboseinzidenz erzielt wurden wie bei vergleichbaren Studien mit Thromboseprophylaxe [92]. Allerdings wiesen 26.5% dieser Patienten – keiner zeigte klinische Zeichen einer Thrombose - distale Thrombi in der Dopplersonographie auf.

CLAGETT [16], FRIM [27], HAAS [32], KAKKAR [45] und MARTIN [59] kommen in ihren Studien zu dem Ergebnis, dass eine alleinige Heparin-Prophylaxe eine deutliche Verminderung von venösen Thrombosen zur Folge hat. Sie beschreiben eine signifikante Verminderung der Thrombosehäufigkeit mit einer durchschnittlichen Senkung des relativen Risikos um 50% bis 90%. Nach neueren Studien ist also davon auszugehen, dass eine Prophylaxe mit Heparin durchaus sinnvoll ist, trotz des Aspekts der Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) [26]. Zwar warnen diese Autoren vor der "standardmäßigen" Gabe von Heparin, wenn die Patienten nicht engmaschig auf klinische Thrombosezeichen untersucht werden, doch ist die Gefahr der Heparin-induzierten Thrombozytopenie mit 0,1% weitaus geringer als die Gefahr der thromboembolischen Komplikation nach Operationen [26] (Tabelle 4.4).

Die Dosierung der Heparin-Prophylaxe scheint nach den Studienangaben der internationalen Literatur eine breite Grauzone aufzuweisen. Der Spielraum

reicht von einmalig 3.000 IE niedermolekularen Heparins [47] über 3 x 5.000 Einheiten [15] bis hin zu höheren Dosen von 3x 7.500 IE s.c. [59]. Dabei wurde bei allen Studien eine signifikante Verminderung der Thrombose- (von 34% auf 6% der Beinvenenthrombose [15]), aber keine postoperative Erhöhung der durch Antikoagulantien bedingten Blutungen beobachtet [15, 59, 73]. Bei KLEINDIENST ET AL. werden signifikante Verminderungen der Thrombose- rate bereits nach einmaliger Applikation von 3.000 IE niedermolekularen Heparins nachgewiesen [47]. Die Untersuchung von MARTIN [59] belegt die sichere Anwendung von 3 x 7.500 IE ohne Nachblutungsrate. Die Gabe von 2 x 7.500 IE s.c. an der neurochirurgischen Klinik im Klinikum rechts der Isar liegt somit innerhalb des empfohlenen Bereichs für elektive und notfallmäßige neurochirurgische Eingriffe. Einzig KAKKAR ET AL. [46] vermeiden eine allgemeingültige Empfehlung der Antikoagulation wegen der „potenziell schwerwiegenden Auswirkung einer lokalen Nachblutung, die eine schnelle Revision bei lumbalen Bandscheibenoperationen erforderlich machen würde (...)“. Folgende Tabelle fasst die in den Studien verabreichten Antikoagulantien und die empfohlene Dosis zusammen:

Tabelle 4.1: Empfohlene Antikoagulantien und Dosierungen in der Thromboseprophylaxe

Antikoagulans	Einsatz	Wirkungsweise	empfohlene Dosis
unfraktionierte Heparine			
Calciparin®, Liquemin®, Thrombophob®, HeparinNa®, Heparin-Calcium®	Standardmäßig zur Thrombose-Propylaxe; Initialtherapie bei thrombo-embolischen Erkrankungen	Aktivierung von Antithrombin-III ⇒ Hemmung von Thrombin, Xa, XIa, XIIa, Kallikrein	Thrombose-Propylaxe: 1 x 3.000 IE [47] 3 x 5.000 IE [15] 3 x 7.500 IE [59]
niedermolekulare Heparine			
Certoparin (MonoEmbolex®), Dalteparin (Fragmin P®), Enoxaparin (Clexane®), Nadroparin (Fraxiparin®)	v.a. postoperative Thrombose- prophylaxe, Therapie bei tiefer Beinvenenthrom- bose, Antikoagulation bei Dialyse	v.a. Faktor-Xa- Hemmung, Steigerung der Thrombolyse	1x 3.000 IE s.c. 1 x 2.500 IE s.c. 2.000 – 4.000 IE s.c. 2.850 IE s.c.
Hirudine			
Lepirudin (Reflundan®)	Heparin- unverträglichkeit, Thrombose- prophylaxe, Prophylaxe bei HIT-2	Rekombinantes Hirudin, direkte Thrombinhemmung	0,4mg/kg KG i.v.
Desirudin (Revasc®)	Heparin- unverträglichkeit, Thromboseprophyl- axe, Prophylaxe bei HIT-2	Rekombinantes Hirudin, direkte Thrombinhemmung	15mg s.c. als Bolus, dann 2x 15mg s.c.

Wie zuvor angesprochen gehen die empfohlenen Schemata nicht speziell auf individuelle Risikofaktoren der Patienten ein und berücksichtigen derzeit keine eventuell notwendige Anpassung der Heparindosis. Dies mag ein bedeutender Faktor sein, der bei einem Teil der Patienten in dieser Untersuchung zu den schwerwiegenden Komplikationen geführt hat. Lediglich die Arbeit von LUKASCHEK und Kollegen aus dem Jahr 2001 [56] untersucht die Risikofaktoren der Patienten mit Lungenembolie und tiefer Beinvenenthrombose, beschränkt sich aber auf deren Auswertung und gibt keine weiteren Empfehlungen zur Anpassung der Heparin-Dosierung an.

Eine große Veränderung hat in den letzten Jahren die pharmakologische Entwicklung neuer Antikoagulantien gebracht. Verschiedene Autoren haben dazu in den letzten Jahren einen Vergleich des niedermolekularen Heparins gegenüber unfraktioniertem Heparin an großen Patientengruppen vorgenommen [30, 37, 44, 47, 54, 58, 64, 65]. Der bedeutendste Unterschied der niedermolekularen Heparine ist eine dem konventionellem unfraktioniertem Heparin höhere anti-Faktor-Xa-Aktivität bei verbesserter Bioverfügbarkeit [38, 44, 59, 75]. Die europäische Multicenter-Studie [44] über den Nutzen und den Vorteil von niedermolekularem Heparin gegenüber unfraktioniertem Heparin zeigt mit einer Thromboserate von 4,1% bei UFH und 4,5% bei LMWH keine Überlegenheit des Low-Molecular-Weight-Heparins (LMWH). Ebenso demonstriert NURMOHAMED ET AL. in seiner Meta-Analyse (prospektive, placebo-kontrollierte und randomisierte Studie), dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen unfraktioniertem Heparin und niedermolekularem Heparin hinsichtlich der thromboembolischen Komplikationsrate gibt [65]. Er zeigt, dass LMWH in der Effektivität und in der Sicherheit dem UFH (unfraktioniertem Heparin) keinen Vor- oder Nachteil zu haben scheint. Zu dem gleichen Ergebnis kommen MALHOTRA ET AL. 2001 [58] und HILLBOM 2002 [37]. Auch PRESTAR erkennt in seiner Untersuchung keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Heparin-Formen, bevorzugt aber niedermolekulare Heparine wegen der leichteren Applikation [73].

Dennoch geben Autoren den Vorteil an, dass nicht nur eine geringere Dosis nötig ist (1.750 IE s.c. niedermolekularen Heparins entsprechen der Effektivität von 10.000 IE unfraktioniertem Heparin), sondern auch das Risiko möglicher Nebenwirkungen wie (Nach-) Blutungen oder einer heparininduzierten Thrombozytopenie unter niedermolekularem Heparin deutlich geringer zu sein scheint [38]. KLEINDIENST verabreichte in ihrer 2003 veröffentlichten Studie 3.000 IE niedermolekulares Heparin (Certoparin) am Abend vor dem elektiven

neurochirurgischen Eingriff, und ihre Komplikationsrate für thromboembolische Ereignisse lag bei 0,2% und für intracranielle Blutungen bei 1,5% [47]. Bei [65] waren bei 1.8% der UFH-Gruppe eine Revision nötig, dagegen bei nur 0.6% der LMWH-Gruppe. Unter diesem Gesichtspunkt empfehlen diese Autoren die Verwendung von niedermolekularem Heparin in der Thromboseprophylaxe [37, 65].

Im Hinblick auf die fragliche Überlegenheit der niedermolekularen Heparine in der reinen Prophylaxe sind auch die Kosten zu berücksichtigen: unfraktioniertes Heparin (Calciparin® 7.500 IE als Injektionsspritze) kostet derzeit € 4,01 während niedermolekulares Heparin (Mono-Embolex® 3.000 IE als Injektionsspritze) derzeit € 6,17 beträgt (Stand Januar 2004). JOHN J. BERGAN bezieht in seiner Arbeit die Kosten-Nutzen-Effektivität ein und kommt zu dem Schluss, dass unfraktioniertes Heparin zur Thromboseprophylaxe „effektiv genug ist“ und einen besseren Kosten-Nutzen-Effekt aufweist, dennoch favorisiert er die Anwendung von niedermolekularem Heparin aufgrund der besseren Ergebnisse in der Prophylaxe [6].

Allgemeingültige Empfehlungen zu Therapiedauer und Präferenz eines bestimmten niedermolekularen Heparins existieren bisher allerdings nicht. Für die Zukunft ist zu vermuten, dass sich die in der Therapie der tiefen Beinvenenthrombose bereits etablierte gewichtsadaptierte Gabe eines oder zweier niedermolekularer Heparine (Nadroparin, Tinzaparin) auch in der perioperativen Thromboembolieprophylaxe im Hochrisikobereich durchsetzen werden.

In der Tabelle 4.2 werden die Ergebnisse beim Vergleich zwischen unfraktioniertem Heparin und niedermolekularem Heparin zusammengefasst:

Tabelle 4.2: Vergleich und Ergebnisse zwischen unfraktioniertem und niedermolekularem Heparin

Autor	Jahr	Patienten- anzahl	LMWH			UFH		
			Anzahl	Kompl.	%	Anzahl	Kompl.	%
PRESTAR J [73]	1992	200	101	0	0	99	3	3,03
NURMOHAMED MT [65]	1995	1427	718	58	8,1	709	45	6,3
LEVINE ET AL. [54]	1996	500	247	13	5,3	253	17	6,7
KAKKAR ET AL. [44]	1997	1351	672	30	4,5	679	28	4,1
HILLBOM M [37]	2002	212	106	40	37,7	106	52	49,1

Ein Vergleich war bei der Wahl und/oder den Vor- und Nachteilen zwischen niedermolekularem und unfraktioniertem Heparin in dieser Untersuchung nicht möglich, da im Beobachtungszeitraum bei den evaluierten Patienten bis auf in einem Fall nur unfraktioniertes Heparin verwendet wurde (siehe Punkt 3.2.2). Ob bei der Anwendung von niedermolekularem Heparin die Thrombose- und Lungenembolieinzidenz bei den hier untersuchten Patienten gesenkt werden könnte, kann nicht sicher gesagt werden. Hierzu wären weitere Studien mit LMWH- und UFH-Gruppen notwendig.

4.2.2 Vergleich der Thromboseinzidenz

Mit 39 Fällen (2 Patienten erlitten sowohl eine Lungenembolie als auch eine Beinvenenthrombose und werden statistisch gesehen insgesamt als vier Fälle betrachtet) von thromboembolischen Komplikationen in den Jahren 1992 bis 2001 liegt die Komplikationsrate in der neurochirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar im unteren Bereich der Inzidenzen, die seit 1988 von verschiedenen Autoren veröffentlicht wurden:

Tabelle 4.3: seit 1988 veröffentlichte Studien zur Thrombose- und Lungenembolieinzidenz

Autoren	Jahr	Patienten- anzahl	Lungenembolie		Beinvenenthrombose	
			abs.	%	abs.	%
SOLLMANN ET AL. [88]	1988	481	1	0,21%	-, -	-, -
SCHÜWER U ET AL. [84]	1988	1.957	7	0,36%	10	0,51%
KUHN T ET AL. [50]	1991	304	-, -	-, -	-, -	-, -
PRESTAR J [73]	1992	200	2	1,00%	-, -	-, -
DESBORDES JM ET AL. [21]	1993	16.656	37	0,22%	68	0,41%
ROMPE JD ET AL. [79]	1999	558	6	1,08%	8	1,43%
DAERBORN JT ET AL. [20]	1999	116	7	6,03%	1	0,86%
TAKENORI ODA ET AL. [92]	2000	110	-, -	-, -	17	15,45% ¹
BAUER T ET AL.	2000	712	k.A.	k.A.	2	0,28%
**Trappe AE	2003	8930	22	0,25%	17	0,19%

1) klinisch keine Zeichen der Thrombose, dopplersonographisch nachgewiesen

Somit stellt sich die Frage –auch unter dem Aspekt der von HEIT 2003 [36] veröffentlichten Studie, dass die Fallzahlen an thromboembolischen Komplikationen seit 1988 relativ konstant bleiben – ob durch weitere Intervention und Veränderung der Thromboseprophylaxe auch wirklich eine Senkung der Inzidenz erreicht werden könnte oder ob durch neue generelle Heparinisierungsregimes nicht lediglich die Zahl der Komplikationen angehoben

werden würde. Denn selbst mit Dosiserhöhungen und Anpassungen scheint trotzdem ein Restanteil an Komplikations-Patienten zu bleiben. Um den Umfang an Studien in der Dosisfindung zu veranschaulichen, sei hier auf Tabelle 4.4 verwiesen:

Tabelle 4.4: Antikoagulantien-Dosierung und thromboembolische Zwischenfälle

Autoren	Jahr	Patienten- anzahl	thromboembolische Zwischenfälle		Antikoagulation	
			abs.	%	UFH	LMWH
PRESTAR J [73]	1992	200	2	1,00%	3 x 5.000 IE	1 x 1.500 IE
HILLBOM M [37]	1992	92	k.A.	k.A.		1 x 4.000 IE
NURMOHAMED MT [65]	1995	1427	103	7,21%	1 x 5.000 IE	1 x 2.000 IE
KAKKAR VV [44]	1997	1332	60	4,50%	2 x 5.000 IE	1 x 1.750 IE
ROMPE JD ET AL. [79]	1999	558	14	2,51%	3 x 5.000 IE	
KLEINDIENST A [47]	2003	785	2	0,25%		1 x 3.000 IE
**Trappe AE	2003	8930	39	0,44%	2 x 7.500 IE	

4.3 Neue Antikoagulantien - momentaner Status und zukünftige Möglichkeiten

Sowohl direkte als auch indirekte Faktor-Xa-Inhibitoren wie Pentasaccharide, Ximelagatran (Exanta™, seine aktive Form ist das Melagatran) oder TAP befinden sich derzeit in Entwicklung (Phase-II- bzw. Phase-III-Studies). Diese Medikamente binden direkt an den Faktor Xa und blockieren damit dessen Wirkung. Speziell Pentasaccharide und Ximelagatran werden derzeit zur Prophylaxe bei orthopädischen Operationen am Knie, an der Hüfte oder zur Sekundärprävention der venösen Thromboembolie entwickelt [38]. Vorteil von beispielsweise Ximelagatran ist, dass es in einer fixen Dosis von zweimal täglich 24mg oder 36mg verabreicht werden kann, ohne dass eine regelmäßige Gerinnungsüberwachung erforderlich ist. Eine Überlegenheit gegenüber den bisher eingesetzten Antikoagulantien bedarf also noch weiterer Studien. Bisher ist lediglich bekannt, dass es hinsichtlich der Rate proximaler tiefer Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien keine signifikanten Unterschiede gibt [94].

4.4 Bewertung der Ergebnisse

Nach BERGQVIST 1983 [7], JANSSEN 1987 [42] und HOMMES ET AL. 1994 [39] sind aufgrund epidemiologischer, klinischer und pathologisch-anatomischer Untersuchungen die folgenden Risikofaktoren für eine Thromboseentstehung

gesichert: Alter, Operation, Trauma, Immobilisation, Varizen, maligne Erkrankungen, Adipositas, Infektionen, orale Kontrazeptiva und Nikotinabusus.

Bezüglich des Alters ergeben Berechnungen der Erhöhung des relativen Risikos für das Auftreten einer tiefen Venenthrombose für einen 25-jährigen ein nur 0,5-faches und für einen 50-jährigen ein 2,2-faches relatives Risiko, wobei das Thromboserisiko eines 35-jährigen mit 1 angenommen wird [2, 7].

Varizen, die im Kapitel der Vorerkrankungen beschrieben wurden, gelten in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad als Risikofaktoren für tiefe Beinvenenthrombosen [46]. So wird von Autoren angegeben, dass durch Varizen eine Erhöhung des Thromboserisikos um das zweifache ansteigt. Dennoch existiert bisher leider keine abschließende Bewertung dieses Risikofaktors.

Übergewicht und Adipositas, in dieser Arbeit durch den BMI definiert, steht in direktem Zusammenhang mit dem Auftreten von Thrombosen und Thromboembolien. Daher gilt das relative Risiko Adipöser (leichte Adipositas $>27,3 \text{ kg/m}^2$ bei Frauen und $>27,8 \text{ kg/m}^2$ bei Männern, Fettleibigkeit ab $>30 \text{ kg/m}^2$) mit 1,5-fach erhöht im Vergleich mit Normalgewichtigen [43, 85].

Das Risiko einer erhöhten Thromboembolieinzidenz während der Einnahme oraler Kontrazeptiva wird seit 1961 untersucht. Auch wenn anfangs eine erhöhte Thromboseinzidenz bei einem durchschnittlichen Östrogengehalt von $30 \mu\text{g}$ sicher nachgewiesen werden konnte, zeigen neuere Studien [7, 36, 39, 56, 60, 62, 80] hinreichend, dass das Thromboserisiko bei der hormonellen Kontrazeption steigt, indem durch Östrogene die körpereigenen Blutgerinnungsinhibitoren vermindert werden. Speziell die gemeinsame Anwendung oraler Kontrazeptiva und Nikotinkonsum wird in vielen Studien als thrombogenes Risiko dargestellt [25, 57, 60, 62].

Obwohl Nikotinabusus auch in jüngerer Zeit allgemein als Risikofaktor für die Entstehung venöser Thromben angegeben wird [48], fehlen hierzu bisher ausreichende wissenschaftliche Daten.

Beim Diabetes mellitus kommt es zu einer Reihe von Veränderungen im Hämostasesystem, die zu einer thrombophilen Diathese führen können. Als Folge resultieren thromboembolische Komplikationen, die in etwa 80% der Fälle die Todesursache der Patienten ausmachen [5, 18, 57].

4.4.1. Thromboseentstehung bei neurochirurgischen Patienten – Einfluss allgemeiner Faktoren

Trotz der in vielen Studien vorliegenden Erkenntnisse über die Thrombosehäufigkeit bei neurochirurgischen Patienten herrscht über die genaue Pathogenese bisher keine Einigkeit. Während einige Autoren die Hauptursache in der Immobilisation des Patienten bereits vor oder während des stationären Aufenthaltes sehen [73, 86], begründen andere die Entstehung mit der Reduktion der Blutflussgeschwindigkeit während der Operation [19, 53] und der Erhöhung des Blutvolumens in den unteren Extremitäten durch die in Bauchlage entstehende Abdomendruckerhöhung [12, 13, 20, 73, 81, 87, 100]. Ein anderer Ansatz wird in der genetischen Prädisposition begründet [35, 63]. RUDOLPH ET AL. konnten indirekt anhand einer vergleichenden Studie mit 80 neurochirurgischen Patienten zeigen, dass bei der Bauchlagerung durch die Abdomendruckerhöhung ein Abfall der Herzfrequenz und des Blutdrucks entsteht [17, 69, 81]. Neuere Untersuchungen empfehlen den Einsatz von Rahmen [67] oder speziellen zeitlichen Abfolgen der Lagerung (erst Bauch-Lagerung, dann Anästhesie [100]).

Zwar wird in den meisten Studien kein Zusammenhang zwischen Geschlecht und Thrombose bzw. Lungenembolie gestellt, jedoch zeigt sich in dieser Untersuchung eine deutlich höhere Inzidenz an thromboembolischen Komplikationen bei Frauen (24,3% Männer und 75,7% Frauen).

Über Studien, die von einer exponentiellen Zunahme von Venenthrombosen mit zunehmendem Lebensalter [2, 23, 35] berichten, wurde eingangs referiert. Ein signifikanter Unterschied in den hier untersuchten Gruppen konnte für das altersabhängige Auftreten von thromboembolischen Komplikationen nicht gezeigt werden. Das mittlere Alter lag mit 54,9 Jahren in der Studiengruppe und 54,4 Jahren in der Kontrollgruppe nicht besonders hoch, im Vergleich zu anderen Studien [44, 79] war das Alter niedriger, bei PRESTAR [73] lag das mittlere Alter bei 42,5 bzw. 44,3 Jahren. ROMPE und Kollegen konnten in ihrer Untersuchung einen signifikanten Unterschied bezüglich des Auftretens von Thromboembolien und höherem Alter zeigen [79]. Bei dem Vergleich der Lungenembolien war auch bei ihm kein signifikanter Unterschied unter den Patienten zu verzeichnen.

Die Operations- bzw. Narkosedauer unterschieden sich im Mittel um 7,05 bzw. 18,48 Minuten der Studiengruppe von der Kontrollgruppe. Beim Vergleich der Gruppen bezüglich der Narkosedauer ergab sich in den statistischen Tests eine Wahrscheinlichkeit ein $p < 0,01$, hier lag also ein deutlicher signifikanter Unterschied vor. Die längere Narkosedauer und somit auch längere Lagerung des

Patienten auf dem Bauch lassen den Rückschluss zu, dass dadurch das Risiko einer Thrombenbildung vor allem in den unteren Extremitäten erhöht ist. Eine möglichst kurze Narkosedauer ist deshalb anzustreben, weil bei verlängerten Narkosezeiten eine Tendenz zur Zunahme tiefer Venenthrombosen besteht [51].

Eine Analyse der Laborwerte bei den Studienpatienten und der Vergleich mit den Laborwerten der Patienten aus der Kontrollgruppe erbrachte keine signifikanten Unterschiede. Lediglich bei der präoperativen aktivierten partiellen Thromboplastinzeit konnte mit $p=0,067$ eine Tendenz zur Signifikanz gezeigt werden. Eine Risikoeinstufung von Patienten rein anhand des präoperativen Labors gestaltet sich deshalb sehr schwierig. Mit den Parametern, die in der Standard-Gerinnungsanalytik bestimmt werden, ist somit eine Zuordnung in eine Risikogruppe nur bedingt möglich. Das allgemein verwendete Standardgerinnungslabor mit Quick, aPTT, INR und Thrombozytenzahl liefert nur begrenzt Hinweise, die das Risiko der Entstehung einer thromboembolischen Komplikation vermuten lassen [52, 89]. Die Werte des ersten Labors postoperativ zeigen bei den Patienten keine Unterschiede, obwohl bei 45,45% der Studienpatienten zu diesem Zeitpunkt eine thromboembolische Komplikation bereits stattgefunden hatte. Für Studien zur präoperativen Risikoabschätzung solcher Komplikationen basierend auf der Gerinnungsanalytik sollte daher eine erweiterte Gerinnungsdiagnostik mit Bestimmung der Parameter Fibrinogen [95], Thrombozytenfunktionstests, Antithrombin III, Protein C und Protein S durchgeführt werden [89, 96]. Jedoch stellt sich die Frage, ob - gerade in Zeiten der Fallpauschalenberechnung - eine solch aufwendige Diagnostik für die Klinik tragbar ist und mit dieser umfangreichen Diagnostik auch wirklich alle potentiell gefährdeten Patienten erfasst werden könnten.

4.4.2. Thromboseentstehung bei neurochirurgischen Patienten –

Einfluss individueller Faktoren

Der Einfluss individueller Risikofaktoren wie Nikotin, Kontrazeption und Diabetes mellitus, Vorerkrankungen wie Varikosis, Adipositas oder durchgemachte Beinvenenthrombosen und Lungenembolien sind für viele Autoren der entscheidende Punkt in der Thromboseentstehung [29, 36, 76, 80, 97]. Obwohl die Patienten der Studiengruppe im Durchschnitt mehr Vorerkrankungen aufwiesen als die Patienten der Kontrollgruppe, ließ sich mit Hilfe statistischer Tests ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nur bei der Vorerkrankung Varikosis (bei den Frauen 35,71% zu 6,29%; $p<0,01$) nachweisen. Nach übereinstimmender Meinung verschiedenster Autoren lässt sich allerdings

kein absoluter Grenzwert für die individuelle Thrombosegefährdung anhand der absoluten Anzahl von Risikofaktoren nachweisen [39, 91]. Lediglich eine erhöhte Wachsamkeit und - je nach Antikoagulation - eine mutigere Thromboseprophylaxe könne die Zahl der entstehenden thromboembolischen Komplikationen verringern [56].

Der deutlichste Unterschied unter den Gruppen kristallisierte sich –analog entsprechender Studien [27, 43, 84, 86]- bei dem sekundären Risikofaktor Übergewicht (BMI) heraus: demnach waren über 62,12% der Patienten in der Studiengruppe übergewichtig, während in der Kontrollgruppe nur 32,2% einen erhöhten BMI aufwiesen. Dieser signifikante Unterschied fordert die Frage, ob bei Patienten mit diesem Risikofaktor die standardmäßige Applikation von 2 x 7.500 IE Heparin ausreicht, oder ob hier nicht eine Anpassung der Dosis an das Gewicht nötig wäre. Bisher veröffentlichte Studien führen zwar den Risikofaktor der Gewichtserhöhung über den Normbereich auf, nehmen zu dem Punkt der gewichtsadaptierten prophylaktischen Antikoagulation keine Stellung [56]. Interessant ist der Punkt, dass für die Therapie einer Thrombose oder Lungenembolie sehr wohl eine Anpassung der Heparin-/ Cumarin-/ Lyse-Dosis an das Gewicht des Patienten erfolgt, nicht aber zur reinen Prophylaxe. Diese Anpassung dient momentan mehr dem Zweck, mögliche Blutungen bei Überdosierung und die Entstehung weiterer Thromben zu verhindern. Dieses Ergebnis sollte Anstoß geben zu einer Modifizierung bisheriger Prophylaxeregimes, denn in der Therapie postoperativer thromboembolischer Komplikationen ist eine gewichtsadaptierte Antikoagulation seit langem etabliert und standardisiert [34, 40, 44, 65, 72, 78]. Demnach gib es keinen Grund, eine Gewichtsadaption nicht auch bei diesen Risikopatienten in der perioperativen Prophylaxe einzusetzen.

Das erhöhte Risiko für venöse Thrombosen durch die Einnahme von oralen Kontrazeptiva wurde seit 1960 umfangreich in Studien dargestellt. Das Thromboserisiko korreliert faktisch mit dem Östrogengehalt des Präparates [7, 60]. In dieser Untersuchung war klar ersichtlich, dass der Anteil der Frauen mit oraler Kontrazeption in der Studiengruppe weitaus höher lag als in der Kontrollgruppe (46,4% zu 2,8%). Dennoch zeigte sich mit einer Wahrscheinlichkeit $p=0,486$, dass ein signifikanter Unterschied hier nicht vorlag. Bei der Bewertung dieses Ergebnisses ist auch zu berücksichtigen, dass 53,6% der weiblichen Studiengruppe keine Kontrazeptiva einnahmen, aber trotzdem eine venöse Thrombose bzw. Lungenembolie erlitten haben.

Dass die gleichzeitige Anwendung von Kontrazeptiva und Nikotinabusus das Risiko einer venöse Thrombose steigert, haben MASSON [60], MILEYKOWSKI [62] und ROY [80] und in ihren Untersuchungen deutlich gemacht. Auch hier lag der Anteil an Frauen bei den Studienpatienten um 0,8% höher und lässt Rückschlüsse im Sinne der veröffentlichten Studien zu. Für die Mutmaßung, dass alleinig die Kombination dieser beiden Risikofaktoren für das Entstehen der Thromboembolien beim untersuchten Kollektiv ursächlich war, reicht allerdings die Anzahl der Patienten nicht aus. Die Wahrscheinlichkeit von $p=0,057$ zeigte eine deutliche Tendenz zur Signifikanz ($p\leq 0,05$).

Eine Signifikanz wurde ebenso bei den Angaben der präoperativen Schmerzzustände gesehen: mit $p=0,012$ lag bei den untersuchten Gruppen ein deutlicher Unterschied in der präoperativen Schmerzsymptomatik vor. Dass allerdings diese Schmerzsymptomatik - vielleicht eine durch Schmerz bedingte Schonung des betroffenen Beines - der auslösende Faktor für eine Thromboseentstehung war, ist nur spekulativ zu beantworten. In Kombination mit den anderen Risikofaktoren ist dieser Punkt aber massgeblich zu berücksichtigen.

Auch der ASA-Score kann in dieser Untersuchung indirekt zur Wertung des individuellen Risikos verwendet werden. Dieser zeigte eine signifikante Erhöhung der Stufen II und III bei den Studienpatienten ($p=0,003$ für den Vergleich der Frauen und $p=0,004$ für die Männer).

Die anderen klinischen Symptome des lumbalen Bandscheibenvorfalles, speziell sei hier die Parese genannt, zeigten keine signifikanten Unterschiede unter den Patienten.

Allgemein ergab sich wahrscheinlich aufgrund der relativ geringen Fallzahl der vorliegenden Untersuchung für die Risikofaktoren orale Kontrazeption, Nikotin und Diabetes mellitus keine statistische Korrelation für das Auftreten von venösen Thrombosen.

Um ähnliche Ergebnisse zu erzielen, wie sie in Studien zu den jeweiligen Risikofaktoren veröffentlicht wurden, werden letztlich weitere prospektive Studien mit zahlreichen Patienten für jeden einzelnen, isoliert zu untersuchenden Risikofaktor erforderlich sein. Diese theoretische Überlegung erscheint aber praktisch nicht realisierbar, da wohl kaum ausreichend viele Patienten gefunden werden können, die nur einen isolierten dieser Risikofaktoren aufweisen und gleichzeitig neurochirurgisch i.S. dieser Arbeit behandelt werden.

Aus den Vorerkrankungen (unter Einbeziehung des ASA-Scores) und den sekundären Risikofaktoren (speziell Übergewicht, BMI) lässt sich durchaus aus

den ermittelten Daten dieser Untersuchung eine Risikoeinteilung für den Patienten vornehmen. Allerdings muss hier betont werden, dass eine gezielte medikamentöse Thromboseprophylaxe nur sehr aufwendig durchführbar ist und sicherlich immer nur einen Teil der thrombosegefährdeten Patienten erfasst. Ein gewisses Restrisiko wird also immer bestehen bleiben.

Tabelle 4.4: Vorschlag einer Thrombose-Risikoklassifikation für lumbale Diskusoperationen

Risiko für thromboembolische Komplikationen	Vorerkrankungen	BMI	andere Risikofaktoren	Gerinnungsanalytik
kein / sehr geringes Risiko	Keine (ASA I)	♂: 20-25 ♀: 19-24	keine	alle Werte im Normbereich
mäßiges Risiko	Keine (ASA I)	♂: 25-27 ♀: 24-26	1 Risikofaktor (Nikotin/ Kontrazeption/ Diabetes mellitus)	alle Werte im Normbereich
mittleres Risiko	Hinweise für frühere thromboembolische Komplikation (ASA II)	♂: 27-29 ♀: 25-27	2 Risikofaktoren (Nikotin plus Kontrazeption)	alle Werte im Normbereich
hohes Risiko	Varizen, stattgehabte Beinvenenthrombose oder Lungenembolie (ASA ≥III)	♂: ≥30 ♀: ≥28 Adipositas permagna	> 3 Risikofaktoren (und erhöhtes Kombinationsrisiko)	aPTT < 20sec. Quick >120% INR <0,7 Thrombozyten >350.000/µl →erweiterte Gerinnungsanalytik

4.4.3 Bewertung der statistischen Berechnungen und deren Aussagekraft

Kritischer Punkt in dieser Untersuchung ist sicherlich die relativ geringe Anzahl an Patienten, die eine thromboembolische Komplikation erlitten haben. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Höhe der Inzidenz in diesen zehn Jahren mit den Ergebnissen anderer Autoren korreliert (siehe Tabelle 4.3). Es stellt sich also bei kritischer Betrachtung der Ergebnisse die Frage, ob anhand von 39 Fällen mit Aussagen über deren thromboembolisches Risikoprofil gemacht werden können. Gerade der statistische Vergleich der männlichen Patienten - in der Gruppe der Studienpatienten waren hier bei lediglich 9 Männern entsprechende Komplikationen zu finden - bietet durchaus Schwierigkeiten in der Bewertung der Risikofaktoren und der generellen Interpretation und Aussagefähigkeit. Dennoch zeigen die Untersuchungen der Vorerkrankungen (Varizen), des BMI, der Narkosedauer und des ASA-Scores einen deutlichen signifikanten Unterschied und sollten für eine statistische Bewertung dieser Faktoren durchaus ausreichen. Ebenso steht die Tatsache, dass hauptsächlich Frauen eine thromboembolische Komplikation erlitten haben, im Zusammenhang zu bekannten Lehrmeinungen und aktuellen Studien.

5. Zusammenfassung

Venöse Thromboembolien und Lungenembolien stellen eine verbreitete und gefürchtete Komplikation nach operativen Eingriffen dar. In dieser Untersuchung wurden retrospektiv im Zeitraum 1992-2001 Patientendaten der neurochirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar evaluiert und miteinander verglichen. Die Untersuchung konzentrierte sich auf Patienten der lumbalen Bandscheibenchirurgie. Anhand der vorhandenen Patientenakten wurden Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, Labordaten, Dauermedikationen, primäre und sekundäre Risikofaktoren, Vorerkrankungen sowie Operations- und Narkosedauer miteinander verglichen. Der Vergleich der Patienten erfolgte anhand einer Kontrollgruppe, die 200 Patienten (143 Frauen und 57 Männer) umfasste und in ebendiesem Zeitraum in dieser Klinik operiert wurden. Die Einteilung der Patienten erfolgt nach Geschlecht und Kontroll- und Studiengruppe.

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, dass es im Beobachtungszeitraum bei 37 Patienten zu thromboembolischen Komplikationen kam, wobei insgesamt 39 Fälle unterschieden wurden: 28 Frauen entwickelten 18 Lungenembolien und 12 tiefe Beinvenenthrombosen. Zwei Frauen erlitten nach einer Beinvenenthrombose die Komplikation einer Lungenembolie. Bei 9 Männern kam es während des stationären Verlaufes zu 4 Lungenembolien und 5 Beinvenenthrombosen. An fulminanten Lungenembolien verstarben postoperativ drei Patienten.

Präoperativ erhielten alle Patienten am Abend vor der Operation 7.500 I. E. Heparin s.c. (bzw. Analoga der unfraktionierten Heparine). Am Tag der Operation erhielten die Patienten postoperativ 7.500 I. E. Heparin s.c., an den folgenden stationären Tagen 2 x 7.500 IE. In zwei Fällen der Kontrollgruppe wurde wegen Heparin-Unverträglichkeit Liquemin verabreicht.

In den statistischen Untersuchungen können folgende Ergebnisse festgehalten werden:

Das Alter der Patienten reicht von 29 bis 79 Jahre (Median: 55,16 Jahre). Ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der vier Gruppen liegt nicht vor.

Entsprechend der Standardheparinisierung erhielten 49,12% als Thromboseprophylaxe 7.500 IE Calciparin i.v., die am Abend vor der Operation begonnen wurde. 40,56% erhielten Heparin-Na und 22,22% Liquemin. Ein Patient erhielt wegen Heparinunverträglichkeit Lepirudin.

Weder bei den Männern noch bei den Frauen liegt ein signifikanter Unterschied beim Nikotinabusus vor (♂ : χ^2 -Test $p=0,724$; ♀ : χ^2 -Test $p=0,077$).

Auch beim Alkoholabusus kann kein statistischer Unterschied erkannt werden: (♂: χ^2 -Test $p=0,260$; ♀: χ^2 -Test $p=1,000$).

Ebenso zeigt sich kein Unterschied bei der Stoffwechselkrankheit Diabetes mellitus (♂: χ^2 -Test $p=0,600$; ♀: χ^2 -Test $p=1,000$).

Die Einnahme oraler Kontrazeptiva ergibt in der statistischen Berechnung einen Unterschied von $p=0,486$ im χ^2 -Test und zeigt somit keine Signifikanz.

Eine Tendenz zur Signifikanz errechnet sich bei der Kombination von Nikotinabusus und oraler Kontrazeption, die bei einer Wahrscheinlichkeit von $p=0,057$ im χ^2 -Test liegt. Die Untersuchung aller vier Risikofaktoren in Kombination, die bei insgesamt 4 Patienten festgestellt wurde, zeigt eine Wahrscheinlichkeit von $p=0,540$ bei den Frauen und $0,557$ bei den Männern im χ^2 -Test.

Unter den Vorerkrankungen können statistische Unterschiede nur bei der Varikosis gezeigt werden (χ^2 -Test $p=0,000$), bei der stattgehabten Beinvenenthrombose oder Lungenembolie liegen keine Unterschiede vor ($p=0,107$ bzw. $p=0,715$ im χ^2 -Test). Ebenfalls liefert die statistische Berechnung der Gerinnungsstörung mit $p=0,884$ im χ^2 -Test keine Signifikanz.

Die Evaluation des Übergewichtes (BMI) errechnet im χ^2 -Test sowohl für die Männer als auch für die Frauen statistische signifikante Unterschiede mit $p_{\delta}=0,026$ und $p_{\text{♀}}=0,000$.

Eine im Mittel höhere ASA-Einstufung kann bei den Patienten der Studiengruppe gesehen werden. Der Schwerpunkt liegt bei ASA II mit $55,6\%$ der Männer und $57,1\%$ der Frauen. Die Berechnung liefert einen signifikanten Unterschied für die Männer (χ^2 -Test $p=0,004$) und Frauen (χ^2 -Test $p=0,003$).

Der statistische Vergleich der Narkose- und Operationsdauer kann anhand des Mann-Whitney-Tests durchgeführt werden. Er ergibt für die Narkosedauer einen Unterschied von $p_{\delta}=0,000$ und $p_{\text{♀}}=0,000$. Die Operationsdauer liefert mit $p_{\delta}=0,870$ und $p_{\text{♀}}=0,893$ keine Signifikanz unter den vier evaluierten Gruppen.

Bei der Untersuchung der präoperativen Symptome zeigt sich ein signifikanter Unterschied nur bei der Schmerzsymptomatik (χ^2 -Test $p=0,012$; Sensibilitätsstörungen $p=0,543$; Paresen $p=0,396$; Cauda-Symptomatik $p=0,381$). Postoperativ kann bei keiner Symptomatik ein Unterschied gesehen werden: Schmerzen $p=0,127$; Sensibilitätsstörungen $p=0,755$; Paresen $p=0,238$; Cauda-Symptomatik $p=0,389$; jeweils χ^2 -Test).

Signifikante Unterschiede bei den Laborwerten sowohl prä- als auch postoperativ zeigen keine Signifikanz (siehe 3.10 und 3.11).

Zwei Frauen und ein Mann verstarben nach der Operation an fulminanten Lungenembolien. Alle drei Patienten wiesen einen deutlich erhöhten BMI auf: ♀₁: 31,24; ♀₂: 25,73; ♂:32,87.

Im Mittel trat die thromboembolische Komplikation bei den Männern nach 4,33 Tagen auf, bei den Frauen nach 2,89 Tagen.

Die mittlere Verweildauer erhöht sich durch die Komplikation von im Mittel 5,38 Tagen um 9,16 Tage auf 14,54 Tage.

Mit einer durchschnittlichen Inzidenz von 0,25% für Lungenembolien und 0,21% für tiefe Beinvenenthrombosen liegen diese Ereignisse in der Größenordnung der in anderen Studien publizierten Zahlen.

Eine Senkung der Thrombose- und Lungenembolierate könnte durch eine effektivere Prophylaxe für Risikopatienten – zum Beispiel durch Einteilung anhand des vorgeschlagenen Risiko-Scores – im Sinne eines risikoadaptierten Heparinisierungsregimes erfolgen. Eine generelle Anpassung ist sicherlich nicht nötig und würde neben einem hohen Aufwand auch immer nur einen Teil der thrombosegefährdeten Patienten erfassen. Gerade auch deshalb bieten die evaluierten Berechnungen hauptsächlich die Grundlage für ein umfassendes Aufklärungsgespräch und damit Nutzen-Risikoabwägung der Operation für den Patienten.

6. Literaturverzeichnis

- [1] **Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, Severi P, Pini M, D'Angelo A, Beltrametti C, Damiani M, Andrioli GC, Pugliese R, Iorio A, Brambilla G.**
Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective Neurosurgery.
New England Journal of Medicine 1998, 339: 80-85
- [2] **Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE**
A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism.
Archives of Internal Medicine 1991; 151:933
- [3] **Anon**
New classification of physical status.
Anesthesiology 1963;24:111
- [4] **Arai Y, Shitoto K, Muta T, Kurosawa H**
Pulmonary thromboembolism after spinal instrumentation surgery
Journal of Orthopaedic Science. 1999;4(5):380-3
- [5] **Barnett HG, Clifford JR, Llewellyn RC.**
Safety of mini-dose heparin administration for neurosurgical patients.
Journal of Neurosurgery 1977 Jul;47(1):27-30.
- [6] **Bergan JJ**
Invited Commentary for Kakkar et al.: Efficacy and safety of a low-molecular-weight heparin and standard unfractionated heparin for prophylaxis of postoperative venous thromboembolism: european multicenter trial;
World Journal of surgery 1997; Vol 21 (1): 8-9
- [7] **Bergqvist D, Burmark US, Frisell J, Guilbaud O, Hallbook T, Horn A, Lindhagen A, Ljungner H, Ljungstrom KG, Matzsch T**
Thromboprophylactic effect of low molecular weight heparin started in the evening before elective general abdominal surgery: a comparison with low-dose heparin.
Seminars in Thrombosis and Haemostasis 1990; 16 (Suppl): 19-24
- [8] **Bosacco SJ, Love-Mignogna S**
Complications of lumbar disc surgery: Part I
ONA Journal 1978 Nov;5(11):13-6

- [9] **Bostrom S, Holmgren E, Jonsson O, Lindberg S, Lindstrom B, Winso I, Zachrisson B.**
Post-operative thromboembolism in neurosurgery. A study on the prophylactic effect of calf muscle stimulation plus dextran compared to low-dose heparin.
Acta Neurochirurgica (Wien) 1986;80(3-4):83-9.
- [10] **Brass K, Sandritter W**
Statistische Untersuchungen an blanden Fernthrombosen, fulminanten und nicht-tödlichen Lungenembolien am Sektionsgut der Jahre 1905-1948
Frankfurter Zeitschrift für Pathologie 61: 98
- [11] **Busse R**
Gefäßsystem und Kreislaufregulation – Hämodynamik
In: Schmidt RF, Thews G: Physiologie des Menschen, 27. Auflage
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1997
- [12] **Cain JE Jr, Major MR, Laueran WC, West JL, Wood KB, Fueredi GA**
The morbidity of heparin therapy after development of pulmonary embolus in patients undergoing thoracolumbar or lumbar spinal fusion
Spine. 1995 Jul 15;20(14):1600-3
- [13] **Campkin TV**
Posture and anaesthetic techniques for posterior fossa and cervical surgery.
The Neuroanaesthetists Travelling Club Paper, Wakefield 1978
- [14] **Campkin TV, Turner JM**
Neurosurgical Anaesthesia and Intensive Care
Butterworths London – Boston, 1980
- [15] **Cerrato D, Ariano C, Fiaccino F**
Deep vein thrombosis and low-dose heparin prophylaxis in neurosurgical patients.
Journal of Neurosurgery 1978; 49:378-381
- [16] **Clagett GP, Reisch JS**
Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of metaanalysis
Annals of Surgery 1988; 208: 227-240

- [17] **Colvin MP, Wilson K**
Patientenlagerung
In: Taylor TH, Major E: Risiken und Komplikationen in der Anaesthesie
G. Fischer Verlag Lübeck, 1997
- [18] **Colwell JA**
Vascular Thrombosis in Type-II-Diabetes-mellitus
Diabetes 1993; 42: 8-11
- [19] **Dahlbäck B**
Blood Coagulation
Lancet 2000; 355: 1627-1632
- [20] **Dearborn JT, Hu SS, Tribus CB, Bradford DS**
Thromboembolic Complications after major thoracolumbar spine surgery
Spine 1999; 24:1471
- [21] **Desbordes JM, Mesz M, Maissin F, Bataille B, Guenot M**
Retrospective multicenter study of prevention of thromboembolic complications after lumbar disk surgery
Neurochirurgie. 1993;39(3):178-81
- [22] **Deutsche Gesellschaft für Chirurgie**
Empfehlungen zur stationären und ambulanten Thromboembolie – Prophylaxe in der Chirurgie. Beilage zu Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie
Heft 5/1997
- [23] **Deyo RA, Cherkin DC, Loeser JD, Bigos SJ, Ciol MA**
Morbidity and mortality in association with operations on the lumbar spine : The influence of age, diagnosis, and procedure.
Journal of Bone and Joint Surgery 1992; 74: 536-543
- [24] **DiStefano VJ, Klein KS, Nixon JE, Andrews ET**
Intra-operative analysis of the effects of position and body habitus on surgery of the low back
Clinical Orthopaedica 1974; 99: 51-56
- [25] **Eliasson B**
Smoking and diabetes
Progress in cardiovascular diseases 2003; 45 (5): 405-413

- [26] **Folwaczny EK, Stürmer KM**
Heparininduzierte Thrombozytopenie und Thrombose
Der Chirurg 2002, 73: 1197-1204
- [27] **Frim DM, Barker FG, Poletti CE, Hamilton AJ**
Postoperative low-dose heparin decreases thromboembolic complications in neurosurgical patients.
Neurosurgery 1992; 30: 830-832
- [28] **Gilbert R, Brindle GR, Galindo A**
Anaesthesia for neurosurgery
Little, Brown and Company, Bosten , 1966
- [29] **Goldhaber SZ**
Epidemiology of pulmonary embolism and deep vein thrombosis.
In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD
Haemostasis and Thrombosis. 3rd Edition, Churchill Livingstone, Edinburgh London
- [30] **Gruber UF, Rem J, Meisner C, Gratzl O**
Prevention of thromboembolic complications with miniheparin-dihydroergotamine in patients undergoing lumbar disc operations
European Archive of Psychiatric and Neurologic Science 1984; 234(3):157-61
- [31] **Haas S**
Thrombose in der Unfall- und Orthopädischen Chirurgie
Der Unfallchirurg 100: 307-319
- [32] **Haas S**
Prevention of venous thromboembolism. European Consensus Statement on the European Consensus Conference, Windsor, U.K. Nov. 1991;
16: 3-38; Blood, Coagulation and Fibrinolysis 1993: 9-10
- [33] **Hamilton MG, Hull RD, Pineo GF**
Venous thromboembolism in neurosurgery and neurology patients: a review.
Neurosurgery 1994; 34: 280-296
- [34] **Harenberg J**
Therapie der Thrombose mit konventionellem Heparin
Zeitschrift für Kardiologie 1993; 82:71-75

- [35] **Heinrichs C**
Primäre und sekundäre Risikofaktoren des Thromboembolie-Syndroms.
Hämostaseologie 1995; 15: 138
- [36] **Heit JA**
Risk factors for venous thromboembolism
Clinics in Chest Medicine Mar 2003; 24 (1): 1-12
- [37] **Hillbom M, Eriola T, Sotaniemi K, Tatlisumak T, Sarna S, Kaste M**
Enoxaparin vs heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke: a randomized, double-blind study
Acta Neurologica Scandinavica. 2002 Aug;106(2):84-92
- [38] **Hirsh J**
Current anticoagulant therapy – unmet clinical needs
Thrombosis Research 109, 2003; 1-8
- [39] **Hommes DW, Büller HR, Brandjes DPM, ten Cate JW**
Preoperative risk factors in the prediction of postoperative venous thromboembolism.
In: Bergqvist D, Comerota AJ, Nicolaidis AN, Scurr JH: Prevention of venous thromboembolism.
Med-Orion, London Los Angeles Nicosia 1994
- [40] **Hull RD, Pineo GF**
Prophylaxis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Current recommendations
The medical Clinics of North America 1998; 82: 477-493
- [41] **Hunter AR**
Neurosurgical Anaesthesia
Blackwell Scientific Publications, Oxford-London-Edinburgh-Melbourne, 1975
- [42] **Janssen HF, Schachner J, Hubbard J, Hartmann T**
The Risk of deep venous thrombosis: a computerized epidemiologic approach
Surgery 1987; 101: 205
- [43] **Jeffreys M, McCarron P, Gunnell D, McEwen J, Smith GD**
Body mass index in early and mid-adulthood, and subsequent mortality: a historical cohort study
International Journal of Obesity Relat Metabolic Disorders 2003 Nov; 27(11):1391-7.

- [44] **Kakkar VV, Boeckl O, Boneu B, Bordenave L, Brehm OA, Brucke P, Coccheri S, Cohen AT, Galland F, Haas S, Jarrige J, Koppenhagen K, LeQuerrec A, Parraguette E, Prandoni P, Roder JD, Roos M, Ruschemeyer C, Siewert JR, Vinazzer H, Wenzel E**
Efficiency and safety of a low-molecular-weight heparin and standard unfractionated heparin for prophylaxis of postoperative venous thromboembolism: european multicenter trial
World Journal of Surgery 1997; 21: 2-9
- [45] **Kakkar VV, Corrigan T, Spindler J, Fossard DP, Flute PT, Crellin RQ, Wessler S, Yin ET**
Efficiency of low doses of heparin in prevention of deep vein thrombosis after major surgery
Lancet II 1972: 101-106
- [46] **Kakkar VV, Stringer MD**
Prophylaxis of venous thromboembolism
World Journal of Surgery 1990; 14: 670-678
- [47] **Kleindienst A, Harvey AB, Mater E, Bronst J, Flack J, Herenz K, Haupt WF, Schön R**
Early antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in neurosurgery
Acta Neurochirurgica 2003; Nr. 1; Published online: 3 November 2003
- [48] **Koppenhagen K, Häring R**
Die Thrombose- und Lunegnemboliefrequenz in der operativen Medizin – bestimmt mit objektiven Untersuchungsmethoden – zwingt zur Empfehlung einer generellen medikamentösen Prophylaxe.
Chirurgische Gastroenterologie mit interdisziplinären Gesprächen. 1988; Heft 3
- [49] **Krayenbühl, H**
Rückenmark und Diskushernien
In: Brandt G, Kunz H, Nissen R: Intra- und Postoperative Zwischenfälle;
Band IV: Neurochirurgie, Plastische Chirurgie und Kinderchirurgie
Thieme Verlag, Stuttgart, 1974
- [50] **Kuhn T, Dauch WA, Bauer BL**
Deep leg vein thrombosis after microsurgical intervertebral disk operation
Zentralblatt für Neurochirurgie. 1991;52(2):83-7

- [51] **Kujath P, Biegholt M**
Die Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin.
Der Klinikarzt 6 (1989) 2 - 8
- [52] **Kussmann J, Koller M, Heinke T, Rothmund M**
Die Bedeutung der präoperativen Gerinnungsanalytik für die Einschätzung des Blutungsrisikos in der Allgemein Chirurgie
Der Chirurg 1997; 68, 7:684-688
- [53] **Lee TC, Yang LC, Chen HJ**
Effect of Patient position and hypotensive anaesthesia on inferior vena cavi pressure
Spine 1998: 23: 941-948
- [54] **Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, Ginsberg J, Turpie AG, Demers C, Kovacs M**
A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein-thrombosis.
New England Journal of Medicine 1996; 334: 677-681
- [55] **Loew F, Pertuiset B, Brihaye J**
Klinik und Behandlung der lumbalen Bandscheibenschäden
Advances and Technical Standards in Neurosurgery
Springer Verlag 1987
- [56] **Lukaschek J, Schmid HR, Vorburger C, Beer JH**
Critical appraisal of the diagnostics of 270 consecutive cases of suspected venous thromboembolism and established consequences at a non-university center
Swiss Medicine weekly 2001; 131: 653-658
- [57] **Magis D, Geronooz I, Scheen AJ**
Smoking, insulin resistance and type-2-diabetes
Revue medicale de liege 2002 Sep ; 57 (9) : 575-581
- [58] **Malhotra S, Bhargava VK, Grover A, Pandhi P, Sharma YP**
A randomized trial to compare the efficacy, safety, cost and platelet aggregation effects of enoxaparin and unfractionated heparin (the ESCAPEU trial).
International Journal of Clinic Pharmacologic Therapy. 2001 Mar;39(3):110-5
- [59] **Martin M**
Treatment of deep vein thrombosis – a still unresolved problem
International Journal of Angiology 2000; 9: 202-204

- [60] Masson CL, Gilbert DG**
Cardiovascular and mood responses to quantified doses of cigarette smoke in oral contraceptive users and nonusers.
Journal of Behaviour Medicine 1999 Dec;22(6):589-604.
- [61] Meneveau N, Bassand JP**
When to suspect pulmonary embolism in a patient with deep vein thrombosis?
Annual Cardiology and Angiology (Paris) Jun 2002; 51 (3): 139-145
- [62] Mileikowsky GN, Nadler JL, Huey F, Francis R, Roy S**
Evidence that smoking alters prostacyclin formation and platelet aggregation in women who use oral contraceptives.
American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1988 Dec;159(6):1547-1552.
- [63] Nicolaidis AN**
Prevention of venous thromboembolism.
International Consensus Statement
- [64] Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR, Dekker E, Hommes DW, Vandembroucke JP, Briet E**
Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis
Lancet. 1992 Jul 18;340(8812):152-6
- [65] Nurmohamed MT, Verhaeghe R, Haas S, Iriarte JA, Vogel G, van Rij AM, Prentice CR, ten Cate JW**
A comparative Trial of a low-molecular weight heparin (enoxaparin) versus standard heparin for the prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis in general surgery.
American Journal of Surgery 1995; 169:567-571
- [66] Oda T, Fuji T, Kato Y, Fujita S, Kanemitsu N**
Deep venous thrombosis after posterior spinal surgery
Spine. 2000 Nov 15;25(22):2962-7
- [67] Palmon SC, Kirsch JR, Depper JA, Toung TJ**
The effect of prone position on pulmonary mechanics is frame-dependent
Anaesthesia and Analgesia 1998; 87:1175-1180

- [68] **Pearce DJ**
Role of posture in laminectomy
Proceedings of the Royal Society of Medicine 1975; 50:109-112
- [69] **Piepenbrock S, Link J**
Anästhesie bei Eingriffen am Rückenmark
Anästhesie in der Neurochirurgie 1983; 115-120
- [70] **Pillny M, Luther B, Müller BT, Sandmann W**
Umfrage zur Therapie der tiefen Beinvenenthrombose unter den Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie
Der Chirurg 2002; 73: 180-184
- [71] **Pini M, Pattachini C, Quintavalla R, Poli T, Megha A, Tagliaferri C, Dettori AG**
Subcutaneous vs. Intravenous heparin in the treatment of deep vein thrombosis – a randomized clinical trial.
Thrombosis and Haemostasis 1990; 64: 222-226
- [72] **Prandoni P, Willalta S, Bagatella P, Rossi L, Marchiori AA, Bernardi E, Girolami B, Simioni P, Girolami A**
The clinical course of deep-vein-thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients.
Haematologica 1997; 82:423-428
- [73] **Prestar FJ**
Prevention of thromboembolism complications with low molecular weight heparin in microneurosurgical lumbar intervertebral disk operations
Neurochirurgia (Stuttg). 1992 Jan;35(1):1-4
- [74] **Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement.**
International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence).
International Angiology 1997; 16: 3-38
- [75] **Raabe A, Gerlach R, Zimmermann M, Seifert V**
Praxis der Thromboseprophylaxe in der Neurochirurgie: Ergebnisse einer Umfrage in Deutschland
Zentralblatt für Neurochirurgie 2000; 61: 103-110

- [76] Rampling MW**
Haemorheological disturbances in hypertension: the influence of diabetes and smoking
Clinical Hemorheology and Microcirculation 1999 (21): 183-187
- [77] Riha P, Liao F, Stoltz JF**
The Effect of Rouleaux formation on blood coagulation
Clinical Hemorheology and Microcirculation 1997; Jul-Aug 17 (4): 341-346
- [78] Robert M Senior**
Pulmonary Embolism in: Cecil Textbook of Internal Medicine
W.B. Saunders Company 19th Edition
- [79] Rompe JD, Eysel P, Zollner J, Heine J**
Intra- and postoperative risk analysis after lumbar intervertebral disk operation
Zeitschrift für Orthopädie - Ihre Grenzgebiete. 1999 May-Jun;137(3):201-5
- [80] Roy S**
Effects of smoking on prostacyclin formation and platelet aggregation in users of oral contraceptives.
American Journal of Obstetrics and Gynecology 1999 Jun;180(6 Pt 2):S364-368
(Review)
- [81] Rudolph Ch, Schaffranietz L, Hellmundt L, Vitzthum HE, Olthoff D**
Comparative studies of patient positioning for lumbar intervertebral disk operation
Anaesthesiologie und Reanimation 2002; 27:38-41
- [82] Russell MW, Jobes D**
What Should We Do With Aspirin, NSAIDs, and Glycoprotein-Receptor Inhibitors?
International Anesthesiology Clinics. 40(2):63-76, Spring 2002.
- [83] Schepelmann F, Greiner L, Pia HW**
Complications following operation of herniated lumbar discs.
Advances in Neurosurgery 4, 1977; 53-54
- [84] Schüwer U, Roosen K**
Komplikationen bei lumbalen Bandscheibenoperationen.
Neurochirurgica 31 (1988) 192 –195

- [85] **Schwandt P, Richter WO**
Überernährung, Adipositas
Classen/Diehl/Kochsiek: Innere Medizin
- [86] **Skillman JJ, Collins RE, Coe NP, Goldstein BS, Shapiro RM, Zervas NT, Bettmann MA, Salzman EW**
Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: a controlled, randomised trial of external pneumatic compression boots.
Surgery 1978; 83: 354-358
- [87] **Smith RH, Gramling ZW, Volpitto PP**
Problems related to the prone position for surgical operations
Anaesthesiology 1961; 22:189-193
- [88] **Sollmann WP, Seifert D, Stolke D, Dietz H**
Intra- und postoperative Komplikationen bei lumbalen Bandscheibenoperationen
In: Bock W, Schirmer M: Komplikationen bei neurochirurgischen Eingriffen,
Zukschwerdt-Verlag, München-Bern-Wien-San Francisco, 1988: 143-149
- [89] **Spannagl M, Schramm W**
Hämostaseologie – rationale Diagnostik
Der Internist 1999; 40, 6: 657-667
- [90] **Stephens PH, Healy MT, Smith M, Jewkes DA**
Prophylaxis against thromboembolism in neurosurgical patients: a survey of current practice in the United Kingdom
British Journal of Neurosurgery 1995; 9: 159-163
- [91] **Stürmer KM, Kock HJ**
Thromboserisiko bei ambulanten, stationären und post-stationären Patienten.
Acta Traumatologica, 1994 ; 13:11 bis 18
- [92] **Takenori O, Takeshi F, Yasuji K, Saturo F, Naoko K**
Deep venous thrombosis after posterior spinal surgery
Spine 2000; 25:2962-2967
- [93] **Trampisch HJ**
Medizinische Statistik
2. Auflage 2000, Springer-Verlag

- [94] University of Rochester (New York)**
Charles W Francis (Übers.) Neues orales Antikoagulans ist besonders effektiv
Ärzte Zeitung, 11.12.2002
- [95] Van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR**
High levels of fibrinogen are associated with the risk of deep venous thrombosis
mainly in the elderly
Journal of thrombosis and haemostasis, 2003 Dec; 1(12):2677-8.
- [96] Wagner C, Dati F**
Gerinnungsfaktoren – Einzelanalysen
In : Thomas, L : Labor und Diagnose, 5. Auflage 1998 ;
TH-Books Verlagsgesellschaft mbH Frankfurt/Main
- [97] Wienert V, Willer H**
Epidemiologie der Venenerkrankungen 1992
Schattauer, Stuttgart, New York
- [98] WHO: aktuelle Bevölkerungsstatistiken / Epidemiologie**
unter www.who.int/country/en,
letzter Aufruf am 06.12.2003
- [99] Wood JP**
Lumbar disk surgery: complications
Journal of American Osteopath Assoc. 1974 Nov;74(3):234-40
- [100] Xu TW, Liu J, Ding XY**
The Effect of prone Position in spinal surgery on respiration and circulation
Zhonghua Hu Li Za 1997 Jan; 32(1): 6-8

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Inzidenz der tiefen Beinvenenthrombose und Lungenembolie	7
Tabelle 2.1: Einteilung des Patienten nach dem Score der American Association of Anaesthetists	15
Tabelle 2.2: Operationsindikationen und unterschiedene Eingriffe anhand der Höhe und der Lokalisation	18
Tabelle 3.1: Zeitschema der Standard-Heparinsierung	26
Tabelle 3.2: Kreuztafel „Risikofaktor Nikotin“ bei den Männern	28
Tabelle 3.3: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher „Nikotinabusus bei Männern“	28
Tabelle 3.4: Kreuztafel „Risikofaktor Nikotin“ bei den Frauen	29
Tabelle 3.5: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher „Nikotinabusus bei Frauen“	29
Tabelle 3.6: Kreuztabelle „Risikofaktor Alkoholkonsum bei Männern“	30
Tabelle 3.7: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher „Alkoholkonsum bei Männern“	30
Tabelle 3.8: Kreuztabelle „Risikofaktor Alkoholkonsum bei Frauen“	31
Tabelle 3.9: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher „Alkoholkonsum bei Frauen“	31
Tabelle 3.10: Kreuztabelle „Risikofaktor Diabetes mellitus bei den Männern“	32
Tabelle 3.11: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher „Risikofaktor Diabetes mellitus bei Männern“	32
Tabelle 3.12: Kreuztabelle „Risikofaktor Diabetes mellitus bei Frauen“	32
Tabelle 3.13: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher „Diabetes mellitus bei Frauen“	33
Tabelle 3.14: Kreuztabelle „Risikofaktor Kontrazeption“	33
Tabelle 3.15: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher „Einnahme von Kontrazeptiva“	33
Tabelle 3.16 : Kreuztafel Kombination Nikotinabusus plus orale Antizeption	35
Tabelle 3.17: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher „Kombination Nikotinabusus plus orale Antizeption“	35
Tabelle 3.18: Kreuztafel „Kombination aller vier Risikofaktoren bei Frauen“	37
Tabelle 3.19: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher „Kombination aller vier Risikofaktoren bei Frauen“	37
Tabelle 3.20: Kreuztafel „alle drei Risikofaktoren bei Männern“	37
Tabelle 3.21: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher „alle drei Risikofaktoren bei Männern“	38
Tabelle 3.22: Kreuztafel „Tiefe Beinvenenthrombose“	40
Tabelle 3.23: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher „Beinvenenthrombose“	40
Tabelle 3.24: Kreuztafel „Vorerkrankung Lungenembolie“	41
Tabelle 3.25: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher „Lungenembolie“	41
Tabelle 3.26: Kreuztafel „Vorerkrankung Varikosis“	42
Tabelle 3.27: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher „Varikosis“	42
Tabelle 3.28: Kreuztafel „Vorerkrankung Gerinnungsstörung“	43
Tabelle 3.29: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher „Gerinnungsstörung“	43
Tabelle 3.30: Kreuztafel „Body-Mass-Index bei Frauen“	45
Tabelle 3.31: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher „BMI bei Frauen“	45
Tabelle 3.32: Kreuztabelle „Body-Mass-Index bei Männern“	46
Tabelle 3.33: χ^2 -Test und Exakter Test nach Fisher „BMI bei Männern“	46
Tabelle 3.34: Kreuztafel „ASA-Risikoprofil bei Männern“	49
Tabelle 3.35: χ^2 -Test „ASA-Risikoprofil bei den Männern“	49

Tabelle 3.36: Kreuztabelle „ASA-Risikoprofil bei Frauen“	50
Tabelle 3.37: χ^2 -Test „ASA-Risikoprofil bei Frauen“	50
Tabelle 3.38: Statistischer Test zur Narkose-Dauer bei Frauen.....	52
Tabelle 3.39: Statistischer Test zur Narkose-Dauer bei Männern	52
Tabelle 3.40: Statistischer Test zur OP-Dauer bei Männern	54
Tabelle 3.41: Statistischer Test zur OP-Dauer bei Frauen	54
Tabelle 3.42: Darstellung der von den Patienten verwendeten Dauermedikamente*	55
Tabelle 3.43: Kreuztafel „Sensibilitätsstörungen präoperativ“	59
Tabelle 3.44: χ^2 -Test „Paresen Prae-OP“	60
Tabelle 3.45: Kreuztafel „Schmerzen prä-OP“	60
Tabelle 3.46: χ^2 -Test „Schmerzen prä-OP“	60
Tabelle 3.47: Kreuztafel „Paresen Prä-OP“	61
Tabelle 3.48: χ^2 -Test „Paresen Prä-OP“	61
Tabelle 3.49: Kreuztafel „Cauda-Symptomatik Prä-OP“	62
Tabelle 3.50: χ^2 -Test „Cauda-Symptomatik Prä-OP“	62
Tabelle 3.51: Kreuztabelle „Sensibilitätsstörungen postoperativ“	64
Tabelle 3.52: χ^2 -Test „Sensibilitätsstörungen postoperativ“	64
Tabelle 3.53: Kreuztabelle „Schmerzen postoperativ“	65
Tabelle 3.54: χ^2 -Test „Schmerzen postoperativ“	65
Tabelle 3.55: Kreuztabelle „Paresen postoperativ“	66
Tabelle 3.56: χ^2 -Test „Paresen postoperativ“	66
Tabelle 3.57: Kreuztabelle „Cauda-Symptomatik postoperativ“	67
Tabelle 3.58: χ^2 -Test „Cauda-Symptomatik postoperativ“	67
Tabelle 3.59: χ^2 -Test „Thrombozyten präoperativ (Abnahme 0)“	69
Tabelle 3.60: χ^2 -Test „Quick präoperativ (Abnahme 0)“	70
Tabelle 3.61: χ^2 -Test „INR präoperativ (Abnahme 0)“	71
Tabelle 3.62: χ^2 -Test „aPTT präoperativ (Abnahme 0)“	71
Tabelle 3.63: χ^2 -Test „Quick postoperativ Abnahme 1“	74
Tabelle 3.64: χ^2 -Test „Quick postoperativ Abnahme 2“	74
Tabelle 3.65: χ^2 -Test „Quick postoperativ Abnahme 3“	74
Tabelle 3.66: χ^2 -Test „Quick postoperativ Abnahme 4“	74
Tabelle 3.67: χ^2 -Test „Quick postoperativ Abnahme 5“	74
Tabelle 3.68: χ^2 -Test „aPTT Abnahme 1“	76
Tabelle 3.69: χ^2 -Test „aPTT Abnahme 2“	76
Tabelle 3.70: χ^2 -Test „aPTT Abnahme 3“	76
Tabelle 3.71: χ^2 -Test „aPTT Abnahme 4“	76
Tabelle 3.72: χ^2 -Test „aPTT Abnahme 5“	76
Tabelle 3.73: χ^2 -Test „Fibrinogen postoperative Abnahme 1“	79
Tabelle 3.74: χ^2 -Test „Fibrinogen postoperative Abnahme 2“	79
Tabelle 3.75: χ^2 -Test „Fibrinogen postoperative Abnahme 3“	79
Tabelle 3.76: χ^2 -Test „Fibrinogen postoperative Abnahme 4“	79
Tabelle 3.77: χ^2 -Test „Fibrinogen postoperative Abnahme 5“	79
Tabelle 3.78: χ^2 -Test „INR-Werte postoperative Abnahme 1“	80
Tabelle 3.79: χ^2 -Test „INR-Werte postoperative Abnahme 2“	80
Tabelle 3.80: χ^2 -Test „INR-Werte postoperative Abnahme 3“	81

Tabelle 3.81: χ^2 -Test "INR-Werte postoperative Abnahme 4"	81
Tabelle 3.82: χ^2 -Test "INR-Werte postoperative Abnahme 5"	81
Tabelle 3.83: χ^2 -Test "Thrombozytenwerte Abnahme 1"	81
Tabelle 3.84: Klinik, Diagnostik und Lokalisation der Thrombose in den Beinvenen	83
Tabelle 3.85: Klinik und betroffene Lungenabschnitte der Lungenembolien	85
Tabelle 3.86: Therapeutische Maßnahmen Lungenembolie bei den verstorbenen Patienten.....	89
Tabelle 3.87: Statistischer Test VWD Männer.....	93
Tabelle 3.88: Statistischer Test VWD Frauen	93
Tabelle 4.1: Empfohlene Antikoagulantien und Dosierungen in der Thromboseprophylaxe	97
Tabelle 4.2: Vergleich und Ergebnisse zwischen unfractioniertem und niedermolekularem Heparin	99
Tabelle 4.3: seit 1988 veröffentlichte Studien zur Thrombose- und Lungenembolieinzidenz.....	100
Tabelle 4.4: Antikoagulantien-Dosierung und thromboembolische Zwischenfälle.....	101

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Effekt beim Abknicken des Operationstisches auf die V. cava in Bauchlage	9
Abbildung 2.1: Gesamtübersicht über durchgeführte lumbale Discusoperationen 1992 bis 2001	12
Abbildung 2.2: Anzahl der Patienten in den einzelnen Gruppen.....	13
Abbildung 2.3: Screenshot der Eingabemaske Microsoft© Access2000.....	20
Abbildung 2.4: Screenshot des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft © Excel2000	21
Abbildung 2.5: Beispiel eines Box-Plot.....	21
Abbildung 3.1: Gesamtanzahl an Operationen in den Jahren 1992 bis 2001 und Thromboembolien.....	22
Abbildung 3.2: Übersicht der Lungenembolien bei Frauen und Männern 1992-2001	23
Abbildung 3.3: Übersicht der Beinvenenthrombosen bei Frauen und Männern	23
Abbildung 3.4: Die Altersverteilung der Kontroll- und Studiengruppen im Boxplot.....	24
Abbildung 3.5: Verwendete Pharmaka bei thromboembolischen Komplikationen.....	26
Abbildung 3.6: Übersicht über die Anzahl der Risikofaktoren	27
Abbildung 3.7: Übersicht zur Verteilung der Risikofaktoren bei den Männern	34
Abbildung 3.8: Übersicht zur Verteilung der Risikofaktoren bei den Frauen.....	34
Abbildung 3.9: Häufigkeit der Kombination von Kontrazeption und Nikotinabusus	36
Abbildung 3.10: Verteilung der Risikofaktoren in den einzelnen Gruppen (anteilig).....	38
Abbildung 3.11: Anzahl und Verteilung (anteilig) der Vorerkrankungen bei den vier Gruppen.....	39
Abbildung 3.12: Der Vergleich des Body-Mass-Index	45
Abbildung 3.13: Anzahl (anteilig) der durchgeführten Operationen an der lumbalen Bandscheibe	47
Abbildung 3.14: Anzahl (anteilig) der durchgeführten Operationen an der lumbalen Bandscheibe	47
Abbildung 3.15: Verteilung der Patienten in die Klassifikation der ASA	48
Abbildung 3.16: Box-Plot zum Vergleich der Narkosedauer	51
Abbildung 3.17: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Narkosedauer der einzelnen Gruppen	52
Abbildung 3.18: Box-Plot zum Vergleich der Operationsdauer	53
Abbildung 3.19: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Operationsdauer bei den jeweiligen Gruppen.....	54

Abbildungen 3.20 – 3.23: Medikamente primär zur Änderung der Gerinnungseigenschaften.	56
Abbildungen 3.24 – 3.27: Medikamente mit Nebenwirkung auf das Gerinnungssystem.....	57
Abbildung 3.28: Untersuchungen bei Aufnahme der Patienten und Ergebnisse.....	59
Abbildung 3.29: Ergebnisse der ersten Untersuchung nach der Operation	63
Abbildung 3.30: Box-Plot der präoperativen Thrombozytenwerte	68
Abbildung 3.31: Box-Plot der präoperativen Quick-Werte.	69
Abbildung 3.32: Box-Plot der präoperativen INR-Werte.....	70
Abbildung 3.33: Box-Plot der präoperativen aPTT-Werte	71
Abbildung 3.34: Verlauf der Quick-Werte (jeweils Mittelwerte).....	74
Abbildung 3.35: Verlauf der postoperativen aPTT-Werte (jeweils Mittelwerte).	76
Abbildung 3.36: Verlauf der Fibrinogenwerte (jeweils Mittelwerte).....	78
Abbildung 3.37: Verlauf der postoperativen INR-Werte (jeweils Mittelwerte)	80
Abbildung 3.38: Anzahl der aufgetretenen Beinvenenthrombosen	84
Abbildung 3.39: Anzahl der Lungenembolien in den Jahren 1992 bis 2001.....	86
Abbildung 3.40: Übersicht der zur Therapie der Lungenembolie verwendeten Pharmaka.....	87
Abbildung 3.41: Tage bis zum Auftreten der Lungenembolie und Dauer bis zum Todeszeitpunkt	88
Abbildung 3.42: Body-Mass-Index-Werte der verstorbenen Patienten.....	88
Abbildung 3.43: präoperativer ASA-Score der verstorbenen Patienten	89
Abbildung 3.44: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer zwischen Operation und Embolieereignis.....	90
Abbildung 3.45: Tage bis zum Auftreten von Lungenembolien und Beinvenenthrombosen bei Männern.....	91
Abbildung 3.46: Tage bis zum Auftreten von Lungenembolien und Beinvenenthrombosen bei Frauen	91
Abbildung 3.47: Verteilung der mittleren stationären Verweildauer der Patienten.....	92
Abbildung 3.48: Box-Plot zum Vergleich der stationären Verweildauer	93

8 Abkürzungsverzeichnis

µl	Mikroliter
A., a.	Arteria (Arterie)
Abb.	Abbildung
add.	additiv
ant.	anterior
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASA	Score der American Association of Anaesthetists; siehe 2.4.2
ASS	Acetylsalicylsäure, z.B. Aspirin®
bzw.	Beziehungsweise
cm	Zentimeter
count	Anzahl
Crosstab	Crosstabulation, Kreuztabelle
EKG	Elektrokardiogramm
etc.	et cetera
evtl.	eventuell
gp	Gruppe
group	Gruppe
i.m.	intra muskulär
i.v.	intra venös
IE	Injektionseinheiten
k.A.	Keine Angabe
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
l	Liter
LE	Lungenembolie
mg	Milligramm
Min.	Minute
min.	minimal
Mins.	Minuten
mm	Millimeter
N, n	Anzahl
post.	posterior
RF	Risikofaktor
rtPA	recombinant tissue plasminogen activator
SK	Streptokinase
TVT	Tiefe (Bein-)Venenthrombose
UK	Urokinase
usw.	und so weiter
V., v.	Vena (Vene)
Varik	Varikosis
VE	Vorerkrankung
VWD	Verweildauer
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

9 Nachwort und Danksagung

Ich bedanke mich bei allen, die mich bei der Erstellung der Promotionsarbeit tatkräftig unterstützt haben:

bei Frau Prof. Dr. A.-E. Trappe, Direktorin der Neurochirurgischen Klinik der Technischen Universität München, für die Zurverfügungstellung des Themas,

bei Herrn Dr. med. M. Schröder, Facharzt für Neurochirurgie der Neurochirurgischen Klinik der Technischen Universität München, für die Betreuung, Beratung und Korrektur der Arbeit,

bei Frau I. Schmidts, ÄiP, für die Besprechung und Korrektur der Arbeit.

Ebenso bedanke ich mich bei Frau R. Busch, Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie, zum einen für die Einarbeitung in das Statistikprogramm SPSS® und Aufbereitung der Daten, zum anderen für die Beratung bezüglich der statistischen Berechnungen und Interpretation der Ergebnisse.

Abschließend gilt mein Dank Frau M. Devigneux, ebase GmbH, die mir den kostengünstigen Farbdruck der Promotion ermöglichte.

10 Lebenslauf

Name, Vorname	Wenninger, Stephan	
Geburtsdatum und -Ort	26. April 1974 in München	
Eltern:	Rosemarie Wenninger-Donaubauer Helmut Wenninger	
schulische Laufbahn	1980	Einschulung Volksschule Hochstrasse
	1980-1981	Hauptschule Inzeller Weg
	1981-1995	Privatgymnasium Schulverbund am Isartor
Zivildienst	1995-1996	Bezirkskrankenhaus Haar / Psychiatrie
Studium	1997-2000	Humanmedizin an der LMU München
	März 2000	Physikum Medizin
	2000-2004	Medizin an der TU München
	SoSe 2001	1. Staatsexamen
	WiSe 2003	2. Staatsexamen
	WiSe 2004	3. Staatsexamen
	WiSe 2004	Einreichung Promotionsarbeit beim Disser- tationsamt der TU München