

Retrospektive Analyse der Therapie von Patienten mit chronischen Subduralhämatomen und der Auswirkung der gerinnungshemmenden und thrombozytenaggregationshemmenden Medikamenten: Evaluation des Einflusses der Einnahmepause der gerinnungshemmenden und thrombozytenaggregationshemmenden Medikamente auf den postoperativen Verlauf

Mykhailo Pavlov

Angaben zur Veröffentlichung / Publication details:

Pavlov, Mykhailo. 2024. "Retrospektive Analyse der Therapie von Patienten mit chronischen Subduralhämatomen und der Auswirkung der gerinnungshemmenden und thrombozytenaggregationshemmenden Medikamenten: Evaluation des Einflusses der Einnahmepause der gerinnungshemmenden und thrombozytenaggregationshemmenden Medikamente auf den postoperativen Verlauf." Augsburg: Universität Augsburg.

Nutzungsbedingungen / Terms of use:

licgercopyright

Dieses Dokument wird unter folgenden Bedingungen zur Verfügung gestellt: / This document is made available under these conditions:

Deutsches Urheberrecht

Weitere Informationen finden Sie unter: / For more information see:

<https://www.uni-augsburg.de/de/organisation/bibliothek/publizieren-zitieren-archivieren/publiz/>



Aus der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums
Augsburg

**Retrospektive Analyse der Therapie von
Patienten mit chronischen Subduralhämatomen
und der Auswirkung der
gerinnungshemmenden und
thrombozytenaggregationshemmenden
Medikamenten.
Evaluation des Einflusses der Einnahmepause
der gerinnungshemmenden und
thrombozytenaggregationshemmenden
Medikamente auf den postoperativen Verlauf.**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

eingereicht an der

Medizinischen Fakultät der Universität Augsburg

von

Mykhailo Pavlov

Augsburg, 05.02.2024



Eidesstattliche Erklärung

Eidesstattliche Versicherung und Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass die vorliegende Dissertation von mir selbständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt wurde. Zudem wurden keine anderen als die angegebenen Quellen verwendet. Außerdem versichere ich, dass die Dissertation keiner anderen Prüfungskommission vorgelegt wurde und ich mich nicht anderweitig einer Doktorprüfung ohne Erfolg unterzogen habe.

Statutory declaration and statement

I declare that I have authored this thesis independently, that I have not used other than the declared sources/resources. As well I declare that I have not submitted a dissertation without success and not passed the oral exam. The present dissertation (neither the entire dissertation nor parts) has not been presented to another examination board.

Augsburg, 05.02.2024

Dissertation eingereicht am: 05.02.2024

Erstgutachter: Prof. Dr. Ehab Shibani

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Ansgar Berlis

Tag der mündlichen Prüfung: 12.11.2024

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	2
1 Abkürzungsverzeichnis	5
2 Abbildungsverzeichnis.....	6
3 Tabellenverzeichnis.....	7
4 Einleitung	8
4.1 Allgemein	8
4.2 Historischer Hintergrund.....	8
4.3 Epidemiologie	9
4.4 Ätiologie	10
4.5 Pathologie	13
4.6 Pathogenese.....	13
4.7 Symptomatik	15
4.8 Diagnostik.....	16
4.9 Therapie	18
4.9.1 Chirurgische Behandlung.....	18
4.9.2 Alternative Techniken	21
4.9.3 Konservativ und adjuvante Therapie	22
4.10 Prognose.....	24
4.11 Antikoagulation, Thrombozytenaggregationshemmung und cSDH.....	25
4.11.1 Einfluss von AK/TAH auf Entstehungsrisiko des cSDH	25
4.11.2 Einfluss von AK/TAH auf Rezidivrate	25
4.11.3 Dauer der Pause der AK/TAH Einnahme vor der Operation.....	26
4.11.4 Zeit der Wiedersetzen von AK und TAH.....	27
4.11.5 Thromboseprophylaxe	27
5 Herleitung der Aufgabenstellung	29
5.1 Unsere Strategie.....	29
6 Patienten und Methoden	31
7 Ergebnisse	33
7.1 Geschlecht und Alter	33
7.2 Einnahme von AK/TAH.....	34
7.3 Indikation zur Einnahme von AK/TAH	36
7.4 Anzahl der Hämatome	37
7.5 Zahl und Art der Operation, Tag der Operation.....	39
7.6 Re-Operationen und Komplikationen.....	45

7.7	Dauer der Pause von AK/TAH und Einfluss auf Rezidiv-Rate	46
7.8	Mortalität	49
7.9	Thromboembolische Komplikationen	53
8	Diskussion	55
9	Zusammenfassung	63
10	Summary	67
11	Literaturverzeichnis	70
12	Danksagung	77

1 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin converting enzyme
AK	Antikoagulantien
ASS	Acetylsalycilsäure
bzw.	beziehungsweise
CCT	craniale Computertomographie
cSDH	chronisches Subduralhämatom
DD	differentiale Diagnose
ECS	European Society of Cardiology
inkl.	Inclusive
k.A.	keine Angabe
KHK	die koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
NOAK	neue orale Antikoagulantien
MRT	Kernspinuntersuchung
OR	Odd Ratio, Chancenverhältnis
p	significance level
PPSB	Prothrombinkonzentrat
SHT	Schädelhirntrauma
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
tPA	gewebespezifischen Plasminogenaktivator
VGFA	vaskular endothelial growth factor
VKA	Vitamin K Antagonisten (Marcumar, Warfarin etc.)
z.B.	zum Beispiel
95% CI	95% Konfidenzintervall

2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Schematische Darstellung der Brückenvene im Übergang vom subarachnoidal Raum zur Dura mater	11
Abbildung 2. Beidseitige hypodense chronische SDH	17
Abbildung 3. Chronisches SDH mit einem Sedimentierungsphänomen	17
Abbildung 4. Chronisches SDH mit mehreren Membranen	17
Abbildung 5. Schematische Darstellung einer Bohrlochtrepanation mit dem zusätzlichen Rinnen für eine optimale Lage der Drainage	30
Abbildung 6. Geschlechtsverteilung	33
Abbildung 7. Altersverteilung	34
Abbildung 8. Verteilung der Patienten mit und ohne AK/TAH	34
Abbildung 9. Medikamentenverteilung	36
Abbildung 10. Indikation zu AK/TAH	37
Abbildung 11. Verteilung der Hämatome	38
Abbildung 12. Verteilung der Hämatome unter Therapie mit AK/TAH	38
Abbildung 13. Verteilung der Hämatome ohne Therapie mit AK/TAH	39
Abbildung 14. Operationsverteilung	40
Abbildung 15. Verteilung der gesamten Operationen	41
Abbildung 16. Operationsverteilung, 1. Operation	41
Abbildung 17. Art der ersten Operation	42
Abbildung 18. Operationsverteilung, 2. Operation	42
Abbildung 19. Art der zweiten Operation	43
Abbildung 20. Operationsverteilung, 3. Operation	44
Abbildung 21. Art der dritten Operation	44
Abbildung 22. Anzahl der Re-Operationen	46
Abbildung 23. Mortalität nach einem und drei Monaten	49
Abbildung 24. Verteilung der Hämatome bei den verstorbenen Patienten	50
Abbildung 25. Mortalität und Einnahme von AK /TAH	50
Abbildung 26. Verhältnis von den verstorbenen Patienten, die zwei AK/TAH eingenommen haben zu den verstorbenen Patienten in gesamter Gruppe mit AK/TAH und zu den verstorbenen Patienten, die nur ein AK/TAH eingenommen haben	51
Abbildung 27. Mortalitätsgründe	52

3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Anzahl der Patienten, die ein AK/TAH nahmen	35
Tabelle 2. Anzahl der Patienten, die zwei AK/TAH nahmen	35
Tabelle 3. Indikation zur Einnahme von AK/TAH	36
Tabelle 4. Anzahl der Hämatoeme	37
Tabelle 5. Art der Operation und Lage des Hématoms	40
Tabelle 6. Die erste Operation	41
Tabelle 7. Die zweite Operation	42
Tabelle 8. Die dritte Operation	43
Tabelle 9. Die vierte Operation	45
Tabelle 10. Anzahl der Re-Operationen	45
Tabelle 11. Gesamtzahl der Patienten, die ASS genommen haben (inkl. die Patienten, die zwei Medikamenten genommen haben), Dauer der Einnahmepause, Einfluss auf Rezidivrate	46
Tabelle 12. Zahl der Patienten, die nur ASS genommen haben, Dauer der Einnahmepause, Einfluss auf Rezidivrate	47
Tabelle 13. Lage der Hämatoeme abhängig von AK/TAH Einnahme bei den gestorbenen Patienten	49
Tabelle 14. Gestorbene Patienten, die ein AK/TAH Medikament nahmen	50
Tabelle 15. Gestorbene Patienten, die zwei AK/TAH nahmen	51
Tabelle 16. Mortalitätsgründe	52
Tabelle 17. Thromboembolische Komplikationen	53
Tabelle 18. Übersichtstabelle mit Vergleich der Mortalität und Rezidivrate	54
Tabelle 19. Schlaganfallrisiko abhängig von CHA ₂ DS ₂ VASc ³²	56

4 Einleitung

4.1 Allgemein

Die Relevanz des chronischen Subduralhämatoms (cSDH) im medizinischen neurochirurgischen Alltag ist unumstritten. Es stellt eine der häufigsten neurochirurgischen Krankheitsbilder dar. Das cSDH entsteht hauptsächlich bei älteren Patienten wobei einer der wichtigsten Risikofaktoren die Einnahme von Antikoagulantien/Thrombozytenaggregationshemmern ist. Die demographische Entwicklung mit zunehmend älterer Bevölkerung führt dazu, dass die Zahl der Patienten mit cSDH ständig steigt.

Obwohl die Mortalität während des stationären Aufenthaltes mit 2 bis 5% relativ niedrig ist⁶⁶, beträgt die Mortalität nach sechs Monaten und nach einem Jahr bis 26,3% und 32%, was der Definition des cSDH als eine „gutartige“ Krankheit widerspricht⁵⁵.

Das cSDH ist ein verflüssigtes Hämatom in der Grenzschrift zwischen Dura mater und Arachnoidea mit einer typischen äußeren Membran, das üblicherweise nach einem Zeitfenster von mehreren Wochen nach dem Trauma entsteht¹⁷. In der craniellen Computer Tomographie (CCT) erscheint das cSDH als eine hypodense oder isodense Flüssigkeitsansammlung oberhalb der Hirnkonvexität. Als Differentialdiagnose kommen ein subdurales Hygrom und ein subdurales Empyem in Frage.

4.2 Historischer Hintergrund

Das cSDH wurde zuerst als Entität 1657 durch Johann Jacob Wepfer beschrieben⁸⁹. 1857 beschrieb Rudolf Virchow das cSDH als ‘pachymeningitis hemorrhagica interna’. Mehrere Jahrzehnte nach seiner Arbeit wurde das cSDH als ein chronisch entzündlicher Prozess der Dura mater betrachtet.

In der Literatur hat Wilfred Trotter als erster eine traumatische Genese des cSDH beschrieben⁸⁸.

Die erste erfolgreiche chirurgische Entlastung des cSDH wurde durch Hulke in 1883 berichtet. Putnam and Cushing, in 1925, haben die chirurgische Entlastung

als primäre Behandlungsoption postuliert⁹⁵. Die weitere Entwicklung der Behandlung des cSDH hing eng mit der Entwicklung der modernen Neurochirurgie zusammen und war stark von diagnostischen Methoden abhängig. Die Einführung der zerebralen Angiographie (Moniz 1927) und Pneumoencephalographie (Dandy 1919) eröffnete erstmals die Möglichkeiten zur bildgebenden, radiologischen Diagnostik und damit zur Behandlung des cSDH. Aber den Quantensprung in der Diagnostik brachte dann die Erfindung der Computertomographie (Hounsfield 1972) und der MRT (Lauterbur und Mansfield). Beide Verfahren haben die Neurochirurgie nachhaltig verändert und die Diagnostik der neurochirurgischen Pathologie inkl. des cSDH deutlich beschleunigt sowie vereinfacht und die Therapie verbessert.

4.3 Epidemiologie

Exakte epidemiologische Zahlen der Patienten mit einem cSDH sind unbekannt. Die Studie von Kudo H. *et al.* zeigte die Inzidenz des cSDH auf die Awaji Insel in Japan in den Jahren 1986-1988 mit 13 von 100.000 Personen pro Jahr⁴⁴. Es wurde eindeutig festgestellt, dass die Inzidenz mit dem Alter zunimmt: von 3,4 per 100.000 jährlich bei den Personen jünger als 65 Jahre bis 58 per 100.000 jährlich bei den Personen älter als 65 Jahre.

Yang W *et al.* nennt die Zahlen 1,72 bis 20,6 per 100.000 Personen pro Jahr¹⁰⁵. Karibe H *et al.* spricht über eine Inzidenz von 20,6 per 100.000 im Zeitraum vom 2005 bis 2007 mit 76,5 in einer Altersgruppe von 70-79 Jahre und 127,1 in einer Altersgruppe über 80 Jahre³⁹. Eine neue Studie von Adhiyaman V *et al.* zeigte noch höhere Zahlen: die Inzidenz bei der Bevölkerung von North Wales war 48 per 100.000 pro Jahr mit einem mittleren Alter von 81 Jahren². Gaist D. *et al.* beschreibt die Zunahme der Inzidenz in einer Studie mit 10.010 Patienten mit cSDH in Dänemark von 10,9 per 100 000 Personen pro Jahr in 2000, bis 19 per 100 000 Personen pro Jahr 2015 und stellten eine eindeutige Verbindung mit der Zunahme der Einnahme von antithrombotischen Medikamenten fest. Bei Patienten von 75 bis 89 Jahren lag die Inzidenz noch höher: 77,9 per 100 000 Personen pro Jahr 2000 mit Zunahme auf 135,5 per 100.000 Personen pro Jahr im Jahr 2015^{24,34}.

Bezüglich Inzidenz in Deutschland wurden laut dem Statistischen Bundesamt im Jahr 2016 11.325 Patienten mit einer ICD Kode I 62 stationär behandelt. Das macht eine Inzidenz von 13,72 Patienten per 100.000. Die Inzidenz für die Personen älter als 70 Jahre ist erwartungsgemäß deutlich höher und beträgt für das Jahr 2016 64,48 Personen per 100.000. Allerdings darf nicht vergessen werden, dass der ICD Code I 62, andere nicht traumatische intrakranielle Blutung, nicht nur cSDH erfasst, sondern auch nichttraumatische akute SDH und nichttraumatische epidurale Blutungen, die allerdings sehr selten vorkommen, außerdem werden oft cSDH als S 065 (traumatische subdurale Blutung) kodiert⁸¹.

4.4 Ätiologie

Normalerweise existiert der Subduralraum nicht³⁰. Die Dura mater ist von der Arachnoidea durch eine sehr dünne Schicht von Duragrenzzenellen getrennt. Die o.g. Zellen haben sehr schwache extrazelluläre Verbindungen mit der Arachnoidea, weswegen sie sehr leicht von der Arachnoidea zu trennen sind. Nach der Öffnung der Dura bei der Operation trennt sich die Dura von der Arachnoidea in dieser Schicht von Grenzzenellen. Während der operativen Entlastung des cSDH bleibt sehr oft die Arachnoidea unversehrt und das erklärt, warum sehr selten eine Liquorrhoe, Liquorkissen oder Liquorfisteln nach solchen Operationen entstehen. Es wurde mittels elektronenmikroskopischer Untersuchungen die Anwesenheit von Grenzzenellen in äußeren und inneren Membranen des cSDH nachgewiesen^{76,101}.

Die meist verbreitete Theorie der Entstehung des cSDH ist die Ruptur von Brückenvenen, wenn diese die Schicht der Grenzzenellen überqueren. Die Wände der Brückenvenen sind an der o.g. Stelle am dünnsten. Yamashima *et al.* examinierten die Ultrastruktur der Brückenvenen und hatten festgestellt, dass die Dicke der Gefäßwand im Bereich der Grenzschicht nur 10 µm war, in Vergleich zu 50-200 µm im subarachniodalen Raum.

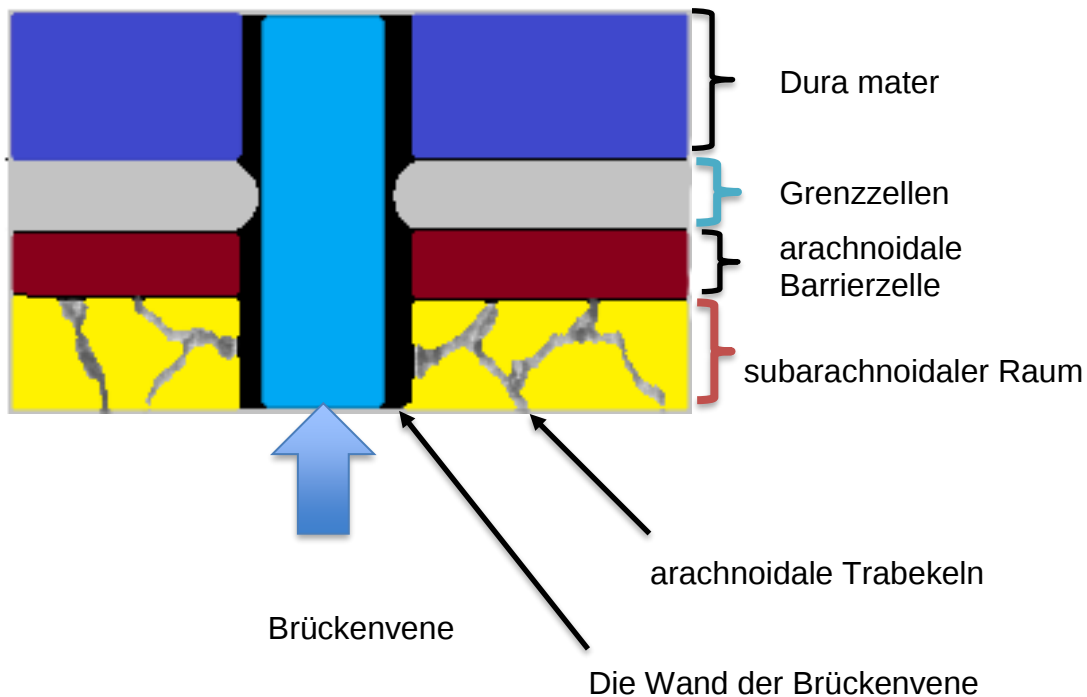


Abbildung 1. Schematische Darstellung der Brückenvene im Übergang vom subarachnoidalen Raum zur Dura mater.

Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigten, dass die Wände der Venen im subarachnoidalen Raum eine kompakte Verteilung von Kollagen und verstärkte Zellwände durch arachnoidale trabekuläre Zellen hatten. Bei den Brückenvenen dagegen gab es nur eine lose Verteilung von Kollagen. Außerdem waren die kollagenen Fasern mehr quer als in Längsrichtung orientiert. Das macht die Wände der Venen resistenter gegen Ausdehnung aber weniger resistent gegen Traktion. Die Brückenvenen sind auch in der Dura mater fest fixiert, aber im subarachnoidalen Raum sind sie mit arachnoidalen Trabekeln verbunden und relativ beweglich. Deswegen können anterior-posterior Beschleunigung oder Verzögerung leicht eine Zugkraft auf die Brückenvenen verursachen und zur Ruptur an o.g. Stelle führen, besonders bei schon vorhandener cerebraler Atrophie.

Außerdem kann unter Umständen eine physiologische Zunahme des intravenösen Drucks, z.B. beim Husten oder Defäkation, eine Leckage an o.g. Stelle auch ohne vorhandenes Trauma entstehen. Friede R. hat mehrmals bei Leichenschau nach einer external-kardialen Massage schmale frische subdurale Blutungen beobachtet¹⁰².

Bei der Entstehung des cSDH aus chronischen subduralen Hygromen wurde vermutet, dass eine Leckage des Liquors in der Schicht der Grenzzellen eine Formation der äußeren Neomembrane aus Grenzzellen mit nachfolgenden Blutungen verursachen konnte⁴⁶.

Die häufigsten Ursachen für cSDH waren Verkehrsunfälle bei jüngeren Patienten, und Stürze aus Körperhöhe bei älteren Patienten jeweils mit einem Schädelhirntrauma (SHT). Bei älteren Patienten war oft ein Bagateltrauma die Ursache.

Die Faktoren, die eine Entstehung des cSDH begünstigen, sind folgende^{9,11}:

- Erhöhtes Alter
- Einnahme von Antikoagulantien/Thrombozytenaggregationshemmern
- Zustände mit angeborenen oder erworbenen Koagulo- oder Thrombopathien
- Alkoholkonsum
- Männliches Geschlecht
- Morbus Alzheimer und andere neurologische oder systemische Krankheiten, die mit einer Hirnatrophie zusammenhängen
- Dialyse
- Zustände, die mit craniocerebralen Disproportionen vergesellschaftet sind, z.B. Patienten nach einer ventrikuloperitonealen/ventrikularatrialen Shuntanlage bei einem Hydrocephalus
- Zustände, die mit niedrigem intrakraniell Druck assoziiert sind (lumbale Drainage, Z.n. lumbaler Punktion, spontane spinale Durafisteln)
- Spinale Anästhesie
- Spinale Chirurgie mit iatrogener Verletzung der Dura und Liquorfistel

Beck *et al.* zeigten, dass ein cSDH am häufigsten bei älteren Patienten in Rahmen eines Bagateltraumas bei einer vorhanden Hirnatrophie entsteht, bei jüngeren Patienten (<60 Jahre alt) ist oft kein Trauma in der Anamnese. Es wurde gezielt in der letzten Gruppe nach Liquorfisteln gesucht und bei 26% (7 aus der 27 Patienten) eine gefunden^{11,34}.

Ou Y. *et al.* stellten fest, dass 64,5 % der Patienten jünger als 40 Jahre eine arachnoid- oder ventriculoperitoneal Shunt haben⁵⁹.

Zudem gibt es auch einzelne Berichte über die Verbindung des cSDH mit arteriovenösen Fisteln^{41 48}.

4.5 Pathologie

Das cSDH ist eine inkapsulierte flache Struktur, die sich meistens oberhalb der Hirnoberfläche befindet. Bei ca. 19% der Fälle können die cSDH beidseitig sein⁷¹. Es gibt zwei Membranen: die äußere und innere. Die äußere Membran kann bis 10 mm dick sein. Die äußere Membran ähnelt einem Granulationsgewebe, das bei Hautverletzungen entsteht. Sie entsteht aus der Proliferation der Durazellen und Duragrenzzellen. Es sind mehrere dünnwandige sinusoidalen Blutgefäße, Fibroblasten, Myofibroblasten, Mastzellen und Eosinophile vorhanden⁷⁶. Die Blutgefäße haben endotheliale Fenestrationsen, inkomplette Basalmembranen und eine inkomplette Schicht von Pericyten. Sie haben einen Durchmesser von weniger als 80 µm. O.g. Gefäße sind prädisponiert für Blutungen als Folge einer Inflammation und fibrinolytischen Aktivität. Wahrscheinlich kann aber unter Umständen auch eine spontane Blutung entstehen¹⁰⁴.

Die innere Membran ist sehr dünn, 30-300 µm. Sie besteht aus einer relativ avaskulären Schicht von Fibroblasten und Grenzzellen¹⁰³.

Die Flüssigkeit des cSDH kann gelb bis dunkelbraun sein und entspricht biochemisch dem Blutserum. Sie enthält auch intakte Blutzellen. Die Zahl der Zellen nimmt angesichts der erneuten Blutungen im Hämatom mit der Zeit zu^{34,86}.

4.6 Pathogenese

Es gibt zwei Theorien darüber, warum das cSDH mit der Zeit zunimmt:

- a) osmotische und onkotische Druckgradienten zwischen Flüssigkeit des cSDH und dem Liquor bzw. dem Blut.

Gardner vermutet, dass der Unterschied in der Osmolarität zwischen Liquor und der Flüssigkeit des cSDH zum Aufsaugen der Flüssigkeit aus dem Liquor und entsprechender Zunahme des cSDH führt²⁵. Es wurde auch über onkotische Druckunterschiede diskutiert.

Die osmotische/onkotische Theorie hat keine Bestätigung in Studien gefunden. Die aktuellen Studien konnten keinen Druckunterschied zwischen Flüssigkeit des cSDH, Liquor oder Plasma zeigen. In einer Studie mit 23 Patienten wurde kein Unterschied in Osmolarität zwischen der Flüssigkeit aus dem cSDH und Liquor oder Blutserum gefunden. Onkotischer Druck war auch gleich in der Flüssigkeit des Hämatoms zu dem venösen Blut. Bei einer Elektrophorese wurde festgestellt, dass die Flüssigkeit des cSDH die des Blutserums entspricht, weil sie keine Präalbumine (das Liquor allerdings enthält ein Präalbumin, Transthyretin) und nur Albumine behält. Deswegen wurde vermutet, dass die Zunahme des cSDH durch mehrmalige wiederholende Nachblutungen über eine vaskularisierte äußere Membran, eine Effusion über die von Albumin und Flüssigkeit oder eine wiederholte Nachblutung aus einem venösen Stumpf^{98,99}.

- b) selbstaufrechterhaltende Zyklen von erneuten Blutungen, Fibrinolyse, Inflammation und Angiogenese.

Die Hirnhäute entstehen aus embryonalem Mesoderm, wie z.B. Dermis, und reagieren auch ähnlich auf eine Läsion der Grenzzellen. Genau wie bei der Heilung einer Hautwunde, werden bei einem cSDH in extravasiertem Blut die Thrombozyten aktiviert und verschiedene Aggregationsfaktoren freigegeben. Zuerst kommt es zu einer Koagulation danach zur Fibrinolyse. Verschiedene Faktoren führen zu einer Inflammation, die polymorphonukleare Leukozyten, Mastzellen und Makrophagen anlockt. Danach folgt eine proliferative Phase mit einer Proliferation von Fibroblasten, Myofibroblasten, Kollagenformation und Angiogenese^{43,96}. In der proliferativen Phase entstehen die inneren und äußeren Membranen. Wie schon erwähnt wurde, ist die innere Membran sehr dünn und avaskulär, die äußere Membran dagegen unterschiedlich breit. Sie besteht aus

einem Granulationsgewebe mit mehreren neuen dünnwandigen sinusoidalen Blutgefäßen. Die Dura mater ist gefäßreich und die in Rahmen der Angiogenese neu entstehenden Gefäße stehen in Verbindung zur duralen Schicht und rekrutieren die Gefäße aus dieser Schicht. Angiogenesefaktoren, Entzündungsfaktoren und Wachstumsfaktoren wurden in der Flüssigkeit des cSDH und in der äußeren Membrane festgestellt. VEGF (vaskular endothelial growth factor) stimuliert Angiogenese und erhöht eine Gefäßpermeabilität. Das erhöht die Produktion von gewebespezifischen Plasminogenaktivator (tPA) durch endotheliale Zellen und führt zu den wiederholenden Nachblutungen. Lokale Entzündung, die durch die Entzündungsfaktoren (Interleukin-6) verursacht wird, führt zu den wiederholenden Nachblutungen wegen einer erhöhten Kapillarenpermeabilität^{23,33,96}.

Bei einer schon aktivierten Fibrinolyse kommt es zu erneuten Nachblutungen im cSDH. Oft wurde frisches Blut in der CCT Untersuchung gesehen. Intakte Erythrozyten wurden in der Flüssigkeit des cSDH gefunden. Ito *et al.* fanden mit Chromium 51 markierte Erythrozyten in der Flüssigkeit der cSDH nach dem sie 50 Patienten i.v. gegeben wurden. Zwischen 6 und 24 Stunden nach der Infusion machte der frische Blutanteil im Durchschnitt 6,7% des cSDH aus, was auf eine ständige oder intermittierende Nachblutung hinwies. Die cSDH mit größerem Blutungsanteil zeigten intraoperativ oft Gerinnsel statt Flüssigkeit³⁶.

Die Flüssigkeit des cSDH hat niedrige Konzentrationen von Koagulationsfaktoren, inkl. Fibrinogen und erhöhte Konzentrationen der Substanzen, die für Fibrinolyse typisch sind, wie Fibrinspaltprodukte und tPA^{32,38,39,40}. Es wurden auch verschiedene entzündungsfördernde und entzündungshemmende Zytokine und Chemokine in der Flüssigkeit des cSDH gefunden^{33,43}. Die o.g. Substanzen führen zur erhöhten Gefäßpermeabilität. Alle o.g. Faktoren fördern erneute Hämorrhagien und unterstützen den Circulus vitiosus.

4.7 Symptomatik

Die klinische Präsentation eines cSDH ist oft unspezifisch. Die Symptome treten zunehmend schleichend auf.

Die häufigsten Symptome sind:

- Kopfschmerzen
- Gangstörung, Gleichgewichtsstörung
- Vigilanzminderung
- Kognitive Dysfunktion oder Gedächtnisstörungen
- Verhältnisveränderungen
- Motorisches oder sensorisches Defizit
- Aphasie
- Epileptische Anfälle
- Allgemeinzustandsverschlechterung

Kopfschmerzen sind das häufigste Symptom. Bis zu 90% der Patientengeben anamnestisch Kopfschmerzen an. Die Symptomatik ist auch altersabhängig: jüngere Patienten haben oft starke Kopfschmerzen, Übelkeit, Zeichen des erhöhten intrakraniellen Drucks, während ältere Patienten eher Vigilanzverschlechterung, kognitiven Abbau, Gedächtnisstörungen und Gangstörungen haben⁵².

Es wurden auch einige Fälle von reversiblen Parkinsonsyndrom in der Literatur beschrieben^{26,82}.

Zudem wurde eine reversible Chorea, verursacht durch cSDH, von Shiraischi T. *et al.* beschrieben⁷⁸.

4.8 Diagnostik

Seit der Erfindung der Computertomographie (CCT) gibt diese Untersuchung als Goldstandard in der Diagnostik des cSDH.

Die cSDH sind meistens in CCT hypodens. Sie können sichelförmig oder bikonvex sein. Bei einer akuten Nachblutung in das cSDH wird oft eine Hyperintensität im hinteren Teil des cSDH gesehen, die ein so genanntes Sedimentierungsphänomen darstellt. So ein Bild ist typisch bei den Patienten mit Gerinnungsstörungen unter Therapie mit AK/TAH. Manchmal wurden mehrere Membranen im Hämatom gesehen.

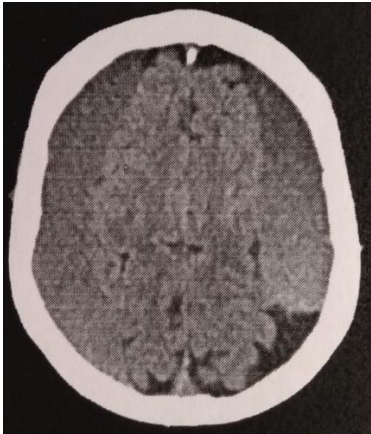


Abbildung 2. Beidseitiges hypodenses chronische SDH



Abbildung 3. Chronisches SDH mit einem Sedimentierungsphänomen



Abbildung 4. Chronisches SDH mit mehreren Membranen.

Einige Autoren empfehlen bei einer computertomographischen Untersuchung (CCT) eine Gabe von Kontrastmittel (KM), um die Kapsel des cSDH besser darzustellen. Dies entspricht jedoch nicht der üblichen Praxis.

Die Kernspinuntersuchung (MRT) ist bei der Diagnostik von cSDH sensitiver, aber angesichts der längeren Untersuchungszeit, Verfügbarkeit, Untersuchungskosten und ausreichender diagnostischer Informationen bei einer CCT Untersuchung, wird sie eher selten benutzt¹⁰⁰. Ihre Nische hat sie bei speziellen Fragestellungen, z.B. bei der Suche nach einer Liquorfistel oder bei der Differentialdiagnose (DD) eines subduralen Emphyems.

4.9 Therapie

4.9.1 Chirurgische Behandlung

Das cSDH ist sehr oft der erste intrakranielle Eingriff, der von einem Arzt im Rahmen seiner Ausbildung zum Facharzt für Neurochirurgie durchgeführt wird. Eine eindeutige Indikation zur chirurgischen Behandlung sind symptomatische Hämatoome mit einem neurologischen Defizit, bei einer Breite des cSDH > als 10 mm (es wird oft auch als Referenz eine Kalottenbreite erwähnt) und bei einer sichtbaren radiologisch Mittellinienverlagerung > als 5 mm²⁰.

Das initiale Konzept der operativen Behandlung des cSDH war eine große osteoplastische Kraniotomie, Entlastung des Hämatooms und großflächige Resektion der Kapsel⁵¹. Da nicht alle Patienten die o.g. invasive Operation überstehen konnten oder eine längere präoperative Vorbereitung brauchten, wurde häufig eine Bohrlochtrepanation als Zwischenlösung benutzt, um die raumfordernde Wirkung des cSDH zu reduzieren, Zeit zu gewinnen und den Patienten auf einen großen Eingriff, eine Kraniotomie vorzubereiten. Es wurde aber bemerkt, dass mehrere Patienten keinen zweiten Eingriff benötigen.

Die wichtige Studie, die die Therapie von cSDH veränderte, wurde 1964 durch Svien und Gelety durchgeführt. Die Autoren haben die Therapien des cSDH mittels Bohrlochtrepanation und Kraniotomie verglichen und zeigten, dass der Outcome und die Rezidivrate bei einer Bohrlochtrepanation besser ist⁸³.

Die verschiedenen Operationen, die für die Behandlung des cSDH aktuell zum Einsatz kommen, können in drei Gruppen zusammengefasst werden:

- a) Osteoplastische Kraniotomie, inkl. der sogenannten mini-Kraniotomie mit und ohne Drainageneinlage
- b) Bohrlochtrepanation, inkl. erweiterte Bohrlochtrepanationen mit und ohne Drainageneinlage
- c) Twist-Burr Kraniotomie, inkl. Feinnadeltrepanationen, Implantation von verschiedenen Schrauben mit und ohne Drainagenanlage

a) Wie schon erwähnt war eine osteoplastische Kraniotomie für lange Zeit die einzige operative Strategie. Es wurde aber festgestellt, dass die Kraniotomien erhebliche Mortalität und Morbidität hatten. Aktuell werden hauptsächlich so genannte Mini-Kraniotomien benutzt. Obwohl Van Der Veken J. *et al.* in seiner Studie für den primären Einsatz von Mini-Kraniotomien plädiert, zeigte die Studie eine Mortalität während des stationären Aufenthaltes von 13,5%⁹⁰. In den meisten neurochirurgischen Zentren kommt aber die Kraniotomie bei cSDH mit erheblicher akuter Komponente, multiplen Membranen und rezidivierenden cSDH zum Einsatz.

b) Die Bohrlochtrepanation ist aktuell die am weitesten verbreitete operative Technik. Die Studie von Cenic A. in Canada zeigte, dass die meisten Chirurgen eine Bohrlochtrepanation (35,9%) oder zwei Bohrlochtrepanationen (49,5%) als chirurgische Therapie der ersten Wahl benutzen¹⁶. Eine niederländische Studie stellte auch die Prävalenz von Bohrlochtrepanationen mit 61,1% fest¹³. In der Studie wurden auch 22,4% der Patienten konservativ mit Kortikosteroiden therapiert. Das macht den Anteil der Bohrlochtrepanation in chirurgischer Behandlung noch höher. Die Bohrlochtrepanation hat deutlich niedrigere Morbidität und Mortalität als die Kraniotomie und eine niedrigere Rezidivrate als die Twist-Burr Kraniotomie.

Eine Benutzung der Drainage bei einer Operation wurde auch kontrovers diskutiert. Eine Studie von Santarius *et al.* zeigte eine deutliche Reduktion der Rezidivrate von 24,3% bis 9,3% und Mortalität von 18,1% bis 9,6 % in sechs Monaten bei Einlage einer Drainage⁷¹.

Die Lage der Drainage wurde auch kontrovers diskutiert. Die Dänische cSDH Studie konnte zeigen, dass eine Rezidivrate mit einer subduralen Drainage

niedriger ist, als bei einer subgalealen Lage⁵. Die Größe der Drainagen (ein großer oder kleiner Durchmesser) hat keinen Einfluss auf die Rezidivrate⁵⁶.

In einer kleinen Studie mit 63 Patienten haben Nakaguchi H. *et al.* den Einfluss der Richtung der Drainage auf die Rezidivrate und die Pneumocephalie untersucht. Die Autoren konnten feststellen, dass bei einer frontalen Lage der Drainage die Rezidivrate und die Pneumocephalie deutlich niedriger ist, als bei einer occipitalen oder parietalen Lage⁵⁷.

Die Zahl von Bohrlöchern war auch sehr lange ein Diskussionsthema. Die systematischen Reviews von Smith *et al.* und von Belkhair S. *et al.* zeigten keinen relevanten Unterschied zwischen ein oder zwei Bohrlochtrepanationen^{12,80}.

Bezüglich der Benutzung der intraoperativen Spülung konnte Tahsim-Oglou Y. *et al.* zeigen, dass die intraoperative Spülung die Rezidivrate des cSDH vermindern konnte. Interessanterweise sehen die Autoren eine niedrigmolekulare Thromboseprophylaxe als ein Rezidivrisiko und empfehlen sie daher nicht⁸⁵.

c) Die Twist-Burr-Kraniotomie für die Behandlung des cSDH wurde zuerst 1977 durch Tabaddor K. und Shulmon K. vorgeschlagen⁸⁴.

Aktuell wird diese Technik hauptsächlich bei multimorbiden, älteren Patienten mit hypodensen cSDH, die ein erhöhtes Narkoserisiko haben, benutzt. Der wichtigste Vorteil ist, dass die Operation unter Lokalanästhesie am Bett des Patienten durchgeführt werden kann. Eine Bohrlochtrepanation kann aber auch unter Lokalanästhesie durchgeführt werden.

In einer prospektiven Studie von Reinges M.H. *et al.* mit 118 Patienten wurde eine Twist-Burr-Kraniotomie mit nachfolgenden meistens mehreren Punktionen des subduralen Raums über die vorhandene Trepanation durchgeführt. Die Patienten brauchten im Durchschnitt 3,2 Punktionen. Bei 2% der Patienten musste eine Notfall-Operation bei einer akuten Nachblutung durchgeführt werden, 6% der Patienten wurden bei einer unzureichenden Hämatomentlastung operiert, bei drei Patienten ist nach mehrmaligen Punktionen ein subdurales Empyem entstanden⁶⁷.

Als Varianten der Technik wurden auch verschiedene in die Schädelkalotte eingeschraubte Drainagekanülen vorgeschlagen.

4.9.2 Alternative Techniken

Als erster hat Mandai S. *et al.* eine Embolisation der Arteria meningea media für die Therapie von rezidivierendem cSDH bei einem 59-jährigen Patienten mit einer Koagulopathie bei einer Leberzirrhose erfolgreich durchgeführt⁵⁰.

Ban *et al.* haben eine Studie über die Therapie des cSDH mittels Embolisation der Arteria meningea media veröffentlicht. Bei 72 Patienten wurde o.g. Eingriff durchgeführt. Bei 27 asymptomatischen Patienten (37,5%) wurde eine alleinige Embolisation durchgeführt, bei anderen 45 (62,5%), die symptomatisch gewesen waren, wurde zusätzlich eine operative Behandlung durchgeführt. In der ersten Gruppe wurden keine Rezidive festgestellt, in der zweiten Gruppe zeigte sich ein Rezidiv (2,2%) bei 45 Patienten. Die Autoren behaupten, dass die Embolisation der Arteria meningea media effektiver, als die konventionale Behandlung ist. Außerdem gab es in der Gruppe mit alleiniger Embolisation keine Einnahmepause von Antikoagulantien/Thrombozytenaggregationshemmern¹⁰.

Der systematische Review bezüglich Embolisation der Arteria meningea media zeigte eine Rezidivrate bis 3,6% und fehlende Komplikationen⁹³.

Li G. *et al.* hatte über eine durale arteriovenöse Fistel als Ursache des cSDH berichtet. Die Fistel wurde endovaskulär therapiert, was zu einer spontanen Heilung des Hämatoms führte. Die vorhandenen CT-Bilder zeigen aber ein hyperdenses subdurales Hämatom. Der Patient hat seit 2 Wochen Kopfschmerzen, was mehr für eine akutes oder subakutes SDH spricht⁴⁸. Kim E. hat auch über einen Patienten mit einer rezidivierenden cSDH berichtet, wo eine durale arteriovenöse Fistel festgestellt wurde und danach erfolgreich endovaskulär behandelt wurde. Der Autor sieht eine Notwendigkeit einer cerebralen Angiographie bei Patienten mit rezidivierenden spontan aufgetretenen cSDH⁴¹.

Endoskopisch assistierte Operationen mit flexiblen Endoskopen zeigten laut Guan F. *et al.* deutlich niedrigere Rezidivraten als konventionelle Behandlung (5,33% in 75 Patienten zu 15,07% in 126 Patienten)²⁹.

Takeda *et al.* haben cSDH nach einer Nadeltrepanation mittels Sauerstoffinsufflation⁸⁷ und Kitakami *et al.* mittels Kohlendioxidinsufflation behandelt⁴².

Kuwabara M *et al.* haben künstliches Nervenwasser (artificial cerebrospinal fluid) anstatt Kochsalzlösung zur Spülung des Subduralraumes nach Entlastung des cSDH vorgeschlagen. Laut Autoren war die Rezidivrate unter Spülung mit künstlichem Nervenwasser deutlich niedriger⁴⁵.

Probst C. hat über die Behandlung des cSDH bei 14 Patienten (älter als 60 Jahre) mittels subduroperitonealer Drainage berichtet⁶⁵.

Sato M *et al.* hat die Implantation eines Ommaya Reservoirs für die Behandlung von rezidivierenden cSDH vorgeschlagen⁷³.

4.9.3 *Konservativ und adjuvante Therapie*

Kleine asymptotische cSDH werden konservativ behandelt und durch regelmäßige CCT Kontrollen oder durch einer CCT Untersuchung nur bei klinischer Verschlechterung kontrolliert.

Medikamentös wurden zur oralen Therapie am häufigsten Kortikoide verordnet. Delgado-Lopez *et al.* zeigten, dass eine Therapie mit Dexamethason bei 2/3 der Patienten eine Operation verhindern konnte (4 mg alle 8 Stunden, Re-evaluation after 48-72 Stunden, langsames Tapering). Die Autoren vermuten, dass eine antiangiogene und antiinflammatorische Wirkung auf die Membran des cSDH für den positiven Effekt verantwortlich sind²¹. Eine retrospektive Analyse von 496 Patienten zeigte, dass eine präoperative Kortikosteroid-Gabe mit einer niedrigeren Rezidiv-Rate verbunden ist¹³.

Eine DEX-CSDH Studie zeigte einen schlechteren Outcome unter Therapie mit Dexamethason (14 Tagen: 8mg zweimal täglich Tag 1-3, 6mg zweimal täglich Tag 4-6, 4mg zweimal täglich Tag 7-9, 2mg zweimal täglich Tag 10-12 dann 2mg einmal täglich Tag 13-14). Modified Ranking Score in 3 und 6 Monaten und Mortalität in 30 Tagen und 6 Monaten waren deutlich schlechter in der Dexamethason-Gruppe. Die Zahl von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war auch deutlich höher. Allerdings wurde eine erheblich niedrigere

Notwendigkeit von Re-Operationen in der Dexamethason-Gruppe festgestellt. Die Autoren sprechen sich deutlich gegen eine Dexamethason-Therapie bei der Behandlung eines cSDH aus³⁵.

Kageyama H. *et al.* hat Patienten mit cSDH mit Tranexansäure mit guten Ergebnissen therapiert. Laut der Autoren hemmt die Tranexansäure die fibrinolytischen und inflammatorischen (kinin-kalekrein) Systeme, was zu einer Verbesserung der Resorption des cSDH führt³⁸.

Jiang R. *et al.* schlagen Atorvastatin zur konservativen Therapie des cSDH vor. In ihrer Studie mit 169 Patienten mit einem mittleren Alter von 63,5 Jahren bekam eine Hälfte Atorvastatin und die andere - Placebo. Nur 11,2% der Patienten in der Atorvastatin-Gruppe mussten operiert werden in Vergleich zu 23,5% in der Placebo-Gruppe³⁷.

Cho SW. *et al.* haben bei einem Patienten mit akuter Nachblutung, der die Re-Operation abgelehnt hat, erfolgreich eine Urokinase-Gabe für zwei Tage durch die vorhandene Drainage verwendet. Die 90-jährige Patientin wurde wegen eines cSDH mittels einer Bohrlochtrepanation operiert. Am dritten Tag ist die Patientin soporös geworden, eine CCT Kontrolle zeigte ein akutes subdurales Hämatom. Die Familie der Patientin hat einen erneuten Eingriff angesichts des Alters der Patientin abgelehnt und wollten nur eine konservative Therapie. Über den einliegenden Katheter wurden 17.000 IU Urokinase einmalig pro Tag für 2 Tage verabreicht, die Drainage wurde danach für 30 Minuten geschlossen. Die Patientin hat von der Therapie profitiert, eine CCT Kontrolle in 2 Monaten zeigte eine fast vollständige Hämatomresorption¹⁹.

In Japan wurde Goreisan erfolgreich zur Vorbeugung des Rezidivs des cSDH verwendet. Goresian ist ein japanisches pflanzliches Medikament. Es enthält fünf verschiedene Pflanzen: *Alismatis rhizoma*, *Atractylodis rhizoma*, *Polyporus*, *Poria*, and *Cinnamomi cortex*²⁸.

Wegel R. *et al.* hat über eine niedrige Rezidivrate bei Patienten, die ACE-Hemmer nehmen, berichtet. Die Autoren sehen den Effekt von ACE-Hemmern in der antiangiogenen Wirkung⁹⁴. Eine Hauptwirkung der ACE-Hemmer ist allerdings eine Blutdrucksenkung, was bei mehreren Patienten unerwünscht sein

kann sowie bei einigen multimorbiden alten Patienten, die sehr oft an einem cSDH leiden, sogar lebensgefährlich sein könnte.

Die prophylaktische antiepileptische Therapie wurde auch kontrovers diskutiert. Es liegen keine gut organisierten randomisierten Studien vor, um eine fundierte Empfehlung zu geben.

In einer Studie bezüglich einer Routine-CCT als Kontrolle in einer Gruppe von 361 Patienten, konnten die Autoren nachweisen, dass ein routinemäßiges Kontroll-CCT keine Vorteile gegenüber einer CCT Untersuchung bei Patienten nur bei klinischer Verschlechterung hat⁷⁷. In einer anderen Studie stellte Pedersen CB *et al.* fest, dass eine postoperative CCT Kontrolle nach 4-6 Wochen nicht notwendig ist, da bei allen Patienten mit Rezidiven die neurologischen Symptome früher entstanden sind, als die geplante CCT durchgeführt werden konnte⁶⁰.

4.10 Prognose

Insgesamt wurde die Prognose bei einem cSDH als gut eingeschätzt. Die Studie von Ou Y *et al.* mit 1.118 Patienten aus verschiedenen Altersgruppen zeigte gute Ergebnisse bei der Therapie aller Patienten jünger als 40 Jahre, 98,2% gute Ergebnisse bei den 41-79-jährigen Patienten und 94,3% der Patienten über 80 Jahre⁵⁹. Weigel R. *et al.* berichten in ihrem systematischen Review von mehr als 80% Heilungsrate⁹⁷. Die Mortalität wurde von 0 bis 32% angegeben, obwohl bei den meisten Autoren die Mortalität bei 2 bis 5 % liegt⁶⁶. Wie schon oben in der Studie von Miranda LB *et al.* erwähnt, wird eine Mortalität von über 32% nach einem Jahr angegeben. Die Autoren betonen, dass das cSDH keine „gutartige“ Erkrankung ist, und stellen fest, dass das cSDH in die gleiche Reihe von Erkrankungen gehört wie eine Hüftfraktur oder andere schwere chronische Erkrankungen, die die Lebensqualität insbesondere der älteren Patienten stark beeinflussen und deren Lebenserwartung erheblich vermindern⁵⁵.

4.11 Antikoagulation, Thrombozytenaggregationshemmung und cSDH

4.11.1 Einfluss von AK/TAH auf Entstehungsrisiko des cSDH

Bei älteren Patienten werden sehr oft verschiedene Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmer verschrieben. Der Zusammenhang zwischen o.g. Medikamenten und dem Entstehen des cSDH oder der Einfluss der AK und TAH auf das Rezidivrisiko ist schon in mehrere Studien nachgewiesen worden.

Eine schon früher erwähnte Dänische Studie mit 10.010 Patienten mit cSDH zwischen 2000 bis 2015 konnte den Zusammenhang zwischen der Einnahme von AK/TAH und einem erhöhten Risiko des cSDH beweisen. Niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (ASS) hatte eine „Adjusted Odds Ratio“ von 1,24, Clopidogrel von 1,78, direkt oral AK von 1,73 und Vitamin K Antagonisten (VKA) von 3,69. Es wurde gezeigt, dass VKA das höchste Risiko für das Entstehen des cSDH haben. Aber ein noch größeres Risiko besteht für die Kombinationen von VKA und ASS (Adjusted Odds Ratio 4) und VKA mit Clopidogrel (Adjusted Odds Ratio 7,93)²⁴. Pasquale De Bonis *et al.* sieht einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Einnahme von AK und TAH und dem Entstehen des cSDH¹⁴. Der Zusammenhang ist noch höher bei Patienten mit Trauma in der Anamnese. Rust T *et al.* zeigte, dass die Patienten mit Warfarin ein um 42,5 Mal größeres Risiko für das Entstehen eines cSDH haben⁶⁹.

4.11.2 Einfluss von AK/TAH auf Rezidivrate

Bezüglich des Einflusses der AK und TAH auf die Rezidivrate liegen keine signifikanten Ergebnisse vor, aber die meisten Studien zeigten keine Korrelation zwischen der Rezidivrate und der Einnahme von AK und/oder TAH.

Gonugunta V. *et al.* hat keinen Zusammenhang zwischen einer Warfarin-Einnahme und der Rezidivrate festgestellt²⁷. In einer kleinen Studie mit 71 Patienten konnten Lindvall P.*et al.* auch keinen Unterschied in der Rezidivrate

zwischen Patienten mit AK und TAH und der Patienten ohne nachweisen⁴⁹. Aspegren *et al.* konnte in einer Studie mit 239 Patienten zeigen, dass obwohl die Therapie mit AK/TAH eher bei Patienten mit nicht-traumatischen cSDH verbreitet ist, sie keinen Einfluss auf die Rezidivrate des cSDH hat⁷. Eine Verbindung zwischen schlechten klinischen Ergebnissen oder erhöhtem Nachblutungsrisiko und AK/TAH konnte auch in der Studie von Scerrati A. *et al.* nicht nachgewiesen werden⁷⁵. Die Studie von Motiei-Langroudi R. *et al.* mit 787 Patienten zeigte keinen Einfluss von AK und TAH auf die Rezidivrate⁵⁶. Poon M *et al.* konnten in einer Studie mit 817 Patienten auch keinen Zusammenhang zwischen der Einnahme der AK und TAH und Rezidiv des cSDH zeigen⁶⁴.

In einer Studie mit 448 Patienten wurde auch kein erhöhtes Risiko des Rezidivs bei der AK oder TAH Therapie gesehen⁵⁸.

Amano T. *et al.* sehen auch kein erhöhtes Nachblutungsrisiko bei Patienten mit AK und TAH⁴.

Die anderen Autoren haben aber erhebliche Risiken der Einnahme von AK/TAH festgestellt.

Chon KH *et al.* sehen AK und TAH als einen unabhängigen Prädiktor des Rezidivs des cSDH¹⁸. Forster MT *et al.* zeigte eine signifikante Korrelation zwischen Aspirin-Einnahme und Reoperationsrisiko²². Eine Meta-Analyse von Wang H. *et al.* konnte auch das erhöhte Rezidivrisiko bei Patienten mit AK und TAH zeigen⁹¹.

Rovlias A. *et al.* zeigten in einer Gruppe von 986 Patienten ebenso einen schlechteren Outcome bei Patienten mit AK und/oder TAH⁶⁸.

4.11.3 Dauer der Pause der AK/TAH Einnahme vor der Operation

Es ist ein weit verbreitetes Vorgehen bei einem stabilen klinischen Zustand des Patienten mit der Operation abzuwarten, bis die Wirkung von der AK/TAH nachlässt.

Es gibt aber einige Autoren, die für eine frühere Operation plädieren.

Okano A. *et al.* konnten kein signifikant größeres Risiko bei einer früheren Operation (0-2 Tagen nach der Einnahmepause von AK oder TAH) in Vergleich

zu einer späteren Operation (5 Tage oder mehr) feststellen und empfehlen eine frühere Operation⁵⁸.

In der schon oben erwähnten Studie von Poon M *et al.* wurde auch gezeigt, dass die Patienten mit AK oder TAH ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse haben. Die Autoren empfehlen daher auch eine frühere Operation des cSDH⁶⁴.

4.11.4 Zeit der Wiederansetzen von AK und TAH

Für das Wiederansetzen von AK und TAH gibt es zurzeit auch keine klaren Leitlinien. Ryu S *et al.* haben in einer Studie mit 36 Patienten mit Warfarin-Einnahme kein erhöhtes Rezidivrisiko bei einem früheren Wiedereinsetzen von Warfarin gesehen und empfehlen schon nach drei Tagen postoperativ die Warfarin-Gabe⁷⁰. Eine Review und Meta-Analyse zeigte, dass die Patienten mit früher wiederangesetzten AK oder TAH ein niedriges Risiko einer Thromboembolie ohne erhöhtes Nachblutungsrisiko haben. Es wurde aber erwähnt, dass das Wiederansetzen von AK oder TAH ein hoch individualisiertes Vorgehen ist⁶². Amano T. *et al.* zeigte ein erhöhtes Thromboserisiko in einer Studie mit 150 Patienten bei einer Einnahmepause von AK und TAH und empfiehlt ein schnellstmögliches Wiederansetzen der AK und TAH⁴. Die ECS (European Society of Cardiology) Leitlinien für die Behandlung des Vorhofflimmerns empfehlen eine Wiederaufnahme der oralen AK nach ca. 4 Wochen nach einer intrakraniellen Blutung, wenn die Risikofaktoren, die zur Blutung führten, behandelt oder kontrolliert wurden³².

4.11.5 Thromboseprophylaxe

Die Thromboseprophylaxe wurde auch kontrovers diskutiert. Tahsim-Oglou Y *et al.* sieht eine niedrigmolekulare Thromboseprophylaxe als ein Rezidivrisiko und empfehlen sie nicht⁸⁵. Die schon o.g. Studie von Forster M *et al.* zeigte, dass Dosis und Dauer der Therapie mit niedermolekularem Heparin ein erhöhtes

Reoperation- und schlechteres Outcome-Risiko hat²². Licci M *et al.* konnten keinen Zusammenhang zwischen niedrigdosierter Thromboseprophylaxe < 48 Stunden postoperativ und der Rezidivrate feststellen. Eine hochdosierte Thromboseprophylaxe kann allerdings das Rezidivrisiko erhöhen⁴⁷. Eine Cohort Studie von Pinggera D *et al.* zeigte auch keinen Einfluss von Thromboseprophylaxe auf Rezidive des cSDH⁶³.

Die meisten Autoren sind sich darin einig, dass größere gut-organisierte prospektive Studien notwendig sind, um definitive Antworten auf die gestellten Fragen geben zu können.

5 Herleitung der Aufgabenstellung

Ziel unserer retrospektiven Studie ist es den Zusammenhang und Einfluss von AK und/oder TAH auf die Mortalität und die Rezidivrate bei der Therapie des cSDH analysieren und die Folgen der Einnahmepause der AK und/oder TAH auf den weiteren postoperativen Verlauf der Patienten untersuchen.

Der Zusammenhang und Einfluss von AK und TAH auf den Verlauf des cSDH wurde, wie oben erwähnt, bereits in mehreren Studien untersucht und die Behandlungsergebnisse sollen mit den Behandlungsergebnissen in unserem Patientengut verglichen werden.

Bezüglich der Frage des Unterbrechens der AK und/oder TAH Therapie und ihre Folgen gibt es aktuell in der Literatur keine klaren Leitlinien und keinen Konsens. Außerdem sind in der letzten Zeit neue AK auf den Markt gekommen, wie direkte Thrombinhemmer und Faktor X Antagonisten. Die Untersuchung des Einflusses der neuen Medikamente auf die Therapie des cSDH ist auch von großer klinischer Bedeutung.

5.1 Unsere Strategie

Die Studie wurde im Städtischen Klinikum Karlsruhe durchgeführt. In der Klinik ist derzeit bei der Behandlung des cSDH die Bohrlochtrepanation die Therapie der ersten Wahl. Die Operation findet in Intubationsanästhesie im Operationsaal statt. Es wird üblicherweise ein Bohrloch von 11-14 mm Durchmesser gemacht, so dass die Trepanation, wenn nötig auch osteoklastisch erweitert werden kann. Nach der Entlastung des Hämatoms wird der Subduralraum mehrmals gespült. Am Ende der Operation wird eine großlumige Drainage (Größe 4,7 mm CH 14) meistens in parietale Richtung eingelegt. Um die Anlage der Drainage zu vereinfachen, können auf den oberen und unteren Rändern des Bohrlochs zusätzliche Rinnen mittels Stanzen gemacht werden (s. Abb. 2). Die Drainage wird distant durch eine Stichinzision der Haut ausgeleitet. Die Drainage wird

mittels 3-Wegehahn an einen geschlossenen sterilen Beutel angeschlossen. Postoperativ wird die Drainage 1- bis 2-mal pro Tag mit kleinen Mengen von steriler Kochsalzlösung gespült. Nach drei Tagen wird eine CCT Kontrolle durchgeführt und die Drainage dann bei einem regelrechten CCT-Befund gezogen. Für die Dauer der Drainage wird prophylaktisch eine orale Antibiose (meistens Cotrim 960 mg 1-0-1) gegeben. Falls ein Rezidiv des Hämatoms auftritt (bei einem CCT Bild von homogenem hypodensem cSDH) wird die Wunde geöffnet und das Hämatom über das vorhandene Bohrloch entfernt. Falls das cSDH sich durch das Bohrloch nicht entleeren lässt, wird der Hautschnitt erweitert und eine Mini-Kraniotomie durchgeführt.

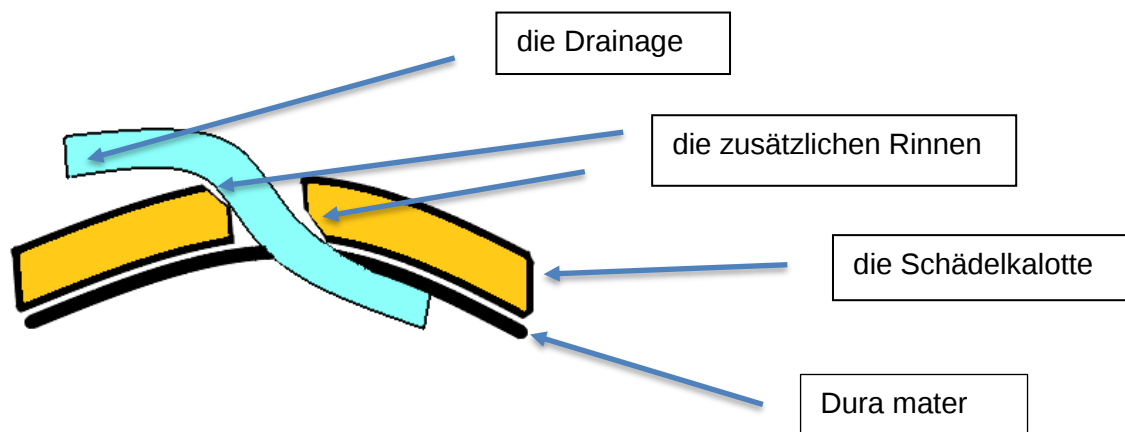


Abbildung 5. Schematische Darstellung einer Bohrlochtrepanation mit dem zusätzlichen Rinnen für eine optimale Lage der Drainage.

Wie die anderen Autoren sehen wir die Indikation für eine Mini-Kraniotomie bei cSDH mit erheblich akuter Komponente und cSDH mit multiplen Membranen. Präoperativ wird angestrebt, die Gerinnung zu normalisieren. Falls eine Notfallindikation vorliegt, bekommen die Patienten mit Vitamin-K Antagonisten Prothrombinkonzentrat (PPSB) und Konaktion, die Patienten mit TAH Minirin off-label, die Patienten mit direkten oralen AK auch PPSB und ggf. Tranexansäure. Bei Pradaxa (Dabigartran) steht ein Antagonist, Idarucizumab zur Verfügung. Faktor X Antagonisten könnten mit Andexanet Alfa antagonisiert werden. Allerdings sehr höhere Kosten beschränken stark die Anwendung des letzten Medikaments.

Bei asymptomatischen Patienten oder Patienten mit nur leicht ausgeprägter klinischer Symptomatik, wird mit der Operation abgewartet, bis die Wirkung von TAH und/oder AK nachlässt. Die Thrombozytopathie bei ASS-Einnahme kann mittels eines Blutungszeittestes mit Bestimmung von Collagen/Epinephrin, Collagen/ADP bestimmt werden.

Nach der Operation pausieren wir die AK und/oder TAH für drei Wochen, nach drei Wochen wird eine ambulante CCT durchgeführt mit nachfolgender Vorstellung über die Ambulanz oder teleradiologisch. Danach wird eine Entscheidung über das Wiederansetzen von AK/TAH getroffen.

Bei den Patienten mit vitaler Indikation für die AK und/oder TAH Therapie (z.B. neu implantierten Stent etc.) nach einer interdisziplinären Besprechung und Abwägung der Risiken wird eine individuelle Entscheidung getroffen (z.B. Pause von Clopidogrel mit einer Weitergabe von ASS).

Ab dem zweiten postoperativen Tag wird dann ein niedriegmolekulares Heparin (bei einer stark eingeschränkten Nierenfunktion – Heparin) in prophylaktischer Dosierung angesetzt.

6 Patienten und Methoden

In der Zeit von Juli 2014 bis Juni 2018 wurden insgesamt 299 Patienten mit einem cSDH in der Klinik für Neurochirurgie des Städtischen Klinikum Karlsruhe operativ behandelt. Nur die cSDH, die operativ behandelt wurden, wurden in unsere Studie eingeschlossen.

Patienten mit akuten Subduralhämatomen und Hygromen wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Die klinischen Daten wurden retrospektiv aus Patientenakten, Entlassungsbriefen und Op-Berichten entnommen und anonymisiert in eine Excel-Tabelle eingegeben, und ausgewertet.

Es wurden folgende Daten erfasst:

- Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme
- Geschlecht
- Lokalisation des Hämatoms (links/rechts/beidseits)

- Zeitpunkt der Operation
- Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmer
- Indikation zur Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmer
- Dauer der Einnahmepause von Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmern bis zur Operation
- Art der Operation (Kraniotomie/Bohrlochtrepanation etc.)
- Komplikationen, Rezidive
- Mortalität nach einem und drei Monaten
- Thromboembolische Komplikationen bis zu drei Monaten nach der Operation.

Die thromboembolischen Komplikationen wurden aus den Patientenakten und mittels prospektiver und systematischer Befragung der Patienten und ihrer Hausärzte erfasst. Hierzu wurde ein standardisierter Fragebogen benutzt. Die Fragestellung war, ob die Patienten in den drei Monaten nach der Operation einen Herzinfarkt, einen Schlaganfall, eine Thrombose/Embolie oder eine akute Sehverschlechterung im Rahmen einer Gefäßthrombose der Augen erlitten hatten.

Zwei Patienten wollten nicht an der Studie teilnehmen. Elf Patienten gingen im follow-up verloren, so dass sie aus der Studie ausgeschlossen wurden.

Es blieben somit insgesamt 286 Patienten für die weitere Evaluation in dieser Studie.

Die statistische Bearbeitung wurde mittels MedCalc Odd Ratio Calculator durchgeführt (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php)⁵³.

7 Ergebnisse

7.1 Geschlecht und Alter

Unter den 286 Patienten befanden sich 195 Männer (68,2%) und 91 Frauen (31,8%).

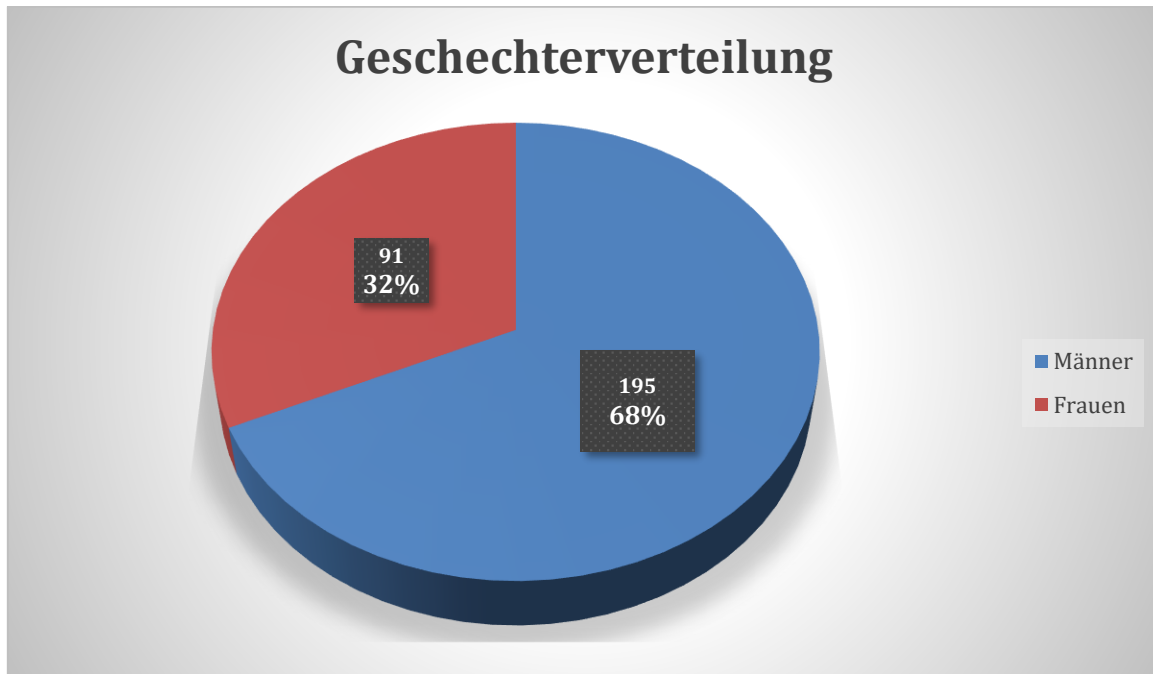


Abbildung 6. Geschlechtsverteilung der 286 Patienten mit cSDH

Das mittlere Alter der Patienten betrug 75 Jahre. Der Jüngste war 37 Jahre alt, die Älteste 95.

Bei den Patienten, die AK/TAH als Medikation einnahmen, war das mittlere Alter 77 Jahre, der Jüngste war 43 Jahre alt, der Älteste 92.

Bei den Patienten ohne AK/TAH war das mittlere Alter 72 Jahre, der Jüngste und Älteste waren entsprechend 37 und 95 Jahre alt.

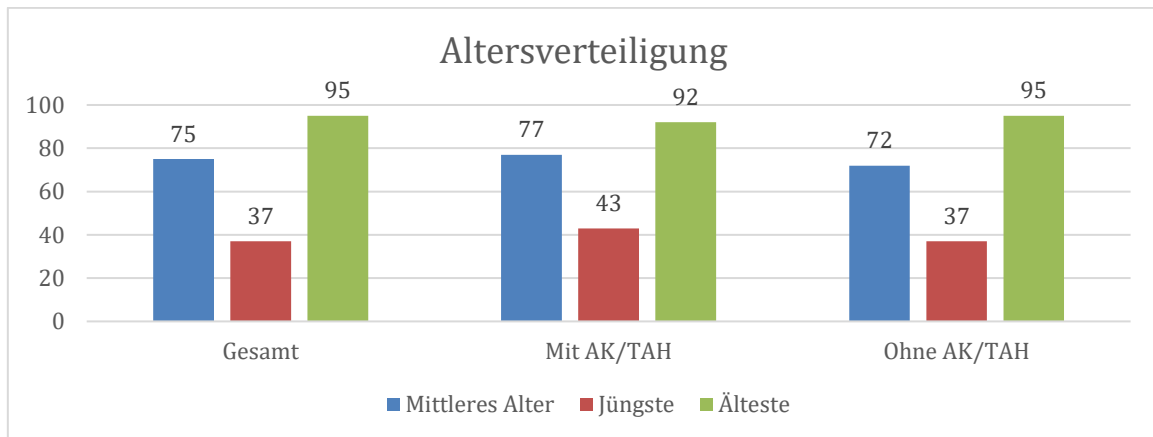


Abbildung 7. Altersverteilung der 286 Patienten mit cSDH

7.2 Einnahme von AK/TAH

158 Patienten nahmen präoperativ AK/TAH (55,25%)

128 Patienten nahmen keine AK/TAH (44,75%)

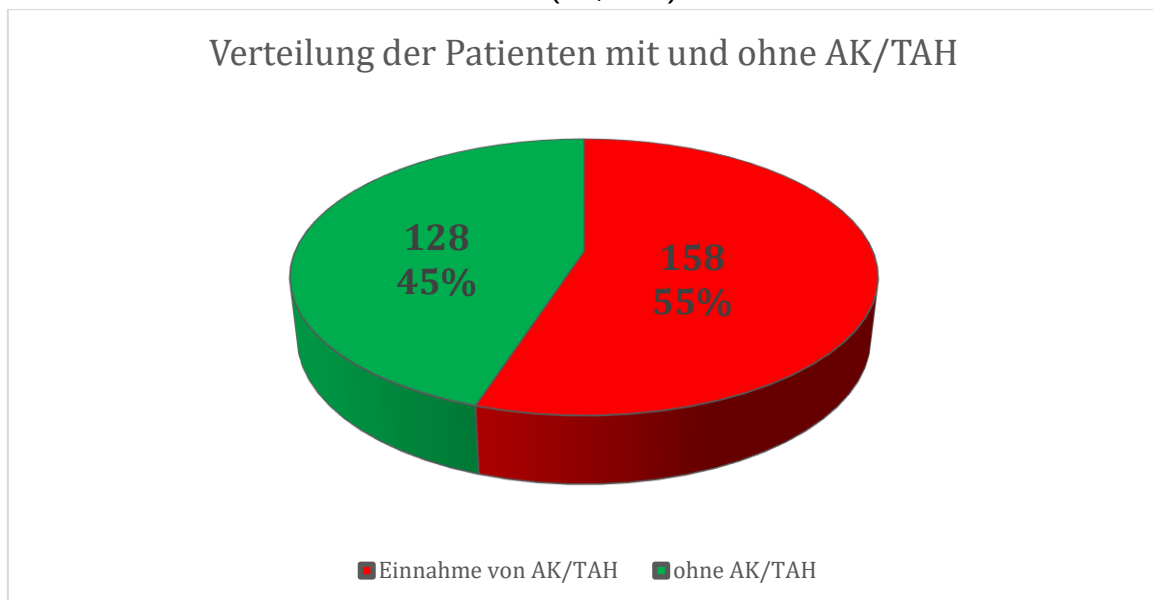


Abbildung 8. Verteilung der Patienten mit und ohne AK/TAH

158 Patienten mit AK/TAH nahmen folgende Medikamente:

Tabelle 1. Anzahl der Patienten, die ein AK/TAH nahmen

MEDIKAMENT	ANZAHL DER PATIENTEN
ASS	74
CLOPIDOGREL	5
MARCUMAR	40
ELIQUIS	7
XARELTO	10
PRADAXA	4
AGGRENOX	1

17 Patienten nahmen zwei Medikamente (10,75%):

Tabelle 2. Anzahl der Patienten, die zwei AK/TAH nahmen

MEDIKAMENT	ANZAHL DER PATIENTEN
ASS UND PLAVIX	4
ASS UND PRASUGREL	1
ASS UND MARCUMAR	3
ASS UND XARELTO	2
ASS UND ELIQUIS	1
ASS UND BRILIQUE	2
ASS UND PRADAXA	1
PLAVIX UND PRADAXA	1
PLAVIX UND XARELTO	2

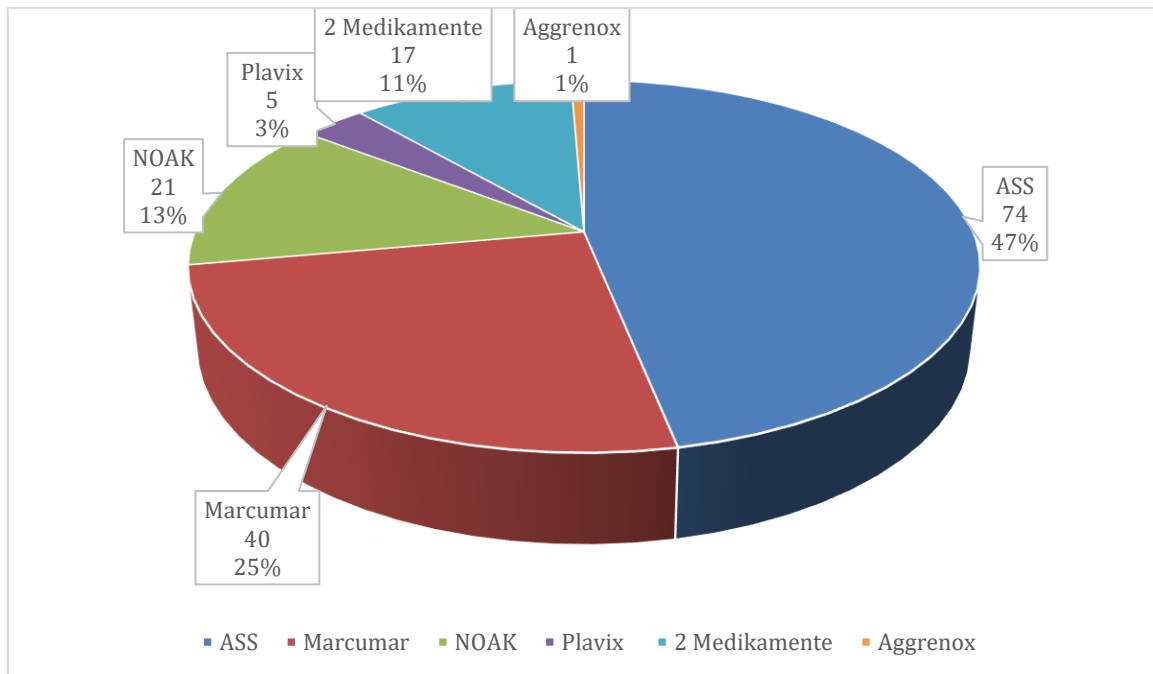


Abbildung 9. Medikamentenverteilung

7.3 Indikation zur Einnahme von AK/TAH

Die Patienten hatten folgende Indikation zur AK/TAH Therapie:

Tabelle 3. Indikation zur Einnahme von AK/TAH.

KRANKHEIT	ANZAHL
HERZKLAPPENERSATZ	7
VORHOFFLIMMERN	45
KHK	30
Z.N. PERKUTANER TRANSLUMINALER ANGIOPLASTIE (PTA) DER HERZGEFÄßE MIT STENTIMPLANTATION	7
HERZANEURYSMA	2
AORTENANEURYSMA	3
Z.N. APOPLEX	16
Z.N. TRANSITORISCHER ISCHÄMISCHER ATTACKE (TIA)	4
CAROTISSTENOSE	3
Z.N. CAROTISTHROMBOEKTOMIE	3
Z.N. LUNGENARTERIENEMBOLIE	6

Z.N. TIEFVENENTHROMBOSE	3
Z.N. AMAUROSIS FUGAX	1
PROPHYLAKTISCH	7
SYMPTOMATISCH	6
UNBEKANNT	15

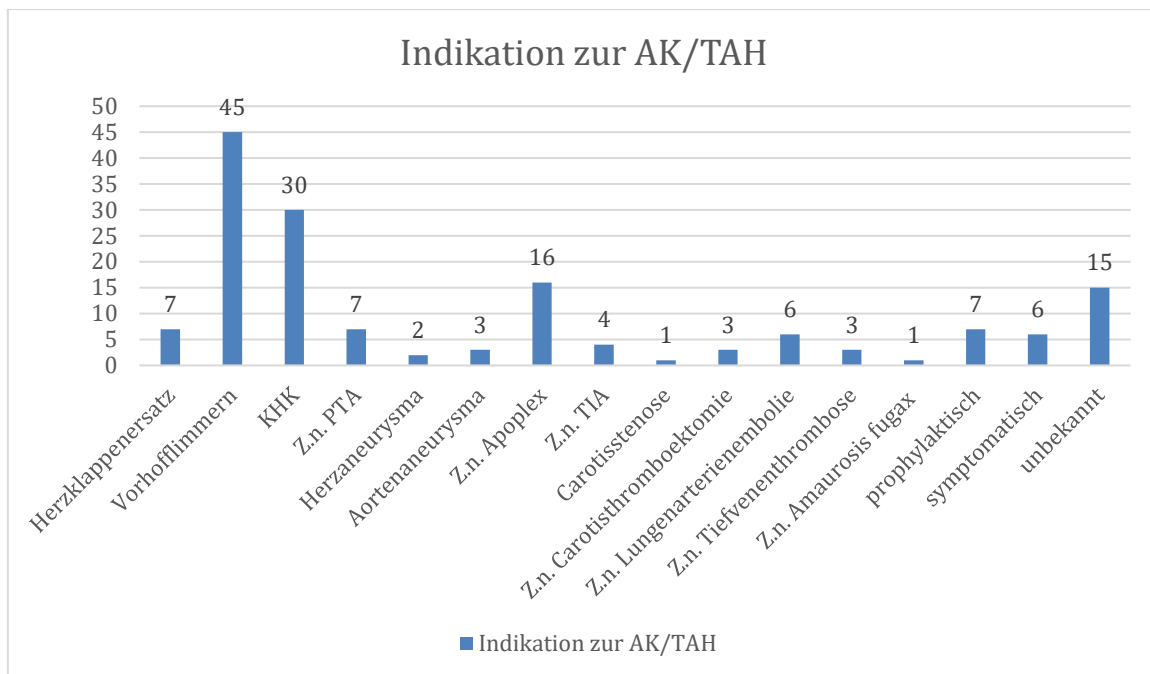


Abbildung 10. Indikation zur AK/TAH

7.4 Anzahl der Hämatoeme

Nur Patienten mit einem cSDH die operativ behandelt wurden, wurden in unsere Studie eingeschlossen.

Tabelle 4. Anzahl der Hämatoeme

	Summe	Mit AK/TAH	ohne AK/TAH
Rechts	100	52	48
Links	115	63	52
beidseits	71	43	28

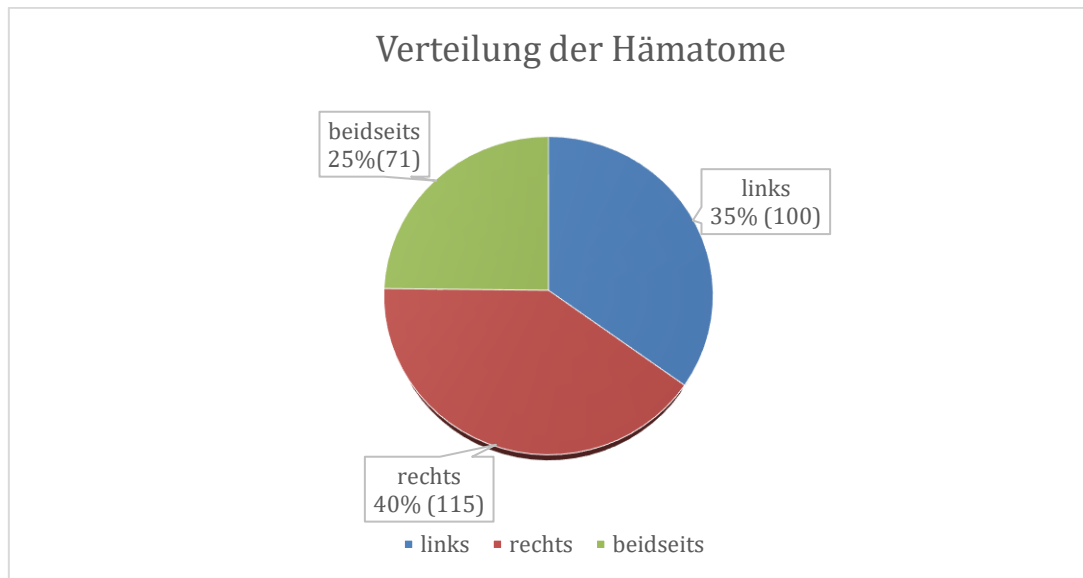


Abbildung 11. Verteilung der Hämatome

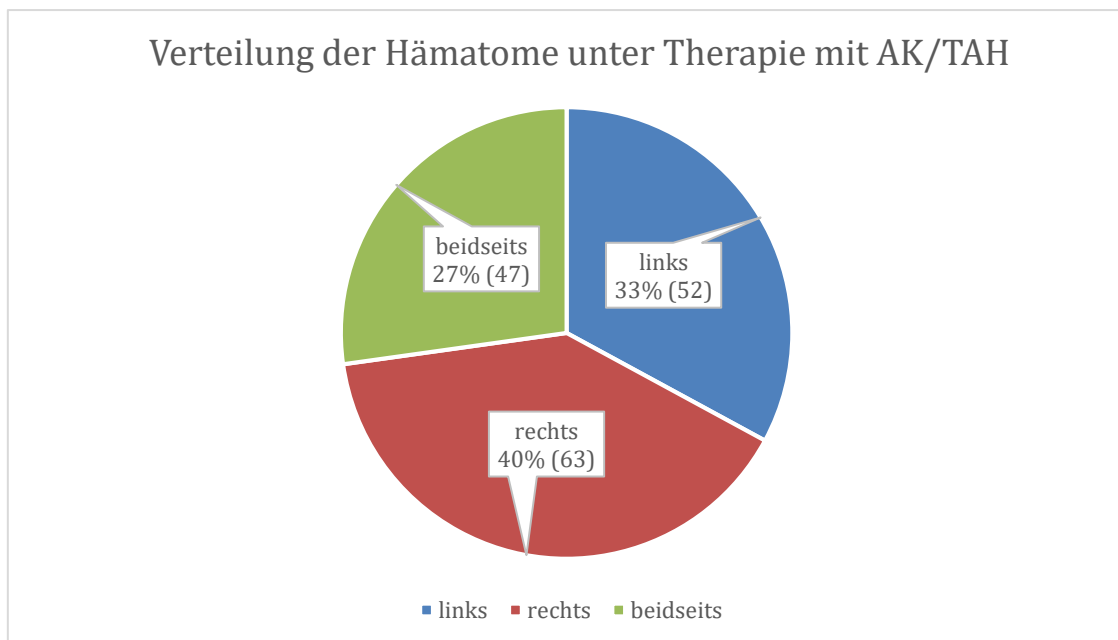


Abbildung 12. Verteilung der Hämatome unter Therapie mit AK/TAH

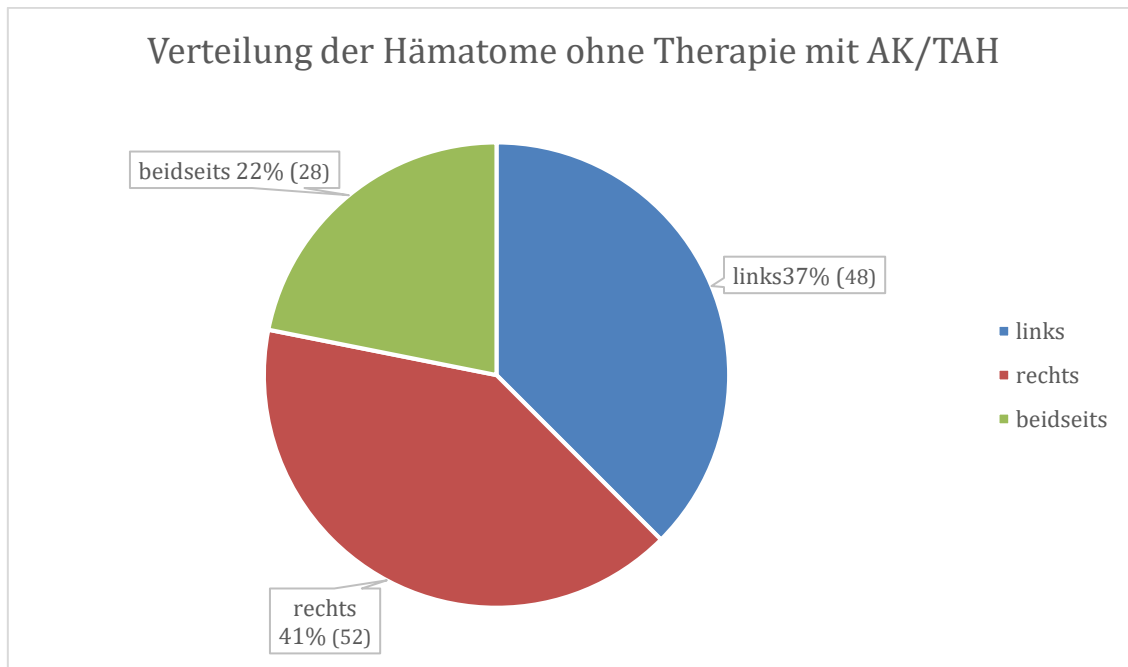


Abbildung 13. Verteilung der Hämatome ohne Therapie mit AK/TAH

43 von 158 Patienten (27,22%) unter Therapie mit AK/TAH hatten beidseitige Hämatome.

Nur 28 von 128 Patienten (21,88%) ohne Therapie mit AK/TAH hatten beidseitige Hämatome.

OR 1,3354, 95% CI 0,7734 - 2,3059, $p = 0,2993$, statistisch insignifikant.

Ergebnis: Die Patienten unter Therapie mit AK/TAH hatten in unserer Studie eine höhere Anzahl von beidseitigen Hämatomen, was aber statistisch nicht signifikant ist.

7.5 Zahl und Art der Operation, Tag der Operation

In unserer Studie wurden primär entweder eine Bohrlochtrepanation oder eine Kraniotomie durchgeführt. Die vier erwähnten Nadel-Trepanationen wurden bei den Patienten auswärtig durchgeführt, bei einem Patienten dreimalig im Klinikum Ludwigsburg, bei einem Patienten in der Ortenau Klinik, Offenburg. Zwei perkutane twist-drill Trepanationen wurden bei uns durchgeführt.

Bei zwei Rezidiv-Operationen wurde angesichts der Defektgröße eine simultane Kranioplastik durchgeführt.

Tabelle 5. Art der Operation und Lage des Hämatoms

Art der Operation	links	rechts	beidseits	Summe
Kraniotomie	65	62	13	140
Bohrlochtrepanation	96	73	61	230
Revision mit simultaner Kranioplastik	2	1		3
Revision mit Explantation von Kranioplastik	1			1
Nadeltrepanation	4	1	1	6

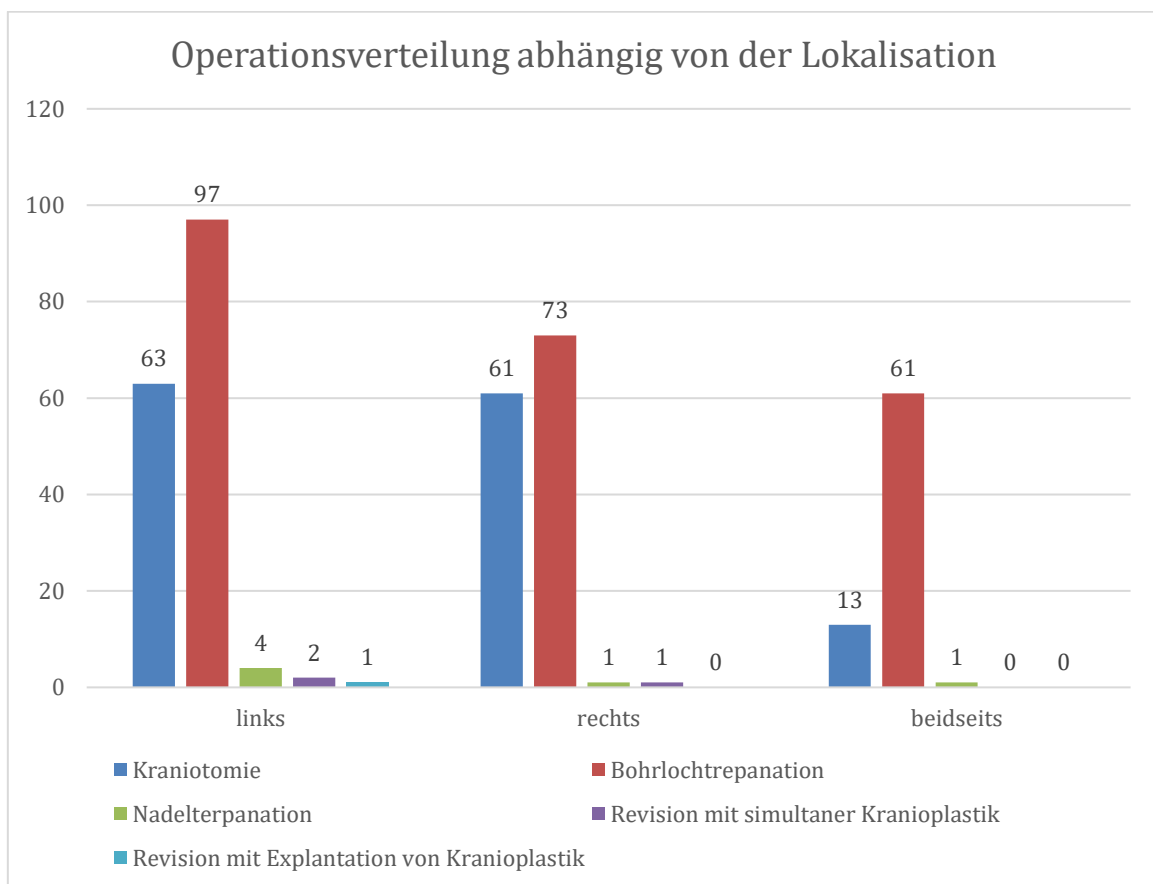


Abbildung 14. Operationsverteilung abhängig von der Lokalisation

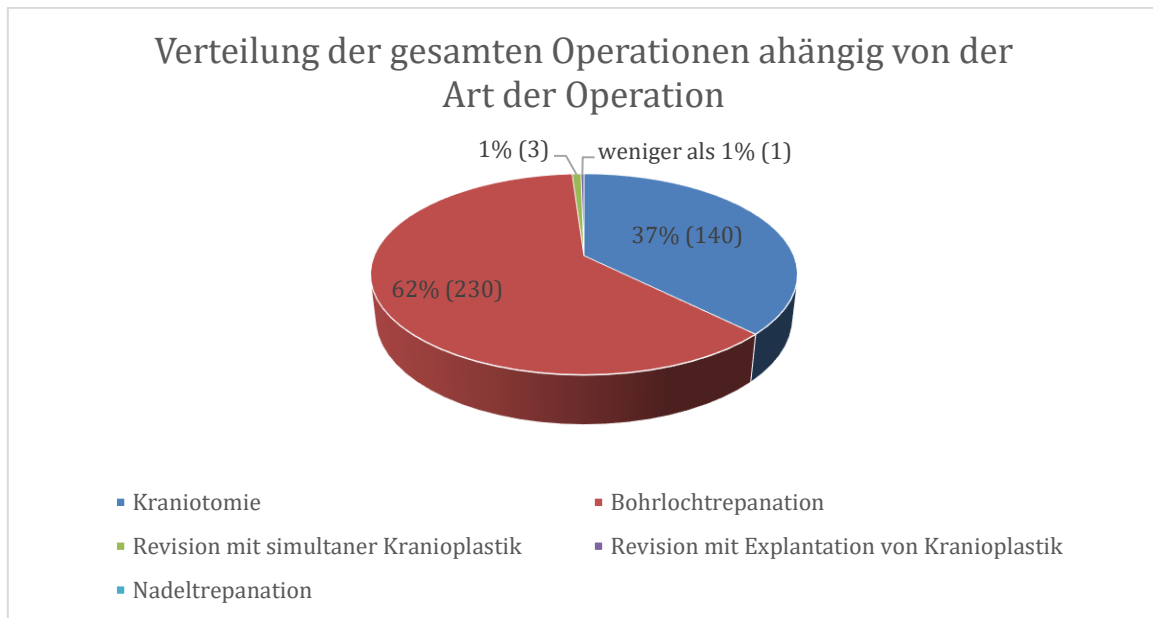


Abbildung 15. Verteilung der gesamten Operationen abhängig von der Art der Operation

Tabelle 6. Die erste Operation

Art der Operation	links	rechts	beidseits	Summe
Kraniotomie	38	38	6	82
Bohrlochtrepanation	82	63	54	199
Nadeltrepanation	4	1	1	6

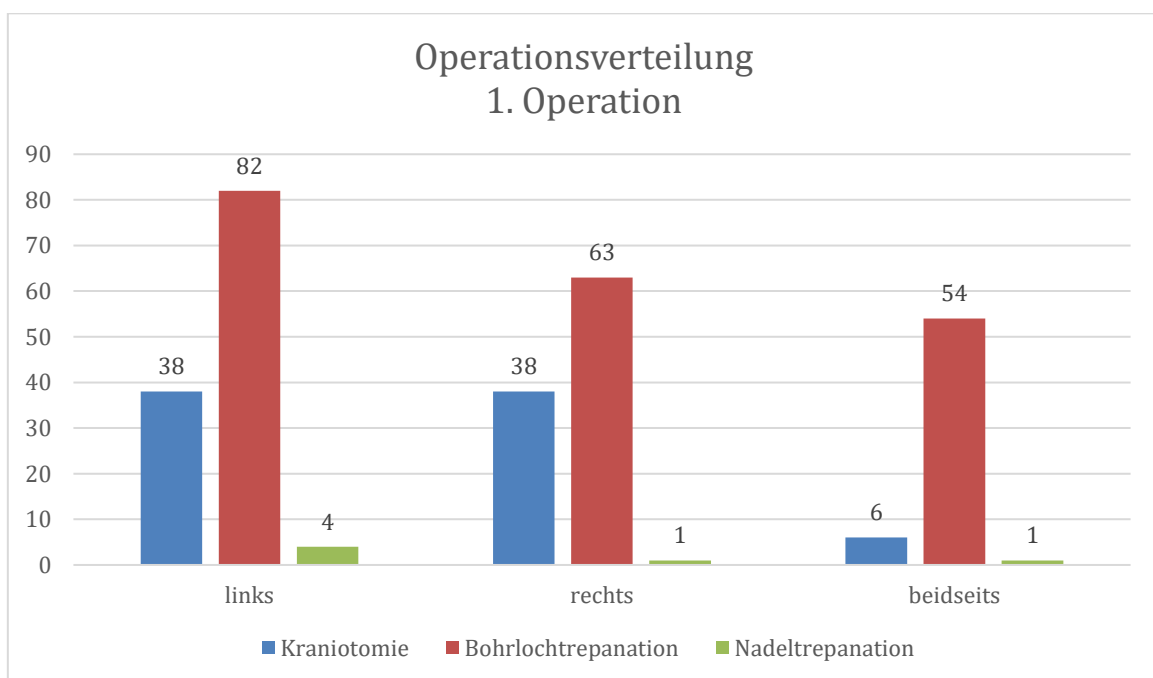


Abbildung 16. Operationsverteilung: erste Operation

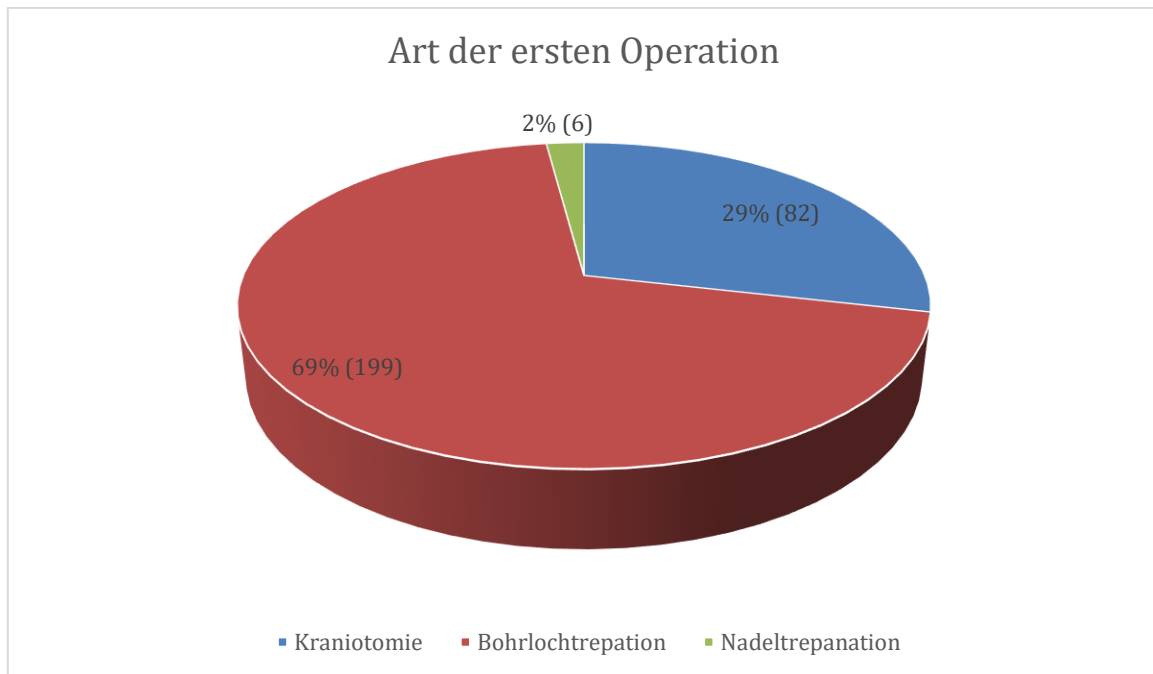


Abbildung 17. Art der ersten Operation

Tabelle 7. Die zweite Operation

Art der Operation	links	rechts	beidseits	Summe
Kraniotomie	20	19	4	43
Bohrlochtrepation	11	9	7	27
Revision mit simultaner Kranioplastik	1	1		2

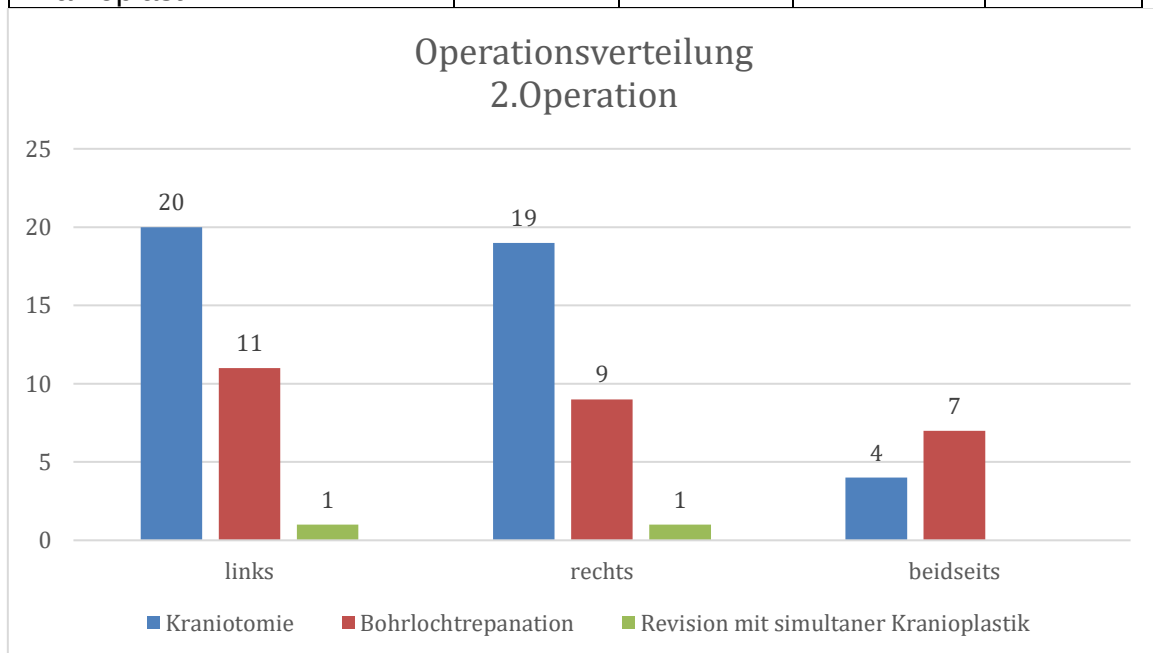


Abbildung 18. Operationsverteilung: zweite Operation

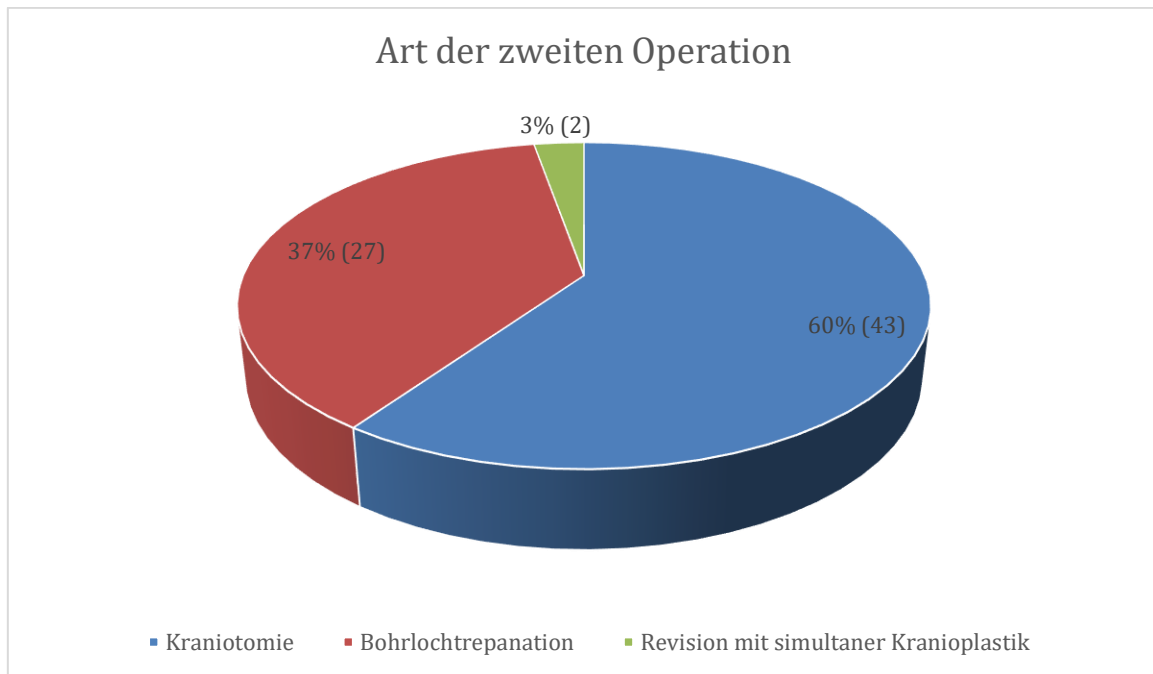


Abbildung 19. Art der zweiten Operation

Tabelle 8. Die dritte Operation

Art der Operation	links	rechts	beidseits	Summe
Kraniotomie	5	4	3	12
Bohrlochtrepation	3	1	0	4
Revision mit simultaner Kranioplastik	1	0	0	1

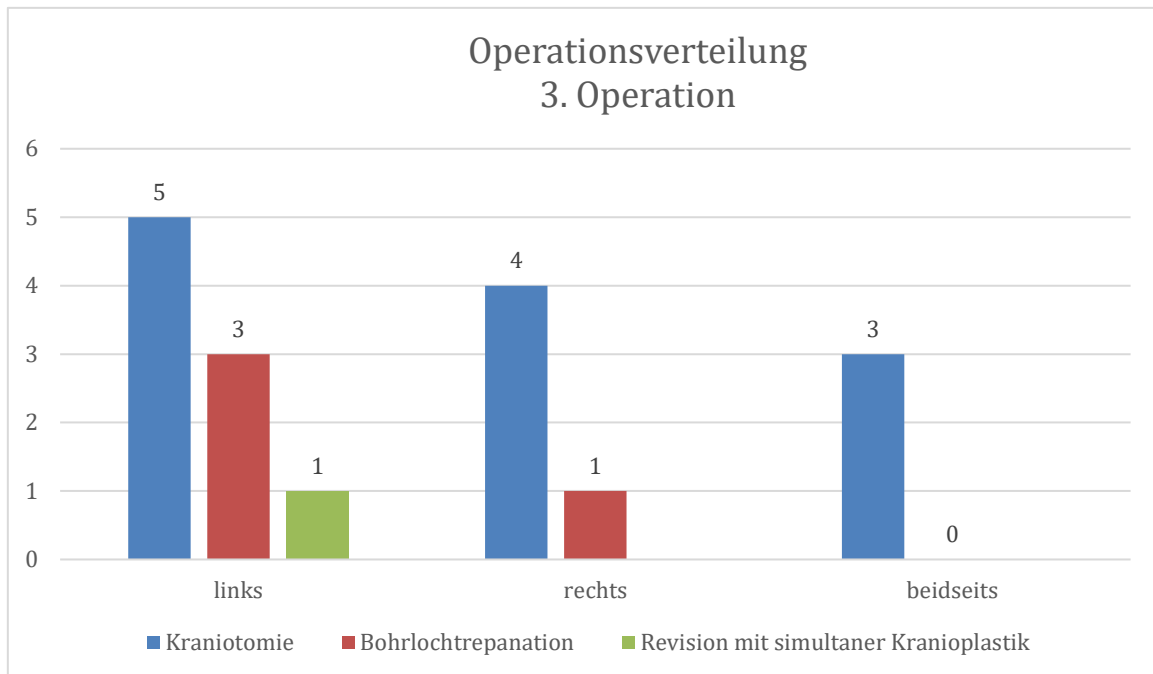


Abbildung 20. Operationsverteilung: dritte Operation

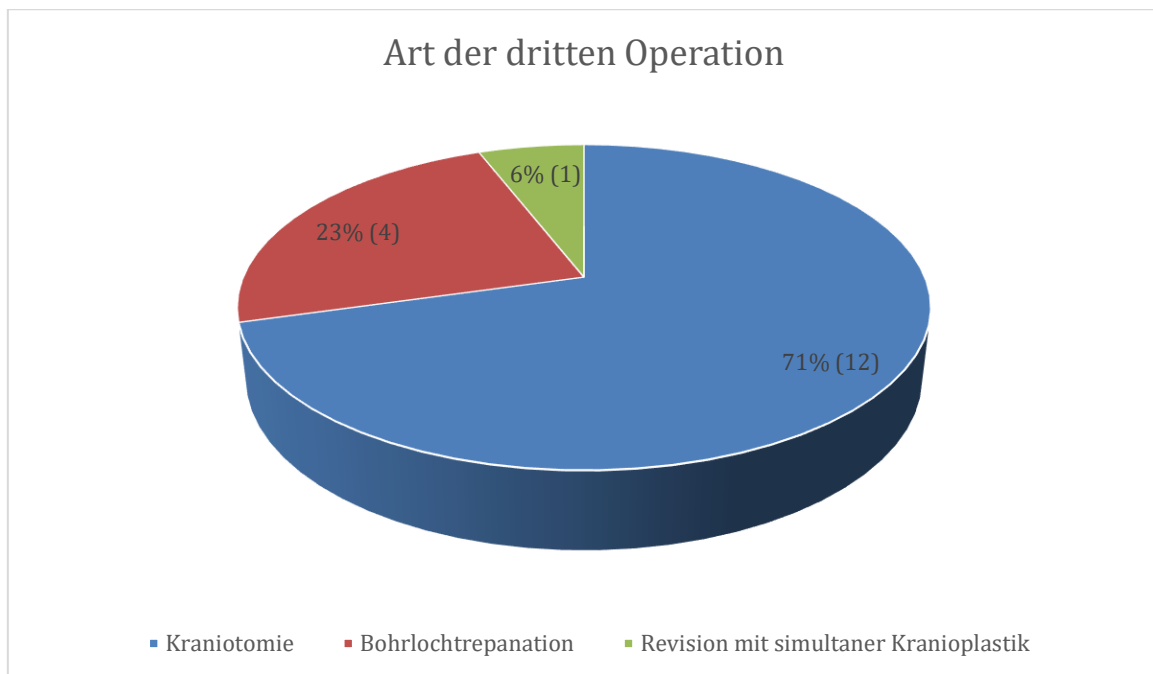


Abbildung 21. Art der dritten Operation

Tabelle 9. Die vierte Operation

Art der Operation	links	rechts	Summe
Kraniotomie	2	1	3
Revision mit Explantation von Kranioplastik	1	0	1

Tag der Operation nach der Aufnahme.

Der Mittelwert vom Tag der stationären Aufnahme bis zur Operation für das gesamte Kollektiv war 2,69.

Der Mittelwert für die Patienten ohne AK/TAH betrug 2,20.

Der Mittelwert für die Patienten mit AK/TAH lag bei 3,08.

Ergebnis: Als erste Operation wurde am häufigsten eine Bohrlochtrepation durchgeführt. Als zweite und dritte Operation war eine Kraniotomie der häufigste Eingriff.

7.6 Re-Operationen und Komplikationen

Tabelle 10. Anzahl der Re-Operationen

	Summe	Keine AK/TAH	Mit AK/TAH
Eine Re-Operation	58 20,28%	26 20,31%	32 20,25%
Zwei oder mehr Re-Operationen	15 5,24%	7 5,47%	8 5,07%
Summe RE-Operationen	73 aus 286 25,52%	33 aus 128 25,78%	40 aus 158 25,32%
Einmal operiert	213 74,48%	95 74,22%	118 74,68%

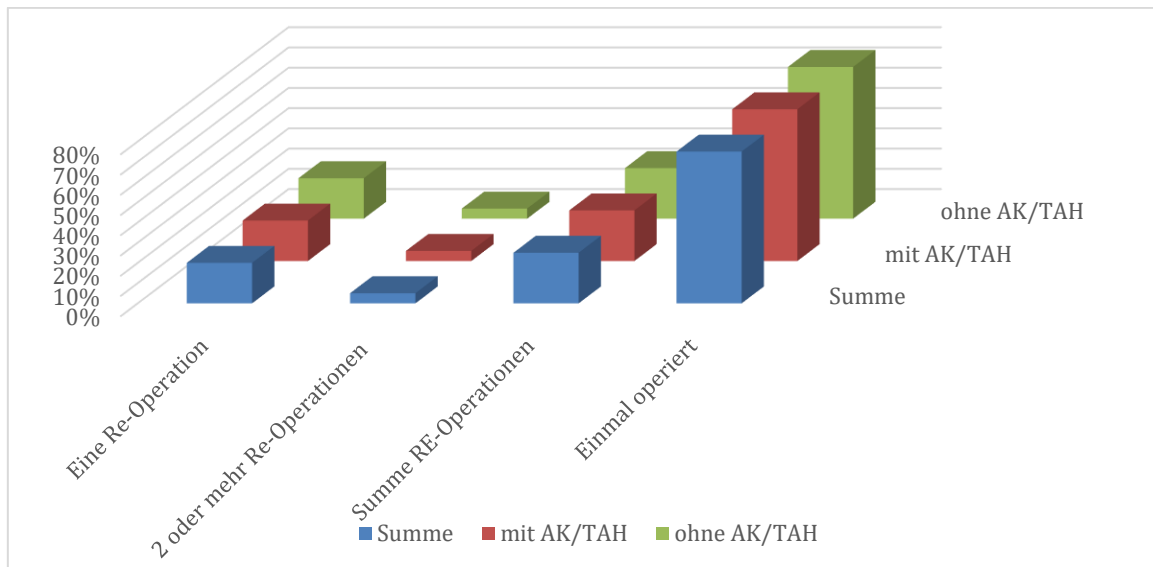


Abbildung 22. Anzahl der Re-Operationen

Ein Patient entwickelte eine Liquorfistel.

Drei Patienten hatten oberflächige Wundheilungsstörungen mit Rezidiv-Hämatom.

Ein Patient hatte ein Subduralempyem.

Bei einem Patienten mit einer vorbekannten chronischen lymphatischen Leukämie wurde eine Meningeosis leucaemica im histologischen Befund der Kapsel des cSDH diagnostiziert.

Ergebnis: Unsere Daten zeigen keinen Unterschied in der Zahl von Re-Operationen zwischen Gruppe mit AK/TAH und ohne.

7.7 Dauer der Pause von AK/TAH und Einfluss auf Rezidiv-Rate

Tabelle 11. Gesamtzahl der Patienten, die ASS genommen haben (inkl. die Patienten, die zwei Medikamente genommen haben), Dauer der Einnahmepause, Einfluss auf Rezidivrate:

Zahl der Patienten	Dauer der Einnahmepause von ASS	Re-Operationen	Prozent der Re-Operationen
41	< 4 Tage	13	31,7%
48	< 5 Tage	15	31,25%
50	< 6 Tage	16	32%

56	< 7 Tage	18	32,1% OR 1,36 95% CI 0,69-2.7 p=0,3759
63	< 8 Tage	20	31,75%
68	< 9 Tage	21	30,88%
70	< 10 Tage	22	31,42%
88	insgesamt	24	27,27%

Tabelle 12. Zahl der Patienten, die nur ASS genommen haben, Dauer der Einnahmepause, Einfluss auf Rezidivrate:

Zahl der Patienten	Dauer der Einnahmepause von ASS	Re-Operationen	Prozent der Re-Operationen
32	< 4 Tage	9	28,13%
38	< 5 Tage	12	31,57%
39	< 6 Tage	13	33,3%
44	< 7 Tage	15	34,09% OR 1,4890 95% CI 0,71-3,1 p=0,29
51	< 8 Tage	17	33,33%
55	< 9 Tage	17	30,9%
56	< 10 Tage	17	30,54%
74	insgesamt	20	26,31%

Clopidogrel:

10 Patienten wurden bei einer Einnahmepause von weniger als fünf Tagen operiert. Es gab drei Rezidive (30%). OR 1,2338, 95% CI 0,3014-5,05, p = 0,77, keine statistische Signifikanz.

Insgesamt wurden 13 Patienten unter Therapie mit Plavix und Prasugrel operiert. Es gab drei Rezidive (23%).

Marcumar:

Am Tag der Einnahmepause von Marcumar wurden 17 Patienten operiert, es gab vier Re-Operationen im Verlauf (23,52%), zwei Patienten sind verstorben: beide vom Herzinfarkt (11,76%).

Insgesamt wurden 42 Patienten mit Marcumar-Einnahme operiert. Es hat zehn Re-Operationen gegeben (23,8%).

Neue orale Antikoagulantien (NOAK: Xarelto, Pradaxa, Eliquis):

Am Tag der Einnahmepause wurden vier Patienten operiert (einer mit Xarelto-Einnahme, einer mit Eliquis-Einnahme, einer mit Pradaxa und ASS und einer mit Xarelto und ASS). Es gab keine Re-Operationen.

Insgesamt wurden 28 Patienten unter Therapie mit NOAK operiert (inkl. Patienten, die auch zwei Medikamente genommen haben). Es gab acht Re-Operationen (28,57%).

Pradaxa: sechs Patienten – zwei Re-Operationen (33,33%)

Eliquis: acht Patienten – drei Re-Operationen (37,5%)

Xarelto: 14 Patienten – drei Re-Operationen (21,42%)

Nur unter Therapie mit NOAK wurden 21 Patienten operiert. Es gab fünf Re-Operationen (23,8%).

Es gab einen Patienten unter Therapie mit Aggrenox und zwei Patienten mit Brilique. Sie hatten keine Rezidive.

Ergebnis: Die Einnahme von ASS hat in unserer Serie ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv des cSDH im Vergleich zum gesamten Kollektiv der Patienten mit AK/TAH. Die Wirkung der ASS Therapie ist zeitabhängig und lässt erst ab zehn Tage nach der Einnahmepause nach. Die Daten sind aber statistisch insignifikant. Die Wirkung von Plavix ist auch zeitabhängig. Allerdings gibt es in unserer Gruppe zu wenig Patienten unter Plavix-Therapie, um eine definitive Konsequenz zu ziehen.

Das betrifft auch die Gruppe der Patienten mit NOAK: einerseits haben mehrere Patienten mit NOAK auch zusätzlichen ein zweites Medikament genommen,

andererseits ist die Zahl der Patienten zu klein, um hier eine statistische Signifikanz zu erreichen.

Die Patienten unter Marcumar-Therapie zeigten eine diskret erniedrigte zeitunabhängige Rezidivrate, im Vergleich zum gesamten Kollektiv der Patienten mit AK/TAH.

7.8 Mortalität

26 Patienten sind innerhalb von drei Monaten nach der Operation verstorben (8,99%).

Von denen sind 16 Patienten innerhalb eines Monats nach der Operation verstorben (5,54%).

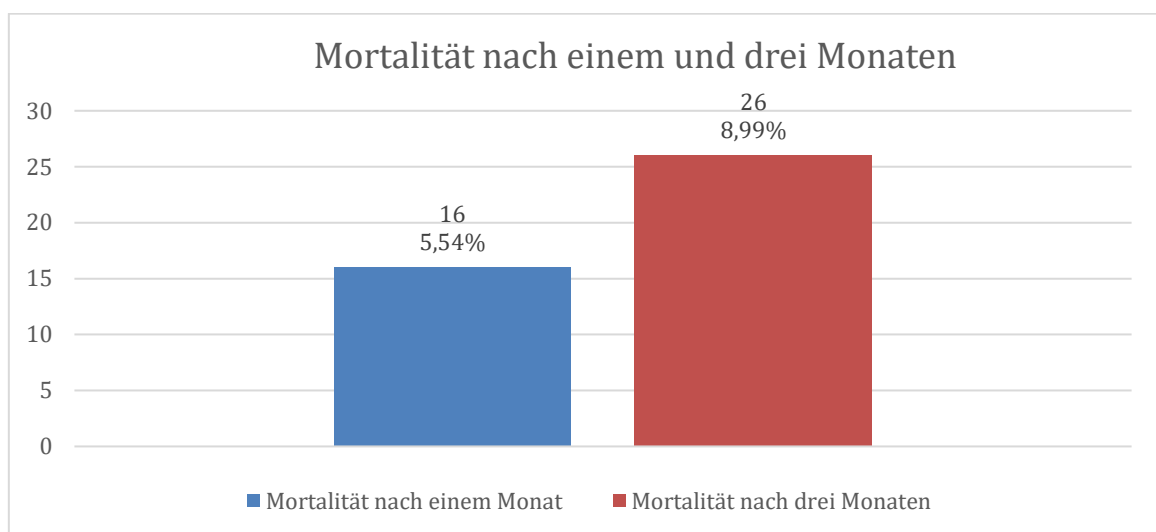


Abbildung 23. Mortalität nach einem und drei Monaten

Tabelle 13. Lage der Hämatome abhängig von AK/TAH Einnahme bei den verstorbenen Patienten.

	Summe	Mit AK/TAH	Ohne AK/TAH
Beidseits	9	4	5
Links	9	6	3
Rechts	8	7	1
Summe	26 aus 286 8,99%	17 aus 158 10,75%	9 aus 128 7,03%

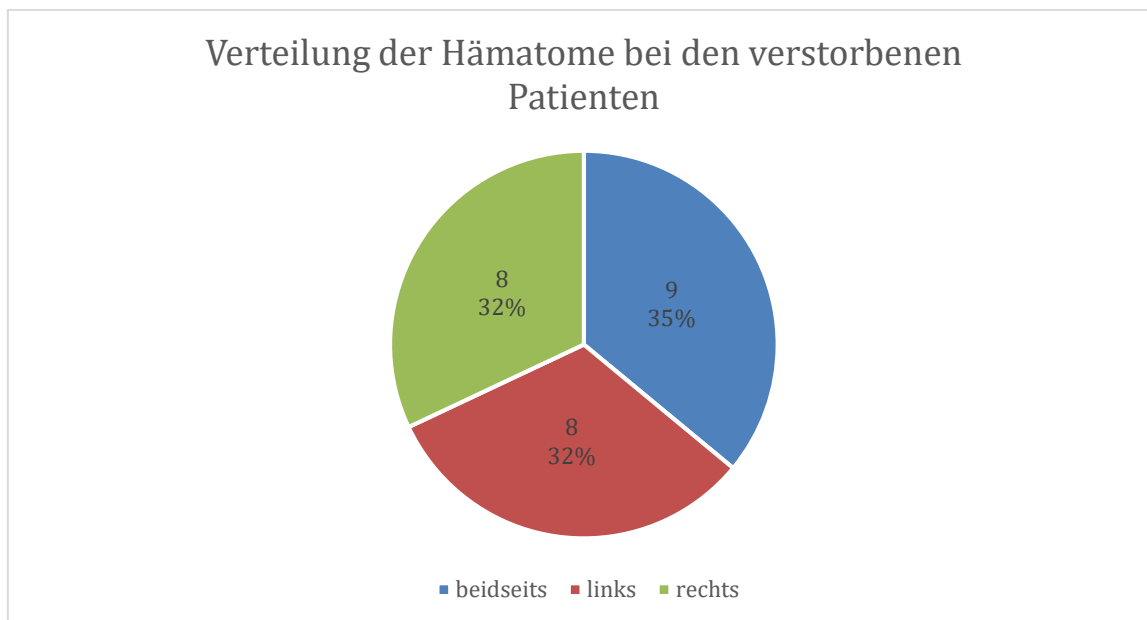


Abbildung 24. Verteilung der Hämatoome bei den verstorbenen Patienten

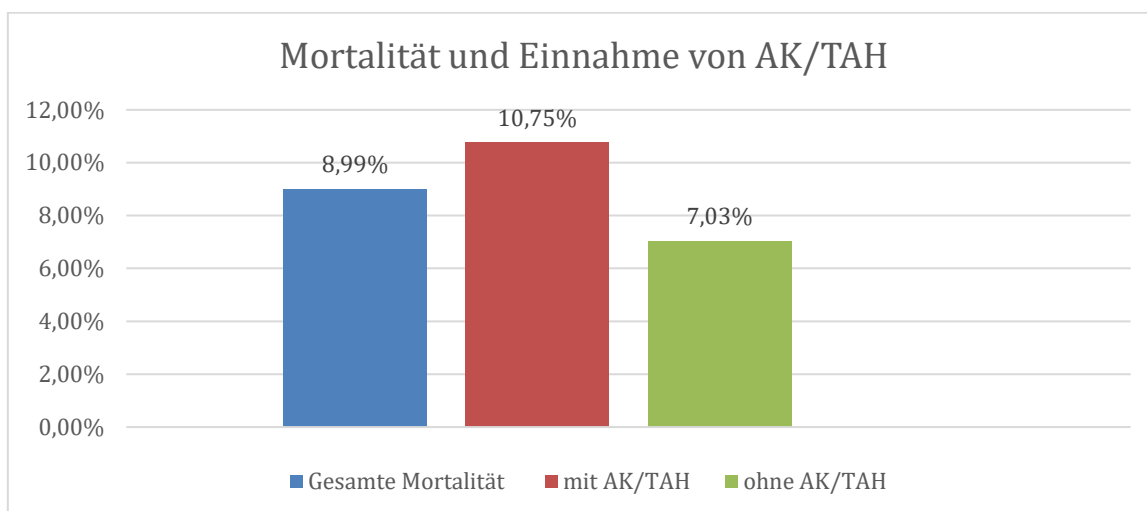


Abbildung 25. Mortalität und Einnahme von AK/TAH

Von den Patienten mit AK/TAH, die gestorben sind nahmen:

Tabelle 14. Gestorbene Patienten, die ein AK/TAH Medikament nahmen

Medikament	Anzahl der gestorbenen Patienten
Marcumar	4
Eliquis	2
Pradaxa	1
ASS	5

fünf Patienten nahmen zwei AK/TAH:

Tabelle 15. Verstorbene Patienten, die zwei AK/TAH nahmen

Medikament	Anzahl der gestorbenen Patienten
Marcumar und ASS	2
Eliquis und ASS	1
Xarelto und ASS	1
Prasugrel und ASS	1

Fünf von 17 Patienten mit AK/TAH, die verstorben sind, nahmen zwei AK/TAH Medikamente (29,41%). Mortalitätsgründe: zwei Patienten verstarben an Infektion infolge Aspirationspneumonie, ein Patient hat einen Schlaganfall, zwei andere hatten Nachblutung.

Nur 17 von 158 Patienten, die AK/TAH genommen haben, sind gestorben (10,75%) OR 3,4559 95% CI 1,0852-11,0054 p = 0,0359, statistisch signifikant.

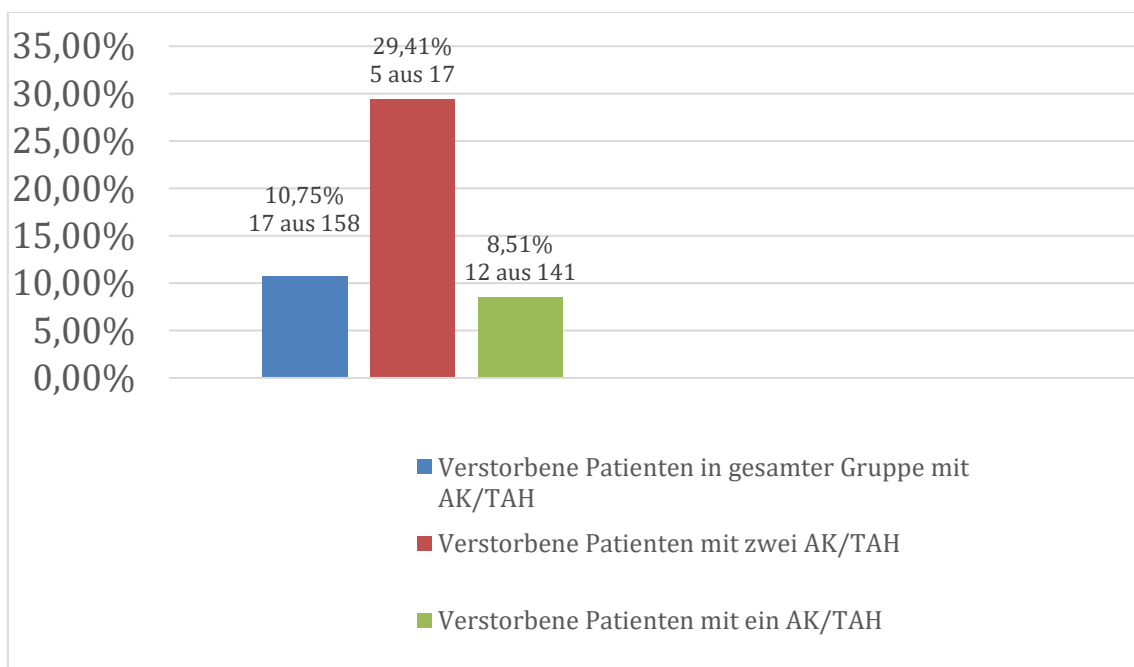


Abbildung 26. Verhältnis von den verstorbenen Patienten, die zwei AK/TAH eingenommen haben zu den verstorbenen Patienten in gesamter Gruppe mit AK/TAH und zu den verstorbenen Patienten, die nur ein AK/TAH eingenommen haben

Tabelle 16. Mortalitätsgründe

Herzinfarkt	3
Infektion: Aspiration, Pneumonie, Sepsis	7
Intrazerebrale Blutung	3
Infarkte nach Einklemmung	2
Stauungsinfarkt	1
Rezidiv, der Patient wollte keine Operation	1
Nachblutung bei Mitralklappenersatz unter PPT-kontrollierten Heparin-Therapie	1
AML mit Gerinnungsstörung	1
Leberzirrhose mit Gerinnungsstörung	1
Unklar	6

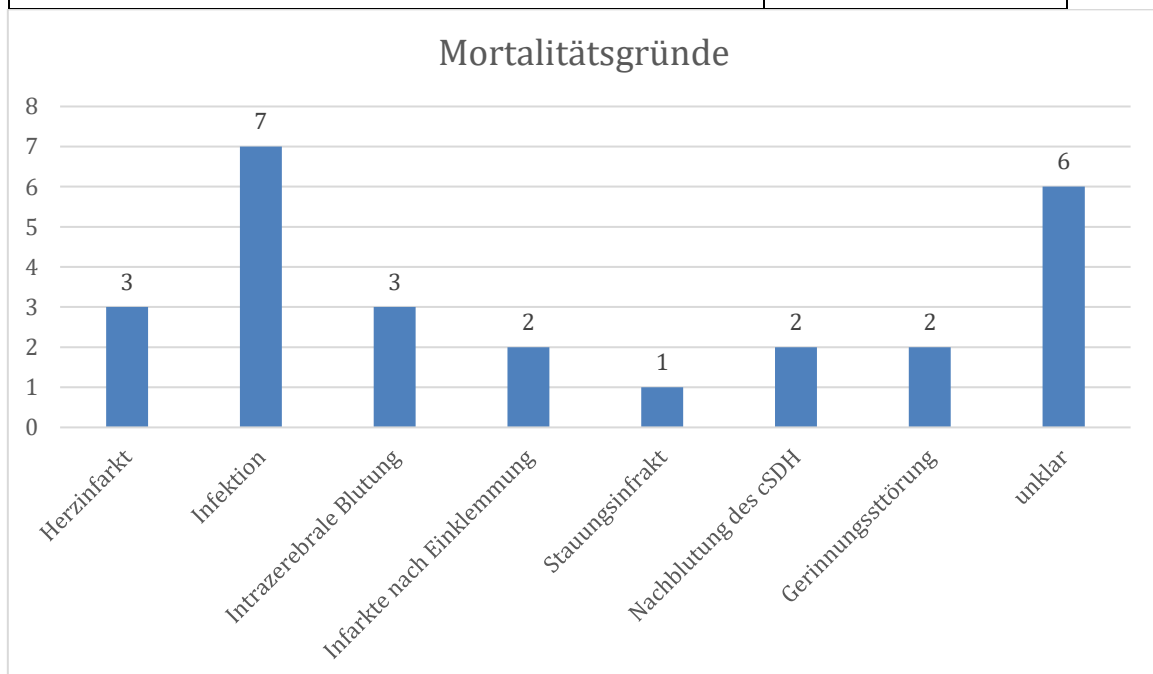


Abbildung 27. Mortalitätsgründe

Noch deutlicher ist dieser Unterschied zwischen den Patienten, die zwei AK/TAH und nur ein AK/TAH genommen haben (12 aus 141 sind verstorben, 8,51%) OR 4,4792 95% CI 1,3500-14.8612 p = 0,0143.

Ergebnis:

- Patienten, die AK/TAH einnehmen, haben im Vergleich zur Gruppe der Patienten ohne AK/TAH eine leicht erhöhte Mortalität (10,75% im Vergleich zu 7,03%, OR 1,5942 95% CI 0,6855-3,7075, $p = 0,28$ statistisch insignifikant).
- Die Patienten, die zwei AK/TAH genommen haben, haben in Vergleich zu der gesamten Gruppe der Patienten, die AK/TAH einnahmen, ein höheres Risiko zu versterben (29,41% im Vergleich zu 10,75% OR 3,4559 95% CI 1,0852-11,0054 $p = 0,0359$, **statistisch signifikant**).
- Die Patienten, die zwei AK/TAH genommen haben, haben in Vergleich zu den Patienten, die nur ein AK/TAH einnahmen, ein höheres Risiko zu versterben (29,41% im Vergleich zu 8,51% OR 4,4792 95% CI 1,3500-14.8612 $p = 0,0143$ **statistisch signifikant**).
- 35% der Patienten, die verstorben sind, hatten beidseitige Hämatome. In der gesamten Gruppe betrug der Anteil der Patienten mit beidseitigen Hämatomen nur 25% (OR 1,6031 95% CI 0,6843-3,7559, $p = 0,2772$, statistisch nicht signifikant).

7.9 Thromboembolische Komplikationen

217 Patienten hatten keine thromboembolische Ereignisse.

Von 158 Patienten mit AK/TAH hatten 144 keine Thrombose/Embolie.

Elf hatten thromboembolische Komplikationen (6,96%). Bei drei Patienten, die nach der Entlassung verstorben sind, blieb die Todesursache unbekannt.

Von 128 Patienten ohne Einnahme von AK/TAH hatten 123 keine thromboembolischen Komplikationen. Es wurden lediglich zwei thromboembolische Komplikationen festgestellt (1,56%). Bei 3 Patienten, die nach der Entlassung verstorben sind, blieb die Todesursache unbekannt. (OR 4,7143, 95% CI 1,0256 – 21,6702, $p = 0,0463$ statistisch signifikant).

Tabelle 17. Thromboembolische Komplikationen

Art der Komplikation	Mit AK/TAH	Ohne AK/TAH
Herzinfarkt	3	1
Herzinfarkt mit arterieller Thrombose eines Beins	1	
Herzinfarkt mit Tiefvenenthrombose eines Beins	1	
TIA	1	
Ischämischer Hirninfarkt	3	1
Arterielle Thrombose des Beins	1	
V.a. Sinusthrombose	1	

Ergebnis: Unsere Studie zeigt, dass die Patienten, die AK/TAH pausieren müssen, ein erhöhtes thromboembolisches Risiko in Vergleich zur Kontrollgruppe haben (7% im Vergleich zu 1,5%, OR 4,7143, 95% CI 1,0256 – 21,6702, $p = 0,0463$ **statistisch signifikant**).

Tabelle 18. Übersichtstabelle mit Vergleich der Mortalität und Rezidivrate

Autor	Patientenzahl	Mortalität	Rezidivrate
Gaist D et al. ²⁴	10010	nach 30 Tage 16,1%	k.A.
Ramachandran R et al. ⁶⁶	647	5%	21%
Atefi N et al. ⁸	102	in hospital 11,8%	13,7%
Miranda L et al. ⁵⁵	209	in hospital 16,7%	3,6%
Petrella L et al. ⁶¹	321	nach 30 Tage 12,5%	k.A.
Wang S et al. ⁹²	1117	nach 30 Tage 1,8%	k.A.
Sastry R et al. ⁷²	1647	nach 30 Tage 12,8%	k.A.
Rovlias A et al. ⁶⁸	986	k.A.	11,8%
Unsere Daten	286	nach 30 Tage	25,5%

		5,54% nach 3 Monaten 8,99%	
--	--	----------------------------------	--

8 Diskussion

Das cSDH ist eine neurochirurgische Erkrankung, die am häufigsten im höheren Alter entsteht. Die Erkrankung wird leider viel zu oft bagatellisiert und als Krankheitsbild für Anfänger im Fachgebiet der Neurochirurgie abgetan. Mit unserer Studie versuchen wir auf die hohe Relevanz der Details in der Behandlung dieses vermeintlich banalen Krankheitsbildes hinzuweisen.

Die Einnahme von AK/TAH spielt eine wichtige Rolle in der Entstehung des cSDH²⁴. Die Alterung der Gesellschaft, und die damit zusammenhängende altersentsprechende Zunahme von Herz- und Gefäßerkrankungen führt zu indikationsgerechtem Wachstum der verschriebenen AK/TAH. Die Zahlen von cSDH nehmen ständig zu³⁹. Obwohl Operationen bei einem cSDH einer der häufigsten Eingriffe im neurochirurgischen Alltag sind, bleiben viele Fragen bezüglich des perioperativen Umgangs mit AK/TAH bis jetzt offen.

Unsere Daten konnten bestätigen, dass ein cSDH eine Erkrankung des höheren Alters ist. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 75 Jahren. Der Jüngste war 37 Jahre alt, die Älteste 95. Bei den Patienten, die AK/TAH einnahmen, war das mittlere Alter 77 Jahre; der Jüngste war 43 Jahre alt, der Älteste 92. In der Gruppe ohne AK/TAH war das mittlere Alter 72 Jahre, der Jüngste und Älteste waren entsprechend 37 und 95 Jahre alt. Der älteste Patient war 95 Jahre alt und nahm keine AK/TAH. Die Geschlechtsverteilung stimmte auch mit anderen Studien überein und konnte eine deutliche männliche Prävalenz (68%) zeigen.

55% unserer Patienten nahmen AK/TAH. In der dänischen Studie von Gaist D *et al.* betrug der Anteil von Patienten mit AK/TAH 47,3%²⁴. Offensichtlich ist eine Verschreibung von AK/TAH länderabhängig. In einer kleinen Studie aus Warsaw (Polen) mit 178 Patienten haben nämlich nur 22% der Patienten AK/TAH genommen⁶.

Das am häufigsten eingenommenen Medikament in unserer Studie war ASS (47%), gefolgt von Marcumar (25%). Der Anteil der sogenannten neuen oral Antikoagulantien (Eliquis, Xarelto und Pradaxa) lag bei 13%. Zwei Medikamente gleichzeitig nahmen 17% der Patienten. Der Anteil von anderen AK/TAH war weniger als 3%.

Die häufigste Indikation zur Therapie mit AK/TAH in unserer Studie war Vorhofflimmern (VHF). Aus kardiologischer Sicht wird die Indikation zur Therapie mit AK aufgrund von CHA₂DS₂-VASc-Score gestellt.

Congestive heart failure, deutsch "Herzinsuffizienz" (1 Punkt)

Hypertension (1 Punkt)

Age (> 75 = 2 Punkte)

Diabetes mellitus (1 Punkt)

Stroke/TIA (2 Punkte)

Vascular disease - z.B. pAVK, vorangegangener Herzinfarkt, schwere Verkalkung der Aorta)(1 Punkt)

Age: 65-74 (1 Punkt)

Sex category: Frauen (1 Punkt)

Für Patienten, die an Vorhofflimmern leiden und mindestens 2 Punkte im CHA₂DS₂-VASc-Score erreichen, wird seitens der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie eine orale Gerinnungshemmung mit NAOs, ersatzweise auch noch mit Cumarinen (bei Klappenerkrankung) empfohlen. Die o.g. automatische Empfehlung bedeutet somit, dass alle Patienten ab 75 Jahren und alle Frauen ab 65 Jahren mit VHF AK verschrieben bekommen. Abhängig von der Punktzahl wird auch das Schlaganfallrisiko berechnet.

Tabelle 19. Schlaganfallrisiko abhängig von CHA₂DS₂VASc³²

CHA ₂ DS ₂ VASc-Score	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Schlaganfallrisiko in %	0	1,3	2,2	3,2	4,0	6,7	9,8	9,6	6,7	15,2

In der schon erwähnten Dänischen Studie wurden für Patienten mit einem cSDH, die Vitamin K-Antagonisten einnahmen, ein Risiko von 10% über 15 Jahre für die Entstehung des cSDH festgestellt²⁴. Jährlich beträgt hier das Risiko somit 0,67%. Die in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur erwähnten Prozentangaben in Bezug auf ein das jährliche Nachblutungsrisiko durch die Einnahme von AK beziehen sich sehr oft auf das sogenannte „major bleeding“. Das Risiko einer „major bleeding“ für Patienten unter der Therapie mit Vitamin-K Antagonisten beträgt 0,3-0,5% pro Jahr, das Risiko von intrakraniellen Blutungen wurde mit 0,2% eingestuft⁷⁹. Die Therapie mit NOAK wird bezüglich einer „major bleeding“ als sicherer eingestuft¹.

Die „major bleeding“ wird in verschiedenen Studien unterschiedlich definiert, allerdings ist eine intrakranielle Blutung fast immer inbegriffen⁵⁴.

Die zweit häufigste Indikation für AK/TAH in unserer Studie war die koronare Herzkrankheit (KHK). Die dritthäufigste Indikation in unserer Studie war Z. n. einem Schlaganfall.

Bei o.g. Erkrankungen ist die größte Medikamentengruppe TAH, wobei ASS am häufigsten eingesetzt wird. ASS war auch das am häufigsten eingenommenen Medikament in unserer Patientengruppe (88 Patienten von allen Patienten, 31%, nahmen ASS). In sieben Fällen wurde ASS „prophylaktisch“ eingenommen. In mehreren Fällen konnten wir die Indikation zur Therapie mit ASS nicht nachvollziehen. Insgesamt wird sehr oft ASS als „nützlich und risikoarm“ dargestellt und oft ohne adäquate Indikation „vorbeugend“ verschrieben. Diesbezüglich sind eine neue systematische Review und Meta-Analyse von Zheng *et al.* von großem Interesse und Bedeutung. In dieser Meta-Analyse von 13 Studien mit 163 225 Patienten wurde festgestellt, dass die Einnahme von ASS mit einem niedrigen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, definiert als kardiovaskuläres Sterben, nicht letalem Herzinfarkt oder nicht letalem Schlaganfall assoziiert ist (Hazard Ratio 0,89, absolute Risikoreduktion 0,47%). Gleichzeitig haben die Patienten aber ein erhöhtes Risiko für eine „major bleeding“ (Hazard Ratio 1,43, absolute Risikozunahme 0,47%). In anderen Worten, es soll für 241 Patienten ASS verschrieben werden, um ein

kardiovaskuläres Ereignis vorzubeugen, allerdings wird einer von 210 Patienten eine „major bleeding“ bekommen¹⁰⁶.

Bei der statistischen Bearbeitung der Verteilung der Hämatome (rechts, links, beidseits) konnten wir zeigen, dass die Patienten unter Therapie mit AK/TAH eine erhöhte Anzahl der beidseitigen cSDH haben (27,22% zu 21,88% in Kontrollgruppe, OR 1,3354 95% CI: 0,7734 bis 2,3059 p = 0,2993). Die Daten waren aber statistisch nicht signifikant. In der o.g. polnischen Studie von Dziedzic *et al.* haben die Autoren umgekehrte Verhältnisse festgestellt (20% mit AK/TAH und 25 ohne), allerdings war die Zahl der Patienten mit AK/TAH zu gering (40 Patienten)⁶. In einer Studie von Agawa Y *et al.* wurde kein Zusammenhang zwischen Häufigkeit der beidseitigen cSDH und Einnahme von AK/TAH gesehen³. Wir konnten keine weiteren Daten diesbezüglich in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur finden. Die erhöhte Zahl der Patienten mit bilateralen cSDH unter Therapie mit AK/TAH ist gut durch eine gestörte Gerinnung erklärbar. In unserer Studie wurden bei der Behandlung von cSDH hauptsächlich Bohrlochtrepationen und mini-Kraniotomien angewendet. Bei einer kleinen Zahl von Patienten wurde nach einer Revisionsoperation bei großen Kalottendefekten gleichzeitig auch eine Kranioplastik durchgeführt. Erwartungsgemäß war eine Bohrlochtrepation die häufigste erste Operation (69%). Die häufigste 2. und 3. Operation waren aber Kraniotomien (60% und 71%). Unsere Daten decken sich somit mit den Ergebnissen mehrerer Studien.

Der Mittelwert vom Tag der stationären Aufnahme bis zur Operation für das gesamte Kollektiv war 2,69, der Mittelwert für die Patienten ohne AK/TAH war 2,20, der Mittelwert für die Patienten mit AK/TAH war 3,08. Die Patienten mit AK/TAH haben eine längere Wartezeit vor der Operation, weil bei unseren Patienten sehr oft gewartet wird, bis die Wirkung von AK/TAH nachlässt.

Bei einem Vergleich der Rezidivraten in den Gruppen der Patienten mit und ohne AK/TAH haben wir auf den ersten Blick keinen Unterschied gefunden. Bei den Patienten mit AK/TAH gab es 25,78% Re-Operationen, bei denen ohne AK/TAH 25,32%. Andere Komplikationen waren:

- eine Liquorfistel (0,35%),

- drei oberflächliche Wundheilungsstörung (1,05%) mit Rezidiv-Hämatom
- ein Subduralempyem (0,35%)

Bei einem Patienten mit anamnestisch vorbekannter chronischer lymphatischer Leukämie konnte bei einer routinemäßigen histologischen Untersuchung der Kapsel des Hämatoms ein Rezidiv der Leukämie diagnostiziert werden. Ein ähnlicher Fall wurde durch Bromberg J *et al.* in der Literatur beschrieben¹⁵.

Wie schon in der Einleitung erwähnt wurde durch mehrere wissenschaftlichen Studien der Zusammenhang zwischen der Entstehung des cSDH und der Einnahme von AK/TAH nachgewiesen. Bezüglich des Einflusses der AK und TAH auf die Rezidivrate liegt aber keine einheitliche Aussage in den publizierten Studien vor. Allerdings werden mehrere Patienten mit cSDH nach der Normalisierung des Gerinnungsstatus operiert, das heißt, bei Patienten unter Therapie mit Vitamin-K Antagonisten wird die Wirkung von antagonisiert, bei der NOAK wird oft einige Tage abgewartet, bis die Wirkung des Medikaments nachläßt. Bei TAH wird auch sehr oft abgewartet, bis sich neue Thrombozyten gebildet haben. Unter solchen Bedingungen ist der Unterschied in der Rezidivrate zwischen Patienten ohne AK/TAH und mit AK/TAH selbstverständlich nicht vorhanden. Aus diesem Grund wurde in unserer Studie eine Subgruppen-Analyse durchgeführt, um Patienten, die sofort oder ohne längere Einnahmepause operiert wurden, zu finden. Bei den Patienten, die nur ASS genommen hatten war die gesamte Rezidivrate 26,31% und damit nur minimal größer als bei der Gesamtzahl aller Patienten (25,52%). Allerdings beträgt in der Gruppe der Patienten, die ASS genommen und eine Einnahmepause von weniger als zehn Tagen vor der Operation hatten, die Rezidivrate von 28,31% bis 34,09%. Erst ab dem zehnten Tag sinkt die Zahl der Rezidiv-Operationen. Die Daten waren allerdings statistisch nicht signifikant (< 7 Tage Pause, 34,09% Rezidiv-Rate, OR 1,4890, 95% CI 0,71-3,1, p=0,29).

In der Patientengruppe, die ASS genommen hat inkl. der Patienten die zwei Medikamente genommen haben, konnten wir auch ähnliche Verhältnisse feststellen (27,27% für gesamte Gruppe und Schwankungen von 30,88% bis 32,1% bis 10. Tag präoperativ, < 7 Tagen Pause, 32,1% Rezidiv-Rate, OR 1,36, 95% CI 0,69-2,7, p = 0,3759, statistisch insignifikant). Eigentlich haben wir

erwartet, dass die Rezidivrate schon nach 5-7 Tag abfällt, weil normalerweise bei einer Therapie mit ASS der Blutungszeittest (Collagen/Epinephrin, Collagen/ADP) nach 5-7 Tagen eine normale Thrombozytenfunktion zeigt.

Zehn Patienten, die Clopidogrel eingenommen haben, wurden nach einer Einnahmepause von weniger als fünf Tagen operiert. Es gab drei Rezidive (30%). Insgesamt hatten wir 13 Patienten, die Clopidogrel und Prasugrel genommen hatten, wobei es drei Rezidive gab (23%). Die Wirkung von Clopidogrel ist auch zeitabhängig, die Gruppe ist aber zu klein, um diesbezüglich zu einer eindeutigen Aussage kommen zu können.

Die Patienten unter Therapie mit Marcumar zeigten in unserer Studie eine niedrigere zeitunabhängige Rezidivrate als das gesamte Kollektiv. Bei 42 Patienten gab es zehn Re-Operationen (23,8%). 17 Patienten wurden am selben Tag operiert, an dem sie Marcumar genommen hatten. Es gab vier Re-Operationen (23,52%).

Bei NOAK (Xarelto, Eliquis, Pradaxa) wurden am Tag der Medikamenteneinnahme vier Patienten operiert. Es gab keine Re-Operationen. Unter Therapie mit NOAK wurden 21 Patient operiert, es gab fünf Re-Operationen, die Rezidivrate betrug 23,8%.

Bei der kleinen Anzahl an Patienten unter Therapie mit Clopidogrel und NOAK ist es schwierig, klare Behandlungskonsequenzen abzuleiten.

Bezüglich richtiger Zeit der Operation nach der Pause der ASS-Therapie liegen wenige Daten vor. Die Kollegen aus Italien haben drei Patientengruppen untersucht: 69 Patienten die unter ASS sofort operiert werden mussten, 59 Patienten, die in den ersten fünf Tagen nach der Pause der ASS operiert wurden und 36 Patienten, die nach fünf Tagen operiert wurden. Sie haben keine Korrelation zwischen der Zeit des Absetzens von ASS und des klinischen Outcomes festgestellt und berichten, dass die Zeit des Absetzens von ASS keinen Einfluss auf das Outcome hat⁷⁴. Die Autoren haben in der Studie keine Kontroll-Gruppe mit Patienten ohne TAH eingeschlossen, allerdings in ihrer vorangegangenen Studie haben sie keinen Einfluss von TAH auf die Rezidivrate festgestellt⁷⁵. Unsere Studie hat auch keinen relevanten Unterschied der Rezidiv-

Rate in den ersten fünf Tagen gezeigt, der statistisch nicht signifikante Unterschied ist erst ab dem zehnten Tag bemerkbar.

Wie schon in Einleitung erwähnt, konnten Okano A *et al.* kein signifikant größeres Risiko bei einer früheren Operation (0-2 Tagen nach der Einnahmepause von AK oder TAH) in Vergleich zu einer späteren Operation (5 Tage oder mehr) feststellen⁵⁸.

Weiter zeitabhängige Analysen der Patienten mit AK/TAH konnten wir in der aktuellen Literatur nicht finden. Die Ergebnisse sind aber von größerer Bedeutung für die Therapieentscheidung und weitere Studien diesbezüglich sind dringend notwendig.

Die Mortalität in unserer Studie lag nach drei Monaten bei 8,99% (26 Patienten). und nach einem Monat betrug 5,54% (16 Patienten). Dieses Ergebnis deckte sich mit denen von anderen Studien. Die 30-Tage postoperative Mortalität in der oben erwähnten dänischen Studie mit 10010 Patienten mit cSDH war 16.1%²⁴. Die deutliche Zunahme der Mortalität nach einem Monat bestätigte auch die Aussage von Miranda L *et al.*, nämlich, dass das cSDH keine „gutartige“ Erkrankung ist und bis zu einem Jahr eine zunehmende Mortalität aufweist⁵⁵.

35% der Patienten, die verstorben sind, hatten beidseitige Hämatome. In der gesamten Studiengruppe hatten aber nur 25% der Patienten beidseitige Hämatome (OR 1,4948 95% CI 0,6363-3,5114, $p = 0,3562$, statistisch nicht signifikant). Unsere Daten decken sich zudem auch mit einer Studie von Wang S *et al.*, die auch wie wir die beidseitigen cSDH als erhöhtes Mortalitätsrisiko sehen⁹². Schlechte klinische Ergebnisse und erhöhte Mortalität bei Patienten mit beidseitigen cSDH wurden auch in der Studie von Agawa Y *et al.* nachgewiesen³.

Die Patienten mit AK/TAH haben eine Mortalität von 10,75% (17 von 158), die ohne AK/TAH von 7,03% (9 von 128) (OR 1,5942, 95% CI 0,6855-3,7075, $p = 0,27$ statistisch nicht signifikant).

Der Einfluss der Einnahme von AK/TAH auf die Mortalität ist weiterhin kontrovers und nicht eindeutig belegt, denn einige Studie weisen eine erhöhte Mortalität nach⁹² während andere diese Ergebnisse widerlegen⁹¹. Die schon mehrmals erwähnte Studie von Gaist D *et al.* zeigte eine eindeutige Korrelation zwischen

der Einnahme von AK und einer 30-tägigen Mortalität postoperativ: NOAK (fatal SDH: adjusted OR, 3.87, 95%CI,1.84-8.13, vs nonfatal SDH: adjusted OR, 1.44, 95%CI, 1.05-1.96; $P = .01$) und VKA (fatal: adjusted OR,6.30 [95%CI, 5.04-7.88] vs nonfatal: adjustedOR,3.33 [95%CI, 3.02-3.67]; $P < .001$)²⁴.

Fünf von 17 Patienten mit AK/TAH, die verstorben sind, nahmen zwei AK/TAH Medikamente ein (29,41%). Nur 17 von 158 Patienten, die AK/TAH genommen haben, sind gestorben (10,75% OR 3,4559 95% CI 1,0852-11,0054 $p = 0,0359$, statistisch signifikant).

Die Patienten, die zwei AK/TAH genommen haben, haben in Vergleich zu den Patienten, die nur ein AK/TAH einnahmen, ein höheres Risiko zu versterben (29,41% im Vergleich zu 8,51% OR 4,4792 95% CI 1,3500-14.8612 $p = 0,0143$ statistisch signifikant).

Die Patienten, die zwei AK/TAH Medikamente einnehmen, haben ein deutlich erhöhtes Risiko postoperativ zu versterben. Dies wurde in anderen Studien so aber nicht beobachtet. Es ist aber erwiesen, dass die Patienten, die eine Indikation zur Einnahme von zwei AK/TAH Medikamente haben, eine deutlich erhöhte Morbidität, besonders kardiovaskulär aufweisen was die erhöhte Mortalität in dieser Gruppe erklären könnte.

Der häufigste Mortalitätsgrund war in unserer Studie eine Infektion, meistens eine Pneumonie. Bei alten multimorbiden Patienten mit cSDH nehmen oft die Infektionen einen fulminanten Verlauf.

13 (4,54%) Patienten hatten thromboembolische Komplikationen, elf in der Gruppe mit AK/TAH (6,96%) und zwei in der Gruppe ohne AK/TAH (1,56%) (OR 4,7143, 95% CI 1,0256 – 21,6702, $p = 0,0463$ statistisch signifikant) was auch mit den Daten aus der aktuellen Literatur übereinstimmt. In der systematischen Review und Meta-Analyse von Phan K *et. al* wurde ein thromboembolisches Risiko bei Patienten mit AK/TAH mit 6,8% beschrieben⁶¹.

Unsere Daten deuten auch darauf hin, dass eine eher frühere Gabe von AK/TAH indiziert ist, um thromboembolische Komplikationen vorzubeugen. Andererseits angesichts der Kenntnisse über die Pathogenese des cSDH (ständige Nachblutung aus der Kapsel des Hämatoms, Angiogenese und fibrinolytische Aktivität) konnte eine frühzeitige Gabe vom AK/TAH eine Nachblutung und ein

Rezidiv des Hämatoms eher fördern. Deswegen bleibt die Entscheidung über Wiedersetzen von AK/TAH bei den Patienten mit einem erhöhten thromboembolischen Risiko weiterhin schwierig und muss auf individueller Basis nach Abwägung aller Risiken getroffen werden.

Der Zeitpunkt der Wiedergabe von AK/TAH bleibt auch weiterhin offen und unklar. Obwohl es schon statistisch signifikante Daten gibt, die ein erhöhtes thromboembolisches Risiko bei Patienten mit AK/TAH Pause zeigen, bleibt ein frühzeitiges Wiedersetzen von AK/TAH weiterhin umstritten, besonders auch weil die ESC Leitlinien für die Behandlung des Vorhofflimmerns eine Wiederaufnahme der oralen AK nach 4 Wochen nach stattgefundener intrakranieller Blutung empfehlen, wenn die Risikofaktoren, die zur Blutung führten, behandelt oder kontrolliert wurden³².

Es sind weitere größere prospektive Studien notwendig, um definitive Antworten auf diese komplexe Fragestellung zu bekommen.

Die Studie hat den Nachteil, dass sie retrospektiv durchgeführt wurde und zudem konnten elf Patienten nicht nachuntersucht werden, bei sechs Patienten, die nach der Entlassung aus dem Krankenhaus verstorben sind, blieben die Mortalitätsgründe unklar.

9 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war eine retrospektive Untersuchung des Zusammenhanges und Einflusses von AK und/oder TAH auf die Rezidivrate und die Mortalität bei der Therapie des cSDH und die Folgen der Einnahmepause der AK und/oder TAH auf den weiteren postoperativen Verlauf der Patienten.

Im Zeitraum von Juli 2014 bis Juni 2018 wurden 299 konsekutive Patienten mit cSDH in der Klinik für Neurochirurgie des Städtisches Klinikums Karlsruhe operativ behandelt. Zwei Patienten lehnten die Teilnahme an der Studie ab. Elf Patienten konnten nicht nachuntersucht werden und wurden daher aus der Studie ausgeschlossen. Es blieben insgesamt 286 Patienten die im Rahmen der

Studie untersucht wurden. Unter den 286 Patienten befanden sich 195 Männer (68,2%) und 91 Frauen (31,8%). Das mittlere Alter der Patienten betrug 75 Jahre. Bei den Patienten mit AK/TAH waren es 77 Jahre, bei den Patienten ohne AK/TAH betrug das mittlere Alter 72 Jahre.

158 Patienten nahmen präoperativ AK/TAH (55,25%) und 128 Patienten nahmen keine AK/TAH (44,75%). Die häufigste Indikation für AK/TAH war VHF gefolgt durch KHK.

Die Patienten unter Therapie mit AK/TAH haben in unserer Studie einen Trend zu einer höheren Anzahl von beidseitigen Hämatomen gezeigt, dieser war aber statistisch nicht relevant (27,22% zu 21,88%, OR 1,3354 95% CI: 0,7734 bis 2,3059 $p = 0,2993$).

Der Mittelwert vom Tag der stationären Aufnahme bis zur Operation war im gesamten Kollektiv 2,69, bei Patienten ohne AK/TAH 2,20 und bei Patienten mit AK/TAH 3,08. Die Patienten mit AK/TAH hatten eine längere Wartezeit vor der Operation da in den meisten Fällen abgewartet wurde bis die Wirkung von AK/TAH nachlässt.

Eine Bohrlochtrepanation war die häufigste erste Operation (69%). Die häufigste zweite und dritte Operation war aber eine Kraniotomie (60% und 71%).

Die Gesamtanalyse unserer Daten zeigte keinen Unterschied in der Zahl von Re-Operationen zwischen der Gruppe mit AK/TAH und der ohne. Die zeitabhängige Subgruppenanalyse konnte zeigen, dass die Einnahme von ASS in unserer Serie einen erhöhten zeitabhängigen Trend für ein Rezidiv des cSDH im Vergleich zum gesamten Kollektiv der Patienten mit AK/TAH hatte, was aber nicht statistisch signifikant war. Die Wirkung der ASS Therapie ist zeitabhängig und lässt erst nach zehn Tagen nach der Einnahmepause nach. In der Gruppe der Patienten, die ASS eingenommen hatten und eine Einnahmepause von weniger als zehn Tagen vor der Operation hatten, betrug die Rezidivrate von 28,31% bis 34,09% (in Vergleich zum gesamten Kollektiv 25,52%) und zu den Patienten mit AK/TAH (25,32%). Erst ab dem zehnten Tag sank die Zahl der Rezidiv-Operationen mit einer Gesamtrezidivrate von 26,31%. Die Wirkung von Clopidogrel ist auch zeitabhängig. Allerdings gab es in Studie zu wenig Patienten mit Clopidogrel-Therapie, um eine definitive Konsequenz daraus ziehen zu können. Nur zehn

Patienten, die Clopidogrel eingenommen hatten, waren nach einer Einnahmepause von weniger als fünf Tagen operiert worden, es gab drei Rezidive (30%). Die Patienten unter Marcumar-Therapie hatten eine leicht erniedrigte zeitunabhängige Rezidivrate (23,8%), im Vergleich zum gesamten Kollektiv der Patienten mit AK/TAH (25,32%). So war es auch bei der Gruppe der Patienten unter Therapie mit NOAK: es wurden 21 Patienten operiert, es gab fünf Re-Operationen (23,8%).

Obwohl die Bestimmung der 95% CI und p-Wert keine statistische Signifikanz zeigte, war der Trend deutlich sichtbar. Wahrscheinlich konnte auf Grund der geringen Patientenzahl keine statistische Signifikanz in dieser Gruppe erreicht werden. So eine zeitabhängige Subgruppenanalyse konnten wir in keiner weiteren Studie der aktuellen wissenschaftlichen Literatur finden.

Die Patienten mit Einnahme von AK/TAH hatten im Vergleich zur normalen Gruppe eine leicht erhöhte Mortalität (10,75% im Vergleich zu 7,03%).

Die Patienten, die zwei AK/TAH genommen haben, haben im Vergleich zu den allen Patienten, die AK/TAH einnahmen, ein höheres Risiko zu versterben (29,41% im Vergleich zu 10,75% OR 3,4559 95% CI 1,0852-11,0054 $p = 0,0359$, **statistisch signifikant**).

Die Patienten, die zwei AK/TAH genommen haben, haben im Vergleich zu den Patienten, die nur ein AK/TAH einnahmen, ein höheres Risiko zu versterben (29,41% im Vergleich zu 8,51% OR 4,4792 95% CI 1,3500-14,8612 $p = 0,0143$ **statistisch signifikant**).

Die Patienten, die verstorben sind, hatten eine erhöhte Anzahl von beidseitigen Hämatomen (35% zu 25%, OR 1,4948 95% CI 0,6363-3,5114, $p = 0,3562$, statistisch nicht signifikant).

Der häufigste Mortalitätsgrund war in unserer Studie eine Infektion und hier meistens Pneumonie.

Bei unseren Patienten wurden AK/TAH postoperativ für mindestens 3 Wochen pausiert. Die thromboembolischen Ereignisse wurden im Zeitraum von drei Monaten nach der Operation untersucht. 13 (4,54%) Patienten hatten

thromboembolische Komplikationen, wobei die Patienten mit AK/TAH Pause deutlich häufiger thromboembolische Komplikationen (elf Patienten, 6,96%) hatten als die Patienten in der Gruppe ohne AK/TAH (zwei Patienten, 1,56%) **OR 4,7143, 95% CI 1,0256 – 21,6702, p = 0,0463 statistisch signifikant.**

Die Frage nach einer Empfehlung für die Dauer der Verabreichungspause von AK/TAH bleibt weiterhin unbeantwortet. Obwohl es Hinweise dafür gibt, dass die Patienten mit AK/TAH Therapie ein erhöhtes Risiko im Vergleich zu Patienten ohne AK/TAH aufweisen, bleibt auch die Frage des besten Zeitpunkts zum Wiederansetzens der AK/TAH Therapie weiterhin unbeantwortet. Der Einfluss von AK/TAH auf die Rezidivrate und Mortalität wird noch immer kontrovers diskutiert. Wir konnten in unserer Studie aber zeigen, dass die Patienten unter Therapie mit ASS und Clopidogrel bei einer zeitabhängigen Analyse einen Trend zum erhöhten Rezidivrisiko zeigen jedoch war dies statistisch aber nicht signifikant. Die Patienten mit zwei AK/TAH Medikamenten hatten eine deutlich höhere Mortalität (29,41% im Vergleich zu 8,51% OR 4,4792 95% CI 1,3500-14.8612 p = 0,0143).

Abschließend können die Kernaussagen dieser Studie wie folgt zusammengefasst werden:

Die Patienten, die zwei AK/TAH einnahmen, hatten im Vergleich zu den Patienten, die nur ein AK/TAH einnahmen, ein statistisch signifikantes höheres Risiko postoperativ zu versterben (p = 0,0143) und Patienten mit pausierter AK/TAH Medikation hatten statistisch signifikant häufiger thromboembolische Komplikationen als die Patienten in der Gruppe die primär keine AK/TAH einnahmen (p = 0,0463).

10 Summary

The aim of the present work was a retrospective investigation of the influence of anticoagulants (AC) and/or antiplatelet medications (AP) on the recurrence rate and mortality in the treatment of chronic subdural hematoma (cSDH) and the consequences of the break in taking of AC and/or AP on the further postoperative course of the patients.

In the period from July 2014 to June 2018, 299 consecutive patients with cSDH were treated surgically in the Department of Neurosurgery at the Karlsruhe Municipal Hospital. Two patients declined to participate in the study. Eleven patients could not be followed up and were therefore excluded from the study. A total of 286 patients remained who were examined as part of the study. The 286 patients included 195 men (68.2%) and 91 women (31.8%). The mean age of the patients was 75 years. The mean age of the patients with AC/AP was 77 years and the mean age of the patients without AC/AP was 72 years.

158 patients took AC/AP preoperatively (55.25%) and 128 patients did not take AC/AP (44.75%). The most common indication for AC/AP was atrial fibrillation followed by coronary heart disease.

The patients treated with AC/AP in our study showed a trend towards a higher number of bilateral hematomas, but this was not statistically relevant (27.22% to 21.88%, OR 1.3354 95% CI: 0, 7734 to 2.3059 $p = 0.2993$).

The mean from the day of hospital admission to the operation was 2.69 in the entire collective, 2.20 in patients without AC/AP and 3.08 in patients with AC/AP. The patients with AC/AP had a longer waiting time before the operation because in most cases they waited until the effect of AC/AP wore off.

Drill hole trephination was the most common first operation (69%). However, the most common second and third operation was a craniotomy (60% and 71%).

The overall analysis of our data showed no difference in the number of re-operations between the AC/AP group and the group without AC/AP. The time-dependent subgroup analysis showed that the patients who were taking acetylsalicylic acid (ASA) in our series had an increased time-dependent trend for recurrence of cSDH compared to the entire group of patients with AC/AP, but this was not statistically significant. The effect of ASA therapy is time-dependent

and only wears off after ten days after taking the break. In the group of patients who had taken ASA and had a break of less than ten days before the operation, the recurrence rate was from 28.31% to 34.09% (compared to the entire collective 25.52%) and with the patients with AC/AP (25.32%). Only after the tenth day the number of recurrent operations falls, with an overall recurrence rate of 26.31%. The effects of clopidogrel are also time dependent. However, there were too few patients with clopidogrel therapy in the study to be able to draw a definitive conclusion. Only ten patients who had taken clopidogrel were operated on after a break of less than five days; there were three recurrences (30%). The patients receiving Phenprocoumon had a slightly lower time-independent recurrence rate (23.8%) compared to the entire group of patients with AC/AP (25.32%). This was also the case in the group of patients treated with new oral anticoagulants (NOACs): 21 patients were operated on and there were five re-operations (23.8%).

Although the 95% CI and p-value did not show statistical significance, the trend was clearly visible. Probably due to the small number of patients, statistical significance could not be achieved in this group. We were unable to find such a time-dependent subgroup analysis in any other study in the current scientific literature.

The patients taking AC/AP had a slightly increased mortality compared to the normal group (10.75% compared to 7.03%).

The patients who took two AC/AP had a higher risk of death compared to the all patients, who took AC/AP (29.41% vs. 10.75% **OR 3.4559 95% CI 1.0852 - 11.0054 p = 0.0359, statistically significant**).

The patients who took two AC/AP had a higher risk of death compared to the patients, who took only one AC/AP (29.41% im Vergleich zu 8.51% **OR 4.4792 95% CI 1.3500-14.8612 p = 0.0143**).

The patients who died had an increased number of bilateral hematomas (35% to 25%, OR 1.4948 95% CI 0.6363-3.5114, p = 0.3562, not statistically significant). The most common cause of mortality in our study was infection, mostly pneumonia.

In our patients, AC/AP were paused for at least 3 weeks postoperatively. Thromboembolic events were examined within three months after surgery. 13 (4.54%) patients had thromboembolic complications, with the patients with AC/AP break having significantly more thromboembolic complications (eleven patients, 6.96%) than the patients in the group without AK/TAH (two patients, 1.56%) **OR 4.7143, 95% CI 1.0256 – 21.6702, p = 0.0463 statistically significant.**

The question of a recommendation for the duration of the break in administration of AC/AP remains unanswered. Although there is evidence that patients with AC/AP therapy have an increased risk of thromboembolic complications compared to patients without AC/AP, the question of the best time to restart AC/AP therapy remains unanswered. The influence of AC/AP on the recurrence rate and mortality is still controversial discussed. However, in our study we were able to show that the patients treated with ASA and clopidogrel showed a trend towards an increased risk of recurrence in a time-dependent analysis, but this was not statistically significant. The patients with two AC/AP medications had a significantly higher mortality (29,41% im Vergleich zu 8,51% OR 4,4792 95% CI 1,3500-14.8612 p = 0,0143).

Finally, the key findings of this study can be summarized as follows:

The patients who took two AC/AP had a statistically significant higher risk of dying postoperatively compared to the patients who took only one AC/AP (p = 0.0143) and patients who paused AC/AP medication had a statistically significant more frequent thromboembolic complications than the patients in the group who primarily did not take AC/AP (p = 0.0463).

11 Literaturverzeichnis

1. Adeboyeje G, Sylwestrzak G, Barron JJ, et al. Major Bleeding Risk During Anticoagulation with Warfarin, Dabigatran, Apixaban, or Rivaroxaban in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(9):968-978. doi:10.18553/jmcp.2017.23.9.968
2. Adhiyaman V, Chattopadhyay I, Irshad F, Curran D, Abraham S. Increasing incidence of chronic subdural haematoma in the elderly. *QJM June*. 2017;1(110):6.
3. Agawa Y, Mineharu Y, Tani S, Adachi H, Imamura H, Sakai N. Bilateral Chronic Subdural Hematoma is Associated with Rapid Progression and Poor Clinical Outcome. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016;56(4):198-203.
4. Amano T, Takahara K, Maehara N, et al. Optimal perioperative management of antithrombotic agents in patients with chronic subdural hematoma. *Clin Neurol Neurosurg Dec*; . 2016;151:43-50.
5. Andersen-Ranberg NC, Debrabant B, Poulsen FR, Bergholt B, Hundsholt T, Fugleholm K. The Danish chronic subdural hematoma study-predicting recurrence of chronic subdural hematoma. *Acta Neurochir (Wien) May*; . 2019;161(5):885-894.
6. Andrzej Dziedzic T, Kunert P, Marchel A. Clinical Course and Results of Surgery for Chronic Subdural Hematomas in Patients on Drugs Affecting Hemostasis. *Clinical Article J Korean Neurosurg Soc*. 2017;60(2):232-238. doi:10.3340/jkns.2015.1212.005
7. Aspegren OP, Åstrand R, Lundgren MI, Romner B. Anticoagulation therapy a risk factor for the development of chronic subdural hematoma. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(7):981-984. doi:10.1016/j.clineuro.2012.10.008
8. Atefi N, Alcock S, Silvaggio JA, Shankar J. Clinical Outcome and Recurrence Risk of Chronic Subdural Hematoma After Surgical Drainage. Published online 2023. doi:10.7759/cureus.35525
9. Baechli H, Nordmann A, Bucher HC, Gratzl O. Demographics and prevalent risk factors of chronic subdural haematoma: results of a large single-center cohort study. *Neurosurg Rev*. 2004;27(4). doi:10.1007/s10143-004-0337-6
10. Ban SP, Hwang G, Byoun HS, et al. Middle Meningeal Artery Embolization for Chronic Subdural Hematoma. *Radiology*. 2018;286(3):992-999. doi:10.1148/radiol.2017170053
11. Beck J, Gralla J, Fung C, et al. Spinal cerebrospinal fluid leak as the cause of chronic subdural hematomas in nongeriatric patients. *J Neurosurg Dec*; . 2014;121(6):1380-1387.
12. Belkhair S, Pickett G. One versus double burr holes for treating chronic subdural hematoma meta-analysis. *Can J Neurol Sci Jan*; . 2013;40(1):56-60.
13. Berghauer Pont LM, Dammers R, Schouten JW, Lingsma HF, CM D. Clinical factors associated with outcome in chronic subdural hematoma: a retrospective cohort study of patients on preoperative corticosteroid therapy. *Neurosurgery Apr*; . 2012;70(4):873-880.
14. De Bonis P, Trevisi G, De Waure C, et al. Antiplatelet/Anticoagulant Agents and Chronic Subdural Hematoma in the Elderly. doi:10.1371/journal.pone.0068732

15. Bromberg JE, Vandertop WP, GH J. Recurrent subdural haematoma as the primary and sole manifestation of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Neurosurg* Aug;. 1998;12(4):373-376.
16. Cenic A, Bhandari M, Reddy K. Management of chronic subdural hematoma: a national survey and literature review. *Can J Neurol Sci* Nov;. 2005;32(4):501-506.
17. Chen JC, Levy ML. Causes, epidemiology, and risk factors of chronic subdural hematoma. *Neurosurg Clin N Am*. 2000;11(3):399-406.
18. Chon KH, Lee JM, Koh EJ, HY C. Independent predictors for recurrence of chronic subdural hematoma. *Acta Neurochir (Wien)* Sep;. 2012;154(9):1541-1548.
19. Cho SW, Choi SW, Lim J, et al. Burr Hole Drainage with Urokinase Irrigation for the Treatment of Acute Subdural Hematoma: A Case Report. *Korean J Neurotrauma* Oct;. 2018;14(2):142-145.
20. Curtis I, Gabel B, Ciacci J. 100 case reviews in neurosurgery, chronic subdural hematoma. In: Rahul Jandial M RAMYC, ed. *Elsevier*. 1st Edition. Elsevier; 2016:209-212.
21. Delgado-López PD, Martín-Velasco V, Castilla-Díez JM, Rodríguez-Salazar A, Galacho-Harriero AM, Fernández-Arconada O. Dexamethasone treatment in chronic subdural haematoma. *Neurocirugia (Astur)*. 2009;20(4):346-359. doi:10.1016/s1130-1473(09)70154-x
22. Forster MT, Mathé AK, Senft C, Scharrer I, Seifert V, Gerlach R. The influence of preoperative anticoagulation on outcome and quality of life after surgical treatment of chronic subdural hematoma. *J Clin Neurosci* Aug;. 2010;17(8):975-979.
23. Frati A, Salvati M, Mainiero F, et al. Inflammation markers and risk factors for recurrence in 35 patients with a posttraumatic chronic subdural hematoma: a prospective study. *J Neurosurg*. 2004;100(1):24-32. doi:10.3171/jns.2004.100.1.0024
24. Gaist D, Garcia Rodriguez LA, Hellfritsch M, et al. Association of Antithrombotic Drug Use With Subdural Hematoma Risk. *JAMA*. 2017;317(8):836-846. doi:10.1001/JAMA.2017.0639
25. GARDNER WJ. TRAUMATIC SUBDURAL HEMATOMA. *Arch Neurol Psychiatry*. 1932;27(4):847. doi:10.1001/archneurpsyc.1932.02230160088009
26. Giray S, Sarica FB, Sen O, Kizilkilic O. Parkinsonian syndrome associated with subacute subdural haematoma and its effective surgical treatment: a case report. *Neurol Neurochir Pol*. 2009;43(3):289-292. Accessed December 2, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19618313/>
27. Gonugunta V, Buxton N. Warfarin and chronic subdural haematomas. *Br J Neurosurg*. 2001;15(6):514-517. doi:10.1080/02688690120097822
28. Goto S, Kato K, Yamamoto T, Shimato S, Ohshima T, Nishizawa T. Effectiveness of Goreisan in Preventing Recurrence of Chronic Subdural Hematoma. *Asian J Neurosurg* Apr-Jun;. 2018;13(2):370-374.
29. Guan F, Peng WC, Huang H, et al. Efficacy analysis of soft neuroendoscopic techniques in the treatment of chronic subdural hematoma. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* Mar. 2019;5(99):9.

30. Haines DE. On the question of a subdural space. *Anat Rec*. 1991;230(1):3-21. doi:10.1002/ar.1092300103
31. Harada K, Orita T, Abiko S, Aoki H. Coagulation and fibrinolysis in chronic subdural hematoma. Measurement of fibrinopeptides. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1989;29(2):113-116. doi:10.2176/nmc.29.113
32. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
33. Hong HJ, Kim YJ, Yi HJ, Ko Y, Oh SJ, Kim JM. Role of angiogenic growth factors and inflammatory cytokine on recurrence of chronic subdural hematoma. *Surg Neurol*. 2009;71(2):161-165; discussion 165-6. doi:10.1016/j.surneu.2008.01.023
34. H. Richard Winn. *Youmans and Winn Neurological Surgery, 4-Volume Set, 7th Edition*. Elsevier.; 2016.
35. Hutchinson PJ, Edlmann E, Bulters D, et al. Trial of Dexamethasone for Chronic Subdural Hematoma. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2616-2627. doi:10.1056/NEJMoa2020473
36. Ito H, Yamamoto S, Saito K, Ikeda K, Hisada K. Quantitative estimation of hemorrhage in chronic subdural hematoma using the ⁵¹Cr erythrocyte labeling method. *J Neurosurg Jun;*. 1987;66(6):862-864.
37. Jiang R, Zhao S, Wang R, et al. Safety and Efficacy of Atorvastatin for Chronic Subdural Hematoma in Chinese Patients. *JAMA Neurol*. 2018;75(11):1338. doi:10.1001/jamaneurol.2018.2030
38. Kageyama H, Toyooka T, Tsuzuki N, Oka K. Nonsurgical treatment of chronic subdural hematoma with tranexamic acid. *J Neurosurg Aug;*. 2013;119(2):332-337.
39. Karibe H, Kameyama M, Kawase M, Hirano T, Kawaguchi T, Tominaga T. Epidemiology of chronic subdural hematomas. *No Shinkei Geka Dec;*. 2011;39(12):1149-1153.
40. Katano H, Kamiya K, Mase M, Tanikawa M, Yamada K. Tissue plasminogen activator in chronic subdural hematomas as a predictor of recurrence. *J Neurosurg Jan;*. 2006;104(1):79-84.
41. Kim E. Refractory Spontaneous Chronic Subdural Hematoma: A Rare Presentation of an Intracranial Arteriovenous Fistula. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2016;18(4):373-378. doi:10.7461/jcen.2016.18.4.373
42. Kitakami A, Ogawa A, Hakozaiki S, Kidoguchi J, Obonai C, Kubo N. Carbon dioxide gas replacement of chronic subdural hematoma using single burr-hole irrigation. *Surg Neurol Jun;*. 1995;43(6):574-577.
43. Kitazono M, Yokota H, Satoh H, et al. Measurement of inflammatory cytokines and thrombomodulin in chronic subdural hematoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(11):810-815.
44. Kudo H, Kuwamura K, Izawa I, Sawa H, Tamaki N. Chronic subdural hematoma in elderly people: present status on Awaji Island and epidemiological prospect. *Neurol Med Chir (Tokyo) Apr;*. 1992;32(4):207-209.

45. Kuwabara M, Sadatomo T, Yuki K, et al. The Effect of Irrigation Solutions on Recurrence of Chronic Subdural Hematoma: A Consecutive Cohort Study of 234 Patients. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017;57(5):210-216. doi:10.2176/nmc.oa.2016-0228
46. Lee KS. Natural history of chronic subdural haematoma. *Brain Inj*. 2004;18(4):351-358. doi:10.1080/02699050310001645801
47. Licci M, Kamenova M, Guzman R, Mariani L, Soleman J. Influence of Postoperative Thrombosis Prophylaxis on the Recurrence of Chronic Subdural Hematoma After Burr-Hole Drainage. *Crit Care MedJan*;. 2018;46:1.
48. Li G, Zhang Y, Zhao J, Zhu X, Yu J, Hou K. Isolated subdural hematoma secondary to Dural arteriovenous fistula: a case report and literature review. *BMC NeurolMar*. 2019;21:19.
49. Lindvall P, Koskinen LOD. Anticoagulants and antiplatelet agents and the risk of development and recurrence of chronic subdural haematomas. *J Clin Neurosci*. 2009;16(10):1287-1290. doi:10.1016/j.jocn.2009.01.001
50. Mandai S, Sakurai M, Matsumoto Y. Middle meningeal artery embolization for refractory chronic subdural hematoma. *Case report*. 2000;93(4):686-688.
51. Markwalder TM. Chronic subdural hematomas: a review. *J Neurosurg*. 1981;54(5):637-645. doi:10.3171/jns.1981.54.5.0637
52. Meagher Richard J, Young WF, Lutsep HL. Subdural Hematoma Clinical Presentation. *Medscape*. 2018;26.
53. MedCalc's Odds ratio calculator. https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php
54. Mehran R, Rao S V, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *CirculationJun*. 2011;124(23):2557-2564.
55. Miranda LB, Braxton E, Hobbs J, MR Q. Chronic subdural hematoma in the elderly: not a benign disease. *J NeurosurgJan*;. 2011;114(1):72-76.
56. Motiei-Langroudi R, Stippler M, Shi S, et al. Factors predicting reoperation of chronic subdural hematoma following primary surgical evacuation. *J Neurosurg*. 2018;129(5):1143-1150. doi:10.3171/2017.6.JNS17130
57. Nakaguchi H, Tanishima T, Yoshimasu N. Relationship between drainage catheter location and postoperative recurrence of chronic subdural hematoma after burr-hole irrigation and closed-system drainage. *J NeurosurgNov*;. 2000;93(5):791-795.
58. Okano A, Oya S, Fujisawa N, et al. Analysis of risk factors for chronic subdural haematoma recurrence after burr hole surgery: optimal management of patients on antiplatelet therapy. *Br J NeurosurgApr*;. 2014;116(2):204-208.
59. Ou Y, Dong J, Wu L, et al. A comparative study of chronic subdural hematoma in three age ranges: Below 40 years, 41-79 years, and 80 years and older. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019;178:63-69. doi:10.1016/j.clineuro.2019.01.018
60. Pedersen CB, Sundbye F, Poulsen FR. No Value of Routine Brain Computed Tomography 6 Weeks after Evacuation of Chronic Subdural Hematoma. *Surg J (N Y)*. 2017;3(4):e174-e176. doi:10.1055/s-0037-1607215
61. Petrella L, Muscas G, Montemurro VM, et al. Use of the Subdural Hematoma in the Elderly (SHE) Score to Predict 30-Day Mortality After Chronic Subdural

- Hematoma Evacuation. *World Neurosurg.* 2022;157:e294-e300. doi:10.1016/j.wneu.2021.10.072
62. Phan K, Abi-Hanna D, Kerferd J, et al. Resumption of Antithrombotic Agents in Chronic Subdural Hematoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *World Neurosurg.* 2018;109:e792-e799. doi:10.1016/j.wneu.2017.10.091
 63. Pinggera D, Unterhofer C, G"ortz P, Thomé C, Ortler M. Postoperative Thromboembolic Prophylaxis with Low-Molecular-Weight Heparin and Risk of Rebleeding in Patients with Chronic Subdural Hematomas: A Comparative Retrospective Cohort Study. *World NeurosurgAug*;. 2017;104:284-290.
 64. Poon MTC, Rea C, Kolias AG, Brennan PM, British Neurosurgical Trainee Research Collaborative (BNTRC). Influence of Antiplatelet and Anticoagulant Drug Use on Outcomes after Chronic Subdural Hematoma Drainage. *J Neurotrauma.* 2021;38(8):1177-1184. doi:10.1089/neu.2018.6080
 65. Probst C. Peritoneal drainage of chronic subdural hematomas in older patients. *J Neurosurg.* 1988;68(6):908-911. doi:10.3171/jns.1988.68.6.0908
 66. Ramachandran R, Hegde T. Chronic subdural hematomas-causes of morbidity and mortality. *Surg NeurolApr*;. 2007;67(4):367-372.
 67. Reinges MH, Hasselberg I, Rohde V, K"uker W, JM G. Prospective analysis of bedside percutaneous subdural tapping for the treatment of chronic subdural haematoma in adults. *J Neurol Neurosurg PsychiatryJul*;. 2000;69(1):40-47.
 68. Rovlias A, Theodoropoulos S, Papoutsakis D. Chronic subdural hematoma: Surgical management and outcome in 986 cases: A classification and regression tree approach. *Surg Neurol Int.* 2015;6:127. doi:10.4103/2152-7806.161788
 69. Rust T, Kiemer N, Erasmus A. Chronic subdural haematomas and anticoagulation or anti-thrombotic therapy. *J Clin NeurosciOct*;. 2006;13(8):823-827.
 70. Ryu SM, Yeon JY, Kong DS, Hong SC. Risk of Recurrent Chronic Subdural Hematoma Associated with Early Warfarin Resumption: A Matched Cohort Study. *World Neurosurg.* 2018;120:e855-e862. doi:10.1016/j.wneu.2018.08.177
 71. Santarius T, Kirkpatrick PJ, Ganesan D, et al. Use of drains versus no drains after burr-hole evacuation of chronic subdural haematoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9695):1067-1073. doi:10.1016/S0140-6736(09)61115-6
 72. Sastry RA, Pertsch N, Tang O, Shao B, Toms SA, Weil RJ. Frailty and Outcomes after Craniotomy or Craniectomy for Atraumatic Chronic Subdural Hematoma. *World Neurosurg.* 2021;145:e242-e251. doi:10.1016/j.wneu.2020.10.022
 73. Sato M, Iwatsuki K, Akiyama C, Kumura E, Yoshimine T. Implantation of a reservoir for refractory chronic subdural hematoma. *NeurosurgeryJun*;. 2001;48(6):1297-1301.
 74. Scerrati A, Germanò A, Trevisi G, et al. Timing of Low-Dose Aspirin Discontinuation and the Influence on Clinical Outcome of Patients Undergoing Surgery for Chronic Subdural Hematoma. *World Neurosurg.* 2019;129:e695-e699. doi:10.1016/j.wneu.2019.05.252
 75. Scerrati A, Mangiola A, Rigoni F, et al. Do antiplatelet and anticoagulant drugs modify outcome of patients treated for chronic subdural hematoma? Still a

- controversial issue. *J Neurosurg Sci.* 2021;65(6):626-633. doi:10.23736/S0390-5616.18.04311-4
76. Schachenmayr W, RL F. The origin of subdural neomembranes. I. Fine structure of the dura-arachnoid interface in man. *Am J Pathol* Jul;. 1978;92(1):53-68.
 77. Schucht P, Fischer U, Fung C, et al. Follow-up Computed Tomography after Evacuation of Chronic Subdural Hematoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1186-1187. doi:10.1056/NEJMc1812507
 78. Shiraishi T, Sengoku R, Takanashi S, Shibukawa M, Kanemaru K, Murayama S. Chorea due to chronic subdural hematoma. *Rinsho Shinkeigaku.* 2018;58(6):399-402. doi:10.5692/clinicalneurology.cn-001102
 79. Shoeb M, Fang MC. Assessing bleeding risk in patients taking anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;35(3):312-319. doi:10.1007/s11239-013-0899-7
 80. Smith MD, Kishikova L, JM N. Surgical management of chronic subdural haematoma: one hole or two? *Int J Surg.* 2012;10(9):450-452.
 81. Statistisches Bundesamt. <https://www-genesis.destatis.de/>.
 82. Suman S, Meenakshisundaram S, Woodhouse P. Bilateral chronic subdural haematoma: a reversible cause of parkinsonism. *J R Soc Med.* 2006;99(2):91-92. doi:10.1177/014107680609900223
 83. Svien HJ, JE G. On the surgical management of encapsulated subdural hematoma. *JNeurosurgery.* 1964;21:172-177.
 84. Tabaddor K, Shulmon K. Definitive treatment of chronic subdural hematoma by twist-drill craniostomy and closed-system drainage. *J Neurosurg* Feb;. 1977;46(2):220-226.
 85. Tahsim-Oglou Y, Beseoglu K, H"anggi D, Stummer W, HJ S. Factors predicting recurrence of chronic subdural haematoma: the influence of intraoperative irrigation and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis. *Acta Neurochir (Wien)* Jun;. 2012;154(6):1063-1067.
 86. Takahashi Y, Mikami J, Ueda M, et al. The origin of chronic subdural hematoma considered on the basis of hematoma membrane findings and contained fluid findings. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1985;25(12):998-1009. doi:10.2176/nmc.25.998
 87. Takeda N, Sasaki K, Oikawa A, Aoki N, Hori T. A new simple therapeutic method for chronic subdural hematoma without irrigation and drainage. *Acta Neurochir (Wien).* 2006;148(5):541-546. doi:10.1007/s00701-005-0689-x
 88. Trotter W. Chronic subdural hæmorrhage of traumatic origin, and its relation to pachymeningitis hæmorrhagica interna. *British Journal of Surgery.* 1914;2(6):271-291. doi:10.1002/bjs.1800020608
 89. Unterharnscheidt F. *Pathologie Des Nervensystems VI.A Traumatologie von Hirn Und Rückenmark Traumatische Schäden Des Gehirns.* Vol 13 / 6 / a. Springer Berlin Heidelberg; 1993. doi:10.1007/978-3-642-58015-4
 90. Van Der Veken J, Duerinck J, Buyl R, Van Rompaey K, Herregodts P, D'Haens J. Mini-craniotomy as the primary surgical intervention for the treatment of chronic subdural hematoma retrospective analysis. *Acta Neurochir (Wien)* May;. 2014;156(5):981-987.

91. Wang H, Zhang M, Zheng H, et al. The effects of antithrombotic drugs on the recurrence and mortality in patients with chronic subdural hematoma: A meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(1):e13972. doi:10.1097/MD.00000000000013972
92. Wang S, Ma Y, Zhao X, et al. Risk factors of hospital mortality in chronic subdural hematoma: A retrospective analysis of 1117 patients, a single institute experience. *J Clin Neurosci*. 2019;67:46-51. doi:10.1016/j.jocn.2019.06.026
93. Waqas M, Vakhari K, Weimer P V, Hashmi E, Davies JM, Siddiqui AH. Safety and Effectiveness of Embolization for Chronic Subdural Hematoma: Systematic Review and Case Series. *World Neurosurg*. 2019;126:228-236. doi:10.1016/j.wneu.2019.02.208
94. Weigel R, Hohenstein A, Schlickum L, Weiss C, Schilling L. Angiotensin converting enzyme inhibition for arterial hypertension reduces the risk of recurrence in patients with chronic subdural hematoma possibly by an antiangiogenic mechanism. *Neurosurgery* Oct;. 2007;61(4):788-792.
95. Weigel R, Krauss JK, Schmiedek P. Concepts of neurosurgical management of chronic subdural haematoma: historical perspectives. *British Journal of Neurosurgery Volume*. 2004;18:8-18.
96. Weigel R, Schilling L, Schmiedek P. Specific pattern of growth factor distribution in chronic subdural hematoma (CSH): evidence for an angiogenic disease. *Acta Neurochir (Wien)* Aug;. 2001;143(8):811-818.
97. Weigel R, Schmiedek P, Krauss JK. Outcome of contemporary surgery for chronic subdural haematoma: evidence based review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(7):937-943. doi:10.1136/jnnp.74.7.937
98. Weir B. Oncotic pressure of subdural fluids. *J Neurosurg* Oct;. 1980;53(4):512-515.
99. Weir B. The osmolality of subdural hematoma fluid. *J Neurosurg* Apr;. 1971;34(4):528-533.
100. Yadav YR, Parihar V, Namdev H, Bajaj J. Chronic subdural hematoma. *Asian J Neurosurg*. 2016;11(4):330-342. doi:10.4103/1793-5482.145102
101. Yamashima T, Friede RL. [Light and electron microscopic studies on the subdural space, the subarachnoid space and the arachnoid membrane]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1984;24(10):737-746. doi:10.2176/nmc.24.737
102. Yamashima T, RL F. Why do bridging veins rupture into the virtual subdural space? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Feb;. 1984;47(2):121-127.
103. Yamashima T, Yamamoto S. The origin of inner membranes in chronic subdural hematomas. *Acta Neuropathol*. 1985;67(3-4):219-225.
104. Yamashima T, Yamamoto S, Friede RL. The role of endothelial gap junctions in the enlargement of chronic subdural hematomas. *J Neurosurg*. 1983;59(2):298-303. doi:10.3171/jns.1983.59.2.0298
105. Yang W, Huang J. Chronic Subdural Hematoma: Epidemiology and Natural History. *Neurosurg Clin N Am*. 2017;28(2):205-210. doi:10.1016/j.nec.2016.11.002
106. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2019;321(3):277-287. doi:10.1001/jama.2018.20578

12 Danksagung

Ich danke meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. med. G.C. Feigl für Förderung und Unterstützung.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Ehab Shibani für seine Unterstützung.

Ich danke Herrn Prof. Dr.med. Uwe Spetzger für seine Hilfe.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Familie, die mich dabei unterstützt hat.