

Diplomarbeit

**Der Zusammenhang intrazerebraler Blutungen als
Operationskomplikation bei stereotaktischen Biopsien
mit unerkannten Gerinnungsstörungen - eine
retrospektive Studie**

eingereicht von

Ernst Can Schmid

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurochirurgie am LKH-Univ. Klinikum Graz

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Frank Unger

Marcus Barth

Graz, am 30.11.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 30.11.2025

Ernst Can Schmid eh.

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all jenen bedanken, welche mich während des Studiums unterstützt haben.

Ein großer Dank gilt meinen beiden Betreuern Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Frank Unger sowie Marcus Barth, sowohl für ihre methodischen Hinweise als auch für ihre Unterstützung. Zusätzlich bedanke ich mich aber auch für die aufmunternden sowie motivierenden Worte, die es mir ermöglicht hatten trotz diverser Herausforderungen im Rahmen der Arbeit meinen Fokus zu behalten.

Ein großes Dankeschön will ich aber auch an meine Familie und Freunde richten, welche mich auf diesem langen Weg begleitet haben. Ganz besonders danke ich meinen Eltern, die es mir ermöglicht haben, dieses Studium zu absolvieren.

Zusammenfassung

Hintergrund: Blutungen stellen die häufigste Komplikation der stereotaktischen Hirn-Biopsie dar. Die Zahl der schweren symptomatischen Blutungen ist jedoch weitaus geringer. Aufgrund des starken Einflusses auf das Outcome der Patient*innen ist es sehr wichtig, das Blutungsrisiko möglichst klein zu halten. Diese Studie hatte das Ziel, die Blutungshäufigkeit sowie assoziierte Risikofaktoren zu analysieren.

Methodik: Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden 97 erwachsene Patient*innen untersucht, welche an der Universitätsklinik für Neurochirurgie Graz von 2022 bis 2024 per stereotaktischer Biopsie behandelt wurden. Es wurden multiple mit der Blutgerinnung in Verbindung stehende Parameter erhoben und analysiert.

Ergebnisse: In 31 Fällen (~32%) konnten am postoperativen cCT Blutungen festgestellt werden. In zehn Fällen (~10%) kam es zu neurologischen Defiziten. Die Langzeit-Einnahme von Gerinnungshemmern zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungshäufigkeit. Patient*innen, welche an Thrombozytopenie litten, hatten im Vergleich zur Referenzgruppe eine signifikant höhere Blutungschance. Zusätzlich ließ sich eine signifikante Assoziation zwischen Blutungen und neurologischen Defiziten nachweisen.

Schlussfolgerung: Da Blutungen weitreichende Komplikationen zur Folge haben können, ist es essenziell, das Risiko möglichst gering zu halten. Da die Studie zeigte, dass eine Thrombozytenzahl von unter 150.000/ μ l bereits einen signifikanten Risikofaktor für Blutungen darstellt, sollte die präoperative Risikoeinschätzung entsprechend angepasst werden.

Schlagwörter: Stereotaxie, Hirnbiopsie, stereotaktische Hirnbiopsie, Hämorrhagie, Thrombozytopenie

Abstract

Background: Hemorrhage is the most common complication in stereotactic brain biopsy. Despite that, the number of severe symptomatic hemorrhages is a lot lower. Due to the significant impact on outcomes, it is important to prevent bleeding risk as much as possible. The aim of this study was to analyze the number of hemorrhages following brain biopsies and possible associated risk factors.

Methods: In this retrospective study 97 cases of stereotactic brain biopsies in adult patients at the Department of Neurosurgery Graz between 2022 and 2024 were examined. Multiple parameters related to hemostasis were analyzed.

Results: A hemorrhage was found in thirty-one cases (~32%) after biopsy on the post-op CT scan. Neurological deficits occurred in ten cases (~10%). Patients who used anticoagulant medications showed no statistically significant correlation with hemorrhage. Patients with thrombocytopenia had a significantly higher chance of bleeding compared to the reference group. In addition, a significant association between bleeding and neurological deficits was found.

Conclusion: Since hemorrhages can lead to neurological impairment, it is essential to keep the risk as low as possible. This study indicates that a platelet count fewer than 150,000/ μ l is a significant risk factor for hemorrhage. The prebiopsy risk assessment should be tailored accordingly.

Keywords: stereotaxy, brain biopsy, stereotactic brain biopsy, hemorrhage, thrombocytopenia

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Keine Veröffentlichungen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
1 Einleitung	5
1.1 Stereotaktische Biopsie	5
1.1.1 Indikationen	5
1.1.2 Diagnostische Ausbeute	6
1.1.3 Kontraindikationen	6
1.2 Komplikationen der stereotaktischen Biopsie	7
1.2.1 Risiken, Prädiktoren, Inzidenzen sowie Therapie in der aktuellen Literatur	8
1.3 Die zerebrale Blutversorgung.....	9
1.3.1 Gefäßversorgung	9
1.3.2 Zerebraler Blutfluss	9
1.4 Die Physiologie des Gerinnungssystems – intrinsisch und extrinsisch.....	11
1.4.1 Allgemeines zur Hämostase	11
1.4.2 Primäre Hämostase	11
1.4.3 Sekundäre Hämostase.....	13
1.5 Gerinnungstests und Gerinnungsparameter.....	16
1.5.1 Diagnostik der primären Hämostase	16
1.5.2 Gerinnungsdiagnostik.....	16
1.6 Wirkmechanismen von Medikamenten mit Einfluss auf das Gerinnungssystem	19
1.6.1 Thrombozytenfunktionshemmer allgemein.....	19
1.6.2 Acetylsalicylsäure.....	19
1.6.3 Cumarine	20
1.6.4 DOAKs	22
1.6.5 P2Y ₁₂ -Rezeptor-Antagonisten.....	24
1.7 Erkrankungen des Gerinnungssystems.....	25
1.7.1 Die häufigsten Defektkoagulopathien	25
1.7.2 Hämophilie A und B.....	25
1.7.3 Von-Willebrand-Erkrankung.....	27
2 Material und Methoden	29
2.1 Kriterien für das Patient*innenkollektiv	29
2.2 Datensammlung	29
2.3 Statistische Auswertung	30
2.4 Datenschutz	30
2.5 Nutzen-Risiko-Evaluierung	30
2.6 Ethikvotum	31
3 Ergebnisse mit graphischen Darstellungen.....	32
3.1 Deskriptive Statistik	32
3.2 Analyse	38
3.2.1 Thrombozytopenie.....	38
3.2.2 Langzeit-Acetylsalicylsäure- und Langzeit-DOAK-Einnahme.....	40
3.2.3 Postoperative Komplikationen	41
4 Diskussion	44
4.2 Limitationen	46
Literaturverzeichnis	47

Abkürzungen und deren Erklärung

µl	Mikroliter
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ACA	Arteria cerebri anterior
ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria cerebri posterior
ADP	Adenosindiphosphat
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
Ca ²⁺	Calcium
cCT	kraniale Computertomographie
COX	Cyclooxygenase
COX-1	Cyclooxygenase-1
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrom P450
CYP1A2	Cytochrom P450 1A2
CYP2C19	Cytochrom P450 2C19
CYP2C9	Cytochrom P450 2C9
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DOAK	direkte orale Antikoagulantien
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EK	Ethikkommission
et al.	et alii
FGF	fibroblast growth factor
GI	gastrointestinal

gr.	griechisch
h	Stunde
HMV	Herzminutenvolumen
INR	International Normalized Ratio
ISTH-BAT	International Society on Thrombosis and Haemostasis – Bleeding Assessment Tool
j	ja
KHK	koronare Herzkrankheit
m	männlich
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
n	nein
NaCl	Natriumchlorid
NOAK	neue orale Antikoagulantien
Nr.	Nummer
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDGF	platelet-derived growth factor
PIVKAS	proteins induced by vitamin K absence
PTT	partielle Thromboplastinzeit
PTZ	Plasma-Thrombin-Zeit
PZ	Prothrombinzeit
SMA	supplementary motor area
TGFbeta	transforming growth factor β
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie
vWF	von-Willebrand-Faktor
vWS	von-Willebrand-Jürgens-Syndrom
w	weiblich
ZNS	zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Circulus arteriosus Willisii (Hafferl, Thiel, 1969)	10
Abbildung 2: Aktivierungs- und Koagulationsphase der sekundären Hämostase (Behrends, 2017).....	14
Abbildung 3: Blutungshäufigkeit der untersuchten Patient*innenpopulation.....	32
Abbildung 4: Blutungshäufigkeit bei vorhandener Thrombozytopenie bzw. bei physiologischer Thrombozytenzahl.....	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick über Funktionen der verschiedenen Mediatoren (Behrends, 2017, Silverthorn, 2009).....	12
Tabelle 2: Auflistung der Gerinnungsfaktoren (Behrends, 2017, Pape et al., 2018).....	15
Tabelle 3: Geschlechterverteilung der Studienpopulation	32
Tabelle 4: Häufigkeit der Langzeit-Marcoumar-Einnahme	33
Tabelle 5: Häufigkeit der Langzeit-Acetylsalicylsäure-Einnahme	33
Tabelle 6: Häufigkeit der Langzeit-DOAK-Einnahme	33
Tabelle 7: Häufigkeit von intraoperativen Komplikationen.....	34
Tabelle 8: Häufigkeit von postoperativen Bewusstseinsveränderungen	34
Tabelle 9: Häufigkeit von postoperativen neuen neurologischen Defiziten.....	34
Tabelle 10: Häufigkeit von postoperativer Nausea bzw. Emesis	35
Tabelle 11: Häufigkeit von postoperativem Schwindel	35
Tabelle 12: Häufigkeit von postoperativen Krampfanfällen	35
Tabelle 13: Häufigkeit von postoperativen Kopfschmerzen	35
Tabelle 14: deskriptive Statistik von Thrombozytenzahl, PZ, INR, aPTT	36
Tabelle 15: deskriptive Statistik von Alter, systolischer und diastolischer Blutdruck.....	36
Tabelle 16: Geschlechterverteilung des Patient*innenkollektivs mit bzw. ohne Blutungen	37
Tabelle 17: Blutungshäufigkeit bei Personen mit bzw. ohne Thrombozytopenie.....	38
Tabelle 18: Exakter Test nach Fisher (Thrombozytopenie)	39
Tabelle 19: Risikoschätzung (Thrombozytopenie)	39
Tabelle 20: Blutungshäufigkeit bei Personen mit bzw. ohne Langzeit-ASS-Einnahme.....	40
Tabelle 21: Blutungshäufigkeit bei Personen mit bzw. ohne Langzeit-DOAK-Einnahme.	40
Tabelle 22: Häufigkeit eines neurologischen Defizites bei Personen mit bzw. ohne Blutung	41
Tabelle 23: Exakter Test nach Fisher (neues neurologisches Defizit)	41
Tabelle 24: Risikoschätzung (neues neurologisches Defizit).....	42
Tabelle 25: Blutungshäufigkeit bei Personen mit bzw. ohne Bewusstseinsveränderung....	42
Tabelle 26: Exakter Test nach Fisher (Bewusstseinsänderungen)	43

1 Einleitung

1.1 Stereotaktische Biopsie

Die stereotaktische Biopsie stellt ein Teilgebiet der stereotaktischen Operationen dar. (Greenberg, 2023) Stereotaxie kommt aus dem Griechischen und beschreibt eine feste (gr. stereos) Halterung (gr. taxis). Durch diese feste Halterung kann der*die Operateur*in über Bohrlöcher im Schädelknochen vorher geplante Lokalisationen innerhalb des Schädels genau erreichen. (Schirmer, 2021) Vor der stereotaktischen Biopsie werden Computertomographien oder Magnetresonanztomographien durchgeführt, weshalb „bildgestützte stereotaktische Biopsie“ der präzisere Begriff wäre. Um eine höhere Genauigkeit zu erreichen, werden stereotaktische Rahmen oder sogenannte Fiducial-Marker verwendet. (Greenberg, 2023)

Bei einer rahmenlosen stereotaktischen Biopsie liegt die Wahl der Registrierungsmethode (Fiducial-Marker, anatomische Landmarke oder andere Systeme) laut derzeitigem Kenntnisstand schlussendlich bei der Person, die die Operation durchführt, da anatomische Landmarken wie auch Fiducial-Marker auf der Haut vergleichbare Ergebnisse und Komplikationsraten produzieren. (Saß et al., 2021) Darauf folgt der Eingriff im Operationssaal. Hierbei wird der*die Patient*in mit den eben genannten CT- oder MRT-Bildern registriert, die Bewegungen der Instrumente werden je nach verwendetem System zum Beispiel durch Trackingkameras verfolgt und ihre räumliche Position im Vergleich zu der Bildgebung angezeigt. Die Nutzung dieser vermeintlich alten Aufnahmen kann selbst zu Komplikationen führen, da allein die Nutzung von Mannitol beispielsweise Hirnbewegungen im Millimeterbereich verursachen kann. (Greenberg, 2023)

1.1.1 Indikationen

Mögliche Indikationen umfassen beispielsweise tiefliegende zerebrale Raumforderungen, vor allem wenn sich diese in der Nähe von Arealen befinden, welche für die Sprache, Sinneswahrnehmung oder Motorik essenziell sind. (Greenberg, 2023, Bonosi et al., 2024) Zusätzlich wird die stereotaktische Biopsie aber auch genutzt, wenn es mehrere kleine Läsionen gibt, sich die Raumforderung im Bereich des Hirnstammes befindet, oder wenn

der*die Patient*in medizinisch nicht stabil genug für eine Vollnarkose im Rahmen einer offenen Biopsie ist. (Greenberg, 2023, Katzendobler et al., 2022)

1.1.2 Diagnostische Ausbeute

Die Fähigkeit, durch eine stereotaktische Biopsie zu einer Diagnose zu kommen, wird als diagnostische Ausbeute bezeichnet, welche allgemein betrachtet bei stereotaktischen Biopsien hoch ist. (Porto Junior et al., 2024, Greenberg, 2023)

Während sie bei nicht-immunkomprimierten Patient*innen circa 82-99% beträgt, wird bei AIDS-Patient*innen von einer diagnostischen Ausbeute von 56-96% ausgegangen, wobei die höhere Rate vermutlich durch eine bessere chirurgische Technik oder histologische Auswertung erklärbar ist. Ebenfalls haben Raumforderungen, die in der Bildgebung Kontrast erzeugen, eine höhere Ausbeute im Vergleich zu Raumforderungen, welche das nicht tun. (Greenberg, 2023)

Schlussendlich wird die stereotaktische Biopsie auch häufig zur Diagnosefindung bei nicht-neoplastischen Erkrankungen genutzt, wenn bereits weniger invasive Untersuchungsverfahren kein Ergebnis lieferten. Dieser Umstand hat jedoch eine Verringerung der diagnostischen Ausbeute zur Folge. Einzelne Autoren bezeichnen das Ausbleiben einer Diagnose im Rahmen einer Biopsie ebenso als eine mögliche Komplikation. (Riche, Amelot et al., 2021)

1.1.3 Kontraindikationen

Kontraindikationen der stereotaktischen Biopsie umfassen Koagulationsstörungen wie beispielsweise Koagulopathien, zu welchen hämorrhagische Diathesen und iatrogene Einflüsse wie Heparine oder Coumarine gezählt werden. Zusätzlich kann bei einer Thrombozytopenie mit einer Blutplättchenzahl von unter 50.000/ μL von einer absoluten Kontraindikation gesprochen werden, wobei erst ab 100.000/ μL von einer Sicherheit ausgegangen werden kann. Die Behandlung von Patient*innen, welche nicht per Allgemeinnarkose behandelt werden können und über keine ausreichende Compliance für Lokalanästhesie verfügen, ist kontraindiziert. (Greenberg, 2023)

1.2 Komplikationen der stereotaktischen Biopsie

Prinzipiell stellen asymptomatische Nachblutungen die häufigste Komplikation dar, welche meist im Rahmen von Kontroll-CTs erkannt werden. (Lavé et al., 2025) Während die meisten nicht groß genug sind, um auf die Klinik einen Einfluss zu haben, und das Risiko für eine schwerwiegende Komplikation, meist aufgrund einer Blutung, bei nicht-immunkomprimierten Patient*innen von 0-3% schwankt, ist bei AIDS-kranken Patient*innen sogar von 0-12% auszugehen. Diese höhere Komplikationsrate bei AIDS-kranken Patient*innen könnte unter anderem durch eine verringerte Thrombozytenzahl beziehungsweise eine verringerte Thrombozytenfunktion erklärt werden. Ebenso wird die Gefäßbrüchigkeit bei primären ZNS-Lymphomen als mögliche Ursache gesehen. Demgegenüber neigten multifokale high-grade Gliome bei nicht-immunkomprimierten Patient*innen am häufigsten zu Komplikationen. (Greenberg, 2023) Jedoch haben symptomatische Blutungen trotz der geringen Häufigkeit eine hohe Signifikanz, da sie einen Einfluss auf den Behandlungserfolg und damit auf das Leben der Patient*innen haben können. (Lavé et al., 2025)

Eine allgemein seltene Komplikation bei der stereotaktischen Nadelbiopsie ist die Infektion. (Greenberg, 2023) Sie kann sowohl oberflächliche Bereiche als auch tiefere betreffen. So stellt unter anderem die Entstehung von Empyemen oder Abszessen eine sehr seltene Folge dar. Einzelne Studien beschreiben, dass ein Zusammenhang zwischen chronischer Glukokortikoideinnahme und Infektionen bestehen könnte. (Riche, Amelot et al., 2021)

Die Mortalität bei stereotaktischen Hirnbiopsien betrug bei verschiedenen Studien laut Riche 0-4%. Der Tod sei hierbei meist auf Blutungen zurückzuführen. (Riche, Amelot et al., 2021) Malone konnte dementsprechend eine Todesrate von 2,8% in seiner Studienpopulation feststellen. Zusätzlich zeigte sich, dass Patient*innen mit Blutung signifikant öfter im Krankenhaus verstarben (12,8% im Vergleich zu 2,2%). Doch es war nicht nur eine erhöhte Mortalität mit Blutungskomplikationen vergesellschaftet, denn Patient*innen mit Blutung wurden auch weitaus öfter in Pflege- oder Rehazentren entlassen (45,2% verglichen mit 23,1%). (Malone et al., 2015)

Analog konnten Barkley et al. bei Patient*innen mit nachweisbaren Blutungen vermehrt postoperative Defizite und eine erhöhte Krankenhausaufenthaltsdauer nachweisen. Hierbei war das Ausmaß der Blutung nicht von Bedeutung. (Barkley et al., 2020)

1.2.1 Risiken, Prädiktoren, Inzidenzen sowie Therapie in der aktuellen Literatur

Multiple Studien beobachteten eine Assoziation von Blutungen mit hohem Alter, tiefsitzenden Läsionen, zerebralen Ödemen, Lymphomen und präoperativem Hydrozephalus. Bezüglich möglicher Einflüsse von Medikamenten, welche in die Gerinnung eingreifen, beobachtete man ein erhöhtes Risiko, wenn die Thrombozytenaggregationshemmer innerhalb von 48 Stunden vor der Operation eingenommen wurden, oder die Thrombozytenzahl selbst unter 150.000/ μl war. (Riche, Amelot et al., 2021)

Während die Therapie von Komplikationen laut Riche et al. bisher noch nicht durch Leitlinien beziehungsweise genaue Vorgaben genormt ist, empfehlen sie die routinemäßige Durchführung eines CTs als Kontrolle nach einer stereotaktischen Biopsie. Es zeigte sich nämlich im Rahmen der Studie, dass asymptomatische Einblutungen mit später auftretenden symptomatischen Einblutungen vergesellschaftet sind. Zeigt sich am CT eine asymptomatische Blutung, so empfehlen sie die Nutzung von Antiepileptika in Kombination mit Glukokortikoiden (Kortikosteroiden), um Krampfanfälle und Hirnödeme vorzubeugen. (Riche, Amelot et al., 2021, Riche, Marijon et al., 2021)

1.3 Die zerebrale Blutversorgung

1.3.1 Gefäßversorgung

Da das Hirn sehr empfindlich ist, sollte der Blutbedarf bei fluktuierender Zufuhr beziehungsweise wechselndem Bedarf sichergestellt werden. Diese Aufgabe obliegt dem sogenannten Circulus arteriosus cerebri, auch Circulus arteriosus Willisii, welcher gemeinsam mit seinen Ästen durch den Flüssigkeitspolster des Spatium subarachnoidale geschützt wird. (Anderhuber, Pera & Streicher, 2012)

Die Blutversorgung des Gefäßringes und damit des Gehirnes erfolgt über die paarige A. carotis interna sowie die ebenfalls paarige A. vertebralis, welche sich mit ihrem Gegenstück zur A. basilaris vereinigt. Gemeinsam bilden sie mit ihren Fortläufern den Circulus arteriosus Willisii. (Anderhuber, Pera & Streicher, 2012, Agarwal, Carare, 2021)

Der Circulus besteht aus den Aa. cerebri posteriores, Aa. communicantes posteriores, der paarigen A. carotis interna sowie den Aa. cerebri anteriores und der Arteria communicans anterior. (Abbildung 1) (Anderhuber, Pera & Streicher, 2012)

1.3.2 Zerebraler Blutfluss

Das menschliche Gehirn benötigt, obwohl es nur circa 2% des Körpergewichtes ausmacht, 20% des insgesamt vorhandenen Sauerstoffes. (Jiang, Lu, 2022)

Der zerebrale Blutfluss ist auf die Gefäße nicht gleichmäßig aufgeteilt. Im Durchschnitt macht die Blutversorgung des Cerebrums über die paarige A. carotis interna 88% des Blutflusses aus, während die Vertebralarterien 12% liefern. Die A. carotis interna übernimmt dabei allein die Versorgung der ACM und ACA, die ACP wird von der A. carotis interna teils über die A. communicans posterior versorgt. (Seymour, Hu & Snelling, 2020)

Die zerebrale Durchblutung beträgt ungefähr 750ml pro Minute, das macht 15% des HVMs aus. Während jedoch die gesamte zerebrale Durchblutung gleich bleibt, unterliegt die Durchblutung der verschiedenen Regionen einer gewissen aktivitätsabhängigen Schwankung. Dementsprechend kann eine drei- bis fünfmal höhere Durchblutung in der

Substantia grisea beobachtet werden als in der Substantia alba sowie eine Steigerung der regionalen Durchblutung in funktionell aktivierten Bereichen des Gehirns. (Behrends, 2017)

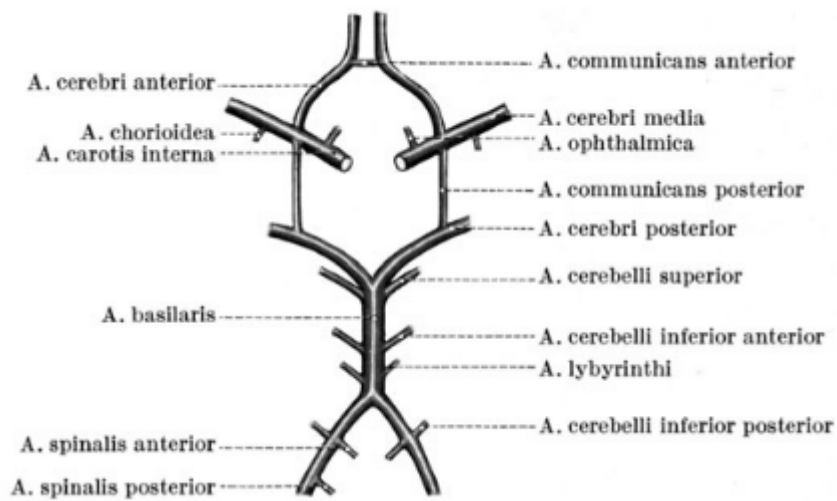


Abbildung 1: Circulus arteriosus Willisii (Hafferl, Thiel, 1969)

1.4 Die Physiologie des Gerinnungssystems – intrinsisch und extrinsisch

1.4.1 Allgemeines zur Hämostase

Die Hämostase beschreibt Vorgänge, welche essenziell für die Blutstillung sind. Hierbei sind Gerinnungsfaktoren, Blutplättchen und das Endothel beteiligt. (Pape et al., 2018) Sie kann noch weiter in eine primäre und sekundäre Hämostase abgestuft werden. (Behrends, 2017)

Bei kleineren Verletzungen dauert es circa ein bis drei Minuten, bis es zum Stillstand der Blutung kommt. Hierbei erfolgt eine Auflagerung von Thrombozyten im Bereich der Verletzung, auch bekannt als weißer Thrombus, dessen Aufgabe es ist, die Wunde abzudichten. Des Weiteren kommt es infolge dieser primären Hämostase zu einer Freisetzung von Serotonin sowie Thromboxan A aus den Blutplättchen, welche eine Gefäßverengung zur Folge hat. (Behrends, 2017)

Im Rahmen der sekundären Hämostase aktiviert Thrombin die Blutgerinnung und verursacht so die Entstehung eines Fibrinnetzes, welches vor allem Erythrozyten auffängt. Dieser so entstandene rote Thrombus kann das entstandene Leck in weiterer Folge komplett verschließen und die Wundheilung kann ablaufen. (Behrends, 2017, Silverthorn, 2009)

1.4.2 Primäre Hämostase

1.4.2.1 Adhäsion der Thrombozyten

Der erste Schritt der primären Hämostase kann ablaufen, da bei Traumen, welche das Endothel beschädigen, subendotheliales Kollagen frei wird. Dieses bindet, genauso wie die Thrombozyten, an den aus dem beschädigten Endothel freigesetzten vWF. (Behrends, 2017) Der von-Willebrand-Faktor wird sowohl im Endothel als auch in Megakaryozyten gebildet. (Pape et al., 2018) Weiters bindet jedoch auch das subendotheliale Kollagen selbst die Thrombozyten. Diese zwei Interaktionen haben schlussendlich zur Folge, dass sich die Blutplättchen am Endothel entlang bewegen und dann hängenbleiben. (Behrends, 2017)

1.4.2.2 Aggregation der Thrombozyten

Die beschriebene Bindung des von-Willebrand-Faktors an die Blutplättchen und das bereits in kleiner Menge freigegebene Thrombin löst die Thrombozytenaktivierung aus. Diese Aktivierung führt zu einer Formänderung der bikonkaven Blutplättchen, bei welcher es zur Ausbildung von sogenannten Pseudopodien kommt, welche ermöglichen, dass die Blutplättchen sowohl am Endothel als auch aneinander haften. (Behrends, 2017) Diese Änderung der Form wird auch visköse Metamorphose genannt. (Pape et al., 2018) Durch Aktivierung von Rezeptoren an der Oberfläche des Thrombozyten kann der Thrombozyt schließlich Fibrinogen binden, was die weitere Vernetzung untereinander ermöglicht. Die Thrombozyten schütten nun ebenfalls aus ihren Organellen Thrombospondin aus, das die reversible Fibrinogenbindung irreversibel macht. Zusätzlich werden Mediatoren von den granulären Organellen freigesetzt, welche die Thrombozytenaggregation und die Thrombozytenquervernetzung unterstützen sowie förderliche Bedingungen für die anschließende sekundäre Hämostase zustande bringen. (Tabelle 1) (Behrends, 2017)

Mediator	Funktionsweise
vWF	Adhäsion von Thrombozyten an Kollagen
Fibrinogen	Aggregation von Blutplättchen, sekundäre Hämostase
Fibronectin	zur Adhäsion
Thrombospondin	Umwandlung der Fibrinogenbindung in eine irreversible Form
diverse Wachstumsfaktoren	Mitose, Zellwachstum, Verengung der Gefäße, Wundheilung
ADP	aktiviert Blutplättchen, fördern Aggregation, führt zu Calciumionen-Ausschüttung
Calciumionen	Cofaktor im Rahmen der Aktivierung der Blutplättchen sowie der sekundären Hämostase
Serotonin	verursacht eine Gefäßverengung und Blutplättchenaggregation

Tabelle 1: Überblick über Funktionen der verschiedenen Mediatoren (Behrends, 2017, Silverthorn, 2009)

1.4.2.3 Vasokonstriktion

Obendrein ist die Vasokonstriktion, also die Verengung der Gefäße, eine wichtige Komponente der primären Hämostase. (Behrends, 2017) Sie findet im Rahmen eines

Schadens in der ersten Minute statt und kann unter anderem auch Blutungen von größeren Arterien stoppen. Hierbei ist jedoch auch der Verletzungsmechanismus wichtig, da die Blutung vor allem im Rahmen von glattflächiger Durchschneidung tatsächlich nur durch die Vasokonstriktion zum Erliegen kommen kann. (Pape et al., 2018) Unter anderem sind hier das soeben genannte Thromboxan A₂, Serotonin und Wachstumsfaktoren aus den alpha und beta Granula (wie beispielsweise PDGF, TGFbeta und FGF) anzuführen, welche vasokonstriktorisch wirken. (Behrends, 2017)

Die Ausbildung des weißen Thrombus, welcher im Vergleich zum roten Thrombus keine roten Blutkörperchen beinhaltet, wird durch die bereits behandelte Thrombozytenadhäsion sowie Thrombozytenaggregation ermöglicht und stellt gemeinsam mit der Vasokonstriktion den Abschluss der primären Hämostase dar. (Behrends, 2017, Pape et al., 2018) Dadurch kommt es innerhalb von zwei bis vier Minuten zum Erliegen der Blutung, man spricht von der sogenannten Blutungszeit. (Pape et al., 2018)

1.4.2.4 Physiologische Gegenregulationsmechanismen

Als Gegenregulation produziert das gesunde Endothel Prostazyklin sowie Stickstoffmonoxid. Während Prostazyklin sowohl die Thrombozytenadhäsion als auch die Thrombozytenaggregation hemmt, führt Stickstoffmonoxid zu einer alleinigen Adhäsionshemmung. (Silverthorn, 2009)

1.4.3 Sekundäre Hämostase

In der sekundären Hämostase erfolgt die Aktivierung der Gerinnungskaskade. Am Ende der Kaskade wird Fibrinogen zu Fibrin, durch welches ein Netzwerk gebildet wird, das Erythrozyten und Leukozyten auffängt und den roten Thrombus bildet. (Behrends, 2017) Dieser zweite Schritt der Hämostase ist daher so wichtig, da der vorher gebildete weiße Thrombus die Verletzung nicht stabil genug abdichten kann. (Pape et al., 2018)

Die sekundäre Hämostase wird in drei aufeinanderfolgende Phasen gegliedert. Zuerst erfolgt in der Aktivierungsphase die gesamte Gerinnungskaskade bis zur Thrombinbildung. Darauf folgt die Koagulationsphase, in welcher das Thrombin die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin und damit die Bildung des Fibrinnetzes ermöglicht. An der weiteren

Stabilisierung ist Faktor XIIIa beteiligt, welcher die Vernetzung des Fibrins ermöglicht. (Abbildung 2) (Behrends, 2017) Schlussendlich kommt es in der Retraktionsphase zur Verkleinerung des Thrombusvolumens, was eine Stabilisierung zur Folge hat. Dieser Prozess findet dadurch statt, dass sich die Blutplättchen kontrahieren und damit die Fibrinfäden spannen. (Pape et al., 2018) Dieser Mechanismus unterstützt ebenfalls die Wundrandannäherung. (Pape et al., 2018, Tutwiler et al., 2016)

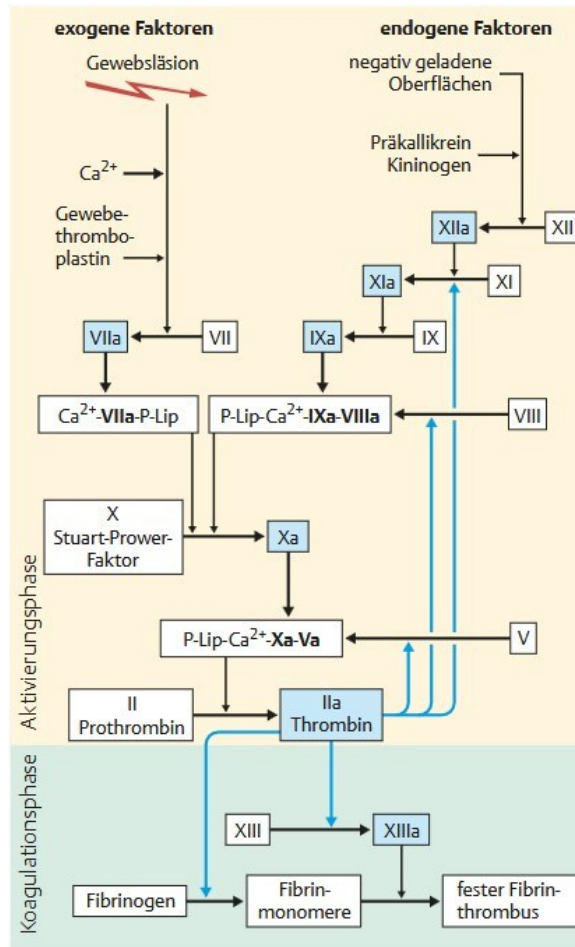


Abbildung 2: Aktivierungs- und Koagulationsphase der sekundären Hämostase (Behrends, 2017)

Während die meisten Gerinnungsfaktoren Proteasen sind, haben einige wenige keine enzymatische Aktivität. Sie werden als Cofaktoren bezeichnet. Da die in inaktivierter Form im Blutplasma vorkommenden Gerinnungsfaktoren von anderen aktivierten Gerinnungsfaktoren in ihre aktive Form umgewandelt werden können, ist die Kaskade selbstverstärkend. (Tabelle 2) (Behrends, 2017)

Faktor	Bezeichnung	Aufgabe
I	Fibrinogen	Fibrinvorstufe
II	Prothrombin	Thrombinvorstufe
III	Gewebsthromboplastin	Cofaktor
IV	ionisiertes Ca ²⁺	Cofaktor
V	Proaccelerin	Cofaktor bei Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin
VII	Proconvertin	Aktiviert gemeinsam mit weiteren Cofaktoren Faktor X
VIII	Antihämophiles Globulin A	Cofaktor bei Aktivierung des Faktor X
IX	Christmas-Faktor bzw. Antihämophiles Globulin B	Aktiviert gemeinsam mit weiteren Cofaktoren Faktor X
X	Stuart-Prower-Faktor	Teil der Prothrombinase, wandelt Prothrombin zu Thrombin um
XI	Plasma-Thromboplastin-Antecedent	Kontaktfaktor, Faktor IX Aktivierung
XII	Hageman-Faktor	Kontaktfaktor, Faktor XI Aktivierung
XIII	Fibrinstabilisierender Faktor	Hat Vernetzung des Fibrins zur Folge

Tabelle 2: Auflistung der Gerinnungsfaktoren (Behrends, 2017, Pape et al., 2018)

1.5 Gerinnungstests und Gerinnungsparameter

1.5.1 Diagnostik der primären Hämostase

Möglichkeiten, um die primäre Hämostase zu beurteilen, sind vielfältig. So ist die Bestimmung der Blutungszeit zur Überprüfung der Thrombozytenfunktion möglich, wobei per Lanzette die Fingerspitze angestochen wird, der Finger in eine warme NaCl-Lösung gehalten und die vergangene Zeit bis zur Blutstillung gemessen wird. Diese soll innerhalb von 1-3 Minuten stattfinden. Ist die Dauer verlängert, wird die Thrombozytenzahl zur Beurteilung der Knochenmarksfunktion sowie der primären Hämostase bestimmt. (Behrends, 2017)

Falls eine Thrombozytopenie nachgewiesen wird, muss zwischen einer wirklich verringerten Zahl an Blutplättchen im Körper und Thrombozytenaggregaten unterschieden werden. Letztere bilden sich meist außerhalb des Körpers im Rahmen der Blutabnahme im EDTA-Röhrchen mit einer Häufigkeit von 0,1% und können nicht mehr vom Blutbildanalysator erkannt werden. Um die Pseudothrombozytopenie auszuschließen oder die Thrombozytopenie zu bestätigen, muss eine weitere Bestimmung per Citratvollblut erfolgen. (Renz, 2018)

Zeigt sich nun eine pathologisch verlängerte Blutungsdauer in Kombination mit einer physiologischen Thrombozytenzahl, sollte als nächstes die Thrombozytenfunktion überprüft werden. Hierfür wird thrombozytenreiches Blutplasma mittels Platelet-Function-Analysern ausgewertet, welche neben anderen Thrombozytenparametern die Aggregation sowie Adhäsion messen können. (Behrends, 2017)

1.5.2 Gerinnungsdiagnostik

1.5.2.1 Quick-Test

Der seit einigen Jahren immer seltener verwendete Quick-Test, bei welchem die Thromboplastinzeit gemessen wird, stellt eine mögliche Methode zur Funktionsüberprüfung des extrinsischen Systems dar. (Behrends, 2017)

Hierbei mischt man Blutplasma, welches durch vorherige Zugabe von Kalzium-Komplexbildnern für kurze Zeit nicht mehr gerinnbar gemacht wurde, mit großen Mengen Faktor III und Kalzium-Ionen. (Pape et al., 2018) Dies führt schließlich zu einer Bildung von Fibrin. Darauf erfolgt nun die Messung der Gerinnungszeit, welche die Verfügbarkeit der Faktoren II, V, VII, X widerspiegelt. Der hierbei resultierende Wert wird mit einer Referenzprobe verglichen, wobei die physiologische Gerinnungszeit ungefähr zwanzig Sekunden und der Quickwert folglich 100% beträgt. Ist die Gerinnung verringert und damit das Hämorrhagierisiko erhöht, sinkt der Quickwert. Somit stellt der Quickwert das Maß der Aktivität in der Plasmaprobe, im Vergleich zum Referenzplasma, nach Applikation des Thromboplastins dar. Jedoch nutzen Labore unterschiedliche Thromboplastine, welche nicht verglichen werden können. Dies bedeutet somit auch, dass die Quickwerte nicht gegenübergestellt werden können. Aufgrund dieser Problematik nimmt die INR-Bestimmung (International Normalized Ratio) vermehrt den Platz des Quickwerts ein. (Behrends, 2017)

1.5.2.2 International Normalized Ratio

Zwar steht hier ebenso die Thromboplastinzeit im Mittelpunkt, jedoch wurden für die INR die eingesetzten Reagenzien und hierbei vor allem Thromboplastin weltweit normiert. Normoplasma stellt hierbei die Referenz dar. Damit besitzt man nun einen international und zwischen den Laboren vergleichbaren Wert. (Behrends, 2017)

Die INR gibt das Verhältnis der gemessenen Gerinnungszeit zu einer definierten normalen Gerinnungszeit an. Physiologisch beträgt der INR somit 1,0. Ein Wert $x > 1$ gibt beispielsweise an, dass die Hämostase um das x-fache verlangsamt ist. (Pape et al., 2018)

Das heißt, der INR verhält sich genau umgekehrt zum Quickwert, doch beide werden im Rahmen jeder größeren Operation, bei Gerinnungsstörungen mit gesteigerter Blutungsneigung oder bei Vitamin-K-Mangel bestimmt. Zusätzlich werden sie aber auch zur Kontrolle der Gerinnungshemmung im Rahmen von Cumarintherapien genutzt. Hierbei wird ein INR von 2-3 angestrebt. (Behrends, 2017, Graefe, Lutz & Bönisch, 2016)

1.5.2.3 partielle Thromboplastinzeit

Die partielle Thromboplastinzeit (PTT) beziehungsweise aPTT überprüft das intrinsische System. (Behrends, 2017) Der gemessene Wert stellt die Zeit bis zum Gerinnungsbeginn dar. (Renz, 2018) Dies ermöglicht die Analyse beziehungsweise Testung der Faktoren VIII, IX, XI, XII auf potenzielle Defekte, welche bei einer INR- oder Quickwert-Bestimmung maskiert bleiben würden. Hierbei mischt man Plasma mit Kalziumionen, negativ geladenen Oberflächen und Phospholipiden ohne Gewebefaktor und ermittelt die vergangene Zeit bis sich Fibrin bildet. Dieser eben genannte fehlende Gewebefaktor macht hier den entscheidenden Unterschied aus. Angewandt beziehungsweise erhoben wird die partielle Thromboplastinzeit wie die INR auch im Rahmen jeder größeren Operation, bei Gerinnungsstörungen mit gesteigerter Blutungsneigung oder in der Therapie mit Heparinen. (Behrends, 2017)

1.5.2.4 Plasma-Thrombin-Zeit

Zuletzt ist auch die PTZ beziehungsweise die sogenannte Plasmathrombinzeit anzuführen. Dem Namen entsprechend erfolgt der Test durch Beimengung von Thrombin in die zu untersuchende Plasmaprobe. Die vergangene Zeit bis zur Ausbildung des Fibrins wird gemessen. Angewandt wird die Plasmathrombinzeit unter anderem als Heparinnachweis, zur Kontrolle der Fibrinogenkonzentration oder bei einer Fibrinolyse-Therapie. (Behrends, 2017)

1.6 Wirkmechanismen von Medikamenten mit Einfluss auf das Gerinnungssystem

1.6.1 Thrombozytenfunktionshemmer allgemein

Während die Thrombozytenfunktionshemmung theoretisch in jeder Stufe der Aktivierung, das heißt bei der initialen Aktivierung, den Verstärkungsmechanismen und der Bindung der Liganden, möglich ist, beeinflussen die typischen in der Langzeittherapie genutzten Thrombozytenaggregationshemmer die Verstärkungsmechanismen. Diese werden in die beiden Hauptgruppen der COX-Inhibitoren und ADP-Rezeptor-Antagonisten eingeteilt und stören immer ausschließlich einen der mehreren möglichen Verstärkungsmechanismen. Somit ist die Thrombozytenfunktion nicht komplett außer Kraft gesetzt. (Aktories et al., 2022)

1.6.2 Acetylsalicylsäure

Der Wirkmechanismus von Acetylsalicylsäure basiert auf einer irreversiblen COX-1 Hemmung, wodurch kein Thromboxan A₂ gebildet werden kann. Dies führt über mehrere Schritte zu einer gestörten Bindung von Fibrinogen an die Thrombozyten und schließlich zu einer gehemmten Aggregation. (Hein, Fischer, 2020, Silverthorn, 2009) Aufgrund des fehlenden Zellkernes sind Thrombozyten nicht im Stande, das COX-1 neu zu bilden. Dadurch erklärt sich auch die Dauer der Hemmung, die ungefähr der Lebensdauer eines Thrombozyten entspricht und somit 7-10 Tage umfasst. Dies ermöglicht schlussendlich auch, dass die eigentlich geringen Dosierungen von Acetylsalicylsäure kumulieren und so wirken können. Ein positiver Effekt der geringen Dosis ist, dass aufgrund der Deacetylierung, welche sowohl im Darm als auch in der Leber stattfindet, die Gefahr einer Nebenwirkung wie die Entstehung gastrointestinaler Ulzera stark verringert wird. Dies geschieht infolge der geringen systemischen Bioverfügbarkeit, während die Thrombozytenfunktionshemmung bereits in der Vena portae stattfinden kann. (Aktories et al., 2022)

Angewandt wird Acetylsalicylsäure bei Patient*innen, welche zu Blutgerinnselbildung im arteriellen System neigen. (Silverthorn, 2009) Dazu zählt unter anderem die Rezidivprophylaxe bei abgelaufenem Myokardinfarkt, die Schlaganfallprophylaxe und die

notfallmäßige Verabreichung im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes. (Silverthorn, 2009, Hein, Fischer, 2020)

1.6.3 Cumarine

Die Cumarine umfassen drei Wirkstoffe, welche in der Therapie eingesetzt werden: Phenprocoumon (auch bekannt als „Marcumar“), Warfarin und Acenocoumarol. Ihre Wirkung basiert auf einer Inhibition des Enzyms Vitamin-K-Epoxid-Reduktase, wodurch die Synthese der Vitamin-K-abhängigen Faktoren II, VII, IX sowie X nicht korrekt ablaufen kann. (Aktories et al., 2022, Pape et al., 2018) Die Folge ist, dass sich sogenannte PIVKAS (proteins induced by vitamin K absence) bilden. Diese weisen eine um 60-90% verringerte biologische Aktivität auf. (Aktories et al., 2022)

Hierbei ist jedoch auch essenziell anzuführen, dass sich die Wirkung aufgrund des beschriebenen Wirkungsmechanismus nur auf die in Herstellung befindenden Gerinnungsfaktoren beschränkt und somit die bereits produzierten Gerinnungsfaktoren nicht beeinflusst. Diese Latenz ist somit jeweils Halbwertszeit-abhängig. Von grundlegender Bedeutung für die Antikoagulation ist hierbei das Prothrombin mit einer Halbwertszeit von über 50 Stunden, wodurch die Gerinnungshemmung mehrere Tage benötigt, um zu beginnen. Doch auch antikoagulatorisch wirkende Gerinnungsfaktoren wie Protein C und S werden Vitamin-K-abhängig gebildet. Dies ist vor allem deswegen wichtig zu wissen, da Protein C eine weitaus kürzere Halbwertszeit (6h) hat und somit während des Therapiestartes ein gesteigertes Thromboserisiko vorliegt, weshalb zu dem Zeitpunkt vorübergehend Heparine genutzt werden. Da die Plasmahalbwertszeit je nach Wirkstoff von einigen Stunden bis hin zu einer Woche reicht, kann es 3 bis 10 Tage dauern, bis die Blutgerinnung wieder normal abläuft. (Aktories et al., 2022) Metabolisiert werden die Cumarinderivate über verschiedene CYP-Enzyme, unter anderem CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19 und CYP3A4. (Graefe, Lutz & Bönisch, 2016)

Da Cumarine in ihrer Wirkung über mehrere Wege beeinflusst werden können, ist bei der Anwendung eine INR-Kontrolle wichtig, je nach Behandlungsursache werden verschiedene INR-Bereiche erstrebt. Typische Indikationen umfassen die Primärprophylaxe im Rahmen eines Aortenklappenersatzes, Mitralklappenersatzes oder bei mechanischen Klappen. (Aktories et al., 2022) Zusätzlich finden Cumarine bei thromboembolischen Erkrankungen und beispielsweise VHFA eine Anwendung. (Graefe, Lutz & Bönisch, 2016)

Da unter anderem das im Mittelpunkt stehende Enzym individuell eine äußerst differierende Aktivität aufweist und die Ernährung der Patient*innen stark variiert, kann die Erhaltungsdosis von Mensch zu Mensch ebenfalls stark abweichen. Abschließend ist darauf hinzuweisen, dass im deutschsprachigen Raum, trotz der kürzeren Plasmahalbwertszeit des besser erforschten Warfarins und der damit einhergehenden besseren Steuerbarkeit, vorwiegend Phenprocoumon beziehungsweise „Marcumar“ genutzt wird. (Aktories et al., 2022)

Prinzipiell kann bei einer INR von 2,0-3,0 von einer schwerwiegenden Hämorrhagie in 10 Behandlungsjahren und bei einer INR von 3,0 allgemein von einem erhöhten Blutungsrisiko ausgegangen werden, welches schlussendlich ab 5,0 auch exponentiell zunimmt. Während leichtere Blutungen nur die zwei bis drei Tage andauernde Cumarinkarenz fordern, ist bei schweren Blutungen Vitamin K anzuwenden, dies kann oral oder intravenös erfolgen. Nachdem neue Gerinnungsfaktoren aber zuerst synthetisiert und dann carboxyliert werden müssen, dauert es ein paar Stunden bis Tage bis die Wirkung eintritt, weshalb im Falle einer lebensbedrohenden Blutung zusätzlich Gerinnungsfaktoren appliziert werden sollten. Dies kann in Form von Prothrombinkomplexkonzentraten oder Frischbluttransfusionen erfolgen. (Aktories et al., 2022, Hein, Fischer, 2020)

Doch auch die Vielfalt an möglichen Interaktionen kann Probleme in der Therapie verursachen. Gesondert sind in dem Kontext blutungsfördernde Interaktionen zu nennen, die beispielsweise beim Kombinieren mit anderen blutgerinnungshemmenden Medikamenten (Thrombozytenaggregationshemmer, andere Antikoagulanzen), Antibiotika, welche zu einer geringeren Synthese von Vitamin K führen, indem sie die Darmflora beeinträchtigen, sowie bei Vitamin K-armer Ernährung auftreten können. (Aktories et al., 2022, Graefe, Lutz & Bönisch, 2016)

1.6.4 DOAKs

Zur Gruppe der sogenannten DOAKs beziehungsweise NOAKs, welche für direkte/neue orale Antikoagulanzen stehen, gehören Dabigatran, welcher spezifisch Thrombin hemmen kann, sowie die Wirkstoffe Rivaroxaban, Edoxaban, und Apixaban, welche reversibel und selektiv den aktivierten Faktor Xa hemmen können. (Hein, Fischer, 2020) Angewandt werden sie beispielsweise zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung von venösen Thrombembolien sowie prophylaktisch bei Vorhofflimmerarrhythmie. (Graefe, Lutz & Bönisch, 2016)

Ebenfalls finden sie Verwendung zur postoperativen Venenthrombosenprophylaxe nach Ersatz des Knie- oder Hüftgelenkes, wobei Rivaroxaban sogar zur sekundären Prävention bei KHK beziehungsweise auch bei symptomatischer pAVK, wenn hohes Risiko für Ischämie besteht, angewandt wird. Ein besonderer Vorteil der beschriebenen vier Substanzen ist, dass eine Überwachung von Gerinnungsparametern nicht notwendig ist. (Aktories et al., 2022, Hein, Fischer, 2020)

1.6.4.1 Thrombininhibitoren

Dabigatran

Der Wirkmechanismus von Dabigatran basiert auf der Umwandlung von Dabigatranetexilat (inaktive Estervorstufe) zu Dabigatran, welches schlussendlich Thrombin konkurrierend und unabhängig von Antithrombin hemmt. Die genannte Metabolisierung erfolgt durch die in der Leber und im Blutplasma vorkommenden unspezifischen Esterasen. Ausgeschieden wird Dabigatran jedoch zu 80% über die Nieren, die Halbwertszeit beläuft sich hierbei auf 9-13 Stunden. (Aktories et al., 2022, Hein, Fischer, 2020)

Interaktionen, welche zu einer erhöhten Blutungsneigung führen können, sind im Rahmen der zeitgleichen Anwendung von P-Glykoprotein-Inhibitoren möglich. Der Grund ist, dass es sich bei Dabigatran um ein P-Glykoprotein-Substrat handelt und erhöhte Plasmaspiegel die Folge wären. Zu den genannten Hemmern zählen unter anderem Cyclosporin, verschiedene Tyrosinkinasehemmer, Verapamil sowie Antimykotika. Abgesehen von diesem Interaktionsmechanismus ist die gleichzeitige Anwendung von anderen Gerinnungshemmern möglichst zu vermeiden. Auch ein Alter über 65 Jahre kann aufgrund

einer möglichen eingeschränkten Nierenfunktion zu erhöhten Plasmaspiegeln und damit einem erhöhten Blutungsrisiko führen. (Aktories et al., 2022, Graefe, Lutz & Bönisch, 2016)

1.6.4.2 Faktor-Xa-Hemmer

Bei den DOAKs Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban basiert der Wirkmechanismus auf einer direkten kompetitiven Hemmung von aktiviertem Faktor Xa, welche reversibel ist. Die Substanzen unterscheiden sich jedoch geringgradig in ihrer Pharmakokinetik, weshalb im Folgenden näher auf die einzelnen Substanzen sowie Faktoren eingegangen wird, welche vor allem einen Einfluss auf eine vermehrte Blutungsneigung haben. (Aktories et al., 2022, Hein, Fischer, 2020)

Rivaroxaban

Eliminiert wird Rivaroxaban, indem es zu circa 70% metabolisiert wird. 30% werden aktiv über die Nieren sezerniert. Die Halbwertszeit liegt hier bei 5-13 Stunden. (Aktories et al., 2022)

Aufgrund der beschriebenen Pharmakokinetik ist die Anwendung bei einer Niereninsuffizienz und bei Anwendung von starken CYP3A4- sowie P-Glykoprotein-Hemmern kontraindiziert, da die Blutungsgefahr stark zunehmen kann. (Graefe, Lutz & Bönisch, 2016)

Apixaban

Apixaban wird per Metabolisierung zum größten Teil durch CYP3A4 und 5 sowie direkt intestinal, biliär und zu circa 30% über die Nieren eliminiert. Die Halbwertszeit beläuft sich auf 9-14 Stunden. (Aktories et al., 2022)

Aufgrund des beschriebenen Eliminationsweges wird bei Leberfunktionsstörungen die Anwendung nicht empfohlen. Ebenso ist bei gleichzeitiger Gabe mit P-Glykoprotein und CYP3A4 Hemmern, beziehungsweise im Falle einer bestehenden Niereninsuffizienz, mit einer zunehmenden Blutungsgefahr zu rechnen. (Graefe, Lutz & Bönisch, 2016)

Edoxaban

Die Elimination von Edoxaban läuft über die Leber sowie zu 35% über die Niere ab. Die Halbwertszeit wird mit 6-11 Stunden angegeben.

Es wird eine Verminderung der Dosis empfohlen, sollten P-Glykoprotein Hemmer gleichzeitig appliziert werden. (Aktories et al., 2022)

1.6.5 P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten

Der Wirkmechanismus der P2Y₁₂-ADP-Rezeptor-Antagonisten basiert dem Namen entsprechend auf einer Blockade der über ADP-ablaufenden Thrombozytenaggregation. Während Prasugrel und Clopidogrel, beides Thienopyridine, den Rezeptor irreversibel binden, blockiert Ticagrelor, ein ATP-Analogon, den Rezeptor reversibel und kompetitiv. (Hein, Fischer, 2020, Graefe, Lutz & Bönisch, 2016)

Prasugrel und Clopidogrel

Entsprechend des beschriebenen Wirkmechanismus umfasst die Dauer der Hemmung, vergleichbar mit Acetylsalicylsäure, die volle Thrombozytenlebensdauer. (Aktories et al., 2022) Sowohl Clopidogrel als auch Prasugrel werden als unwirksame Vorstufen zuerst metabolisiert, um ihre Wirkung entfalten zu können. (Graefe, Lutz & Bönisch, 2016)

Ticagrelor

Ticagrelor muss nicht metabolisiert werden, um aktiv zu sein. (Graefe, Lutz & Bönisch, 2016) Über CYP3A4 erfolgt jedoch die Umwandlung in einen anderen Metaboliten, welcher ebenfalls aktiv ist. Eliminiert wird Ticagrelor über die Leber, wobei die Halbwertszeit acht Stunden umfasst. Die Einnahme ist im Falle von Leberinsuffizienz kontraindiziert. Auch kann die zeitgleiche Einnahme in Kombination mit CYP3A4-Hemmern zu einem starken Anstieg der Wirkstoffkonzentration führen und umgekehrt bei CYP3A-Induktoren die Wirkung eingeschränkt werden. (Aktories et al., 2022)

Beide Wirkstoffgruppen, also sowohl irreversible als auch reversible P2Y₁₂-ADP-Rezeptor-Antagonisten, werden zur Abwendung von Stentthrombosen beziehungsweise Reinfarkten im Rahmen eines aktiven Koronarsyndromes sowie bei Implantation neurovaskulärer Stents verwendet. (Hein, Fischer, 2020, Camargo et al., 2021)

1.7 Erkrankungen des Gerinnungssystems

1.7.1 Die häufigsten Defektkoagulopathien

Prinzipiell können Gerinnungsstörungen bezüglich ihrer Ursache beziehungsweise ihres zugrundeliegenden Pathomechanismus näher in Defekt-, Immun-, Verbrauchskoagulopathien sowie Hyperfibrinolyse unterschieden werden. Im Folgenden wird näher auf die häufigsten angeborenen Defektkoagulopathien eingegangen. (Herold, 2025)

Defektkoagulopathien umfassen sowohl erworbene als auch angeborene Erkrankungen des Gerinnungssystems. Im Mittelpunkt der erworbenen Defektkoagulopathien steht eine Störung des ansonsten physiologischen Syntheseprozesses in der Leber. Die normalerweise Vitamin K-abhängige Synthese des Faktors II, VII, IX, X sowie Protein C und S kann aufgrund von Leberschäden oder Vitamin K-Mangel stark eingeschränkt sein. Dieser Vitamin K-Mangel kann durch eine fehlende Vitamin K-Prophylaxe bei Säuglingen und Neugeborenen, diverse Malabsorptionssyndrome, Galle-mangel bei Verschlussikterus (Vitamin K ist fettlöslich) oder eine gestörte Darmflora infolge von Antibiotikaeinnahme ausgelöst werden. (Herold, 2025)

Die häufigsten Ursachen der angeborenen Defektkoagulopathien sind Hämophilie A sowie B und vWF-Mangel, welche im Folgenden näher behandelt werden. (Herold, 2025)

1.7.2 Hämophilie A und B

Die Hämophilie, auch Bluterkrankheit genannt, wird in zwei Gruppen unterschieden, A und B. Während die Hälfte aller Fälle rezessiv über das X-Chromosom vererbt wird, kommt es beim Rest zu Spontanmutationen in demselben Chromosom. Daraus folgt, dass vor allem Männer unter Hämophilie leiden. (Behrends, 2017)

Hämophilie A kommt mit einer Prävalenz von 1:5000 bei männlichen Säuglingen vor, die weitaus seltener vorkommende Hämophilie B ist nur bei 1:20000 anzufinden. (Herold, 2025)

Beide unterscheiden sich in ihrem zugrundeliegenden Pathomechanismus. Hämophilie A basiert auf dem Mangel von Faktor VIII, während Hämophilie B auf dem Mangel von Faktor IX beruht. (Silverthorn, 2009)

Typische Komplikationen beziehungsweise Symptome umfassen bei beiden Hämophilie-Untergruppen großflächige Blutungen, Muskelblutungen, häufig das Knie betreffende Gelenksblutungen, die Harnwege betreffende Blutungen und selbst bei leichten Hämophilien sind zumindest häufiges Nasenbluten sowie Nachblutungen im Rahmen von invasiven Eingriffen möglich. (Herold, 2025, Behrends, 2017)

Die Diagnose wird meist anamnestisch gestellt, jedoch kann auch der Blutungstyp wertvolle Hinweise auf eine Hämophilie liefern. Im Rahmen eines Labors kann bei Hämophilie schließlich die erhöhte aPTT bei physiologischem Quick-Wert als Leitbefund nachgewiesen werden. Des Weiteren sollte die von-Willebrand-Erkrankung ausgeschlossen werden. Um schlussendlich Hämophilie A von B unterscheiden zu können, sollte die Aktivität der jeweiligen Faktoren bestimmt werden. (Herold, 2025)

Prinzipiell sollten Hämophilie-Patient*innen in Hämophiliezentren behandelt werden. Von medizinischer Seite ist auch Vorsicht geboten bei der Verschreibung von diversen Medikamenten, da beispielsweise Acetylsalicylsäure sowie weitere Medikamente aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer und nichtsteroidale Antirheumatika vermieden werden sollten. Generell gibt es als systemische Therapie die Möglichkeit der Gerinnungsfaktorensubstitution entweder als Faktorenpräparat oder in Form von Biologika wie Emicizumab bei Hämophilie A. Diesbezüglich wird auch im Rahmen von Operationen und je nach Schwere dieser empfohlen, prophylaktisch den Faktorenspiegel zu steigern. Zur kurzfristigen Therapie bei leichter Hämophilie gibt es auch die Möglichkeit der Desmopressingabe. Desmopressin führt zum Freisetzen des von-Willebrand-Faktors sowie Faktor VIII aus dem Gefäßendothel. Dies kann in einer Stunde bereits zu einer zwei- bis vierfachen Steigerung der Faktorenaktivität (sowohl Faktor VIII als auch vWF) führen. (Herold, 2025) Allgemein sollen Patient*innen ihren Lebensstil anpassen, um Traumata möglichst zu verhindern, beispielsweise über die Vermeidung von Kontaktsportarten und Hochrisikosportarten. (Behrends, 2017)

1.7.3 Von-Willebrand-Erkrankung

Die von-Willebrand-Erkrankung, beziehungsweise auch von-Willebrand-Jürgens-Syndrom genannt, kommt mit einer Häufigkeit von 1:150 vor und stellt somit die am häufigsten vorkommende angeborene Hämostasestörung dar. (Herold, 2025, Behrends, 2017) Die Prävalenz von asymptomatischem von-Willebrand-Jürgens-Syndrom beträgt ein Prozent, während symptomatisches vWS eine Prävalenz von 0,1 Promille aufweist. Der Pathomechanismus basiert auf einem qualitativen oder quantitativen Defekt und führt schlussendlich dazu, dass vWF-assoziierte Prozesse wie die Thrombozytenadhäsion an das Gefäßendothel oder die Komplexbildung mit Faktor VIII und somit dessen Abbaudrosselung stark eingeschränkt werden. (Herold, 2025)

Es können dementsprechend drei Arten unterschieden werden. Während Patient*innen mit Typ 1 Willebrand-Syndrom an einem leichten quantitativen Schaden und Patient*innen mit Typ 3 an einem schweren quantitativen Schaden, bei welchem vWF gar nicht mehr im Plasma nachweisbar ist, leiden, haben Patient*innen mit Typ 2 einen qualitativen Defekt, bei welchem es beispielsweise zu Funktionsstörungen kommt. (Renz, 2018)

Trotz des beschriebenen Mechanismus zeigt sich keine gute Korrelation zwischen der vWF-Konzentration und dem Schweregrad der Erkrankung. (Behrends, 2017)

Das typische klinische Erscheinungsbild ist entweder komplett unauffällig oder es zeigen sich geringe Blutungssymptome. Die Diagnose wird entweder nur über die <30 Prozent verringerte Faktorenaktivität, oder bei 30-50 Prozent in Kombination mit Blutungssymptomen als gesichert betrachtet. (Herold, 2025)

Schlussendlich kann für die Diagnose aber auch eine positive Familienanamnese oder eine auffällige Klinik richtungsweisend sein. Daher werden Fragebögen beziehungsweise diverse Scores wie beispielsweise der ISTH-BAT Score zur Erkennung von Risikopatient*innen herangezogen. Aufgrund unterschiedlichster Einflussfaktoren auf den vWF-Wert, sollte die Diagnose spezialisierten Zentren überlassen werden. (Herold, 2025)

Charakteristisch sind hierfür Schleimhautblutungen (wie beispielsweise Epistaxis, Blutungen des GI-Traktes sowie eine verlängerte und verstärkte Periode) und eben auch erhöhte Blutungsneigung nach Operationen. (Herold, 2025, Frank W.G. Leebeek, Jeroen C.J. Eikenboom, 2016)

Generell wird auch im Falle des von-Willebrand-Jürgens-Syndrom empfohlen, Medikamente wie Acetylsalicylsäure sowie weitere Medikamente aus der Gruppe der

Thrombozytenaggregationshemmer zu vermeiden. Sofern es sich um geringgradige Blutungen handelt, kann hier ebenfalls Desmopressin genutzt werden, da dieses vWF aus Weibel-Palade-Bodies freisetzt. Hierdurch kann die Faktorenaktivität stark gesteigert werden. Im Falle von schwereren Blutungen oder prophylaktisch bei invasiven Eingriffen kann nach Absprache mit einem Gerinnungszentrum entweder vWF als reines Konzentrat oder kombiniert mit Faktor VIII substituiert werden. (Herold, 2025)

2 Material und Methoden

2.1 Kriterien für das Patient*innenkollektiv

In der retrospektiven Studie wurden 97 Patient*innen, welche zwischen 2022 und 2024 an der Universitätsklinik für Neurochirurgie Graz stereotaktisch am Gehirn biopsiert wurden, untersucht. Das Kollektiv bestand ausschließlich aus weiblichen und männlichen Patient*innen ab dem 18. Lebensjahr, bei denen eine stereotaktische Hirnbiopsie indiziert und durchgeführt wurde und welche anschließend auf der Intensiv- sowie Normalstation betreut wurden. Unter den Studienteilnehmer*innen befanden sich 34 weibliche und 63 männliche Patient*innen. Bei der Untersuchung waren Genderdifferenzen prinzipiell nicht zu erwarten, wurden jedoch bei der gesamten Datenanalyse berücksichtigt.

2.2 Datensammlung

Die Daten wurden im Rahmen einer routinemäßigen Protokollierung der Patient*innen anhand der Krankengeschichten sowie Befunde aus dem Patient*innenmanagementsystem openMEDOCS der Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft mbH retrospektiv erhoben. Dabei wurden bei den Studienteilnehmer*innen anonymisierte Falldaten wie Alter, Geschlecht, Blutdruck sowie Angaben dazu, ob es zu einer Blutung kam, erhoben. Zusätzlich wurden die vorliegenden Fälle auf mögliche blutungsassoziierte Faktoren wie gerinnungshemmende Therapeutika (Acetylsalicylsäure, DOAKs, Marcoumar), Koagulopathien und Gerinnungsparameter (bspw. Thrombozytenzahl, PZ, INR, aPTT) untersucht. Bezüglich möglicher (postoperativer) Komplikationen wurde für jeden Fall notiert, ob es zu einem neuen neurologischen Defizit, Kopfschmerzen, Nausea/Emesis, Bewusstseinsveränderungen, Sehstörungen, Schwindel oder Krampfanfällen kam. Intraoperative Komplikationen wurden gesondert erhoben. Zusätzlich bestand aufgrund des retrospektiven Charakters zu keiner Zeit ein Risiko für die Studienteilnehmer*innen. Die Datensammlung und -verarbeitung erfolgte nach den Standards der DSGVO.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte unter anderem per deskriptiver Statistik. Für metrische Daten wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane und Quartile berechnet und kategoriale Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. In dieser Arbeit wurde als statistischer Test zur Analyse der Signifikanz der Exakte Test nach Fisher angewandt, weil nicht alle entsprechenden Voraussetzungen für den Chi-Quadrat-Test erfüllt waren. Als statistisches Fehlerniveau wurde $\alpha = 0,05$ definiert. Als Statistikprogramm wurde IBM SPSS Statistics 29 (International Business Machines Corporation, Armonk, NY, USA) verwendet. Da es sich um eine rein explorative Studie handelte, wurde auf eine formale Fallzahl bzw. Power-Berechnung verzichtet.

2.4 Datenschutz

Die Pseudonymisierung der Patient*innen erfolgte per fortlaufendem Code. Erfasste Daten wurden diesem zugeordnet und innerhalb einer Excel-Datei gespeichert und schlussendlich innerhalb einer SPSS-Datei ausgewertet. Das zur Auswertung genutzte Endgerät ist zugangsbeschränkt und allein autorisierte Personen können auf den Originaldatensatz zugreifen.

2.5 Nutzen-Risiko-Evaluierung

Für die eingeschlossenen Patient*innen ergeben sich, da es sich um eine retrospektive Datenauswertung handelt, persönlich keine Vorteile. Durch Aufschlüsseln potenzieller Risiko- sowie Begleitfaktoren, wie beispielsweise ein zu spätes Absetzen von gerinnungshemmenden Medikamenten, könnte es in der Neurochirurgie in Zukunft zu einer Verbesserung des Outcomes beziehungsweise einer Verringerung von Blutungskomplikationen kommen. Somit könnten die Ergebnisse dieser Studie als Grundlage zur Hypothesengenerierung für weitere Studien dienen.

2.6 Ethikvotum

Die Studie (EK Nr: 1015/2024) erfolgte nach den Vorgaben und Richtlinien der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz. Sie wurde überprüft und genehmigt. Es wurden keine Einwände gegen die Studiendurchführung erhoben.

3 Ergebnisse mit graphischen Darstellungen

3.1 Deskriptive Statistik

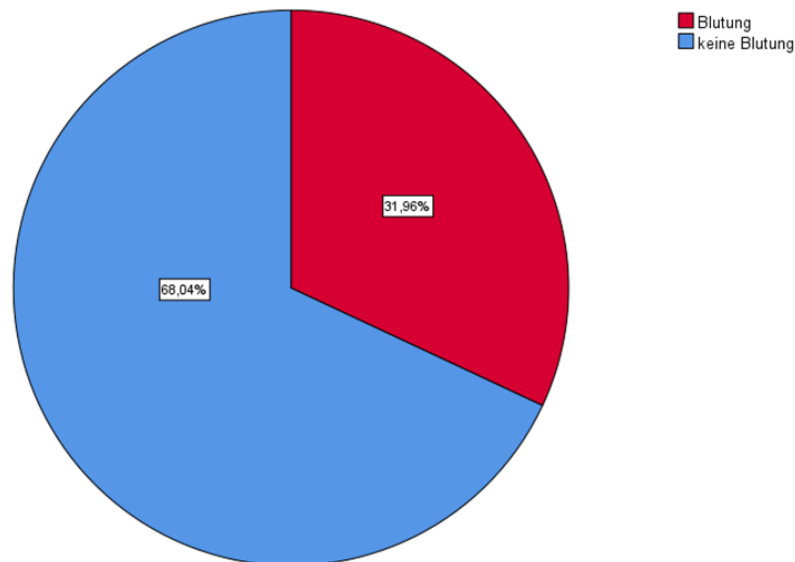


Abbildung 3: Blutungshäufigkeit der untersuchten Patient*innenpopulation

Im Rahmen der Datenanalyse zeigte sich, dass von den 97 untersuchten Patient*innen bei 31 eine Blutung im postoperativen CT nachweisbar war. Dies entsprach mit 31,96% fast einem Drittel des gesamten Patient*innenkollektivs. 66 Patient*innen (68,04%) zeigten keine Hinweise auf eine Blutung. (Abbildung 3)

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	m	63	64,9	64,9	64,9
	w	34	35,1	35,1	100,0
	Gesamt	97	100,0	100,0	

Tabelle 3: Geschlechterverteilung der Studienpopulation

Von den 97 Studienteilnehmer*innen waren 63 männlich (64,9%) und 34 weiblich (35,1%). (Tabelle 3)

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	j	1	1,0	1,0	1,0
	n	96	99,0	99,0	100,0
	Gesamt	97	100,0	100,0	

Tabelle 4: Häufigkeit der Langzeit-Marcoumar-Einnahme

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	j	11	11,3	11,3	11,3
	n	86	88,7	88,7	100,0
	Gesamt	97	100,0	100,0	

Tabelle 5: Häufigkeit der Langzeit-Acetylsalicylsäure-Einnahme

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	j	9	9,3	9,3	9,3
	n	88	90,7	90,7	100,0
	Gesamt	97	100,0	100,0	

Tabelle 6: Häufigkeit der Langzeit-DOAK-Einnahme

Bezüglich der Einnahme von Gerinnungshemmern als Dauermedikation zeigte sich, dass von den 97 untersuchten Patient*innenfällen neun Personen direkte orale Antikoagulanzen, elf Personen Acetylsalicylsäure und eine Person Marcoumar einnahm. (Tabelle 4,5 und 6)

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	j	3	3,1	3,1	3,1
	n	94	96,9	96,9	100,0
	Gesamt	97	100,0	100,0	

Tabelle 7: Häufigkeit von intraoperativen Komplikationen

Es kam bei insgesamt drei Eingriffen zu intraoperativen Komplikationen. Während es sich bei zwei um intraoperative Blutungen handelte, kam es bei einer zur Eröffnung des Ventrikels. (Tabelle 7) Aufgrund der geringen Zahl wurde von einer weiteren Analyse abgesehen.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	j	5	5,2	5,2	5,2
	n	92	94,8	94,8	100,0
	Gesamt	97	100,0	100,0	

Tabelle 8: Häufigkeit von postoperativen Bewusstseinsveränderungen

Postoperativ zeigten sich in fünf (5,2%) Fällen Bewusstseinsveränderungen. (Tabelle 8)

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	j	10	10,3	10,3	10,3
	n	87	89,7	89,7	100,0
	Gesamt	97	100,0	100,0	

Tabelle 9: Häufigkeit von postoperativen neuen neurologischen Defiziten

Neurologische Defizite zeigten sich in 10 (10,3%) Fällen. (Tabelle 9) Folgende Diagnosen sind als neurologische Defizite infolge des Eingriffes eingeschlossen worden: Hemiparese, partielles Sprach-SMA-Syndrom mit Wortfindungsstörung, psychomotorische Verlangsamung und Störung der Exekutivfunktion, Aphasie, Dysarthrie, Verwirrtheit, Apraxie, Teilorientiertheit und Wortfindungsstörungen.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	j	9	9,3	9,3	9,3
	n	88	90,7	90,7	100,0
	Gesamt	97	100,0	100,0	

Tabelle 10: Häufigkeit von postoperativer Nausea bzw. Emesis

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	j	3	3,1	3,1	3,1
	n	94	96,9	96,9	100,0
	Gesamt	97	100,0	100,0	

Tabelle 11: Häufigkeit von postoperativem Schwindel

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	j	3	3,1	3,1	3,1
	n	94	96,9	96,9	100,0
	Gesamt	97	100,0	100,0	

Tabelle 12: Häufigkeit von postoperativen Krampfanfällen

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	j	16	16,5	16,5	16,5
	n	81	83,5	83,5	100,0
	Gesamt	97	100,0	100,0	

Tabelle 13: Häufigkeit von postoperativen Kopfschmerzen

Neben den bereits behandelten Komplikationen kam es postoperativ bei drei von 97 Patient*innen zu Krampfanfällen, sechzehn (16,5%) Patient*innen litten an postoperativen Kopfschmerzen, drei Patient*innen gaben an, an Schwindel zu leiden. Eine weitere

wiederkehrende Komplikation stellte postoperative Nausea beziehungsweise Emesis mit einer Häufigkeit von knapp 9% dar. (Tabelle 10, 11, 12 und 13) Bei einer Patientin wurde infolge der Biopsie eine große intrazerebrale Blutung mit Einbruch in das Ventrikelsystem in kausalen Zusammenhang mit unmittelbar postoperativ aufgetretenem Tod gebracht.

	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Median	Maximum
Thrombozytenzahl *10 ⁹	97	248	85	88	254	489
PZ (%)	97	107	12	75	109	120
INR	97	,97	,07	,85	,95	1,13
aPTT (s)	97	27,3	4,4	16,4	27,4	40,4

Tabelle 14: deskriptive Statistik von Thrombozytenzahl, PZ, INR, aPTT

	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Median	Maximum
Alter in Jahren	97	64	15	18	66	87
systolischer Blutdruck (mmHg)	97	132	21	87	132	196
diastolischer Blutdruck (mmHg)	97	79	13	50	79	114

Tabelle 15: deskriptive Statistik von Alter, systolischer und diastolischer Blutdruck

Das durchschnittliche Alter des untersuchten Kollektivs betrug zu dem Zeitpunkt, zu welchem die Biopsie durchgeführt wurde, 64 Jahre. Aufgrund des Ausschlusses von Kindern aus der Datensammlung ist die jüngste Person, die biopsiert wurde, 18 Jahre alt. Die älteste Person war 87.

Zusätzlich wurden die Parameter Blutdruck, Thrombozytenzahl, PZ, INR und aPTT erhoben und in Tabelle 14 und 15 näher untersucht.

		Geschlecht		Gesamt	
		m	w		
Blutung	Blutung	Anzahl	18	13	31
		% von Blutung	58,1%	41,9%	100,0%
	keine Blutung	Anzahl	45	21	66
		% von Blutung	68,2%	31,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	63	34	97
		% von Blutung	64,9%	35,1%	100,0%

Tabelle 16: Geschlechterverteilung des Patient*innenkollektivs mit bzw. ohne Blutungen

Bei näherer Analyse der Geschlechtsverteilung unter Einbeziehung von Blutungen zeigte sich, dass von dem untersuchten Kollektiv, welches geblutet hatte, 18 männlich (58,1%) und 13 weiblich (41,9%) waren. Von den Teilnehmer*innen, bei denen keine Blutung nachweisbar war, waren 45 männlich (68,2%) und 21 weiblich (31,8%). (Tabelle 16)

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	7,863 ^a	1	,005	,008	,008
Kontinuitätskorrektur ^b	6,222	1	,013		
Likelihood-Quotient	7,308	1	,007	,011	,008
Exakter Test nach Fisher				,011	,008
Anzahl der gültigen Fälle	97				

a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 4,47.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Tabelle 18: Exakter Test nach Fisher (Thrombozytopenie)

Der Exakte Test nach Fisher ergab einen signifikanten Unterschied mit $p = 0,011$. Damit traten Blutungen signifikant häufiger bei Patient*innen mit Thrombozytopenie auf als bei Patient*innen ohne Thrombozytopenie. (Tabelle 18)

	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Quotenverhältnis für Thrombozytopenie (n / j)	,200	,061	,663
Für Kohorten-Analyse Blutung = Blutung	,412	,243	,700
Für Kohorten-Analyse Blutung = keine Blutung	2,058	1,007	4,205
Anzahl der gültigen Fälle	97		

Tabelle 19: Risikoschätzung (Thrombozytopenie)

Das Konfidenzintervall beim Quotenverhältnis schloss die Zahl 1 nicht mit ein. Dies bestätigte die vorhandene Signifikanz. Die Odd eine Blutung zu haben, für Patient*innen ohne Thrombozytopenie betrug im Vergleich zur Referenzgruppe mit Thrombozytopenie nur ein Fünftel. Ergo hatten Patient*innen mit Thrombozytopenie eine 5-Mal höhere Chance eine Blutung im Rahmen einer stereotaktischen Biopsie zu erleiden. (Tabelle 19)

Da in unserem Zentrum der Referenzbereich mit $140 - 440 \cdot 10^9/L$ definiert ist, wurde zum Vergleich die Thrombozytopenie mit einer Zahl unter $140.000/\mu L$ definiert und ein weiteres Mal auf Blutungen untersucht. Hierbei zeigte sich, dass bei Patient*innen mit einer Thrombozytenzahl von unter $140.000/\mu L$ im Vergleich zur Referenzgruppe eine 7,3-fach erhöhte Chance bestand, eine Blutung zu erleiden ($p=0,004$).

3.2.2 Langzeit-Acetylsalicylsäure- und Langzeit-DOAK-Einnahme

			Blutung		Gesamt
			Blutung	keine Blutung	
Langzeit-ASS	j	Anzahl	4	7	11
		% von Langzeit-ASS	36,4%	63,6%	100,0%
	n	Anzahl	27	59	86
		% von Langzeit-ASS	31,4%	68,6%	100,0%
Gesamt	Anzahl		31	66	97
	% von Langzeit-ASS		32,0%	68,0%	100,0%

Tabelle 20: Blutungshäufigkeit bei Personen mit bzw. ohne Langzeit-ASS-Einnahme

			Blutung		Gesamt
			Blutung	keine Blutung	
Langzeit-DOAK	j	Anzahl	3	6	9
		% von Langzeit-DOAK	33,3%	66,7%	100,0%
	n	Anzahl	28	60	88
		% von Langzeit-DOAK	31,8%	68,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl		31	66	97
	% von Langzeit-DOAK		32,0%	68,0%	100,0%

Tabelle 21: Blutungshäufigkeit bei Personen mit bzw. ohne Langzeit-DOAK-Einnahme

Zwar zeigte die untersuchte Patient*innenpopulation eine gering erhöhte Häufigkeit für Blutungen unter Langzeit-ASS- sowie DOAK-Einnahme, jedoch ergab der Exakte Test nach Fischer für die Langzeit-Einnahme von Acetylsalicylsäure einen p-Wert von 0,74 und im Falle der Langzeit-DOAK-Einnahme einen p-Wert von 1,00. Diese beobachteten Unterschiede hatten somit keine nachweisbare Signifikanz. (Tabelle 20 und 21)

Von den untersuchten 97 Patient*innen nahm ein Patient Marcoumar ein. Bei seinem postoperativen CT konnte keine Blutung festgestellt werden.

3.2.3 Postoperative Komplikationen

neues neurologisches Defizit

		neues neurologisches Defizit		Gesamt
		j	n	
Blutung	Blutung	Anzahl	8	23
		% von Blutung	25,8%	74,2%
	keine Blutung	Anzahl	2	64
		% von Blutung	3,0%	97,0%
Gesamt		Anzahl	10	87
		% von Blutung	10,3%	89,7%

Tabelle 22: Häufigkeit eines neurologischen Defizites bei Personen mit bzw. ohne Blutung

Während bei acht (25,8%) von den insgesamt 31 Patient*innen mit nachgewiesener Blutung ein neurologisches Defizit festgestellt wurde, wurden bei der Gruppe ohne nachweisbare Blutungen zwei Fälle (3%) von neurologischen Defiziten diagnostiziert. (Tabelle 22)

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	11,834 ^a	1	<,001		
Kontinuitätskorrektur ^b	9,499	1	,002		
Likelihood-Quotient	11,046	1	<,001		
Exakter Test nach Fisher				,001	,001
Anzahl der gültigen Fälle	97				

a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,20.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Tabelle 23: Exakter Test nach Fisher (neues neurologisches Defizit)

	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Quotenverhältnis für Blutung (Blutung / keine Blutung)	11,130	2,200	56,305
Für Kohorten-Analyse neues neurologisches Defizit = j	8,516	1,920	37,770
Für Kohorten-Analyse neues neurologisches Defizit = n	,765	,619	,946
Anzahl der gültigen Fälle	97		

Tabelle 24: Risikoschätzung (neues neurologisches Defizit)

Mithilfe des Exakten Tests nach Fisher konnte ein signifikanter Unterschied mit $p = 0,001$ festgestellt werden. Das bedeutet, dass neurologische Defizite signifikant häufiger bei Patient*innen auftraten, welche zuvor eine Blutung erlitten hatten. Die Odd ein neurologisches Defizit zu erleiden, betrug im Vergleich zur Referenzgruppe ohne Blutung 11,1. (Tabelle 23 und 24)

Bewusstseinsänderungen

		Bewusstseinsveränderung		Gesamt	
		j	n		
Blutung	Blutung	Anzahl	5	26	31
		% von Blutung	16,1%	83,9%	100,0%
	keine Blutung	Anzahl	0	66	66
		% von Blutung	0,0%	100,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	5	92	97	
	% von Blutung	5,2%	94,8%	100,0%	

Tabelle 25: Blutungshäufigkeit bei Personen mit bzw. ohne Bewusstseinsveränderung

Bei der Analyse der vorhandenen Bewusstseinsveränderungen trat zu Tage, dass von der Patient*innenpopulation mit im CT nachgewiesener Blutung fünf (16,1%) Personen Bewusstseinsveränderungen nach dem Eingriff aufwiesen. Es wurde keine Bewusstseinsänderung bei der Gruppe ohne nachweisbare Blutung festgestellt. (Tabelle 25)

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	11,224 ^a	1	<,001	,003	,003
Kontinuitätskorrektur ^b	8,167	1	,004		
Likelihood-Quotient	11,999	1	<,001	,003	,003
Exakter Test nach Fisher				,003	,003
Anzahl der gültigen Fälle	97				

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,60.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Tabelle 26: Exakter Test nach Fisher (Bewusstseinsänderungen)

Es wurde ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,003 (Exakter Test nach Fisher) ermittelt. Somit wurde bestätigt, dass Bewusstseinsänderungen signifikant häufiger bei Patient*innen mit Hirnblutungen auftraten. (Tabelle 26)

Ein Zusammenhang zwischen Blutungen und weiteren symptomatischen Komplikationen wie Kopfschmerzen ($p = 0,770$), Schwindel ($p = 0,239$), Nausea bzw. Emesis ($p = 0,139$) und Krampfanfällen ($p = 0,239$) ließ sich im Rahmen der Analyse nicht nachweisen.

4 Diskussion

4.1 Antworten auf die Forschungsfragen

Zur Reduktion von Komplikationsraten bei stereotaktischen Hirnbiopsien ist es von essenzieller Bedeutung, Risikofaktoren zu kennen, um diese im klinischen Alltag beziehungsweise im Rahmen der Behandlungsplanung miteinzubeziehen, oder ausschalten zu können. Da die Blutung die häufigste Komplikation der stereotaktischen Biopsie darstellt, untersuchte die vorliegende Arbeit mögliche Einflussfaktoren. (Riche, Amelot et al., 2021)

Beginnend ist darauf hinzuweisen, dass in dem untersuchten Zeitraum weitaus häufiger Männer per stereotaktischer Biopsie untersucht worden waren. (Tabelle 3 und 16) Eine mögliche Erklärung könnte die zugrundeliegende Erkrankung liefern, welche die stereotaktische Biopsie bei den Patient*innen notwendig machte. So zeigte sich bei der Arbeit von Katzendobler et al., dass die häufigsten Diagnosen bei stereotaktischer Hirnbiopsie im Rahmen eines per Bildgebung angenommenen Glioms mit 49,2% Glioblastome, mit 8,9% Astrozytome Grad 3 und mit 6,3% Oligodendrogliome Grad 3 waren. (Katzendobler et al., 2022) Dementsprechend stellte auch Hamisch et al. fest, dass 40,3% aller per stereotaktischer Biopsie gesicherten Diagnosen high-grade Gliome waren, gefolgt von 16,2% low-grade Gliomen und 27,8% anderen Tumoren. (Hamisch et al., 2019) Wang et al. konnte bei Männern eine bis zu 1,56-Mal höhere Gliom-Inzidenz feststellen. (Wang et al., 2022) Allgemein werden in der aktuellen Literatur Glioblastome und Astrozytome im Speziellen ebenfalls als Tumore beschrieben, welche häufiger bei Männern auftreten. (Schirmer, 2021)

Primär wurde angenommen, dass Personen mit einer Langzeit-Einnahme von Acetylsalicylsäure oder DOAKs eine höhere Blutungshäufigkeit aufweisen würden und es sollte sich hierbei ein Unterschied zwischen der Absetzungsdauer von sieben und zehn Tagen präsentieren. Allerdings zeigte sich im Rahmen der Datenanalyse, dass es keinen signifikanten Unterschied bei der Blutungshäufigkeit zwischen den Gruppen mit und ohne Gerinnungshemmer-Einnahme gab. (Tabelle 20 und 21) Tatsächlich hatte die Gruppe mit nachweisbarer Blutung sogar die höhere durchschnittliche Absetzungsdauer mit elf Tagen, während die Gruppe ohne Blutung eine Absetzungsdauer von acht Tagen hatte. Das Ergebnis

entspricht den Erkenntnissen anderer Studien, welche ebenfalls keine statistische Signifikanz bei Gerinnungshemmer-Einnahme bis 2 Tage präoperativ finden konnten. (Riche, Amelot et al., 2021) Des Weiteren wurde aufgrund der geringgradigen Streuung der PZ-, INR- und aPTT-Werte zwischen den Patient*innen mit beziehungsweise ohne Blutung auf eine weitere Analyse verzichtet. Bezüglich der Analyse von angeborenen Koagulopathien als Risikofaktor für Blutungen ist zu konstatieren, dass lediglich ein Patient an einer Subhämophilie A litt. Zur Untersuchung des Einflusses dieser Koagulopathien müsste die Studienteilnehmer*innenzahl erhöht werden.

Wie in Kapitel 1.1.3 beschrieben, wird in der aktuellen Literatur eine Thrombozytenzahl von mehr als $100.000/\mu\text{L}$ bei einer stereotaktischen Hirnbiopsie empfohlen. (Greenberg, 2023) Im Rahmen der retrospektiven Studie konnte jedoch festgestellt werden, dass Patient*innen mit einer per Labor diagnostizierten Thrombozytopenie (definiert mit unter $150.000/\mu\text{L}$) eine signifikant erhöhte Blutungshäufigkeit aufwiesen ($p = 0,011$). Dies deckt sich mit den Erkenntnissen von Field et al., welcher ebenfalls ein signifikantes Blutungsrisiko bei einer Thrombozytenzahl von unter $150.000/\mu\text{L}$ beobachtete. (Field et al., 2001)

In dieser Studie betrug in der Thrombozytopenie-Gruppe (Grenze $150.000/\mu\text{L}$) die Chance, eine Blutung zu erleiden, das 5-fache der Referenzgruppe. Definiert man die Grenze einer Thrombozytopenie mit $140.000/\mu\text{L}$, konnte man eine 7,3-fach erhöhte Chance, eine Blutung zu erleiden ($p=0,004$), feststellen. Das Ergebnis weist somit auf einen starken Zusammenhang hin.

Insgesamt zeigt sich mit diesem Ergebnis, da die Thrombozytenzahl einen signifikanten Einfluss auf das Blutungsrisiko hat, eine klare Handlungsempfehlung. Somit wird mit dieser Arbeit ein weiterer Beitrag geleistet, Folgestudien zu planen, um in der Zukunft eine mögliche Untergrenze der Thrombozytenzahl für stereotaktische Eingriffe im Gehirn definieren zu können.

Zusätzlich wurden Blutungen auf eine Assoziation mit Mortalität und symptomatischen Komplikationen, wie beispielsweise Bewusstseinsänderung und neurologischen Defiziten, untersucht. So kam es postoperativ bei einer Patientin (1%) durch eine Einblutung zum Tode. Dies entspricht auch aktuellen Studien, welche bei stereotaktischen Biopsien 0-4 Prozent Mortalität angeben. (Riche, Amelot et al., 2021)

Bei der Analyse der Bewusstseinsänderungen bestätigte sich, dass diese signifikant häufiger bei aufgetretenen Blutungen vorhanden waren. Es ließ sich jedoch aufgrund einer vollständigen Separation im Datensatz kein Quotenverhältnis (Chance) im Vergleich zur Referenzgruppe berechnen. Daher ist in Folgestudien zur näheren Analyse des Zusammenhanges eine Erhöhung der Populationszahl empfehlenswert.

Eine häufigere schwere Komplikation stellte das neurologische Defizit dar, welches in zehn Fällen (10%) postoperativ beobachtet wurde. Es konnte festgestellt werden, dass die Chance für ein neurologisches Defizit für die Gruppe mit einer postoperativ nachgewiesenen Blutung 11-fach höher war als für die Referenzgruppe ohne nachweisbare Blutung im CT.

4.2 Limitationen

Da es sich um eine Single-Center-Studie handelt, sind Selektionsbias oder Informationsbias nicht auszuschließen. (Lavé et al., 2025) So wird beispielsweise in unserem Zentrum immer dieselbe Art von Biopsienadel genutzt. Des Weiteren ist es retrospektiv nicht mit Sicherheit möglich, festzustellen, welche Operationsmethoden (Roboter versus rahmengestützte Biopsie) genutzt wurden.

Zusätzlich ist die Erfahrung der Operateur*innen nicht in die Analyse möglicher Komplikationen eingeflossen. Auch ist die Aussagekraft über mögliche Einflussfaktoren durch die Größe der untersuchten Population begrenzt. (Lavé et al., 2025) Diese Limitationen könnten durch einen multizentrisch-prospektiven Studienaufbau verringert oder sogar verhindert werden.

Literaturverzeichnis

- Agarwal, N. & Carare, R.O. 2021, "Cerebral Vessels: An Overview of Anatomy, Physiology, and Role in the Drainage of Fluids and Solutes", *Frontiers in neurology*, vol. 11, pp. 611485.
- Aktories, K.1., Flockerzi, V.1., Förstermann, U.1. & Hofmann, F.1. 2022, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie Lehrbuch und Nachschlagewerk für Studierende der Medizin, Zahnmedizin, Pharmazie und Veterinärmedizin, für Ärzte, Zahnärzte, Apotheker und Tierärzte sowie für Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler verwandter Disziplinen*, 13. Auflage edn, Elsevier, München.
- Anderhuber, F., Pera, F. & Streicher, J. 2012, *Waldeyer - Anatomie des Menschen Lehrbuch und Atlas in einem Band*, 19., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage edn, De Gruyter, Berlin Boston.
- Barkley, A.S., Sullivan, L.T., Gibson, A.W., Camacho, D., Barber, J.K., Ko, A.L., Silbergeld, D.L. & Ravanpay, A.C. 2020, "Stereotactic Brain Biopsy Hemorrhage Risk Factors and Implications for Postoperative Care at a Single Institution: An Argument For Postoperative Imaging", *World neurosurgery*, vol. 144, pp. e807–e812.
- Behrends, J.C. 2017, *Physiologie*, 3., vollständig überarbeitete Auflage edn, Thieme, Stuttgart.
- Bonosi, L., Torrente, A., Brighina, F., Tito Petralia, C.C., Merlino, P., Avallone, C., Gulino, V., Costanzo, R., Brunasso, L., Iacopino, D.G. & Maugeri, R. 2024, "Corticocortical Evoked Potentials in Eloquent Brain Tumor Surgery. A Systematic Review", *World neurosurgery*, vol. 181, pp. 38–51.
- Camargo, L.M., Lima, P.C.T.M., Janot, K. & Maldonado, I.L. 2021, "Safety of Oral P2Y12 Inhibitors in Interventional Neuroradiology: Current Status and Perspectives", *AJNR.American journal of neuroradiology*, vol. 42, no. 12, pp. 2119–2126.
- Field, M., Witham, T.F., Flickinger, J.C., Kondziolka, D. & Lunsford, L.D. 2001, "Comprehensive assessment of hemorrhage risks and outcomes after stereotactic brain biopsy", *Journal of neurosurgery*, vol. 94, no. 4, pp. 545–551.
- Frank W.G. Leebeek & Jeroen C.J. Eikenboom 2016, "Von Willebrand's Disease", *N Engl J Med*, vol. 375, no. 21, pp. 2067–2080.
- Gauer, R.L. & Whitaker, D.J. 2022, "Thrombocytopenia: Evaluation and Management", *American Family Physician*, vol. 106, no. 3, pp. 288–298.
- Graefe, K., Lutz, W. & Bönisch, H. 2016, *Pharmakologie und Toxikologie*, 2., vollständig überarbeitete Auflage edn, Thieme, Stuttgart.
- Greenberg, M.S. 2023, *Greenberg's Handbook of Neurosurgery*, 10. Auflage edn, Thieme Medical Publishers Inc, New York.

- Hafferl, A. & Thiel, W. 1969, *Lehrbuch der topographischen Anatomie mit den Pariser und Jenaer Nomina Anatomica*, Dritte Auflage edn, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- Hamisch, C.A., Minartz, J., Blau, T., Hafkemeyer, V., Rueß, D., Hellerbach, A., Grau, S.J. & Ruge, M.I. 2019, "Frame-based stereotactic biopsy of deep-seated and midline structures in 511 procedures: feasibility, risk profile, and diagnostic yield", *Acta Neurochirurgica*, vol. 161, no. 10, pp. 2065–2071.
- Hein, L.I. & Fischer, J.W. 2020, *Taschenatlas Pharmakologie*, 8., überarbeitete und erweiterte Auflage edn, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York.
- Herold, G. 2025, *Innere Medizin 2025 eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2025 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*, Gerd Herold, Köln.
- Jiang, D. & Lu, H. 2022, "Cerebral oxygen extraction fraction MRI: Techniques and applications", *Magnetic resonance in medicine*, vol. 88, no. 2, pp. 575–600.
- Katzendobler, S., Do, A., Weller, J., Dorostkar, M.M., Albert, N.L., Forbrig, R., Niyazi, M., Egensperger, R., Thon, N., Tonn, J.C. & Quach, S. 2022, "Diagnostic Yield and Complication Rate of Stereotactic Biopsies in Precision Medicine of Gliomas", *Frontiers in neurology*, vol. 13, pp. 822362.
- Lavé, A., Malaizé, H., Mokhtari, K., Nichelli, L., Bernard, R., Mathon, B. & PSL Brain Biopsy Study Group 2025, "Anticipating complications in stereotactic brain biopsy: a predictive approach", *Neurosurgical review*, vol. 48, no. 1, pp. 279–2.
- Malone, H., Yang, J., Hershman, D.L., Wright, J.D., Bruce, J.N. & Neugut, A.I. 2015, "Complications Following Stereotactic Needle Biopsy of Intracranial Tumors", *World neurosurgery*, vol. 84, no. 4, pp. 1084–1089.
- Miesbach, W., Stratmann, J., Alesci, R.S., Chromik, J., Bakchoul, T. & Wendt, R. 2025, "The Differential Diagnosis of Thrombocytopenia", *Deutsches Arzteblatt international*, vol. (Forthcoming):arztebl.m2025.0160. doi, no. Forthcoming, pp. 10.3238/arztebl.m2025.0160.
- Pape, H., Kurtz, A., Silbernagl, S. & Klinke, R. 2018, *Physiologie*, 8., unveränderte Auflage edn, Thieme, Stuttgart.
- Porto Junior, S., Meira, D.A., da Cunha, B.L.B., Fontes, J.H.M., Pustilnik, H.N., Medrado Nunes, G.S., Cerqueira, G.A., Vassoler, M.E.M., Monteiro, P.Q., da Silva da Paz, M.G., Alcântara, T., Carlos Dourado, J. & de Avellar, L.M. 2024, "Robot-assisted stereotactic brain biopsy: A systematic review and meta-analysis", *Neurosurgical review*, vol. 47, no. 1, pp. 886–4.
- Renz, H. 2018, *Praktische Labordiagnostik Lehrbuch zur Laboratoriumsmedizin, klinischen Chemie und Hämatologie*, 3., aktualisierte und erweiterte Auflage edn, De Gruyter, Berlin Boston.

- Riche, M., Amelot, A., Peyre, M., Capelle, L., Carpentier, A. & Mathon, B. 2021, "Complications after frame-based stereotactic brain biopsy: a systematic review", *Neurosurgical review*, vol. 44, no. 1, pp. 301–307.
- Riche, M., Marijon, P., Amelot, A., Bielle, F., Mokhtari, K., Chambrun, M.P.d., Joncour, A.L., Idbaih, A., Touat, M., Do, C., Deme, M., Pasqualotto, R., Jacquens, A., Degos, V., Shotar, E., Chougar, L., Carpentier, A. & Mathon, B. 2021, "Severity, timeline, and management of complications after stereotactic brain biopsy", *Journal of neurosurgery*, vol. 136, no. 3, pp. 867–876.
- Saß, B., Pojskic, M., Bopp, M., Nimsky, C. & Carl, B. 2021, "Comparing Fiducial-Based and Intraoperative Computed Tomography-Based Registration for Frameless Stereotactic Brain Biopsy", *Stereotactic and functional neurosurgery*, vol. 99, no. 1, pp. 79–89.
- Schirmer, M. 2021, *Neurochirurgie*, 11. Auflage edn, Elsevier, München, Deutschland.
- Seymour, R.S., Hu, Q. & Snelling, E.P. 2020, "Blood flow rate and wall shear stress in seven major cephalic arteries of humans", *Journal of anatomy*, vol. 236, no. 3, pp. 522–530.
- Silverthorn, D.U.1. 2009, *Physiologie*, 4., akt. Aufl., [der engl. Orig.-Ausg.] edn, Pearson Studium, München u.a.
- Tutwiler, V., Litvinov, R.I., Lozhkin, A.P., Peshkova, A.D., Lebedeva, T., Ataulakhanov, F.I., Spiller, K.L., Cines, D.B. & Weisel, J.W. 2016, "Kinetics and mechanics of clot contraction are governed by the molecular and cellular composition of the blood", *Blood*, vol. 127, no. 1, pp. 149–159.
- Wang, G., Cioffi, G., Patil, N., Waite, K.A., Lanese, R., Ostrom, Q.T., Kruchko, C., Berens, M.E., Connor, J.R., Lathia, J.D., Rubin, J.B. & Barnholtz-Sloan, J.S. 2022, "Importance of the intersection of age and sex to understand variation in incidence and survival for primary malignant gliomas", *Neuro-oncology*, vol. 24, no. 2, pp. 302–310.