

Aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie  
der Universität zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. P. Eysel

# **Der Einfluss von Tranexamsäure auf Blutverlust, Krankenhausverweildauer und Komplikationen im Rahmen von monosegmentalen Spondylodesen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von Axel Rohde  
aus Oranienburg

promoviert am: 16.03.2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

Druckjahr 2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. M. Scheyerer
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. H. Ecker

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Prof. Dr. Max – Joseph Scheyerer, Uniklinikum Düsseldorf, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie

Dr. Jonas Alfitian, Medizinische Fakultät der Uniklinik Köln, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters/einer Promotionsberaterin in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensätze wurden durch mich persönlich und ohne die Unterstützung Dritter aus dem ORBIS – Computersystem der UK Köln erhoben. Bei der Auswahl der Datensätze unterstützte mich Herr Prof. Dr. MJ Scheyerer.

Die statistische Auswertung der Datensätze nahm ich mit Unterstützung von Herrn Dr. Alfitian (Klinik für Anästhesiologie der UK Köln) vor.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen und sie bei der Durchführung der Dissertation beachtet habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Schwante, den 28.08.2025

\_\_\_\_\_ (Axel Rohde)

## **Danksagung**

Mein Dank gilt an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Max Scheyerer, welcher trotz anfänglicher Schwierigkeiten bei der Themenfindung meine Betreuung als Doktorand weiterführte und mir immer die Unterstützung zuteilwerden ließ, die ich benötigte. Des Weiteren Herrn Dr. Jonas Alfitian, für die tatkräftige Unterstützung mit all den statistischen Hürden, welche es bei einer solchen Arbeit zu meistern gilt. Herrn Prof. Dr. Robert Schier, für die anästhesiologische Einarbeitung in die Interpretation von OP-Protokollen.

Am meisten danke ich jedoch meiner Ehefrau, Caroline Rohde, für den unermüdlichen Einsatz für unsere Familie, ihre Fürsorge und Unterstützung während des Studiums und der gesamten Zeit der Promotion.

Widmung

Für Caro, Malia und Matti in Liebe



# **Inhaltsverzeichnis**

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>7</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>10</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>12</b>
2.1. Die Wirbelsäule	15
2.2. Degenerative Prozesse an der Wirbelsäule	17
2.3. Behandlungsmöglichkeiten von degenerativen Prozessen an der Wirbelsäule	18
2.4. Problematik der Fusionen	21
2.5. Blutverlust - EBL (estimated blood loss)	23
2.6. Möglichkeiten zur Reduktion von Blutverlust	24
2.7. Tranexamsäure	24
2.8. Problematik der Gabe von Tranexamsäure	25
2.9. Ziel der Arbeit und Hypothese	26
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>28</b>
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>31</b>
4.1. Transfusionen	33
4.2. Length of stay	35
4.3. Thrombembolische Ereignisse	36
<b>5. DISKUSSION</b>	<b>38</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>46</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

AKD - akutes Nierenversagen

ALIF - anterior lumbar interbody fusion

A./ Aa. - Arterie/ Arterien

Art./ Artt. - Gelenk/ Gelenke

ASA - American Society of Anesthesiologists (gängige numerische Einteilung zur Abschätzung von perioperativen Risiken)

CI - Konfidenzintervall

CJD - Creutzfeld - Jakob - Erkrankung

CMV - Zytomegalie - Virus

CRASH-2 - große Studie zur Verwendung von Tranexamsäure bei Traumapatienten

DIC - disseminierte intravasale Koagulopathie

EBL - geschätzter Blutverlust (estimated blood loss)

ERAS - Behandlungskonzept zur schnelleren Genesung nach Operationen (Enhanced Recovery After Surgery)

EK - Erythrozytenkonzentrat

GvH - graft versus host (Abstoßungsreaktion nach z.B. Transplantation)

Hb - Hämoglobin

HIV - humanes Immundefizienz - Virus

HALO - optischer leuchtender Ring um ein Objekt

ICU - intensive care unit

IMC - intermediate care unit

IQR - Interquartilsbereich

KHK - koronare Herzkrankheit

LE - Lungenembolie

LLIF - lateral lumbar interbody fusion

Lig. - Ligamentum

LOS - length of stay

LOICUS - length of ICU stay

MI - Herzinfarkt (Myokardinfarkt)

MI-TLIF - minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion

NPP - Bandscheibenvorfall (nucleus pulposus prolaps)

NRS - numeric rating scale (Schmerzskala)

NSAID - nichtsteroidale Antirheumatika

OP - Operation

OLIF/ATP - oblique lumbar interbody fusion/anterior to psoas

pAVK - periphere arterielle Verschlusskrankheit

PLIF - posterior lumbar interbody fusion

qi-RCT - quasi - randomized controlled trial

RCT - randomized controlled trial (randomisierte, kontrollierte Studie)

SD - Standardabweichung

SSI - surgical site infection (perioperative Infektion)

Thrombose - Blutgerinnsel

TLIF - transforaminal lumbar interbody fusion

TOST – two-one-sided-tests

TRALI - transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz

TVT - tiefe Beinvenenthrombose

TXA - Tranexamsäure

V./ Vv. - Vene/ Venen

z.B. - zum Beispiel

## 1. Zusammenfassung

Wir haben in dieser Studie den Einfluss der intraoperativen Gabe von Tranexamsäure bei monosegmentalen Spondylodesen auf die Transfusionsbedürftigkeit sowie auf das Komplikationspotential und die Krankenhausverweildauer untersucht. Tranexamsäure wird in der Beherrschung von perioperativen Blutungen häufig eingesetzt, die Studienlage zu Wirksamkeit und Sicherheit des Präparates ist aber weiterhin kontrovers.

Um einen Beitrag zur evidenzbasierten Betrachtung zu leisten, haben wir ebendies anhand von vier Hypothesen an einem Hochrisiko-Patientenkollektiv geprüft.

Dabei galten unsere Hypothesen als bestätigt, wenn die intraoperative Gabe von TXA in Bezug auf Transfusionshäufigkeit (Hypothese 1), Krankenhausverweildauer/intensivmedizinische Betreuung (Hypothese 2),  $\Delta$ Hb (Hypothese 3) und das Auftreten von thrombembolischen Prozessen (Hypothese 4) äquivalent Nicht – Gabe von TXA sei.

Dafür wurden retrospektiv und anonymisiert Daten von Patienten gewonnen, welche sich von 2015 - 2020 in einem Haus der Maximalversorgung (Uniklinik Köln) einer monosegmentalen Fusionsoperation unterzogen hatten, wobei die beiden Gruppen (TXA und Nicht-TXA) im Nachhinein mittels propensity score – Matching vergleichbar gemacht wurden.

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie konnten wir auch Hochrisikopatienten mit einschließen, es bestanden also keine Ausschlusskriterien, bis auf das erreichte Erwachsenenalter (18 Jahre), da TXA im Kindesalter gewichtsadaptiert gegeben wird. Wir entschieden uns für das Design einer Nichtunterlegenheitsstudie wobei die Nicht - Unterlegenheitsgrenzen ( $\delta$ ) a priori festgelegt wurden. Für jede Covariable galt dabei eine Abweichung von maximal 0,1 als adäquat. Nach Propensity Score - Matching konnten von initial 212 Patienten noch 86 Patienten für die statistische Analyse eingeschlossen werden.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass die Gabe von TXA während monosegmentaler Fusionsoperationen keinen Einfluss auf die Transfusionsbedürftigkeit perioperativ, den Verlauf der Hämoglobinwerte, die Krankenhausverweildauer und die Dauer der notwendigen intensivmedizinischen Betreuung hat.

Ferner konnten wir im Rahmen eines propensity score matching zeigen, dass der Einsatz von TXA in Bezug auf thrombembolische Prozesse wie Herzinfarkt, Lungenembolie, TVT,

etc. sicher in der Anwendung ist. Es bleibt hier jedoch, die sehr geringen Inzidenzen der genannten Komplikationen in unserer Kohorte zu erwähnen, wodurch die sich daraus ergebene Schlussfolgerung zumindest kritisch hinterfragt werden sollte.

Diese Studie kann aufgrund der gewählten Patientenpopulation als Anhalt dienen, dass TXA auch weiterhin bei Hochrisikopatienten eingesetzt werden kann, der konserveneinsparende Effekt bei Fusionsoperationen sollte in weiteren Studien jedoch kritisch geprüft werden und konnte von uns nicht bestätigt werden.

## 2. Einleitung

Bereits im antiken Griechenland beschäftigten sich Menschen mit dem Bewegungsapparat. So schrieb bereits Hippokrates von Kos (ca. 460 – 370 v.Chr.) über Erkennung und Therapie von Klumpfuß und Tortikollis.<sup>1</sup> „Der Begriff „Orthopädie“ geht auf den französischen Arzt Nicolas Andry zurück. Sein 1741 auf Französisch und 1744 auf Deutsch erschienenenes Werk *„Orthopädie, oder die Kunst, bey den Kindern die Ungestalt des Leibes zu verhüten und zu verbessern“* hat dem Fachgebiet den Namen gegeben.“<sup>2</sup>

Das neue Fachgebiet war anfangs konservativ orientiert, Mathysen (1851) setzte mit seiner Gipsbinde einen Meilenstein. 1930 konnten dessen Anwendungsmöglichkeiten in der Medizin durch die Entwicklung der fixierten Cellona - Gipsbinde mit geringerem Gewicht und höherer Festigkeit stetig erweitert werden.<sup>3</sup> Die Entwicklung der bildgebenden Verfahren verbesserten die diagnostischen Möglichkeiten und die Indikationsstellung enorm.<sup>4</sup> So konnten seit 1895 mit der Entdeckung des Röntgens erstmals Frakturen zweidimensional dargestellt werden. Die Schichtbildgebung mit der Entwicklung der Computertomografie in den Siebzigern sowie der Magnetresonanztomografie 1971 stellt einen Meilenstein in der Diagnostik dar.

Seit 1846 etablierte sich schrittweise das Operieren unter Narkose, wodurch sich vor allem seit der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts auch die operativen Techniken deutlich verbesserten.<sup>5</sup>

Der Fachbereich der Orthopädie (altgriechisch ὀρθός ‚aufrecht‘ ‚gerade‘ bzw. ‚richtig‘ ‚von Ungestalt befreit was nach der Richtigkeit ist‘; und παιδεία ‚Kindererziehung‘) befasst sich mit Fehlbildungen und Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates.<sup>6</sup>

Die ersten Beschreibungen von Instabilitäten an der Wirbelsäule sind bereits in alten ägyptischen Texten von ca. 1550 v. Chr. zu finden. Maßgeblich für das Verständnis der biomechanischen Zusammenhänge an der Wirbelsäule sowie für die Entwicklung der Therapie von Erkrankungen waren die externen Fixateure im 15. Und 16. Jahrhundert.<sup>84</sup> Die modernere Wirbelsäulen Chirurgie mit dem Versuch der internen Fixierung entwickelte sich erst Ende des 19. Jahrhunderts. 1891 von Hadra erstmals getestet, fixierte 1895 Chipault eine Fraktur der Halswirbelsäule mithilfe von Drahtcerclagen.<sup>84</sup> 1897 versuchte B.F. Wilkins in Ottawa eine dislozierte Wirbelkörperfraktur im thorakolumbalen Übergang mittels um die Pedikel geschlungenem Silberdraht zu stabilisieren.<sup>82</sup> Gut zehn Jahre später verwendete Fritz Lang erstmals Metallstangen zur Stabilisierung von Frakturen. 1909 fixierte er diese zunächst mit Seidenfäden, später mit Drahtcerclagen.<sup>83</sup> 1911 wurde durch

Henle erstmals der Versuch beschrieben, durch die Implantation einer tibialen Knochenspanne bei HWS-Frakturen eine Stabilisierung zu erreichen.<sup>85</sup> Über die Technik der transartikulären Facettenverschraubung 1944 wurde durch Boucher erstmalig 1959 eine transpedikuläre Wirbelsäulenstabilisierung vorgenommen.<sup>86</sup> In der Folgezeit nahm die Entwicklung von verschiedenen Systemen der internen Fixation parallel zur Entwicklung von intercorporellen Platzhaltern seinen Lauf. Erste klinische Studien zu Cages, damals noch aus Edelstahl, finden sich aus dem Bereich der Veterinärmedizin von 1988. Erste Studien zu mit autologem Knochenmaterial gefüllten Carbon-Cages wurden 1993 veröffentlicht.<sup>87</sup>

Die bis heute verwendete Technik der Stabilisierung mithilfe von Cages bietet eine hohe Primärstabilität postoperativ verbunden mit einem gewissen Widerstand gegen einwirkende Scherkräfte. Gemeinsam mit dem heute regelhaft verwendeten, von Roy-Camille entwickelten Pedikelschrauben/Stabsystem ergibt sich ein stabiles Konstrukt.

Blutungen stellten seit jeher einen potentiell lebensbedrohlichen Zustand dar. Kompression sowie entsprechende Verbände, digitale Kompression sowie Abbinden einer Gliedmaße stellten sicherlich die ersten bekannten Möglichkeiten der Blutungskontrolle dar. Der griechische Chirurg Antyllos beschreibt erstmals im 3.-4. Jahrhundert nach Christus die Arterienumstechung bei Aneurysmata der Extremitäten. Hierdurch sollte eine schwere Blutung vermieden werden.<sup>96</sup> Über die genannten Methoden hinaus existierten bis ins 19. Jahrhundert hinein wenige Neuerungen im Bereich der Kontrolle und Vermeidung von Blutungen. Einzig die Kauterisierung mithilfe von Brenneisen oder die lokale Applikation von Tier- oder Pflanzenstoffen hielten Einzug in die Medizin.<sup>96</sup> Die verwendeten Pflanzen lassen sich durch die Anwendung der vorherrschenden Krankheitstheorie der damaligen Zeit erklären. Bis weit ins 19. Jahrhundert hinein wurden Krankheiten und ihre Therapie mithilfe der Humoralpathologie sowie der durch Hippokrates entwickelte Viersäftelehre erklärt und begründet. Nach dem damaligen Verständnis lag jeglichen Krankheiten ein Ungleichgewicht der vier Säfte Schleim, Blut, gelber sowie schwarzer Galle zugrunde. Hierbei wurden auch die Grundqualitäten warm/kalt sowie feucht/trocken berücksichtigt. Eine Blutung war als warm und feucht tituliert, also wurden innerlich wie äußerlich Stoffe mit gegenteiligen Attributen (kalt/trocken) appliziert, um die Säfte wieder in Einklang zu bringen und die Blutung zu stoppen. Hierzu existieren viele Aufzeichnungen mit Listen von Heilkundigen zur entsprechenden Phytotherapie.<sup>96</sup>

Das intraoperative Kauterisieren kleinerer Gefäße wurde erstmals 1854 durch Middeldorpf beschrieben.<sup>97</sup> Durch diese Neuerung konnte der intraoperative Blutverlust deutlich verringert und ferner auch Tumoren, etc. thermisch abgetragen werden.

Um das Blutungsrisiko weiter zu minimieren waren die anatomischen Studien zur Lage von Blutgefäßen sowie die Erkenntnisse rund um den Blutkreislauf von William Harvey 1628 hilfreich. Erst im 19. Jahrhundert gelang es, die Gerinnung weiter zu erforschen. Mit der Entdeckung des Tissue Factors 1835 durch Andrew Buchanan sowie die Erforschung der Bedeutung der Blutplättchen durch Giulio Bizzozero 1882 erlangte die Gerinnung mehr und mehr Aufmerksamkeit. Der deutsche Internist Paul Morawitz beschrieb erstmals 1905, welche Faktoren für die Blutgerinnung notwendig seien. Er benannte die Thrombokinese, Prothrombin, Fibrinogen und Calcium und setzte damit den Grundstein für die Entdeckung der Gerinnungskaskade. Ein weiterer Meilenstein gelang 1916 McLean durch die Entdeckung und Extraktion von Heparin. Obwohl noch einmal fast 20 Jahre bis zum flächendeckenden klinischen Einsatz vergingen, konnte seit 1935 die Mortalität von thromboembolischen Ereignissen von 18% auf 0,4% gesenkt werden. 1964 wurde dann erstmals die Gerinnungskaskade von zwei unabhängigen Forschergruppen vorgeschlagen, wie wir sie bis heute kennen. Seit 2008 sind die oralen Antikoagulanzen (OAKs) im Einsatz, welche aufgrund der besseren Steuerbarkeit die seit 1939 verfügbaren Vitamin K-Antagonisten als auch das Heparin aus der Dauermedikation verdrängt haben.<sup>88</sup>

„Der Begriff »Hämostase« subsumiert alle Reaktionen, die zu einer effektiven Blutstillung beitragen.“<sup>89</sup> Der Begriff wurde 1953 von Rudolf Marx geprägt, welcher sich auf die Forschungen von Kollegen aus dem 19. Jahrhundert, wie den oben genannten Bizzozero und Morawitz, stützte.

Dabei galt bereits 1885: *„Die Behandlung der Blutungen, insbesondere die Stillung derselben an offenen Wunden, ist das Fundament der gesamten Chirurgie. Die Geschichte der Blutstillung ist deshalb zugleich eine Geschichte unserer Kunst und kann gleichsam als Maßstab für die Fortschritte und Rückschritte unserer Kunst gelten, indem eine sichere und methodische Blutstillung die Ausübung der Chirurgie ebenso auf das Wesentliche förderte, als eine mangelhafte und unvollkommene sie ihr Dasein nur in kümmerliche Weise fristen liess.“*<sup>95</sup>

Abgesehen von chirurgischen Maßnahmen wurde auch pharmakologisch versucht, die Blutgerinnung zu optimieren, um die Überlebensrate der Patienten zu verbessern. Lokale Hämostatika sind dabei meist biologischen Ursprungs. Polymere aus Kollagen, Gelatine und oxidierter, regenerierter Cellulose beschleunigen die natürliche Gerinnungskaskade. Ihre unterschiedliche Applikationsform (Schwämme, Pulver, etc.) eröffnet viele unterschiedliche Einsatzmöglichkeiten. So bildet zum Beispiel HEMOPATCH bei

Applikation auf eine feuchte Unterlage bei Blutkontakt ein Hydrogel, welches sowohl die Haftung verbessert als auch die blutende Oberfläche effektiv versiegelt. Das enthaltene Kollagen induziert bei Kontakt die Thrombozytenaggregation.<sup>90</sup> Andere Hämostatika wie beispielsweise TABOTAMP® zeigen andere Eigenschaften. Die Größe des festen Streifens ist gut anpassbar und quillt nach Aufsättigung mit Blut zu einer gallertigen Masse auf. Das Hämostyptikum induziert die Thrombozytenaggregation und aktiviert die intrinsische Gerinnungskaskade. Nach Blutstillung kann es aufgrund seines Aufbaus aus regenerierter Cellulose gut und gewebeschonend resorbiert werden. Es fehlt bei dieser Form der Blutungskontrolle die okkludierende Komponente, weshalb Hämostyptika mit dieser Wirkweise bei größeren arteriellen Blutungen nicht zum Einsatz kommen sollten.<sup>91,92</sup> Ausschließlich okklusiv wirkende Stoffe wie zum Beispiel Knochenwachs bestehen aus sterilem Bienenwachs und Vaseline und sorgen für eine mechanische Blutstillung durch die erzielte Tamponade. Dabei gibt es jedoch Hinweise in der Literatur, dass bei Verwendung von Knochenwachs im Vergleich zu anderen Hämostatika die Knochenqualität postoperativ leidet.<sup>93</sup>

Zur Blutstillung oder zur Prävention einer relevanten Blutung intra- oder postoperativ werden heutzutage häufig synthetische Lysinanaloga wie Tranexamsäure (4-Aminomethylcyclohexancarbonsäure) verwendet. Die Applikation kann intravenös oder lokal in unterschiedlichen Dosierungen erfolgen. Pharmakologisch wird dabei die Lysinbindungsstelle am Plasminogen blockiert, was die Konversion zu Plasmin verhindert und damit die Fibrinolyse verlangsamt. Aufgrund der antifibrinolytischen Wirkung gibt es in der Literatur Hinweise auf einen Zusammenhang von Tranexamsäure und thrombembolischen Prozessen.<sup>94</sup> Dies soll in dieser Arbeit weiter beleuchtet werden.

Die verschiedenen Methoden der Blutungskontrolle sollen mit Bedacht und gut informiert angewandt werden, um die individuell dem Patienten und der Situation angepasste beste Variante zu wählen.

## **2.1 Die Wirbelsäule**

Die Wirbelsäule als ein Schwerpunkt der Orthopädie ist die flexible Stütze des menschlichen Körpers. Sie besteht aus bis zu 34 Wirbeln, von denen 24 beweglich sind und deshalb als freie Wirbel gelten. Sieben Hals-, zwölf Brust- und fünf Lendenwirbelkörper sowie die verbindenden Bandscheiben bilden den beweglichen, 5 Kreuzwirbel und die 3-5 Wirbel des Steißbeins den unbeweglichen Teil, da die letztgenannten oft miteinander

verwachsen sind. Dennoch sind sie für die Stabilität der Wirbelsäule sowie ihre Verbindung zum Becken essenziell. Durch die jeweils doppelt aufeinanderfolgende Lordose und Kyphose stellt sich im lateralen Strahlengang die typische Doppel-S-Form dar. Diese Form ist die Voraussetzung für den aufrechten Gang sowie ein entscheidender Schutzfaktor für Kopf und Gehirn. Der Mensch ist aufgrund dieser Form in der Lage, starke axiale Stöße abzufedern.<sup>7</sup>

Die Wirbelsäule ist Richtung okzipital mittels der sechs anatomisch getrennten, aber funktionell und mechanisch kombinierten Kopfgelenke (Artt. atlantooccipitales sowie Artt. atlantoaxiales) äußerst mobil. Nach kaudal bildet das sehr stabile, wenig bewegliche und vor allem bandgesicherte Iliosakralgelenk (Art. sacroiliaca) den Übergang zum Becken.<sup>8</sup> Dies macht bereits deutlich, dass kranial eher eine hohe Beweglichkeit im Vordergrund steht. Dies wird auch anhand der Anatomie der Wirbelkörper deutlich, da diese wesentlich kleiner und filigraner sind als kaudal. Dort trägt die Wirbelsäule dagegen die volle Last des Oberkörpers und verbindet ihn mit dem Becken und den unteren Extremitäten, weshalb hier eher die Stabilität ausschlaggebend ist. Große, kräftige Wirbelkörper unterstützt von Muskulatur und straffen Bändern sorgen für den nötigen Halt.

Die arterielle Versorgung der Wirbelsäule geschieht segmental. Während die Halswirbelsäule im alleinigen Stromgebiet der A. subclavia liegt, wird die Brustwirbelsäule je nach Höhe unterschiedlich versorgt. Die A. intercostalis suprema entspringt dabei der A. subclavia und gibt in der Folge die Intercostalgefäße ab, welche sich wiederum in weitere Segmentarterien aufteilen. Die ersten beiden Brustwirbel werden so versorgt, während die Intercostalgefäße am Unterrand der Rippe nach ventral ziehen und unter anderem die Thoraxwand versorgen. Die weitere Brustwirbelsäule wird von Abgängen der Aorta thoracica und der Aorta abdominalis direkt versorgt. Die Lendenwirbelsäule besitzt zudem weitere Zuflüsse aus der A. iliaca interna.<sup>9</sup>

„Entlang der gesamten Wirbelsäule sammelt sich das Blut in den inneren und äußeren Venenplexus. [...] von dort aus [fließt das Blut] an Hals- und Brustwirbelsäule über die V. azygos, die V. hemiazygos sowie die V. hemiazygos accessorius in die V. cava superior[.] [...] Der venöse Abfluss kaudal der ersten beiden Segmentgefäße [erfolgt] über die Vv. Intercostales posteriores und die V. lumbalis ascendens in die V. cava inferior.“<sup>9</sup>

Weiterhin zu beachten sind die Aa. spinalis anteriores und posteriores sowie die A. spinalis mediolateralis, welche das Rückenmark arteriell versorgen. Sie entspringen zervikal der A. vertebralis, thorakal aus den Intercostalgefäßen und lumbal aus den Aa. lumbales.<sup>10</sup>

Biomechanisch ist die Wirbelsäule als vertikale, dorsale Säule zu sehen, welche mit ihren vielen Fortsätzen als Ansatzpunkt zahlreicher Muskeln sowohl Stabilität als auch Flexibilität begründet. Die geringe Beweglichkeit jedes einzelnen Segmentes summiert sich durch die pure Anzahl zu einer zwar segmental und interindividuell unterschiedlichen, jedoch verglichen mit einem Einzelsegment deutlich besseren Beweglichkeit.

Die Bandscheiben stellen mit dem stabilen Faserring und dem gallertigen Kern auf jeder Ebene ein funktionelles Kugelgelenk dar, was für die Bewegungen in allen Raumrichtungen entscheidend ist. Des Weiteren wirken sie als Stoßdämpfer und als Puffer bei kleineren Verschiebebewegungen in der Sagittalebene.

## **2.2 Degenerative Prozesse an der Wirbelsäule**

Als Degeneration bezeichnet man definitionsgemäß „funktionelle und/oder morphologische Veränderungen einer Zelle, eines Gewebes, eines Organs oder des gesamten Organismus, die im Vergleich zur vollen physiologischen Leistungsfähigkeit eine Verschlechterung darstellen.“ Dabei geht anlagebedingt, durch Fehl- oder Überbelastung schrittweise die Biostruktur verloren, was in der Endstrecke zu einer Minderung der Leistungsfähigkeit des Gewebes führt.<sup>11</sup>

„Degenerative Erkrankungen der Wirbelsäule“ ist ein Sammelbegriff für viele verschiedene Krankheitsbilder<sup>12</sup>. In der Literatur werden häufig primär die Wirbelkörper und die Bandscheiben als Ausgangspunkt für degenerativ bedingte Schmerzen angeführt.<sup>13</sup> Jedoch können auch andere Strukturen an- oder um die Wirbelsäule wie beispielsweise die Facettengelenke eine heftige Schmerzsymptomatik auslösen<sup>14</sup>.

Die Fähigkeit zur Wasserspeicherung in den Bandscheiben nimmt mit steigendem Alter ab. Dieses Phänomen ist in vielen Fällen an der Pathogenese der Degeneration beteiligt. Die Höhenminderung der Bandscheibe führt zu einer Annäherung benachbarter Wirbelkörper und einer höheren Belastung der Wirbelgelenke. Die erhöhte Belastung bewirkt in vielen Fällen osteophytäre Anbauten zur Oberflächenvergrößerung mit dem Ziel der Stabilisierung und führt zu einer schmerzhaften Arthrose der Facettengelenke. Ebenso besteht die Möglichkeit eines degenerativen Bandscheibenvorfalles (NPP) durch den aufgrund von Wassermangel rissig gewordenen Anulus fibrosus. Das Rückenmark oder einzelne Spinalnerven können in der Folge eingeeengt werden. Es kann durch Hypertrophie des

Bandapparates (insbesondere des Lig. Flavum) eine längersteckige Spinalkanalstenose entstehen.<sup>12,15</sup>

## **2.3 Behandlungsmöglichkeiten von degenerativen Prozessen an der Wirbelsäule**

Die Therapie von degenerativen Erkrankungen der Wirbelsäule ist multimodal und besteht aus konservativen, operativen und pharmakologischen Anteilen. Auch Ansätze der Getherapie wurden bei der Therapie der degenerativen Bandscheibenvorfälle bereits diskutiert, haben sich jedoch bislang nicht durchgesetzt.<sup>16,17</sup> Die Gewichtung der einzelnen Anteile ist individuell und abhängig von Ausmaß der Beschwerden in Bezug auf die Funktion sowie den Verlauf der Symptomatik.<sup>18</sup> Erst nach Ausschöpfung sämtlicher konservativer und pharmakologischer Möglichkeiten wird heutzutage die Indikation zur operativen Versorgung gestellt.

Der operative Zugang bei Wirbelsäulenoperationen kann prinzipiell sowohl von dorsal, von lateral, als auch von ventral erfolgen, wobei die Wahl nach Höhenlokalisierung des zu operierenden Gewebes, zu schonenden Strukturen und der Präferenz des Operators getroffen wird. Einige Wirbelsäulenoperationen sind minimalinvasiv möglich, während andere weiterhin einen großen Zugang zum OP-Gebiet benötigen.<sup>15</sup> Vor allem bei multimorbiden und/oder high-risk Patienten wird in der heutigen Zeit versucht, Eingriffe möglichst endoskopisch, also minimalinvasiv, durchzuführen. Dies ist unter anderem der Grund, warum die Anzahl dieser Art der Eingriffe immer weiter steigt.<sup>12</sup>

Die Indikationsstellung für die Art des notwendigen Eingriffs obliegt einem erfahrenen Facharzt, wobei die Wirbelsäulen Chirurgie die Schnittstelle zwischen der Orthopädie und der Neurochirurgie darstellt. Hauptindikation für eine Spondylodese sind „alle Arten von Instabilitäten des betroffenen Bewegungssegmentes. Ziel der Operation ist eine biomechanisch dauerhafte Fusion der Wirbel“.<sup>98</sup> Auch bei Neoplasien oder Metastasen, Infektionen (z.B. Spondylitis/Spondylodiscitis), degenerativen Veränderungen (z.B. Discusprolaps, Spinalkanalstenose), Skoliose oder traumatischen Schäden (z.B. Wirbelkörperfraktur) ist unter Umständen eine Versteifungsoperation indiziert.<sup>20</sup>

Um die Jahrtausendwende herum nahmen die mono- anstelle der bisegmentalen Spondylodesen immer weiter zu, um den Funktionsverlust der Patienten möglichst gering zu halten. Dabei beschreibt die monosegmentale Spondylodese die Versteifung lediglich

einer funktionellen Einheit (Wirbelkörper-Bandscheibe-Wirbelkörper) der Wirbelsäule. Zur Indikationsstellung ist es im Vorfeld essentiell, mittels Bildgebung zu zeigen, dass die Pathologie auf ein einzelnes Segment begrenzt ist.<sup>19</sup> Anschlussdegenerationen mit notwendigen Folgeoperationen sind jedoch leider eine recht häufige Komplikation.<sup>35</sup>

Ist die Entscheidung zur operativen Versteifung getroffen, ist als nächstes die Wahl der Operationstechnik relevant. Dabei unterscheidet man PLIF (posterior lumbar interbody fusion), TLIF (transforaminal lumbar interbody fusion), MI-TLIF (minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion), OLIF/ATP (oblique lumbar interbody fusion/anterior to psoas), LLIF (lateral lumbar interbody fusion) und ALIF (anterior lumbar interbody fusion).<sup>20</sup>

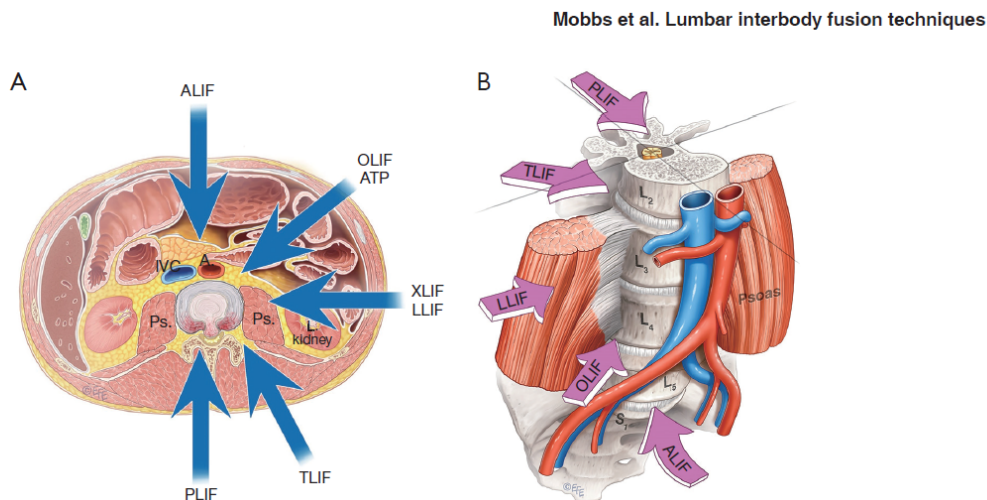


Abb. 2: Zugangswege zur Spondylodese<sup>20</sup>

Es gibt je nach Höhe und Pathologie eine Evidenz für die Überlegenheit einzelner Zugangswege und Operationstechniken.

So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass etwa Blutverlust und Operationszeit bei gleichbleibender Komplikationsrate bei einem ALIF geringer waren als bei einer durchgeführten TLIF Operation. Einige Komplikationen, darunter auch die Verletzung größerer Venen oder Venenplexus oder die Gefahr einer postoperativ auftretenden tiefen Beinvenenthrombose oder Lungenarterienembolie, waren hingegen spezifisch für die ALIF

- Prozedur. Trotz allem wird in den meisten Studien ein ähnliches klinisches Outcome bei den verschiedenen Operationstechniken geschildert.<sup>20</sup>

In der Praxis wird jedoch meist ungeachtet dessen nach der vom Operateur präferierten Technik operiert, da die Erfahrung des Operateurs in Bezug auf das klinische Outcome, den Blutverlust und die Krankenhausverweildauer weiterhin den höchsten Stellenwert hat.<sup>99</sup>

Für die Verankerung des Schrauben - Stab - Systems zur Stabilisierung der Wirbelsäule werden bei allen Verfahren die von Roy-Camille eingeführten und 1986 erstmals beschriebenen Pedikelschrauben verwendet.<sup>21</sup>

**Table 1** Options vs. level. Based on the anatomy of access, the following options are suitable depending on lumbar level performed

Option/level	L5/S1	L4/5	L3/4	L2/3	T12/L1/2
PLIF	+++	+++	+++	+++	++
TLIF	+++	+++	+++	+++	++
ALIF	+++	+++	+	-	-
LLIF	-	+++	+++	+++	++
OLIF/ATP	++	+++	+++	+++	+

+, fair option; ++, good option; +++, excellent option; -, poor option/not suitable. PLIF, posterior lumbar interbody fusion; TLIF, transforaminal lumbar interbody fusion; ALIF, anterior lumbar interbody fusion; LLIF, lateral lumbar interbody fusion; OLIF, oblique lumbar interbody fusion; ATP, anterior to psoas.

Abb. 3.: Höhenlokalisierung sowie Vor- und Nachteile der verschiedenen OP-Techniken<sup>20</sup>

In einigen Fällen wird, je nach Art und Ausmaß der Pathologie (z.B. bei schweren Deformitäten, traumatischen Wirbelkörperfrakturen, Metastasen, Engpasssyndromen, etc.), ein Cage oder eine Bandscheibenprothese als Platzhalter in die Wirbelsäule eingebracht.<sup>22</sup> Dieser soll den physiologischen Abstand zwischen den benachbarten Wirbelkörpern wiederherstellen und mittelfristig die gewünschte Verknöcherung erlauben.<sup>23</sup> Es gibt jedoch bereits Studien, dass der Cage in bestimmten Fällen auch komplett mit autologem Knochenmaterial ersetzt werden kann, ohne dass dies das klinische Outcome verschlechtert.<sup>24</sup>

## 2.4 Problematik der Fusionen

Aufgrund des demografischen Wandels steigt die Anzahl der Patienten mit degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen immer weiter an. Die voranschreitende Degeneration der funktionellen Einheiten der Wirbelsäule führt verstärkt zur Indikation einer durchzuführenden Wirbelsäulenoperation, die durch vermehrt auftretende Komorbiditäten bei älteren Patienten immer häufiger mit einem hohen Komplikationsrisiko verbunden ist.<sup>25</sup>

Die Indikation für Wirbelsäulenoperationen muss, wie oben beschrieben, außerordentlich streng gestellt werden<sup>26</sup>, denn es besteht das Risiko für eine Reihe von Komplikationen. In diesem Zusammenhang aufzuführen sind Infektionen, neurologische Ausfälle, inkorrekt liegende Implantate, Materialbrüche, Wundheilungsstörungen, starker Blutverlust, etc.. Solche Komplikationen können sowohl durch operationstechnische Fehler oder durch patientenspezifische Faktoren entstehen und erfordern in der Regel eine Revisionsoperation, um den entstandenen Schaden zu beheben oder zu minimieren.<sup>27</sup> Solche Revisionen erfolgen bei einer nicht zu vernachlässigenden Zahl von Patienten (16,9% laut Pepke et al.)<sup>28</sup>, sodass ein zweiter Blick angezeigt ist.

Zur besseren Übersichtlichkeit kann man hier Glassman et al. folgen und die Komplikationen in Major- und Minor-Komplikationen unterscheiden.<sup>29</sup>

„Tiefe Wundinfektionen mit laborchemischen sowie allgemeinen Entzündungszeichen wie Rubor, Calor, Dolor und Functio laesa sowie Fieber und Sepsis“<sup>28</sup> zählen nach dieser Einteilung zu den Major-Komplikationen. Auch symptomatische Anschlussinstabilitäten, Schrauben-Stab-System- und Cage-Lockerungen sowie Materialversagen fallen in diese Kategorie. „Revisionsbedürftige Duraleckagen, Nachblutungen und das Auftreten von neurologischen Ausfällen“<sup>28</sup> dagegen bilden die Gruppe der Minor-Komplikationen.

Es lässt sich sagen, dass etwa 70% der postoperativen Komplikationen binnen der ersten drei Monate auftreten. (Major-Komplikationen 68,1%, Minor-Komplikationen 91,3%)<sup>28</sup>. Daher ist vor allem in dieser Zeit eine Nachkontrolle des postoperativen Ergebnisses von Vorteil.

Auch weitere Komplikationen bei Fusionen, wie etwa postoperative und chronische Schmerzen, Beweglichkeitseinschränkungen, Allergien gegen verwendete Materialien oder Medikamente, die Verletzung von Nerven und/oder Rückenmark oder verstärkte Blutung mit Transfusionspflichtigkeit können auftreten.

In der Schmerztherapie gibt es verschiedene Ansätze zur prä-, peri- und postoperativen Schmerzreduktion. Die präoperative Analgesie hat das Ziel, prä-, peri- und postoperative nozizeptive Stimuli zu dämpfen und das nozizeptive System zu desensibilisieren.

So hat sich gezeigt, dass die perioperative Anwendung von Ketamin die Auftretenswahrscheinlichkeit von chronischen Schmerzen signifikant reduzieren kann.<sup>30</sup> Des Weiteren reduziert die Nutzung von speziellen Behandlungsabläufen wie dem ERAS (enhanced recovery after surgery) postoperativ die benötigte Menge an Opioiden sowie die Schmerzstufe nach der NRS (numeric rating scale) signifikant.<sup>31</sup> Eine multimodale, suffiziente postoperative Schmerztherapie verbessert nachgewiesenermaßen sowohl das Outcome als auch die Zufriedenheit von Patienten.<sup>32,33</sup> Dazu gehören unter anderem die präoperative Analgesie, wirbelsäulennahe Anästhesie, periphere Nervenblockaden, patienten-kontrollierte Analgesie, lokale Infiltrationen sowie der Einsatz von klassischen Schmerzmedikamenten wie NSAIDs oder Opioiden.

Bei monosegmentalen Fusionen ist lediglich mit einer geringen Verschlechterung des gesamten Bewegungsradius der Wirbelsäule zu rechnen, wobei dies in Abhängigkeit von der Höhe der Fusion zu differenzieren ist. Bei vielen Patienten wird die subjektive Beweglichkeit sogar gesteigert, da die schmerzbedingte Einschränkung wegfällt.<sup>34</sup> Die womöglich auftretende Anschlussinstabilität vor allem im kranialen Segment ist jedoch ein häufiges Problem und führt nicht selten zu einer sekundären Erweiterung der Fusion.<sup>35</sup>

Eine allergische Reaktion gegen eingebrachtes Material (Schrauben, Stäbe, Cages) ist äußerst selten, führt aber zur Revisionsoperation und es muss darüber aufgeklärt sowie die Eventualität klinisch überwacht werden. Kontaktallergien auf bestimmte Materialien sind in der Anamnese daher ebenso zu erfragen wie allergische Reaktionen auf Medikamente, welche perioperativ eingesetzt werden. Auch allgemeine unerwünschte Arzneimittelwirkungen bedürfen zum Teil der Aufklärung. Im deutschsprachigen Raum muss vor der Gabe von einigen dieser Medikamente eine gesonderte Aufklärung aufgrund der besonders schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen erfolgen. So darf etwa das gängige Medikament Metamizol nur noch nach vorheriger Risiko- und Sicherungsaufklärung verwendet werden.<sup>36</sup>

Bei der dorsalen Instrumentierung ist die Lage der Pedikelschrauben eine der Hauptursachen für neurologische Schäden. Diese treten zum Beispiel auf, wenn eine zu weit medial verlaufende Schraube den Spinalkanal perforiert und die Dura beschädigt (Verlust von Liquor kann zum postpunktionellen Kopfschmerz führen) oder sogar das Rückenmark oder die Cauda equina affektiert. Ein kranialer oder kaudaler Kortikalisübertritt

der Pedikelschrauben kann zur Affektion einer Nervenwurzel führen. In beiden Fällen sind neurologische Ausfälle und/oder Schmerzen zu erwarten, was durch eine Revisionsoperation zu beheben wäre. Bei postoperativ auftretenden neurologischen Ausfällen muss zwingend evaluiert werden, ob die Problematik bereits präoperativ bestand oder neu aufgetreten ist.<sup>37</sup> West et al. spricht von 7% neurologischer Komplikationen nach Einbringen von Pedikelschrauben<sup>38</sup>, Louis et al. trennt zwar nicht nach Art des Eingriffes und der Indikation, bei transpedikulärer Verschraubung berichtet der Autor jedoch von etwa 1% neurologischer Defizite.<sup>39</sup> Sekundär besteht die Möglichkeit, dass auch Blutungen aus epiduralen Venen neurologische Symptome zur Folge haben.<sup>41</sup>

Ein ventraler Kortikalisübertritt der Pedikelschrauben könnte zu einer Verletzung der Aorta oder der Iliakalgefäße führen, was massive intra- oder postoperative Blutungen zur Folge hätte. Auch die unvorsichtige Präparation durch den Operateur oder individuelle Verlaufsvarianten von Gefäßen können zu schwerem Blutverlust und Transfusionspflichtigkeit führen.

Betrachtet man die Komplikationsrate umfassend, spricht Quante et al. bei operativer Versorgung einer degenerativen Spondylolisthesis von einer Komplikationsrate von 21,4% (Hämorrhagie, Duraleckage, Infektion und Anschlussinstabilität)<sup>42</sup>, Baranczyk spricht für die Gesamtheit der Wirbelsäuleneingriffe von Raten zwischen 5 und 25%, wobei er Duraverletzungen und Blutungen infolge von operationstechnischen Fehlleistungen und implantatbedingten Problemen als Hauptursachen aufzählt.<sup>37</sup> Bei der Betrachtung minimalinvasiver monosegmentaler Spondylodesen arbeitete Cappuccino et al. eine 12%ige Komplikationsrate heraus.<sup>40</sup> Reinhold et al. berichtet von 5% Revisionsoperationen nach operativer Versorgung von traumatischen Wirbelsäulenverletzungen.<sup>43</sup> In einem anderen Paper stellt der genannte Autor dar, dass ein ventraler gegenüber einem dorsalen Zugang ein höheres Komplikationspotential besitzt, vor allem in Bezug auf das betroffene Weichteilgewebe.<sup>41</sup>

## **2.5 Blutverlust - EBL (estimated blood loss)**

Der Blutverlust bei den Fusionsoperationen ergibt sich vor allem aus den die Wirbelsäule umgebenden und - versorgenden Gefäßen. Dabei ist die Menge des Blutverlustes von dem individuellen Gefäßverlauf, dem Geschick sowie der Erfahrung des Operateurs, dem Zugangsweg zum Operationsgebiet und individuellen Faktoren wie Alter, Komorbiditäten, Geschlecht, etc. abhängig.<sup>44</sup>

Ein hoher intra- oder postoperativer Blutverlust kann zu einer notwendigen Transfusion von Blut oder Blutbestandteilen führen. Die Transfusion selbst bietet ein zwar geringes Risiko, hat dann jedoch meist schwerwiegende Folgen. Während in der heutigen Zeit die Infektion mit HIV, Hepatitis, Creutzfeld-Jakob (CJD), Zytomegalie-Viren (CMV) durch vielfache serologische Tests minimiert werden kann, besteht dennoch weiterhin das Risiko der transfusionsassoziierten akuten Lungeninsuffizienz (TRALI), der körpereigenen Abwehrreaktion gegen die verabreichten Blutbestandteile (GvH) oder die intravasale Hämolyse. Viele weitere Transfusionsreaktionen sind in der Literatur beschrieben. Die Mortalität erreicht dabei bis zu 25% (TRALI).<sup>45</sup> Dies macht deutlich, dass ein hoher Blutverlust und die Notwendigkeit einer Transfusion von Blut oder Blutbestandteilen wenn möglich vermieden werden sollte, auch weil ein bereits gezeigter Zusammenhang zwischen Anämie und der Mortalität von Patienten besteht.<sup>46</sup>

## **2.6 Möglichkeiten zur Reduktion von Blutverlust**

Um einem peri- und postoperativen hohen Blutverlust, der daraufhin folgenden Anämie und der damit verbundenen höheren Transfusionsrate entgegenzuwirken, wird mit verschiedenen Methoden versucht, den Blutverlust während eines Eingriffs möglichst gering zu halten oder ihm entgegenzuwirken. „Dazu gehören der Einsatz eines Cell Savers, lokale Anästhesie, kontrollierte Hypotension, autologe Retransfusion und der Einsatz antifibrinolytischer Medikamente.“<sup>47</sup>

Auch die schnelle Kauterisierung oder das Abbinden von verletzten oder zu durchtrennenden Gefäßen, die Nutzung von Knochenwachs, die Infusion von isotoner Kochsalzlösung, von Fibrinogen, Thrombozytenkonzentraten oder ähnlichen, in die Gerinnung oder Vasokonstriktion eingreifenden Stoffen wird in der Praxis angewandt. Pharmakologisch ist das Mittel der ersten Wahl jedoch weiterhin die Gabe von Tranexamsäure (TXA).<sup>48</sup>

## **2.7 Tranexamsäure (TXA - tranexamic acid)**

1957 erstmals patentiert<sup>49</sup>, wurde TXA zur Reduktion von traumatischen - oder operationsbedingten Blutungen ab den 1960ern klinisch genutzt.<sup>50</sup>

TXA ist ein synthetisches Derivat der Aminosäure Lysin. Es blockiert die Lysin-Bindestellen des Plasminogens und hemmt dadurch die Interaktion mit Fibrin. Dadurch werden über die sekundäre Hämostase gebildete Fibrinnetzwerke stabilisiert und nicht mehr so schnell aufgelöst.<sup>51</sup> In hohen Dosen gegeben, reduziert TXA auch die Aktivität des bereits aktivierten Plasmins und verhindert aktiv die Neubildung von Plasmin.<sup>52</sup> TXA besitzt, intravenös gegeben, eine 100-prozentige Bioverfügbarkeit und wird renal eliminiert.

Zur Optimierung der Kosten-Nutzen Relation wird jedoch in einem aktuellen Review eine Kombination verschiedener blutstillender Maßnahmen empfohlen, gleichwohl eine starke Level 1 Evidenz für die Verwendung von TXA in Wirbelsäulenoperationen zur Verminderung des intraoperativen Blutverlustes und der Transfusionsrate existiert, welche für andere Maßnahmen bislang noch nicht vorliegt.<sup>53</sup>

## **2.8 Problematik der Gabe von Tranexamsäure**

Kontraindikationen für die Gabe von Tranexamsäure sind laut Fachinformation sämtliche Überempfindlichkeiten oder Allergien gegen Bestandteile des Medikamentes. Auch akute arterielle oder venöse Thrombosen, Hyperfibrinolyse mit Verbrauchskoagulopathie sowie akute Nierenfunktionsstörung kontraindiziert die Gabe des Lysinanalogons. Die Elimination von TXA erfolgt über die Niere, was bei einer Funktionsstörung die Akkumulation und damit die Erhöhung des Risikos für adverse Effekte zur Folge hätte. Auch bei Krampfanfällen in der Anamnese sollte von der Verwendung von TXA abgesehen werden, da in Studien bereits eine epileptogene Wirkung gezeigt werden konnte. Im Falle einer DIC (disseminierte intravasale Koagulopathie) ist TXA nur bei akuter Aktivierung der Fibrinolyse mit schweren Blutungen empfohlen.

TXA sollte nicht intrathekal/intraventrikulär injiziert werden, da dies zu Hirnödemen und/oder Krampfanfällen führen kann. Intravenös sollte die Applikation sehr langsam erfolgen (1 ml/min), eine Verabreichung intramuskulär ist nicht empfohlen.

Es existieren keine Daten zur Wirkung von TXA auf die Fertilität. Zur Gabe von TXA während einer Schwangerschaft gibt es ebenfalls keine validen Studien, daher wird die Gabe im ersten Trimenon nicht empfohlen. In Tierexperimenten konnte eine teratogene Wirkung bisher jedoch verneint werden. Während der Stillzeit sollte auf die Gabe von TXA verzichtet werden, da ein Übergang in die Muttermilch stattfindet.

Als unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden Sehstörungen bei Langzeitanwendung, Urethraobstruktion bei Hämaturie aus dem oberen Harntrakt, Krampfanfälle (vor allem bei höheren Dosen) sowie thrombembolische Ereignisse vor allem bei oraler Kontrazeption sowie bei thrombophilen Hochrisikopatienten genannt. <sup>68</sup>

In der Literatur finden sich Hinweise auf weitere mögliche adverse Effekte beim Einsatz von TXA. So berichten Murkin et al. über die Häufung von epileptischen Anfällen nach der Umstellung des verwendeten Antifibrinolytikums auf TXA bei alten, prädispositionierten Patienten nach Herzoperation. Die Studie umfasste 24 berichtete Fälle. <sup>69</sup> In einem Case-Report von Odabaş et al. ist das Auftreten einer renalen Nekrose bei einem 21-jährigen Hämophilie A-Patienten beschrieben. <sup>70</sup> Auch aufgrund der renalen Elimination von TXA sollte diese schwerwiegende Nebenwirkung mittels Überwachung der Nierenparameter kontrolliert werden.

Ein anderer Case-Report von Cravens et al. berichtet von visuellen Einschränkungen in Form eines Grünstiches mit HALO-Effekt postoperativ nach TXA-Gabe. <sup>71</sup>

Folgt man der Aussage der Mehrzahl der Studien, scheint die Anwendung von TXA unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und unter Kontrolle der Nierenparameter sicher zu sein. Dies wird auch durch die bereits erwähnte Level 1 Evidenz für den Einsatz bei Wirbelsäulenoperationen gestützt. <sup>53</sup>

## **2.9 Ziel der Arbeit und Hypothesen**

Der Einsatz von Tranexamsäure in der Wirbelsäulenchirurgie wird immer wieder kritisch hinterfragt.

Durch unsere retrospektive Nichtunterlegenheitsstudie mit anschließendem propensity - score - matching wollten wir folgenden Hypothesen nachgehen:

1. Die intraoperative Gabe von Tranexamsäure bringt keinen Vorteil hinsichtlich der Häufigkeit intraoperativer Transfusionen im Vergleich zur Nicht – Gabe von TXA. (primärer Endpunkt)
2. Die intraoperative Gabe von TXA hat weder einen Einfluss auf die Gesamtverweildauer im Krankenhaus, noch auf die Verweildauer auf der ICU. (sekundärer Endpunkt)

3. Die intraoperative Gabe von TXA bringt keinen Vorteil hinsichtlich des Hb – Abfalls, weder postoperativ, noch zur Entlassung. (sekundärer Endpunkt)
4. Die Häufigkeit der thrombembolischen Ereignisse nimmt auch unter der intraoperativen Gabe von TXA nicht zu. (sekundärer Endpunkt)

Das Ziel dieser Arbeit ist es, weitere Kenntnisse über den Einsatz von TXA bei Wirbelsäulenoperationen von gemischten Patientenkollektiven zu liefern, um eine bessere informierte Entscheidung für oder gegen das Antifibrinolytikum treffen zu können.

### **3. Material und Methoden**

Das betrachtete Patientenkollektiv bestand aus 250 Patienten, welche sich innerhalb einer festgelegten Zeitspanne von fünf Jahren (01.01.2015 – 01.01.2020) einer elektiven monosegmentalen Fusion an der Uniklinik Köln unterzogen. Die Operationsteams unterschieden sich dabei ebenso wie der Zugangsweg zum Operationsgebiet zwischen den einzelnen Patienten. Die häufigsten OP – Indikationen in unserem betrachteten Kollektiv waren degenerative Bandscheibenerkrankungen, Spondylolisthesis und Spondylodiscitis.

In der Prämedikationssprechstunde wurde individuell für jeden Patienten das Operationsrisiko mithilfe der Anamnese, einer körperlichen Untersuchung und einem Routinelabor geprüft. Es wurden nur aufgeklärte Patienten eingeschlossen, welche nach der entsprechenden Aufklärung und ausreichender Bedenkzeit in die Operation einwilligten. Alle Patienten erhielten einen perioperativen Anschluss an das ERAS - System (Enhanced Recovery after Surgery).

Die Daten wurden retrospektiv mithilfe des klinikeigenen ORBIS - Computersystems erhoben, indem Operationsberichte, Arztbriefe, Anästhesieprotokolle, Intensivberichte und Kumulativlabore analysiert wurden.

Dabei wurden biografische Daten der Patienten erfasst sowie Daten zum EBL, intra- und postoperativen Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten, aufgetretenen thrombembolischen Ereignissen (tiefe Beinvenenthrombosen (TVT), Lungenembolie (LE), Herzinfarkt (MI) und Schlaganfall), akutem Nierenversagen sowie der Krankenhausverweildauer jeweils auf Intensiv- als auch auf Normalstation gesammelt. Des Weiteren wurden die Hämoglobinwerte präoperativ sowie einen Tag postoperativ und bei Entlassung dokumentiert. Diese Werte wurden je nach intraoperativer Gabe von TXA (keine Gabe, 1 g und > 1g) sortiert und verglichen.

Dabei wurden sämtliche Fälle ausgeschlossen, bei denen die Patienten zum Operationszeitpunkt jünger als 18 Jahre waren, da TXA bis zum 18. Lebensjahr gewichtsadaptiert gegeben wird und dadurch die Vergleichbarkeit leidet. Die Altersspanne der eingeschlossenen Patienten reichte von 24 bis 90 Jahre.

Des Weiteren wurden die Fälle ausgeschlossen, bei denen wichtige Dokumente zur statistischen Analyse nicht im ORBIS - System auffindbar waren oder weniger als zweimal Laborparameter erhoben wurden. 212 der 250 Patienten erfüllten die gewählten Einschlusskriterien.

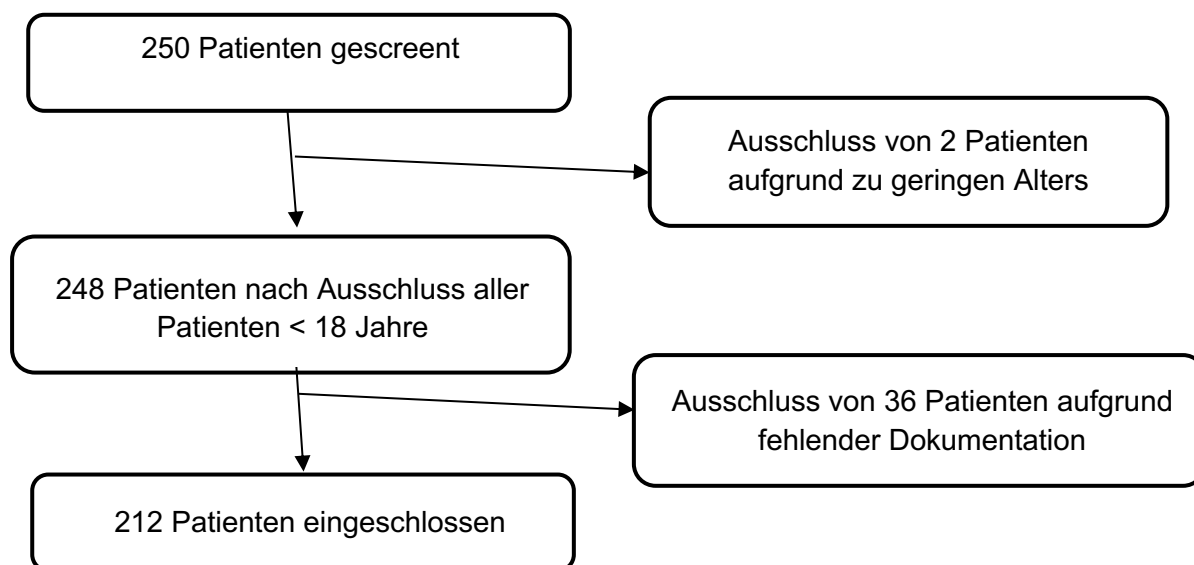


Abb. 2: Flussdiagramm der bearbeiteten Fälle.

Als Studiendesign wurde eine Nicht - Unterlegenheitsstudie gewählt, wobei die Nicht - Unterlegenheitsgrenzen ( $\delta$ ) a priori festgelegt wurden. Zur Anonymisierung wurden die Patienten mit fortlaufenden Nummern codiert.

Da die Entscheidung, TXA zu geben intraoperativ von vielen Faktoren abhängt, führten wir ein Propensity - Score - Matching durch, um zwei Gruppen zu erhalten, welche von den Determinanten EBL, ASA, Alter, KHK, Thrombose oder LE in der Vorgeschichte, pAVK, Status der Antikoagulation sowie Ausgangshämoglobin präoperativ dieselbe Odds haben, TXA zu bekommen. Für jede Covariable galt eine Abweichung von maximal 0,1 als adäquat.

Nach erfolgtem Propensity Score - Matching wurden die Daten von 86 Patienten statistisch analysiert. Dabei wurden der primäre (Volumen der transfundierten Erythrozytenkonzentrate (EK)), sowie die sekundären Endpunkte (Transfusionsrisiko, Hämoglobin - Abfall postoperativ [ $\Delta\text{Hb}(d1)$ ] und delta  $\Delta\text{Hb}(\text{discharge})$ ], LOS/LOICUS, thrombembolische Ereignisse) betrachtet.

Die statistische Analyse wurde mit der R Language in der Version 4.0.38 durchgeführt. Die normalverteilten Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung (SD), die nicht -

normalverteilten Variablen als Median mit Interquartilsbereich (IQR) angegeben. Kategoriale Daten werden als Anzahl (n) mit Häufigkeit (%) dargestellt. Die Normalität der Verteilung wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test geprüft.

Die Datensätze wurden mittels zwei einseitigen TOST - Tests auf Nichtunterlegenheit oder Äquivalenz in Abhängigkeit von TXA - Gabe überprüft.

Das 90%-Konfidenzintervall wurde so berechnet, um nach zweiseitigen Tests ein Signifikanzniveau von 0,05 zu erreichen. Ein  $\delta$  als zweiseitiger Grenzwert für die Nichtunterlegenheit wurde a priori für alle Analysen festgelegt. In Fällen, in denen niedrigere Werte das bevorzugte Ergebnis sind, wurde die Nichtunterlegenheit angenommen, wenn das 90% - Konfidenzintervall  $+\delta$  nicht enthielt. Äquivalenz wurde angenommen, wenn das 90% - Konfidenzintervall auch  $-\delta$  nicht enthielt.

Für das Volumen der transfundierten verpackten roten Blutkörperchen wurde  $\delta$  auf 300 ml festgelegt. Darüber hinaus wurde das Risiko einer Transfusion für beide Gruppen berechnet und die Risikodifferenz berechnet, wobei  $\delta$  auf 10% festgelegt wurde. Für  $\Delta\text{Hb}$  wurde 1 g/dl als  $\delta$  definiert. Für LOICUS und LOS wurde  $\delta$  mit einem Tag bzw. drei Tagen angegeben.

Multivariable logistische Regressionsmodelle wurden zur Abschätzung der Auswirkungen der TXA-Verabreichung auf das Risiko thrombembolischer Ereignisse verwendet. Venöse und arterielle thrombembolische Ereignisse wurden unter Berücksichtigung ihrer unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen getrennt bewertet. Die Modelle wurden an häufige Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Thrombosegeschichte, bekannte Hyperkoagulabilität, koronare Herzkrankheit, Tumorerkrankung und periphere arterielle Gefäßerkrankung angepasst.

Ein zweiseitiger P-Wert von weniger als 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

## 4. Ergebnisse

Zweihundertzweölf Patienten wurden in diese Studie eingeschlossen. Jeder dieser Patienten unterzog sich im Beobachtungszeitraum (01.01.2015 – 01.01.2020) einer elektiven dorsoventralen Fusionsoperation in der Uniklinik Köln. Achtundsiebzig Patienten erhielten während der Operation Tranexamsäure (36,8%), davon 65 Patienten die Standarddosis von 1g TXA (30,8%) und 13 Patienten eine höhere Dosis (6,1%). In unserer Studienpopulation befanden sich 105 Frauen (52,2%) und 96 Männer (47,8%) in einer Altersspanne von 24 bis 90 Jahre. Das Durchschnittsalter betrug 63,6 Jahre mit einer Standardabweichung von ca. 14,1 Jahren. Von den eingeschlossenen Patienten wurden 40 (19,9%) im Jahre 2015 operiert, 43 (21,4%) im Jahr 2016, 51 (25,4%) 2017, 41 (20,4%) 2018 und 26 (12,9%) im Jahr 2019.

An einer Thrombophilie (Protein S/C -Mangel, Thrombozytopathie Faktor V – Leiden Mutation, Plasminogenmangel und Faktor VIII – Erhöhung) litten 6 Patienten (3%) der Grundgesamtheit unserer Studienpopulation, an einer Hämophilie (Von Willebrand-Jürgens Syndrom, Thrombozytopenie, Thrombozytopathie oder Faktor VII (V, X, XI) Mangel) lediglich 4 Patienten (2%).

Die Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten (ASS 100mg, Xarelto, Eliquis, Dabigatran, Marcumar, Heparin, Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel oder Rivaroxaban) wurde von 62 Patienten (30,8%) angegeben, wobei insbesondere die NOAKs sowie Marcumar präoperativ pausiert und die Operation zum Teil mit Heparin überbrückt wurde. ASS war in diesem Kollektiv mit 36 Patienten (17,9%) mit Abstand am häufigsten vertreten, gefolgt von Xarelto (9 Patienten, 4,4%). Da Clexane als niedermolekulares Heparin oft zum Bridging genutzt wurde, fließt es in diese Betrachtung nicht mit ein.

Unsere Studienpopulation enthielt zehn Patienten mit einer onkologischen Vorgeschichte (4,9%), wovon sich sieben Patienten (70%) aktuell in einer chemo- oder strahlentherapeutischen Behandlung befanden.

Dreißig Patienten (14,6%) berichteten präoperativ über eine chronische renale Dysfunktion, was bei ca. 90-prozentiger renaler Elimination von Tranexamsäure bei der Gabe und Dosierung zu berücksichtigen ist.<sup>76</sup>

21 Patienten (10,2%) hatten präoperativ bereits einen oder mehrere Stents implantiert bekommen, davon vierzehn (6,8%) einen Coronarstent, vier (1,9%) einen Gefäßstent und drei Patienten (1,5%) beide Arten von Stents.

Die betrachtete Operation dauerte in dieser Betrachtung zwischen 78 und 810 Minuten mit einem Mittelwert von 175,6 Minuten ( $\pm$  SD(81,66 Minuten)) und einem Modalwert von 150 Minuten.

Die Dauer des Aufenthaltes lag zwischen 2 und 72 Tagen (Mittelwert  $\pm$  SD: 15,07  $\pm$  10,31 Tage, Median 12 Tage),

Dreiundzwanzig Patienten (11,3%) mussten während ihres Aufenthaltes mindestens einmal auf die ICU/ITS verlegt werden. Davon mussten vier Patienten (2,0%) mehrfach, alle anderen (neunzehn Patienten, 9,3%) lediglich einmalig auf die ICU/ITS. Vierzehn Patienten (6,9%) verblieben lediglich einen Tag unter besonderer Beobachtung, fünf Patienten (2,5%) blieben zwei Tage dort, zwei Patienten (1,0%) drei Tage, und jeweils ein Patient (je 0,5%) fünf bzw. sechzehn Tage.

Im Gegensatz zu vielen vergleichbaren Studien enthielt unser Patientenkollektiv auch viele Hochrisikopatienten mit der ASA – Klassifizierung 3 (zweiundachtzig Patienten, 38,7%) und 4 (vier Patienten, 1,9%). Ansonsten bestand das Kollektiv vorrangig aus Patienten mit ASA 1(21 Patienten, 10,2 %) und ASA 2 (98 Patienten, 47,6%). Demnach bildet das Kollektiv das tatsächliche Patientenkollektiv mit auch multimorbiden Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko gut ab.

Der mittlere EBL war in der Patientengruppe, welche TXA erhalten hatten, signifikant höher als in der ohne TXA (Median(IQR): 800(700) ml vs. 500(250) ml,  $P = 5,341248e-11$ ).

Da die Gabe oder Nicht-Gabe von TXA intraoperativ jedoch neben anderen Faktoren maßgeblich durch den intraoperativen Blutverlust beeinflusst wird, sollte dieser confounder durch ein propensity score matching herausgerechnet werden.

Nach erfolgtem propensity score matching verblieb eine Studienpopulation von sechsundachtzig Patienten. Jeweils dreiundvierzig (je 20,3% der gesamten Studienpopulation) erhielten intraoperativ TXA bzw. kein TXA. Der EBL konnte durch das Matching erfolgreich herausgerechnet werden (Mean $\pm$ SD: 657  $\pm$  270 ml vs. 637  $\pm$  314 ml,  $P = 0,758$ ). Trotzdem konnten wir den Einschluss von Hochrisikopatienten, welches eine Stärke unserer Studie darstellt, beibehalten. Nach dem Matching befanden sich noch neununddreißig Patienten mit ASA 3 Klassifizierung (45,3%) and ein Patient mit ASA 4 Klassifizierung (1,2%) in der Studienpopulation. Damit war der Anteil an Hochrisikopatienten ähnlich zu dem vor dem propensity score matching.

Tabelle 1 stellt die Patientendaten nach propensity score matching im Detail dar. Sämtliche weiterführenden Analysen wurden auf Basis dieser Ergebnisse durchgeführt, da nach dem Matching keine prozentualen Unterschiede in Bezug auf Alter, Geschlecht, KHK, pAVK, aktives Tumorleiden, Hyperkoagulabilität, Antikoagulation, Plättchenhemmung und EBL im Vergleich zur gesamten Studienpopulation entdeckt wurden.

Tabelle 1: Studienpopulation nach erfolgtem propensity- score matching.

Variable	Statistic	Tranexamic acid			p-value <sup>1</sup>
		Overall, N = 86	FALSE, N = 43	TRUE, N = 43	
<b>Age (years)</b>	Mean (SD)	68 (14)	69 (12)	67 (17)	0.5
<b>Sex</b>					>0.9
Female	n (%)	38 (44%)	19 (44%)	19 (44%)	
Male	n (%)	48 (56%)	24 (56%)	24 (56%)	
<b>ASA status</b>					0.6
1	n (%)	6 (7.0%)	2 (4.7%)	4 (9.3%)	
2	n (%)	40 (47%)	19 (44%)	21 (49%)	
3	n (%)	39 (45%)	21 (49%)	18 (42%)	
4	n (%)	1 (1.2%)	1 (2.3%)	0 (0%)	
<b>Coronary heart disease</b>	n (%)	9 (10%)	5 (12%)	4 (9.3%)	>0.9
<b>Peripheral arterial disease</b>	n (%)	5 (5.8%)	3 (7.0%)	2 (4.7%)	>0.9
<b>Tumor disease</b>	n (%)	6 (7.0%)	4 (9.3%)	2 (4.7%)	0.7
<b>Hypercoagulability</b>	n (%)	4 (4.7%)	2 (4.7%)	2 (4.7%)	>0.9
<b>Acetylsalicylic acid intake</b>	n (%)	18 (21%)	10 (23%)	8 (19%)	0.6
<b>Heparin intake</b>	n (%)	11 (13%)	6 (14%)	5 (12%)	0.7
<b>Other antiplatelet drug intake</b>	n (%)	4 (4.7%)	4 (9.3%)	0 (0%)	0.12
<b>Surgery duration (mins)</b>	Mean (SD)	156 (49)	152 (49)	161 (49)	0.4
<b>Hemoglobin before surgery (g/dl)</b>	Mean (SD)	12.75 (2.23)	12.72 (2.49)	12.79 (1.96)	0.9
<b>Estimated blood los (ml)</b>	Mean (SD)	647 (292)	637 (314)	657 (270)	0.5

<sup>1</sup>Welch Two Sample t-test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum test

## 4.1 Transfusionen

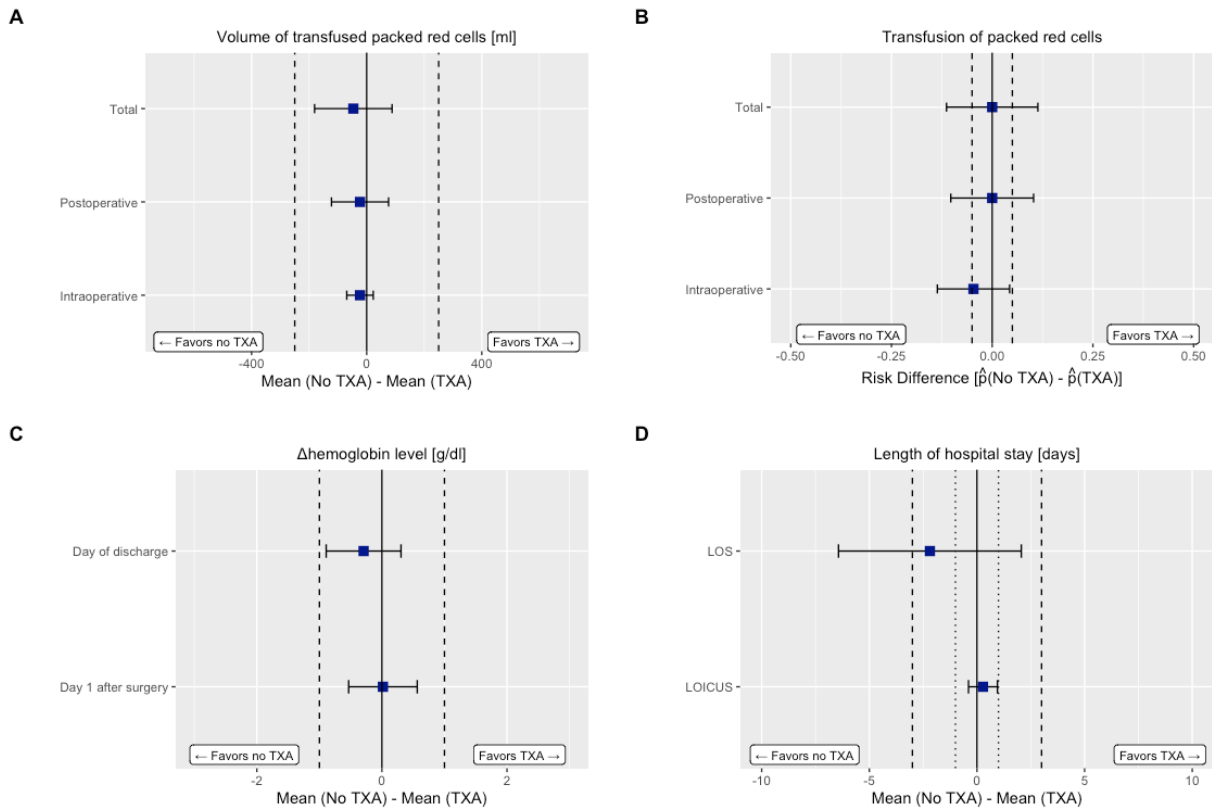
Intraoperativ erhielten in der TXA – Gruppe mehr Patienten (4 Patienten (9,3%), ungematched 11 Patienten (14,1%)) eine Bluttransfusion als in der Nicht-TXA – Gruppe (2 Patienten (4,7%), ungematched 3 Patienten (2,2%)). Postoperativ glichen sich die Kohorten wieder an. In der TXA – Gruppe benötigten 4 Patienten (9,3%, ungematched 12 Patienten)

eine postoperative Transfusion ebenso wie 4 Patienten (9,3%, ungematched 7 Patienten) in der Nicht-TXA – Gruppe.

Es konnte mithilfe eines TOST – Testes gezeigt werden, dass die Nicht - Gabe von TXA in Bezug auf das Transfusionsvolumen intraoperativ ( $\Delta$ Transfusionsvolumen = -23,26 ml, CI 90%: -69,34 bis 22,83 ml), postoperativ ( $\Delta$ Transfusionsvolumen = -23,26 ml, CI 90%: -122,5 bis 75,99 ml) und gesamt ( $\Delta$ Transfusionsvolumen = -46,51 ml, CI 90%: -181,12 bis 88,1 ml) äquivalent zur Gabe von TXA ist. (Grafik 1A) Dies gilt unter der Annahme der a priori festgelegten Nichtunterlegenheitsmargen, welche außerhalb des Konfidenzintervalls liegen.

In Bezug auf das Transfusionsrisiko konnte die Nichtunterlegenheit der Nicht – Gabe von TXA nur für das intraoperative Setting bestätigt werden ( $\Delta\hat{p} = -4,7\%$ , CI 90%: -13,62 bis 4,32 %). Dies führte zwar in der Kohorte lediglich zu einem marginalen Risikounterschied ( $\Delta\hat{p}$  nahezu 0%) sowohl für den postoperativen Verlauf als auch für den Gesamtaufenthalt. Es konnte die Äquivalenz aufgrund der Ergebnisse des TOST – Testes, welcher  $\delta$  enthielt, jedoch nicht nachgewiesen werden. (Grafik 1B)

Zwischen den Patienten der gematchten Kohorten gab es präoperativ keine Unterschiede bei den gemessenen Hämoglobinwerten (Mittelwert $\pm$ SD: TXA Gruppe:  $12,8 \pm 2$  g/dl, Nicht-TXA Gruppe:  $12,7 \pm 2,5$  g/dl,  $P = 0,893$ ). In der Nicht-TXA – Gruppe fiel der Hb-Wert zum ersten postoperativen Tag um  $2,9 \pm 1,6$  g/dl, in der TXA – Gruppe um  $2,9 \pm 1,4$  g/dl.  $\Delta$ Hb für den ersten postoperativen Tag betrug demnach 0,02 g/dl.  $-\delta$  und  $+\delta$  mit  $\delta = 1$  g/dl waren dementsprechend nicht im Konfidenzintervall des TOST – Testes enthalten (CI 90%: -0,53 bis 0,56 g/dl), was bedeutet, dass in Bezug auf  $\Delta$ Hb des ersten postoperativen Tages die Nicht - Gabe von TXA äquivalent zur Gabe von TXA ist. (Grafik 1C) Der Hämoglobinwert fiel zum Entlassungstag bei beiden Gruppen ähnlich ab (Mittelwert $\pm$ SD: TXA - Gruppe:  $2,7 \pm 1,5$  g/dl, Nicht-TXA - Gruppe:  $2,4 \pm 1,8$  g/dl). Damit wies auch der  $\Delta$ Hb(Entlass) im TOST – Test Äquivalenz auf ( $\Delta$ Hb(Entlass) = -0,29 g/dl, CI 90%: -0,89 bis 0,31 g/dl) und zeigte die Nichtunterlegenheit der Nicht – Gabe von TXA zur Gabe von TXA.



Grafik 1: Ergebnisse zweier einseitiger Tests auf Nichtunterlegenheit. Gestrichelte Linien stellen die vorgegebenen Nichtunterlegenheits- und Äquivalenzgrenzen dar. In D stellen die kurzen gestrichelten Linien die Grenzen für den LOICUS und die langen gestrichelten Linien die Grenzen für den LOS dar.

## 4.2 Length of stay

Patienten des Kollektivs, welches intraoperativ TXA bekommen hatte, blieben im Durchschnitt  $19,4 \pm 13,5$  Tage im Krankenhaus, während Patienten aus der Nicht-TXA – Gruppe  $17,3 \pm 9,8$  Tage Aufenthalt hatten. Bei einem  $\delta = 3$  Tage ließ sich mittels TOST eine Nichtunterlegenheit bei der Nicht – Gabe von TXA feststellen ( $\Delta\text{LOS} = -2,2$  Tage, CI 90%: -6,4 bis 2,1 Tage) (Grafik 1D). Bei der Betrachtung der Aufenthaltsdauer auf ICU oder IMC (LOICUS) zeigten sich beide Gruppen im TOST äquivalent ( $\Delta\text{LOICUS} = 0,3$  Tage, CI 90%: -0,4 bis 1 Tag).

### 4.3 Thrombembolische Ereignisse

Unter thrombembolischen Ereignissen sollen sowohl venöser Thrombembolismus (tiefe Venenthrombose (TVT) sowie Lungenembolie (LE)) als auch arterieller Thrombembolismus (Herzinfarkt (MI) sowie ischämischer Schlaganfall) betrachtet werden. Dabei fanden sich in der gematchten Kohorte 0 Patienten (0%, ungematched 1 Patient (0,5%)) mit tiefer Venenthrombose, sowie jeweils 1 Patient (1,2%) mit LE (ungematched 2 Patienten (0,9%)), MI (ungematched 1 Patient (0,5%)) und Schlaganfall (ungematched 1 Patient (0,5%)). Angesichts dieser sehr geringen Inzidenz von thrombembolischen Ereignissen sollten die folgenden Ergebnisse unter Vorbehalt betrachtet werden.

Mithilfe der multivariaten logistischen Regression konnte TXA als Prädiktor für das Auftreten von thrombembolischen Ereignissen nicht bestätigt werden. (Tabelle 2)

Einzig das Alter und das Geschlecht der Patienten konnte als Prädiktor für das Auftreten von TVT oder LE ausgemacht werden. Dabei war die Inzidenz der genannten Komplikationen bei den männlichen Patienten geringer (OR: -553; 95% CI: -57,669 bis 12,857;  $P = 0,006$ ). Auch ein höheres Patientenalter schien zu einer Risikoreduktion zu führen (OR: -17; 95% CI: -1,674 bis 515;  $P = 0,007$ ). In Bezug zu aufgetretenen Myokardinfarkten oder ischämischen Schlaganfällen konnte kein Zusammenhang zur Gabe von TXA gefunden werden. (Tabelle 2)

Tabelle 2: Ergebnisse des multivariablen logistischen Regressionsmodells zur Abschätzung von Prädiktoren für das Auftreten thrombembolischer Komplikationen

Predictor	Venous Thrombosis or Pulmonary Embolism			Stroke or Myocardial Infarction		
	OR <sup>12</sup>	95% CI <sup>2</sup>	P-Value	OR <sup>12</sup>	95% CI <sup>2</sup>	P-Value
<b>TXA administered</b>	56	-3,244, 3,653	0.054	-0.40	-4.0, 3.0	0.8
<b>Age (years)</b>	-17	-1,674, 515	<b>0.007</b>	0.11	-0.03, 0.42	0.2
<b>Sex</b>			<b>0.006</b>			0.054
Female	—	—		—	—	
Male	-553	-57,669, 12,857		19	-703, NA	
<b>Tumor disease</b>	101	-12,382, 12,584	>0.9			
<b>History of thrombosis</b>	319	-9,190, 9,828	>0.9			
<b>Hypercoagulability</b>	204	-17,347, 17,756	>0.9	-15		0.9

Predictor	Venous Thrombosis or Pulmonary Embolism			Stroke or Myocardial Infarction		
	OR <sup>12</sup>	95% CI <sup>2</sup>	P-Value	OR <sup>12</sup>	95% CI <sup>2</sup>	P-Value
<b>Coronary heart disease</b>				-18		0.4
<b>Peripheral arterial disease</b>				-18		0.6

<sup>1</sup>Multivariable logistic regression

<sup>2</sup>OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

## 5. Diskussion

Die Auswertung und das Monitoring von intra- und postoperativem Blutverlust sind bereits seit vielen Jahren Gegenstand zahlreicher klinischer Studien. Das vorrangige Ziel stellt dabei dar, Wege zur Reduktion des perioperativen Blutverlustes zu finden. In vielen der bereits veröffentlichten Studien wurde für verschiedene Krankheitsbilder in verschiedenen Fachdisziplinen gezeigt, dass ein erhöhter Blutverlust mit Transfusion von Blut- oder Blutbestandteilen mit einer signifikanten Erhöhung von Morbidität und Mortalität einhergeht.<sup>77,78</sup> Um dem entgegenzuwirken, sind viele Strategien zur Minimierung des Blutverlustes oder zur Verhinderung von Transfusionspflichtigkeit bereits seit längerem Teil des perioperativen Managements. Dazu gehört unter anderem auch die Inhibition der Fibrinolyse, etwa mit Tranexamsäure.

In welche Richtung die Risiko- Nutzenanalyse im Falle des Einsatzes von Tranexamsäure in der Wirbelsäulen Chirurgie bei Patienten mit verschiedenen Vorerkrankungen ausfällt, darüber sind sich die Experten aufgrund der kontroversen Studienergebnisse in der Vergangenheit noch uneins.

So gelang es Raksakietisak et al. 2015, in ihrer Studie mit 80 Patienten, welche sich einer Laminektomie unterzogen, die Transfusionsrate, um über 64 % zu senken (43.5% vs.15.4%, P = 0.006). Es wurde kein verstärktes thrombembolisches Risiko bei der Verwendung von Tranexamsäure berichtet.<sup>54</sup>

Bei der Anwendung im Rahmen einer PLIF - Operation zeigten Lykissas et al. einen signifikant geringeren Blutverlust, Yagi et al. wiesen zudem eine signifikant geringere Transfusionsrate bei gleichbleibendem Risiko adverser Effekte nach.<sup>55,56</sup>

Eine Metaanalyse von 23 Studien mit 1.893 Patienten zum Vergleich verschiedener Antifibrinolytika zeigte eine zum Teil signifikante Reduktion des Blutverlustes und der Transfusionsrate durch die intraoperative Injektion von TXA.<sup>57</sup>

Auch ein systematic review zum perioperativen Blutverlust bei Wirbelsäulenoperationen mit neun RCTs (randomized controlled trials) und qi-RCTs (quasi-randomized controlled trials) und 591 Patienten von Yang et al. zeigte einen reduzierten Blutverlust sowie eine signifikant gesenkte Transfusionsrate. Allerdings wurden in dieser Studie weitere Untersuchungen zur Bestätigung der Ergebnisse gefordert.<sup>58</sup>

Elwatidy et al. zeigten 2008 in einer Studie mit 64 Patienten, dass bei unterschiedlichen Wirbelsäulenoperationen (darunter Bandscheibenentfernung, Dekompression, Laminektomie mit Fixation und Laminektomie mit Tumorentfernung) der Blutverlust bei Gabe von TXA im Vergleich zu Placebo um 49% reduziert werden konnte ( $P < 0.007$ ), während die Transfusionsrate sogar um 80% ( $P < 0.008$ ) geringer war. Auch die Krankenhausverweildauer war in der TXA - Gruppe geringer, wenn auch nicht signifikant. Die Patienten erhielten in der Studie initial 2 g TXA (Erwachsene) bzw. 30 mg/kg (Kinder) gefolgt von 100 mg/h (Erwachsene) oder 1 mg/kg/h (Kinder). Trotz der hohen Dosis kam es zu keiner erhöhten Inzidenz von Komplikationen.<sup>59</sup>

Eine große Metaanalyse von Chornenki et al. mit 22 Studien von 1985 - 2018 und 49.538 Patienten zeigte deutlich, dass die Gabe von TXA keine signifikante Steigerung des thrombembolischen Risikos mit sich bringt. Bei nicht - chirurgischen Patienten wurde eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität ohne signifikante Erhöhung von Schlaganfall-, Myokardinfarkt-, Lungenembolie- oder Thromboserisiko der tiefen Beinvenen bei oraler oder intravenöser Gabe von Tranexamsäure beobachtet.<sup>60</sup>

Bei geringem erwarteten EBL ist der Effekt von TXA möglicherweise geringer. So zeigten Tsutsumimoto et al. an 40 Patienten bei zervikaler Laminoplastie von C3 - C6, dass der intraoperative Blutverlust durch TXA - Gabe (15 mg/kg KG) im Vergleich zu Placebo nicht signifikant sank. Jedoch waren sowohl der postoperative Blutverlust in den ersten 16 Stunden ( $P < 0.01$ ) als auch der Gesamtblutverlust signifikant geringer ( $P < 0.01$ ). Der Gesamtblutverlust errechnete sich in dieser Studie aus der Summe des intraoperativen Blutverlustes bis inklusive 40 Stunden postoperativ. Es wurde auch in dieser Studie von keinen Komplikationen berichtet.<sup>61</sup>

Dies bestätigt auch die Studie von Elmoose et al. Bei 233 Fällen, welche sich einer lumbalen Dekompressionsoperation unterzogen und anästhesiologisch in ASA 1 oder 2 eingeteilt wurden, konnte keine signifikante Reduktion von Operationszeit oder intraoperativem Blutverlust erreicht werden. Lediglich der postoperative Blutverlust war signifikant geringer in der TXA - Gruppe (10 mg/kg als Bolus) ( $p < 0.001$ ). Darüber hinaus gab es jedoch auch keine erhöhte Komplikationsrate durch die Gabe von TXA.<sup>62</sup>

Es scheint also, dass bei Eingriffen mit höherem erwarteten EBL der intraoperative Effekt von TXA deutlicher ist. Bei diesen Eingriffen könnten die Patienten durch den postoperativ geringeren Blutverlust und die damit verbundene schnellere Rekonvaleszenz durch frühere Drainageentfernung, geringeres Hämatom, etc. durchaus von einer TXA - Gabe profitieren.

TXA wird auch in anderen Operationen flächendeckend eingesetzt. So konnte beispielsweise in einer Metaanalyse von 2017 von Wang et al. die Reduktion des Blutverlustes durch TXA - Gabe in allen untersuchten Studien zur TXA-Nutzung bei operativer Versorgung eines frakturierten Trochanter Major gezeigt werden. Ein erhöhtes Risiko durch thrombembolische Ereignisse oder andere Komplikationen wurde auch in dieser Metaanalyse verneint.<sup>63</sup>

Die Ergebnisse zum Nutzen von intraoperativer TXA - Gabe konnte jedoch nicht in allen Studien bestätigt werden. So wurde in einem prospektiven RCT zum Vergleich verschiedener Antifibrinolytika von Peters et al. das Signifikanzniveau für die Verringerung des EBL durch TXA - Gabe nicht erreicht. Dabei ist jedoch anzumerken, dass die Patienten aus der TXA - Gruppe signifikant älter waren und der erwartete EBL deutlich höher lag als in den anderen Gruppen.<sup>64</sup> Dies könnte das Ergebnis der Studie zumindest in Bezug auf TXA beeinflusst haben.

Farrokhi et al. stellten in einer Studie von 2011 dar, dass bei einer spinalen Fusion kein Unterschied im EBL oder der Transfusionsrate zwischen low - dose (10 mg/kg über 10 min, dann 1 mg/kg/h) TXA - Gabe und Placebo besteht. Die Autoren konnten jedoch auch keine verstärkte Thrombembolieeigung feststellen.<sup>65</sup>

Zusammenfassend lässt sich anhand der Ergebnisse verschiedener Studien sagen, dass die Gabe von TXA für ein besseres klinisches Outcome der Patienten gesorgt hat. Die Inzidenz thrombembolischer Ereignisse war in keiner Studie signifikant erhöht und wurde als unabhängig von der TXA - Gabe berichtet. Die Inzidenz von postoperativen Myokardinfarkten war nach TXA - Gabe in der CRASH-2 - Studie sogar signifikant geringer.

<sup>66</sup>

Table. Summary of Selected Articles					
Reference No.	First Author (y)	Study Type	Patients (Intervention/Control)	Outcome Measures	Results
12	Elwatidy (2008)	Randomized study	64 (TXA)	Blood loss and transfusion	Patients who received TXA had 49% reduction of blood loss and required 80% less blood transfusion than patients who received placebo. The hospital stay was shorter in the TXA group.
13	Xie (2015)	Retrospective study	59 (efficacy and safety of high doses of TXA, 26/33)	IBL, RBL, blood transfusion requirement, coagulation	The blood loss of the patients in the TXA group was lower than that of the control group patients. The difference was statistically significant. The blood transfusion requirements for the patients in the TXA group were significantly less than that in the control group.
14	Farrokhi (2011)	Randomized study	76 (TXA, 38/38)	Blood loss and transfusion	The amount of blood transfused to the TXA group compared with that of the control group was not statistically significant. Total IBL was not significantly reduced in the TXA group compared with that in the control group.
15	Tsutsumimoto (2011)	Randomized study	40 (TXA)	Perioperative and postoperative blood loss	IBL in the TXA group was not significantly different from that in the control group. However, in the TXA group, postoperative blood loss during the first 16 h was reduced by 37% as compared with that in the control group. The total blood loss (IBL + postoperative blood loss during the first 40 h) in the TXA group was significantly lower than that in the control group.
16	Wang Q (2013)	Randomized study	60 (TXA, 30/30)	IBL, postoperative blood loss	There were no significant differences in IBL; however, postoperative blood loss was reduced in the TXA group.

Abb.1: Auszug aus Willner D et al.; Spine surgery and blood loss: Systematic review of clinical evidence; International Anesthesia Research Society (IBL=intraoperative blood loss)

Das Auftreten von Komplikationen führt zusammen mit der längeren Liegedauer zu erheblichen Kosten für das Gesundheitssystem. Eine holländische Studie aus dem Jahr 2015 ergab rückblickend, dass 1,3 % (>300 Mio. €) des nationalen Gesundheitsbudgets 2012 für Komplikationen und die damit verbundene längere Liegedauer ausgegeben wurden. In der vorliegenden Studie wurden etwa 27% der Komplikationen als vermeidbar angegeben.<sup>73</sup> Dabei ist Tranexamsäure ein preisgünstiges Medikament. So stehen Kosten von ca. 10 Euro/g den Kosten für die Erstellung eines Erythrozytenkonzentrates von etwa 140 - 230 Euro entgegen. Sollte sich durch die verstärkte oder verminderte Gabe von TXA die Häufigkeit der Transfusionsbedürftigkeit ändern, hätte dies großen Einfluss auf das Budget des Gesundheitssystems.<sup>74</sup>

In vorangegangenen Studien wurde bereits eine nicht-signifikant kürzere Verweildauer durch den Einsatz von TXA gezeigt.<sup>59</sup> Durch die kürzere Liegedauer der Patienten sinkt gleichermaßen die Gefahr einer Komplikation durch die Inaktivität der Patienten wie Thrombembolien oder Pneumonien.<sup>75</sup>

Es gibt darüber hinaus auch weitere Aspekte, die für eine Gabe von TXA sprechen. Abgesehen von den bisher aufgeführten Gründen zu verringertem EBL, LOS und verringerter Transfusionsrate, wurde in früheren Studien auch die signifikante Reduktion von SSI (surgical site infections) trotz prophylaktischer Antibiotika - Gabe gezeigt. Auch Fälle von Sepsis, Pneumonie und Bakteriämie waren verringert, jedoch nicht oberhalb des Signifikanzniveaus. Dies wurde mit der verringerten Expression von immunsupprimierenden Faktoren erklärt. Eine vorliegende Diabetes Mellitus - Erkrankung hob hier jedoch den Benefit wieder auf.<sup>67</sup>

TXA kann sowohl intravenös als auch topisch verabreicht werden, wobei für die topische Anwendung große, qualitativ hochwertige Studien fehlen.

In unserer Studie zeigten wir an einem Patientenkollektiv ohne Ausschlusskriterien in einem Krankenhaus der Maximalversorgung, dass TXA die Transfusionsbedürftigkeit während einer monosegmentalen Fusionsoperation nicht verringert, also dass die Nicht - Gabe von TXA der Gabe von TXA in Bezug auf die Gabe von Erythrozytenkonzentraten nicht unterlegen ist.

Sowohl die Daten zum Hämoglobinwert ( $\Delta\text{Hb} = \text{Hb}_{\text{präop}} - \text{Hb}_{\text{postop1tag}}$ ), also auch die Aufenthaltsdauer (LOS/LOICUS) waren äquivalent zwischen der TXA- und der Nicht-TXA-Gruppe.

Da zur Betrachtung der klinischen Nutzbarkeit eines Medikamentes immer auch eine Risikostratifizierung gehört, und TXA womöglich die Inzidenz von thrombembolischen Ereignissen steigern soll, wurde auch das Auftreten von bestimmten Komplikationen wie Lungenembolien, Myokardinfarkt und Schlaganfall betrachtet. Auch neu aufgetretenes akutes Nierenversagen als Folge der größtenteils über die Niere ablaufende Elimination von TXA wurde analysiert. Es gab keine Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen, weder in Bezug auf thrombembolische Prozesse, noch in Bezug auf etwaige Nierenschäden. Da die Inzidenzen beider Komplikationen in dieser Studie jedoch sehr gering waren, ist die Interpretation dieser Ergebnisse kritisch zu hinterfragen. Die meisten Studien schließen Patienten mit stattgehabten Thrombembolien, implantierten Stents, Schlaganfällen/TIA in den letzten sechs Monaten oder renaler Dysfunktion aus, daher sollte TXA trotz der Ergebnisse dieser Arbeit bei diesen Patienten mit größtmöglicher Vorsicht und individueller Risikoabwägung gegeben werden, da das Risiko- Nutzen- Verhältnis unklar ist.

Es ist eine Stärke dieser Studie, dass Patienten aller ASA - Klassen analysiert wurden, da dies den klinischen Alltag in einem Krankenhaus der Maximalversorgung abbildet. Die Entscheidung für- oder gegen TXA wurde ausschließlich individuell getroffen. Dass demnach auch Hochrisikopatienten eingeschlossen wurden und trotzdem kein erhöhtes Risiko für Thrombembolien bestand, spricht in der Evidenzbetrachtung für die Sicherheit der Gabe von TXA bei Hochrisikopatienten.

Der Einsatz und die Effektivität von TXA wird auch in der Literatur nach wie vor kontrovers diskutiert. Yuan et al. zeigte in einer Metaanalyse 2017 mit 685 Patienten aus vier RCTs und sechs nicht-RCTs, dass die Verwendung von TXA zwar den intraoperativen (median = -535,28 ml; 95% CI -683,74 ml bis -368,82 ml;  $P = 0,000$ ) und den Gesamtblutverlust (median = 682,30 ml, 95% CI -930,60 ml bis -434,00 ml;  $P = 0,000$ ) bei Skoliose - Operationen verringert und damit den Hb steigert (median = 0,51 dl; 95% CI 0,25 dl bis 0,78 dl;  $P = 0,000$ ), jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Transfusionsbedürftigkeit habe (relatives Risiko = 0.55, 95% CI 0.25–1.20,  $P = 0.132$ ). In den unterschiedlichen Studien wurden allerdings auch unterschiedliche Dosen von TXA eingesetzt, sodass fraglich bleibt, ob die Ergebnisse vollständig vergleichbar sind.<sup>80</sup> Im Vergleich dazu wurde in unserer Studie initial unterschieden, ob die Patienten entweder keine TXA bekommen hatten, oder die intraoperative Standarddosis von 1g TXA intravenös, oder aber mehr als 1g TXA intravenös.

Colomina et al. bestätigt diese Ergebnisse in einem weiteren RCT 2017. Die Patienten erhielten in dieser Studie eine Fusion über drei Etagen. Auch hier wurden die signifikante Verringerung von intraoperativem und Gesamtblutverlust unter TXA (jeweils  $P = 0,01$ ) im Vergleich zu Placebo bei einer Studienpopulation von 95 Patienten gezeigt. Die Verringerung der Transfusionsbedürftigkeit war dagegen nicht signifikant ( $P = 0,06$ ) und die Auftretenswahrscheinlichkeit von Komplikationen zeigte sich gleichwertig in beiden Gruppen.<sup>81</sup>

Eine weitere hochwertige Metaanalyse von Cheriyan et al. von 2015 zeigte an 644 Patienten aus elf RCTs die Reduktion von intraoperativem- (median= -219 ml; 95% CI -322 ml bis -116 ml,  $p < 0,05$ ), postoperativem- (median = -119 ml ; 95% CI -141 ml bis -98 ml,  $p < 0,05$ ) und Gesamtblutverlust (median= -202 ml; 95% CI -299 ml bis -105 ml,  $p < 0,05$ ) sowie die Reduktion von Transfusionen unter der Verwendung von TXA (risk ratio 0,67; 95% CI 0,54 bis 0,83],  $p < 0,05$ ) im Vergleich zu Placebo. Die Studiengruppe berichtete, ähnlich wie in unserer Studie, von einer sehr geringen Inzidenz von thrombembolischen Komplikationen sowohl in der TXA- Gruppe, als auch in der Placebogruppe. Die Gabe von TXA wurde also als sicher in Bezug auf Thrombembolien bezeichnet.<sup>79</sup>

Der wichtige Unterschied bleibt die mit vielen zum Teil gefährlichen Nebenwirkungen behaftete Transfusionsbedürftigkeit. Die Studien kommen hier zu unterschiedlichen Ergebnissen, wobei wir uns mit den Ergebnissen unserer Studie eher Yuan et al. anschließen, da auch in unserer unselektierten Population an einem Haus der Maximalversorgung keine signifikante Reduktion der Transfusionsbedürftigkeit gezeigt werden konnte.

Nichtsdestotrotz sollten die erzielten Ergebnisse aus folgenden Gründen mit Vorsicht interpretiert werden: Durch das retrospektive Studiendesign war es in der Erhebung der klinischen Daten aus dem EDV-System nicht immer möglich, sämtliche erforderlichen Daten zu finden. Die erstellte Datenbank kann daher nicht als 100% vollständig angesehen werden. Eine Nacherhebung von Daten war in diesem Setting nicht möglich.

Es wurde in unserer Studie die Höhe der Instrumentierung nicht unterschieden, was ein mögliches Bias darstellt, da sich die Eignung der Zugangswege nach Mobbs et al. für die unterschiedlichen Höhen unterscheidet.<sup>20</sup>

**Options vs. level. Based on the anatomy of access, the following options are suitable depending on lumbar level performed**

Option/level	L5/S1	L4/5	L3/4	L2/3	T12/L1/2
PLIF	+++	+++	+++	+++	++
TLIF	+++	+++	+++	+++	++
ALIF	+++	+++	+	-	-
LLIF	-	+++	+++	+++	++
OLIF/ATP	++	+++	+++	+++	+

[Open in a separate window](#)

+, fair option; ++, good option; +++, excellent option; -, poor option/not suitable. PLIF, posterior lumbar interbody fusion; TLIF, transforaminal lumbar interbody fusion; ALIF, anterior lumbar interbody fusion; LLIF, lateral lumbar interbody fusion; OLIF, oblique lumbar interbody fusion; ATP, anterior to psoas.

Eine weitere Limitation unserer Studie ist die äußerst niedrige Inzidenz von thrombembolischen Ereignissen. Die von uns gezeigte Sicherheit von TXA bei Hochrisikopatienten in Bezug auf Thrombembolien sollte daher mit Vorsicht interpretiert und weiter untersucht werden.

Die relativ geringe Größe der Kohorte stellt eine Schwäche dar, wobei das propensity score matching zwar für eine bessere Vergleichbarkeit der Gruppen gesorgt, im Zuge dessen jedoch die Fallzahl massiv reduziert hat. Dadurch sinkt die statistische Power der Ergebnisse.

Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass die Nicht - Gabe von TXA in Bezug auf das Transfusionsvolumen bei monosegmentalen Spondylodesen äquivalent zur Gabe von TXA ist. Dies gilt sowohl für intra- und postoperativ als auch für die Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes.

In Bezug auf das Transfusionsrisiko konnte die Nichtunterlegenheit der Nicht – Gabe von TXA für das intraoperative Setting bestätigt werden. Eine Äquivalenz konnte nur für den postoperativen Verlauf, nicht aber für den Gesamtaufenthalt nachgewiesen werden.

Für den  $\Delta$ Hb konnten wir die Äquivalenz der Nicht – Gabe zur Gabe von TXA für den ersten postoperativen Tag sowie für den gesamten Aufenthalt nachweisen.

In Bezug auf den LOS zeigten wir die Nichtunterlegenheit der Nicht – Gabe von TXA, beim LOICUS zeigten sich beide Gruppen sogar Äquivalent.

In Bezug auf das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen konnte die Gabe von TXA nicht als Prädiktor bestätigt werden. Lediglich Alter und Geschlecht der Patienten hatten einen Einfluss auf die Auftretenswahrscheinlichkeit von TVT und LE. Angesichts der sehr geringen Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen sollten diese Ergebnisse jedoch unter Vorbehalt betrachtet werden. Aus diesem Grund sind für die Bestätigung der Sicherheit der TXA – Gabe während monosegmentalen Spondylodesen weitere Studien nötig.

## 6. Literaturverzeichnis

1. diss\_kraemer.pdf. Accessed August 23, 2021. [https://repositorium.uni-muenster.de/document/miami/063c394e-5630-4f19-9fd2-061a05873778/diss\\_kraemer.pdf](https://repositorium.uni-muenster.de/document/miami/063c394e-5630-4f19-9fd2-061a05873778/diss_kraemer.pdf)
2. Kinderorthopädie. In: *Wikipedia*. ; 2021. Accessed August 23, 2021. <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Kinderorthop%C3%A4die&oldid=208552107>
3. geschichte-web-1.pdf. Accessed August 23, 2021.
4. GdB\_1102.pdf. Accessed August 23, 2021. [https://www.alra.de/files/downloads/pdf/GdB\\_1102.pdf](https://www.alra.de/files/downloads/pdf/GdB_1102.pdf)
5. Anästhesie macht Geschichte - Die Anästhesiologie - eMedpedia. Accessed August 23, 2021. [https://www.springermedizin.de/emedpedia/die-anaesthesiologie/anaesthesie-macht-geschichte?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-45539-5\\_2](https://www.springermedizin.de/emedpedia/die-anaesthesiologie/anaesthesie-macht-geschichte?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-45539-5_2)
6. Lexikon - Orthopädie. Accessed August 23, 2021. <https://www.der-fuss.de/lexikon/orthopaedie>
7. Wirbelsäule - die Anatomie und Funktion | Dr. Christopoulos. Wirbelsäulen Chirurgie | Dr. Christopoulos. Accessed March 2, 2021. <https://dr-christopoulos.de/wirbelsaeule/>
8. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem*. 4., überarbeitete und erweiterte Auflage. (Voll M, Wesker K, eds.). Georg Thieme Verlag; 2014.
9. Aichmair A, Birkenmaier C, Birkmann C, Bischofberger S, Mader K, Schönagel BP. *Wirbelsäule: 946 Abbildungen*. (Stein G, Eysel P, Scheyerer MJ, eds.). Georg Thieme Verlag; 2019.
10. Harms. Blutversorgung der Wirbelsäule und des Rückenmarks. Accessed January 13, 2021. <http://www.harms-spinesurgery.com/src/plugin.php?m=harms.ANA08D>

11. DocCheck Medical Services. Degeneration. DocCheck Flexikon. Accessed August 23, 2021. <https://flexikon.doccheck.com/de/Degeneration>
12. Degenerative Wirbelsäulenerkrankungen - Ursachen Symptome Behandlungen.pdf.
13. Adams MA, Roughley PJ. What is intervertebral disc degeneration, and what causes it? *Spine*. 2006;31(18):2151-2161. doi:10.1097/01.brs.0000231761.73859.2c
14. Jaumard NV, Welch WC, Winkelstein BA. Spinal facet joint biomechanics and mechanotransduction in normal, injury and degenerative conditions. *J Biomech Eng*. 2011;133(7):071010. doi:10.1115/1.4004493
15. Bao B-X, Zhou J-W, Yu P-F, Chi C, Qiang H, Yan H. Transforaminal Endoscopic Discectomy and Foraminoplasty for Treating Central Lumbar Stenosis. *Orthop Surg*. 2019;11(6):1093-1100. doi:10.1111/os.12559
16. Vadalà G, Sowa G, Kang J. Gene therapy for disc degeneration. *Expert Opin Biol Ther*. 2007;7:185-196. doi:10.1517/14712598.7.2.185
17. Hubert MG, Vadala G, Sowa G, Studer RK, Kang JD. Gene therapy for the treatment of degenerative disk disease. *J Am Acad Orthop Surg*. 2008;16(6):312-319. doi:10.5435/00124635-200806000-00003
18. Degenerative Wirbelsäulenerkrankung. Accessed August 23, 2021. <https://www.dr-gumpert.de/html/wirbelsaeulenerkrankung.html>
19. Junge A, Garrel T, Krueger A, Gotzen L. Die monosegmentale Instrumentation und Fusion instabiler Verletzungen der thorakolumbalen Wirbelsäule. In: ; 2002:576-576. doi:10.1007/978-3-642-55715-6\_385
20. Mobbs RJ, Phan K, Malham G, Seex K, Rao PJ. Lumbar interbody fusion: techniques, indications and comparison of interbody fusion options including PLIF, TLIF, MI-TLIF, OLIF/ATP, LLIF and ALIF. *J Spine Surg Hong Kong*. 2015;1(1):2-18. doi:10.3978/j.issn.2414-469X.2015.10.05
21. Roy-Camille R, Saillant G, Mazel C. Internal fixation of the lumbar spine with pedicle screw plating. *Clin Orthop*. 1986;(203):7-17.

22. Cage Wirbelsäule (Titankäfig) München | MVZ Dr. Schneiderhan. MVZ Praxisklinik Dr. Schneiderhan & Kollegen. Accessed January 24, 2021. <https://orthopaede.com/therapien/operative-therapien/wirbelkoerperersatzverfahren/>
23. Stabilisierung der Halswirbelsäule | PEEK-Cage | MVZ im Helios. Accessed March 2, 2021. <https://www.mvz-im-helios.de/fachzentren/wirbelsaeule/stabilisierung-der-halswirbelsaeule-mit-einem-peek-cage/>
24. Boktor J, Ninan T, Pockett R, Collins I, Sultan A, Koptan W. Lumbar fusion for lytic spondylolisthesis: Is an interbody cage necessary? *J Craniovertebral Junction Spine*. 2018;9(2):101-106. doi:10.4103/jcvjs.JCVJS\_20\_18
25. Imajo Y, Taguchi T, Yone K, et al. Japanese 2011 nationwide survey on complications from spine surgery. :17.
26. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Die lumbale Bandscheibenprothese. Deutsches Ärzteblatt. Published September 21, 2007. Accessed September 1, 2021. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/56989/Die-lumbale-Bandscheibenprothese>
27. Wolter D, Kortmann HR, Jürgens Ch. Gefahren und Komplikationen bei der Spondylodese der verletzten Wirbelsäule durch Metallplatten oder Plattenfixateur interne. In: Wolter D, Zimmer W, eds. *Die Plattenosteosynthese und ihre Konkurrenzverfahren*. Springer; 1991:190-195. doi:10.1007/978-3-642-76328-1\_27
28. Pepke W, Wantia C, Almansour H, Bruckner T, Thielen M, Akbar M. Komplikationen im zeitlichen Verlauf nach einer operativen Wirbelsäulenversorgung. *Orthop*. 2020;49(1):39-58. doi:10.1007/s00132-019-03770-1
29. Glassman SD, Hamill CL, Bridwell KH, Schwab FJ, Dimar JR, Lowe TG. The impact of perioperative complications on clinical outcome in adult deformity surgery. *Spine*. 2007;32(24):2764-2770. doi:10.1097/BRS.0b013e31815a7644
30. Carley ME, Chaparro LE, Choinière M, et al. Pharmacotherapy for the Prevention of Chronic Pain after Surgery in Adults: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology*. 2021;135(2):304-325. doi:10.1097/ALN.0000000000003837
31. Brusko GD, Kolcun JPG, Heger JA, et al. Reductions in length of stay, narcotics use, and pain following implementation of an enhanced recovery after surgery

program for 1- to 3-level lumbar fusion surgery. *Neurosurg Focus*. 2019;46(4):E4. doi:10.3171/2019.1.FOCUS18692

32. Gaffney CJ, Pelt CE, Gililland JM, Peters CL. Perioperative Pain Management in Hip and Knee Arthroplasty. *Orthop Clin North Am*. 2017;48(4):407-419. doi:10.1016/j.ocl.2017.05.001

33. Li J-W, Ma Y-S, Xiao L-K. Postoperative Pain Management in Total Knee Arthroplasty. *Orthop Surg*. 2019;11(5):755-761. doi:10.1111/os.12535

34. Spondylodese. Dr. med. Beat Wälchli. Accessed August 23, 2021. <https://beatwaelchli.ch/meine-kompetenz/spondylodese/>

35. Werner I, Rauschmann M, Fleege C. Anschlussdegeneration Langzeitkomplikation nach lumbaler Fusion. *Sport-Orthop - Sport-Traumatol - Sports Orthop Traumatol*. 2014;30(3):256-266. doi:10.1016/j.orthtr.2014.04.011

36. Ulrike S. Empfehlungen zur perioperativen Anwendung von Metamizol. *Stamer UM Stammschulte T Erlenwein J Koppert W Freys Meißner W Al Empfehl Zur Perioper Anwend Von Metamizol*. 2019;(7/8-2019):403-409. doi:10.19224/ai2019.403

37. Baranczyk J, Langen H, Schmidt I, Schmidt J. Komplikationsmanagement nach Eingriffen an der Wirbelsäule. *OP-J*. 2009;25(01):42-50. doi:10.1055/s-0029-1223243

38. West JL, Bradford DS, Ogilvie JW. Results of spinal arthrodesis with pedicle screw-plate fixation. *J Bone Joint Surg Am*. 1991;73(8):1179-1184.

39. Louis R. Fusion of the lumbar and sacral spine by internal fixation with screw plates. *Clin Orthop*. 1986;(203):18-33.

40. Cappuccio M, Amendola L, Paderni S, et al. Complications in minimally invasive percutaneous fixation of thoracic and lumbar spine fractures. *Orthopedics*. 2013;36(6):e729-734. doi:10.3928/01477447-20130523-16

41. Reinhold M, Schmid R, Knop C, Blauth M. Komplikationsspektrum operativ versorgter Wirbelsäulenverletzungen. *Trauma Berufskrankh*. 2005;7(2):S281-S291. doi:10.1007/s10039-004-0933-2

42. Quante M, Kesten H, Richter A, Halm H. [Transforaminal lumbar interbody fusion for the treatment of degenerative spondylolisthesis]. *Orthopade*. 2012;41(2):153-162. doi:10.1007/s00132-011-1832-4
43. Reinhold M, Knop C, Beisse R, et al. Operative treatment of 733 patients with acute thoracolumbar spinal injuries: comprehensive results from the second, prospective, internet-based multicenter study of the Spine Study Group of the German Association of Trauma Surgery. *Eur Spine J*. 2010;19(10):1657-1676. doi:10.1007/s00586-010-1451-5
44. Ristagno G, Beluffi S, Menasce G, et al. Incidence and cost of perioperative red blood cell transfusion for elective spine fusion in a high-volume center for spine surgery. *BMC Anesthesiol*. 2018;18:121. doi:10.1186/s12871-018-0591-8
45. Fölsch B, Cassens U. Risiken und Nebenwirkungen von Bluttransfusionen. *Orthop*. 2009;38(9):828-834. doi:10.1007/s00132-009-1453-3
46. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg*. 2015;102(11):1314-1324. doi:10.1002/bjs.9861
47. Kazemi SM, Mosaffa F, Eajazi A, et al. The Effect of Tranexamic Acid on Reducing Blood Loss in Cementless Total Hip Arthroplasty Under Epidural Anesthesia. *Orthopedics*. 2010;33(1):17-22. doi:10.3928/01477447-20091124-30
48. SOP Tranexamsäure | Helios Klinikum Erfurt. <https://www.helios-gesundheit.de/>. Accessed March 2, 2021. <https://www.helios-gesundheit.de/kliniken/erfurt/unsere-angebot/unsere-fachbereiche/anaesthesie/fortbildung-lehre-forschung-sops/sops-der-kans/tranexamsaeure/>
49. Ng W, Jerath A, Wąsowicz M. Tranexamic acid: a clinical review. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015;47(4):339-350. doi:10.5603/AIT.a2015.0011
50. Yoo JS, Ahn J, Karmarkar SS, Lamoutte EH, Singh K. The use of tranexamic acid in spine surgery. *Ann Transl Med*. 2019;7(Suppl 5). doi:10.21037/atm.2019.05.36

51. Cai J, Ribkoff J, Olson S, et al. The many roles of tranexamic acid: An overview of the clinical indications for TXA in medical and surgical patients. *Eur J Haematol*. 2020;104(2):79-87. doi:10.1111/ejh.13348
52. Hunt BJ. The current place of tranexamic acid in the management of bleeding. *Anaesthesia*. 2015;70 Suppl 1:50-53, e18. doi:10.1111/anae.12910
53. Mikhail C, Pennington Z, Arnold PM, et al. Minimizing Blood Loss in Spine Surgery. *Glob Spine J*. 2020;10(1 Suppl):71S-83S. doi:10.1177/2192568219868475
54. Raksakietisak M, Sathitkarnmanee B, Srisaen P, et al. Two Doses of Tranexamic Acid Reduce Blood Transfusion in Complex Spine Surgery: A Prospective Randomized Study. *Spine*. 2015;40(24):E1257-1263. doi:10.1097/BRS.0000000000001063
55. Lykissas MG, Crawford AH, Chan G, Aronson LA, Al-Sayyad MJ. The effect of tranexamic acid in blood loss and transfusion volume in adolescent idiopathic scoliosis surgery: a single-surgeon experience. *J Child Orthop*. 2013;7(3):245-249. doi:10.1007/s11832-013-0486-7
56. Yagi M, Hasegawa J, Nagoshi N, et al. Does the intraoperative tranexamic acid decrease operative blood loss during posterior spinal fusion for treatment of adolescent idiopathic scoliosis? *Spine*. 2012;37(21):E1336-1342. doi:10.1097/BRS.0b013e318266b6e5
57. Schouten ES, van de Pol AC, Schouten ANJ, Turner NM, Jansen NJG, Bollen CW. The effect of aprotinin, tranexamic acid, and aminocaproic acid on blood loss and use of blood products in major pediatric surgery: a meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2009;10(2):182-190. doi:10.1097/PCC.0b013e3181956d61
58. Yang B, Li H, Wang D, He X, Zhang C, Yang P. Systematic review and meta-analysis of perioperative intravenous tranexamic acid use in spinal surgery. *PloS One*. 2013;8(2):e55436. doi:10.1371/journal.pone.0055436
59. Elwatidy S, Jamjoom Z, Elgamal E, Zakaria A, Turkistani A, El-Dawlatly A. Efficacy and safety of prophylactic large dose of tranexamic acid in spine surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Spine*. 2008;33(24):2577-2580. doi:10.1097/BRS.0b013e318188b9c5

60. Chornenki NLJ, Um KJ, Mendoza PA, et al. Risk of venous and arterial thrombosis in non-surgical patients receiving systemic tranexamic acid: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2019;179:81-86. doi:10.1016/j.thromres.2019.05.003
61. Tsutsumimoto T, Shimogata M, Ohta H, Yui M, Yoda I, Misawa H. Tranexamic Acid Reduces Perioperative Blood Loss in Cervical Laminoplasty: A Prospective Randomized Study. *Spine.* 2011;36(23):1913-1918. doi:10.1097/BRS.0b013e3181fb3a42
62. Elmoose S, Andersen MØ, Andresen EB, Carreon LY. Double-blind, randomized controlled trial of tranexamic acid in minor lumbar spine surgery: no effect on operative time, intraoperative blood loss, or complications. *J Neurosurg Spine.* Published online April 12, 2019:1-7. doi:10.3171/2019.1.SPINE1814
63. Wang W, Yu J. Tranexamic acid reduces blood loss in intertrochanteric fractures. Published online 2017:10.
64. Peters A, Verma K, Slobodyanyuk K, et al. Antifibrinolytics reduce blood loss in adult spinal deformity surgery: a prospective, randomized controlled trial. *Spine.* 2015;40(8):E443-449. doi:10.1097/BRS.0000000000000799
65. Farrokhi MR, Kazemi AP, Eftekharian HR, Akbari K. Efficacy of prophylactic low dose of tranexamic acid in spinal fixation surgery: a randomized clinical trial. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2011;23(4):290-296. doi:10.1097/ANA.0b013e31822914a1
66. Roberts I, Shakur H, Coats T, et al. The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol Assess.* 2013;17(10). doi:10.3310/hta17100
67. Draxler DF, Yep K, Hanafi G, et al. Tranexamic acid modulates the immune response and reduces postsurgical infection rates. *Blood Adv.* 2019;3(10):1598-1609. doi:10.1182/bloodadvances.2019000092
68. FI\_Tranexamsäure\_Stand 022017\_SPSO\_as.pdf. Accessed March 2, 2021. [https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2018-12/FI\\_Tranexamsa%CC%88ure\\_Stand%20022017\\_SPSO\\_as.pdf](https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2018-12/FI_Tranexamsa%CC%88ure_Stand%20022017_SPSO_as.pdf)

69. Murkin JM, Falter F, Granton J, Young B, Burt C, Chu M. High-dose tranexamic Acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients. *Anesth Analg*. 2010;110(2):350-353. doi:10.1213/ANE.0b013e3181c92b23
70. Odabaş AR, Çetinkaya R, Selçuk Y, Kaya H, Coşkun Ü. Tranexamic-acid-induced acute renal cortical necrosis in a patient with haemophilia A. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(1):189-190. doi:10.1093/ndt/16.1.189
71. Cravens GT, Brown MJ, Brown DR, Wass CT. Antifibrinolytic therapy use to mitigate blood loss during staged complex major spine surgery: Postoperative visual color changes after tranexamic acid administration. *Anesthesiology*. 2006;105(6):1274-1276. doi:10.1097/00000542-200612000-00029
72. Camino Willhuber G, Elizondo C, Slullitel P. Analysis of Postoperative Complications in Spinal Surgery, Hospital Length of Stay, and Unplanned Readmission: Application of Dindo-Clavien Classification to Spine Surgery. *Glob Spine J*. 2019;9(3):279-286. doi:10.1177/2192568218792053
73. Hoogervorst-Schilp J, Langelaan M, Spreeuwenberg P, de Bruijne MC, Wagner C. Excess length of stay and economic consequences of adverse events in Dutch hospital patients. *BMC Health Serv Res*. 2015;15(1):531. doi:10.1186/s12913-015-1205-5
74. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Prophylaktische Gabe von Tranexamsäure bei Hüft- und Kniegelenkersatzeingriffen. Deutsches Ärzteblatt. Published December 1, 2017. Accessed March 7, 2021. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/194949/Prophylaktische-Gabe-von-Tranexamsaeure-bei-Hueft-und-Kniegelenkersatzeingriffen>
75. Geddes J, McConaghie G. Does perioperative use of tranexamic acid in hip fracture patients increase the risk of venous thromboembolism and reduce the need for postoperative transfusions? *J Perioper Pract*. 2020;30(12):378-382. doi:10.1177/1750458920905772
76. Lier, H., Maegele, M. Blutungsmanagement: Tranexamsäure in der Präklinik. *Pro und Kontra. Notfall Rettungsmed* **22**, 685–695 (2019). <https://doi.org/10.1007/s10049-018-0471-2>

77. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, Fukushima J, Kalil Filho R, Sierra DB, Lopes NH, Mauad T, Roquim AC, Sundin MR, Leão WC, Almeida JP, Pomerantzeff PM, Dallan LO, Jatene FB, Stolf NA, Auler JO Jr. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Oct 13;304(14):1559-67. doi: 10.1001/jama.2010.1446. PMID: 20940381.

78. Hollis RH, Singletary BA, McMurtrie JT, Graham LA, Richman JS, Holcomb CN, Itani KM, Maddox TM, Hawn MT. Blood Transfusion and 30-Day Mortality in Patients With Coronary Artery Disease and Anemia Following Noncardiac Surgery. *JAMA Surg*. 2016 Feb;151(2):139-45. doi: 10.1001/jamasurg.2015.3420. PMID: 26444569.

79. Cheriyan T, Maier SP 2nd, Bianco K, Slobodyanyuk K, Rattenni RN, Lafage V, Schwab FJ, Lonner BS, Errico TJ. Efficacy of tranexamic acid on surgical bleeding in spine surgery: a meta-analysis. *Spine J*. 2015 Apr 1;15(4):752-61. doi: 10.1016/j.spinee.2015.01.013. Epub 2015 Jan 21. PMID: 25617507.

80. Yuan QM, Zhao ZH, Xu BS. Efficacy and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in scoliosis surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J*. 2017 Jan;26(1):131-139. doi: 10.1007/s00586-016-4899-0. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27900553.

81. Colomina MJ, Koo M, Basora M, Pizones J, Mora L, Bagó J. Intraoperative tranexamic acid use in major spine surgery in adults: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial†. *Br J Anaesth*. 2017 Mar 1;118(3):380-390. doi: 10.1093/bja/aew434. PMID: 28203735.

82. Wilkins BF: Separation of the vertebrae with protrusion of hernia between the same-operation-cure. *St.Louis Med Surg J* 54 (1888), 340-41.

83. Lange F: Support of the spondylotic spine by means of buried steel bars attached to vertebrae. *Amer J orthop Surg* 8 (1910), 344.

84. [https://www.thieme-connect.de/media/10.1055-b000000138/lookinside/10-1055-b000000138\\_chapter01-2.jpg](https://www.thieme-connect.de/media/10.1055-b000000138/lookinside/10-1055-b000000138_chapter01-2.jpg), zuletzt abgerufen 01.03.2024, 23:00 Uhr

85. Henle A: Versteifung der Wirbelsäule durch Knochentransplantation. *Verh Dtsch Ges Chir* 40 (1911), 118.

86. Boucher HH: method of spinal fusion. J Bone Joint Surg 41B (1959), 248.
87. [https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/1112/03\\_3grundlagen.pdf](https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/1112/03_3grundlagen.pdf), zuletzt abgerufen 01.03.2024, 23:15 Uhr
88. <https://webde.stago.com/haemostase/geschichte-der-blutgerinnung/#:~:text=Die%20meisten%20Gerinnungsfaktoren%20werden%20im,Bezeichnung%20mit%20R%C3%96MISCHEN%20ZIFFERN%20eingef%C3%BChrt.>, zuletzt abgerufen 01.03.2024, 23:20
89. Müller-Berghaus, G. (2010). Das Konzept "Hämostaseologie," — Geschichte und Entwicklung. In: Pötzsch, B., Madlener, K. (eds) Hämostaseologie. Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-01544-1\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-642-01544-1_1)
90. Lewis KM, Kuntze CE, Gulle H. Control of bleeding in surgical procedures: critical appraisal of HEMOPATCH (Sealing Hemostat). Med Devices (Auckl). 2016; 9:1-10.
91. Largiadér F, Saeger HD, Keel MJB. Chirurgie Checkliste. 10. Auflage. Georg Thieme Verlag. 2012.p:95-98,767-768.
92. Yildirim V, Lübbers HT, Yildirim A. TABOTAMP® in der MKG-Chirurgie Wirkung, Indikationen und Kontraindikationen. Swiss Dent J. 2015;125(12):1364-7.
93. Wellisz T, Armstrong JK, Cambridge J, An YH, Wen X, Kang Q, Hill CM, Fisher TC. The effects of a soluble polymer and bone wax on sternal healing in an animal model. Ann Thorac Surg. 2008 May;85(5):1776-80. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.11.042. Erratum in: Ann Thorac Surg. 2008 Oct;86(4):1403. Kang, Qian [added]. PMID: 18442583.
94. Wang D, Wang L, Wang Y, Lin X. The efficiency and safety of tranexamic acid for reducing blood loss in open myomectomy. Medicine (Baltimore). 2017 Jun; 96(23): e7072.
95. Heineke, W. Blutung, Blutstillung, Transfusion nebst Lufteintritt und Infusion. In: Billroth, Th., Lücke, G.A. (Hrsg.): Deutsche Chirurgie. Enke, Stuttgart 1885
96. Sachs, M. Die Methoden der Blutstillung in ihrer historischen Entwicklung. Hämostaseologie 20: 83-89 (2000)

97. Middeldorpf, A.Th. Die Galvanocaustik, ein Beitrag zur operativen Medicin. J. Max & Comp., Breslau 1854

98. Schnake, K.J., Rappert, D., Storzer, B. *et al.* Lumbale Spondylodese – Indikationen und Techniken. *Orthopäde* 48, 50–58 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00132-018-03670-w>

99. Patel, Madhav R. BS; Jacob, Kevin C. BS; Shah, Vivek P. MS; Pawlowski, Hanna BS; Vanjani, Nisheka N. BS; Prabhu, Michael C. BS; Singh, Kern MD. Impact of Surgeon Experience on Outcomes of Anterior Cervical Discectomy and Fusion. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 30(5):p e537-e546, March 1, 2022. | DOI: 10.5435/JAAOS-D-21-01080