

## Anästhesiologisches Management bei Thalassämien

*Anaesthesiological management of thalassemias*

M. Born, T. Frietsch und K. F. Waschke

Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Fakultät für Klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg, Universitätsklinikum Mannheim (Direktor: Prof. Dr. med. K. van Ackern)

**Zusammenfassung:** Thalassämien sind weltweit die häufigsten genetisch bedingten Erkrankungen. Obwohl hauptsächlich im Mittelmeerraum und Südostasien verbreitet, gewinnen sie auch in unseren Breiten durch die ständig wachsende Mobilität und Migration zunehmend an Bedeutung. Daher steigt die Wahrscheinlichkeit, im anästhesiologischen Alltag mit Thalassämiepatienten konfrontiert zu werden. Thalassämien zeichnen sich durch eine große Variabilität an klinischen Symptomen aus, die vom intrauterinen Fruchttod bis hin zu sehr mild verlaufenden, asymptomatischen Anämien reichen. Klinisch am bedeutsamsten sind die schweren Verlaufsformen der  $\beta$ -Thalassämie. Besondere Beachtung muß dabei auf die Anämie gelegt werden, die gegebenenfalls unter Berücksichtigung von bestehenden Vorerkrankungen und abhängig vom Ausmaß des operativen Eingriffs bereits präoperativ therapiert werden muß. Daneben wird das anästhesiologische Management hauptsächlich von den Folgeerkrankungen der chronischen Transfusionstherapie bestimmt. Im Vordergrund stehen hier eine mögliche Herzinsuffizienz, eine Leberzirrhose und die Ausbildung eines Diabetes mellitus auf dem Boden einer durch vielfache Transfusionen ausgelösten Hämosiderose. Knochenmalformationen vor allem im Bereich des Gesichtsschädels können gelegentlich der Grund für Intubationsschwierigkeiten sein.

### Definition und Einteilung der Thalassämien

Thalassämien sind angeborene, quantitative Störungen der Hämoglobinkettensynthese, deren Steuerung über ein Paar von autosomal kodominanten Genen erfolgt. Thalassämien sind gekennzeichnet durch eine verminderte oder völlig fehlende Synthese einer oder mehrerer Hämoglobinketten (4). Im Gegensatz zu den strukturellen Hämoglobinopathien ist die betroffene Hämoglobinkette vom Aufbau her normal, lediglich deren Syntheserate ist vermindert. Allerdings existieren auch Mischformen von Hämoglobinopathien und

Thalassämien. Da verschiedene Globinketten betroffen sein können, gibt es eine Vielzahl unterschiedlicher Thalassämien, jede mit unterschiedlichen klinischen Manifestationen. Die bedeutendsten Thalassämieformen sind das Ergebnis von Genmutationen, die die Syntheserate der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Globinketten des HbA reduzieren.

Direkte Folgen der mangelhaften Globinkettensynthese sind eine ineffektive Erythropoese und eine verkürzte Erythrozytenlebenszeit. Der selektive Ausfall der Synthese einer oder mehrerer Globinketten hat zwei Konsequenzen. Zum einen ist die Hämoglobinsynthese insgesamt vermindert, was in einer Hypochromie der Erythrozyten seinen Ausdruck findet, zum anderen besteht ein Ungleichgewicht zwischen  $\alpha$ - und Nicht- $\alpha$ -Kettenproduktion. In Ermangelung der komplementären Globinkette bilden die überschüssigen Globinketten Aggregate, präzipitieren im Zytoplasma und schädigen die Zellmembran (39). Vor der Aufklärung des genetischen Hintergrundes wurden die Thalassämien nach dem Schweregrad des klinischen Erscheinungsbildes in Major-, Intermedia- und Minor-Formen eingeteilt. Heute bezieht sich die Nomenklatur auf die Globinkette, deren Produktion vermindert oder völlig ausgefallen ist. Man kennt also  $\alpha^-$ ,  $\beta^-$ ,  $\delta\beta^-$  und  $\gamma\delta\beta^-$ -Thalassämien. Wird die betreffende Globinkette überhaupt nicht synthetisiert, spricht man z. B. von  $\alpha^0$ - oder  $\beta^0$ -Thalassämien, ist die Produktion nur vermindert von  $\alpha^+$ - oder  $\beta^+$ -Thalassämien. Des Weiteren wird häufig der Genotyp angegeben, also z. B. homozygot  $\beta^0/\beta^0$ . Mit der zunehmenden Entwicklung gentechnologischer Diagnostik wurde deutlich, daß die Thalassämien sehr heterogen sind und die klinischen Verlaufsformen oft die Interaktion vieler verschiedener Gendefekte widerspiegeln (46).

### $\alpha$ -Thalassämien

Die klinisch schweren Verlaufsformen der  $\alpha$ -Thalassämie (Hydrops fetalis, HbH-Krankheit) finden sich hauptsächlich in Südostasien und China (17). Symptomatische  $\alpha$ -Thalassämien, verbunden mit leichteren

Krankheitssymptomen treten in Indonesien, dem Mittleren Osten und im mediterranen Raum auf. Unter der schwarzen Bevölkerung Amerikas gibt es 30% sogenannte „silent carrier“, die klinisch asymptomatisch sind.

Die  $\alpha$ -Globinkettensynthese wird von vier Genen kontrolliert, die auf dem Chromosom 16 lokalisiert sind (5). Primäre Gendelektionen sind am häufigsten für eine Beeinträchtigung der  $\alpha$ -Ketten-Synthese verantwortlich, doch sind auch Mutationen beschrieben.  $\alpha^0$ -Thalassämien sind das Resultat der Deletion aller  $\alpha$ -Globingene. Wird der normale Haplotyp mit  $(\alpha\alpha)$  bezeichnet, so können die  $\alpha^0$ -Thalassämien mit  $(--)$  abgekürzt werden. Bei den  $\alpha^+$ -Thalassämien ist nur ein Gen betroffen ( $-\alpha$ ), Mutationen, die lediglich die  $\alpha$ -Genexpression betreffen, werden mit  $(\alpha\alpha^T)$  umschrieben.

$\alpha$ -Globinketten sind sowohl in fetalem Hämoglobin als auch in adultem Hämoglobin enthalten (Tab. 1). Auswirkungen der  $\alpha$ -Thalassämien können deshalb nicht nur postpartal, sondern bereits während der fetalen Entwicklung beobachtet werden.

**Tabelle 1:** Genotypen verschiedener Hämoglobine

HbA/HbA <sub>2</sub>	adultes Hämoglobin	$\alpha_2\beta_2/\alpha_2\delta_2$
HbF	fetales Hämoglobin	$\alpha_2\gamma_2$
Hb Bart's	$\gamma$ -Tetramer	$\gamma\gamma\gamma\gamma$
HbH	$\beta$ -Tetramer	$\beta\beta\beta\beta$

In der Fetal- und Neonatalperiode führt eine reduzierte  $\alpha$ -Kettenproduktion zu einer Anhäufung von überschüssigen  $\gamma$ -Globinketten, die  $\gamma_4$ -Tetramere bilden (Hb Bart's). Mit zunehmender  $\beta$ -Kettenproduktion in der weiteren Entwicklung entstehen  $\beta_4$ -Tetramere (Hämoglobin H). Beide Tetramere sind instabil und thermolabil. Die Sauerstoffaffinität dieser Tetramere ist mehr als zehnfach höher als die von HbA, wodurch unter physiologischen Bedingungen kein adäquater Sauerstofftransport möglich ist. Im Gegensatz zur  $\beta$ -Thalassämie ist die Erythropoese weniger betroffen, weil die Tetramere erst in älteren Erythrozyten zur Präzipitation neigen (39).

$\alpha$ -Thalassämien können sich in vier verschiedenen Formen manifestieren, wobei der Schweregrad der klinischen Symptomatik eng mit dem Grad der  $\alpha$ -Genexpression korreliert ist (47).

Ist nur ein  $\alpha$ -Gen betroffen, ist der Patient meist symptomlos (Thalassämia minima, „silent carrier“). Auch hämatologisch lassen sich keine pathologischen Befunde erheben. Die Diagnosesicherung gelingt lediglich durch den Nachweis von 1-2% Hb Bart's in der Neonatalperiode. Zu einem späteren Zeitpunkt sind weder Hb Bart's noch HbH nachweisbar, und nur die Bestimmung der  $\beta/\alpha$ -Ratio und ein Genmapping können diagnostisch herangezogen werden (21).

Aus der Deletion zweier  $\alpha$ -Gene resultiert eine leichte Anämie mit Mikrozytose (Thalassämia minor). Auch diese Patienten sind in der Regel symptomfrei. Sie fallen oft bei Routineblutuntersuchungen auf oder wer-

den durch Familienuntersuchungen entdeckt, wenn es in der Verwandtschaft einen symptomatischen Thalassämiepatienten gibt. Der Hb-Gehalt liegt oft im Normbereich oder ist leicht erniedrigt. Morphologisch finden sich eine Hypochromie und eine leichte Anisopoikilozytose. Nach der Neonatalperiode ist der diagnostische Nachweis meist schwierig. Eine mikrozytäre Anämie ohne Eisendefizit und ohne ein abnormes Hb-Muster kann auf eine  $\alpha$ -Thalassämia minor hinweisen. Die einzig sichere Diagnostik besteht wiederum in der Bestimmung der Globinkettensynthese in Retikulozyten und dem Genmapping. Hier findet man dann im Verhältnis zur  $\beta$ -Kette eine Reduktion der  $\alpha$ -Ketten-Synthese um etwa 25% bzw. die Deletion zweier  $\alpha$ -Gene.

Vier verschiedene Genotypen sind für die HbH-Krankheit, die klinisch als Thalassämia intermedia auftritt, ursächlich (Tab. 2). Die Variabilität der Symptome ist sehr hoch. Das instabile HbH präzipitiert in älteren Erythrozyten. Betroffene Individuen sind bei Geburt in der Regel symptomlos, entwickeln aber noch während des ersten Lebensjahres eine chronisch hämolytische Anämie (Hb-Gehalt 7-11 g/dl) mit Ikterus, Hepatosplenomegalie und Cholelithiasis. Die Anämie kann sich während einer Schwangerschaft, während Infektionen und durch die Einnahme oxidierender Medikamente, wie z.B. Sulfonamide, verstärken. Transfusionen von Erythrozyten-Konzentraten sind allerdings meist nur intermittierend notwendig. Bei etwa einem Drittel der Patienten kommt es zu Skelettanomalien. Im Blutausschuss finden sich eine Vielzahl kleiner ungeformter Erythrozyten und „target cells“. Nach Inkubation mit 1% Brilliant-Kresylblau erkennt man HbH-Präzipitate. Die Diagnosesicherung gelingt mit Hilfe der Hb-Elektrophorese. Das bei Geburt zu 20-40% vorhandene Hb Bart's wird zunehmend durch HbH ersetzt und macht im weiteren Verlauf etwa 5-40% des Gesamt-Hämoglobins aus.

**Tabelle 2:**  $\alpha$ -Thalassämien

Phänotyp	Genotyp	Klinik
Hydrops fetalis	$(--/--)$	Tod in der Neonatalperiode schwerste Anämie
HbH-Krankheit	$(--/-\alpha)$ $(--/\alpha^T)$ $(--/\alpha^{CS}\alpha)$ $(\alpha\alpha^T/\alpha\alpha^T)$	chronisch hämolytische Anämie Thalassaemia intermedia
Thalassämia minor	$(--/\alpha\alpha)$ $(-\alpha/-\alpha)$ $(-\alpha/\alpha^T)$	schwache oder leichte Anämie
silent carrier	$(-\alpha/\alpha\alpha)$	weder klinische noch hämatologische Auffälligkeiten

$\alpha^{CS}$ ,  $\alpha$ -Globin-Gen für Hb Constant Spring (CS);  $\alpha\alpha^T$ , Nondeletion  $\alpha$ -Thalassämie-Gen

Die schwerste Form der  $\alpha$ -Thalassämie resultiert aus dem völligen Fehlen von  $\alpha$ -Globinketten. Alle vier Gene sind betroffen, und weder HbF noch HbA oder HbA2 können gebildet werden. Das fetale Gewebe kann durch die stark erhöhte Sauerstoffbindung der  $\gamma$ -Tetramere nicht adäquat mit Sauerstoff versorgt werden. Durch die schwere Gewebshypoxie kommt es zur Ausbildung eines Hydrops fetalis mit intrauterinem Fruchttod oder Tod unmittelbar nach der Geburt. Das Überleben einzelner Patienten nach unmittelbarer postpartaler Austauschtransfusion ist in der Literatur beschrieben (49). Beide Elternteile betroffener Kinder haben eine heterozygote  $\alpha^0$ -Thalassämie.

Obwohl die Inzidenz der  $\alpha$ -Thalassämien weitaus größer ist als die der  $\beta$ -Thalassämien, sind sie klinisch von geringerer Bedeutung, weil deren schwere homozygote Verlaufsformen bereits zum intrauterinen Fruchttod oder Tod in der Neonatalperiode führen, die milderen Formen meistens inapparent verlaufen und die betroffenen Merkmalsträger kaum beeinträchtigt sind.

**$\beta$ -Thalassämien**

3% der Weltbevölkerung tragen  $\beta$ -Thalassämie - Gene. Eine hohe Prävalenz findet sich im Mittelmeerraum, besonders in Italien und Griechenland (1). Der sogenannte  $\beta$ -Thalassämiegürtel erstreckt sich von den mediterranen Ländern über die arabische Halbinsel bis nach Südostasien.  $\beta$ -Thalassämien finden sich ferner zu 0,5-1% unter der schwarzen Bevölkerung Amerikas. Während in Deutschland die homozygote  $\beta$ -Thalassämie unter der einheimischen Bevölkerung selten ist und hauptsächlich bei Immigranten aus endemischen Regionen vorkommt, ist die heterozygote  $\beta$ -minor-Thalassämie häufiger vertreten (44).

Die Gene, die für die  $\beta$ -Globinkettensynthese kodieren, liegen zusammen in einem Gencluster mit den Genen für  $\epsilon$ -,  $\gamma$ - und  $\delta$ -Ketten auf dem Chromosom 11.  $\beta$ -Thalassämien werden durch eine Vielzahl unterschiedlicher Mutationen hervorgerufen, die sowohl die Genregulation als auch die Genexpression betreffen. Jeder Schritt der Genexpression kann betroffen sein (die Transkription, die Bildung des mRNA-Precursors, die Translation und postrational die Bildung der Polypeptidkette). Mehr als hundert Mutationen mit jeweils unterschiedlicher klinischer Ausprägung sind

bekannt. Die meisten  $\beta$ -Thalassämien sind die Folge von Punktmutationen, die nur ein oder wenige Basenpaare betreffen (9).

Weil der genaue Genotyp nur schwer zu bestimmen ist, wird bei der klinischen Einteilung der  $\beta$ -Thalassämien eine deskriptive Terminologie verwendet (Tab. 3).

Die verminderte  $\beta$ -Globinkettensynthese führt zu einem Überschuss an  $\alpha$ -Ketten. Diese formen bereits in Erythrozytenvorläuferzellen des Knochenmarks Aggregate (48). Im homozygoten Status werden auf diese Weise bereits ca. 70% der Normoblasten zerstört. Diejenigen Erythrozyten, die dennoch ihren Reifungsprozeß abschließen können, weisen eine erhöhte Membranrigidität mit konsekutiver Steigerung der Blutviskosität auf (40). Aufgrund ihrer stark eingeschränkten mechanischen Stabilität werden sie frühzeitig in der Milz sequestriert. Möglicherweise ist auch eine Beladung der Erythrozytenmembran mit IgG und gebundenen Komplementkomponenten für die Sequestration in der Milz verantwortlich (29). Die ausgeprägte Anämie bei  $\beta$ -Thalassämien ist daher das Resultat einer ineffektiven Erythropoese und einer verkürzten Erythrozytenlebenszeit.

Erythrozyten mit erhöhter  $\gamma$ -Kettensynthese überleben wegen des geringeren freien  $\alpha$ -Ketten-Pools länger. Deshalb findet sich bei Individuen mit einem hohen  $\gamma/\alpha$ -Verhältnis häufiger das klinische Bild der Thalassämia intermedia als das der Thalassämia major (8). Die Erythropoese wird hierbei zusätzlich durch die erhöhte Sauerstoffaffinität des HbF stimuliert.

Auch bei den  $\beta$ -Thalassämien ist die Ausprägung der klinischen Symptome stark vom Genotyp abhängig. Betroffene homozygote  $\beta^0$ - Individuen zeigen das klinische Bild der Thalassämia major. Diese wurde erstmals 1925 von dem amerikanischen Pädiater *Thomas Cooley* bei Kindern italienischer Herkunft beschrieben. Die klinische Symptom-Trias der Cooley-Anämie besteht aus Anämie, Splenomegalie und Knochenverformitäten (11) (Abb. 1).

Bei Geburt zunächst noch symptomlos, entwickeln diese Patienten wenige Monate später eine schwere Anämie. Erst durch den postpartalen Rückgang der  $\gamma$ -Kettensynthese wird nämlich der Mangel an  $\beta$ -Ketten deutlich. Ohne Transfusion liegt der Hb-Gehalt zwischen 3-5 g/dl. Es kommt zur Ausprägung der typischen Thalassämie-Stigmata. Die Kinder sind blaß, von kleiner Statur, haben einen großen Kopf und ein vor-

**Tabelle 3:**  $\beta$ -Thalassämien

	Thalassaemia major	Thalassaemia intermedia	Thalassaemia minor	Thalassaemia minima
Anämie (Hb-Gehalt, g/dl)	< 7	7-10	> 10	normal
Retikulozyten (%)	5-15	3-10	2-5	1-2
Splenomegalie	+++	++	+/-	--
Skelettanomalien	+++	+/-	+/-	--
+++ stark ausgeprägt    ++ schwächer    +/- nur teilweise    - nicht vorhanden				

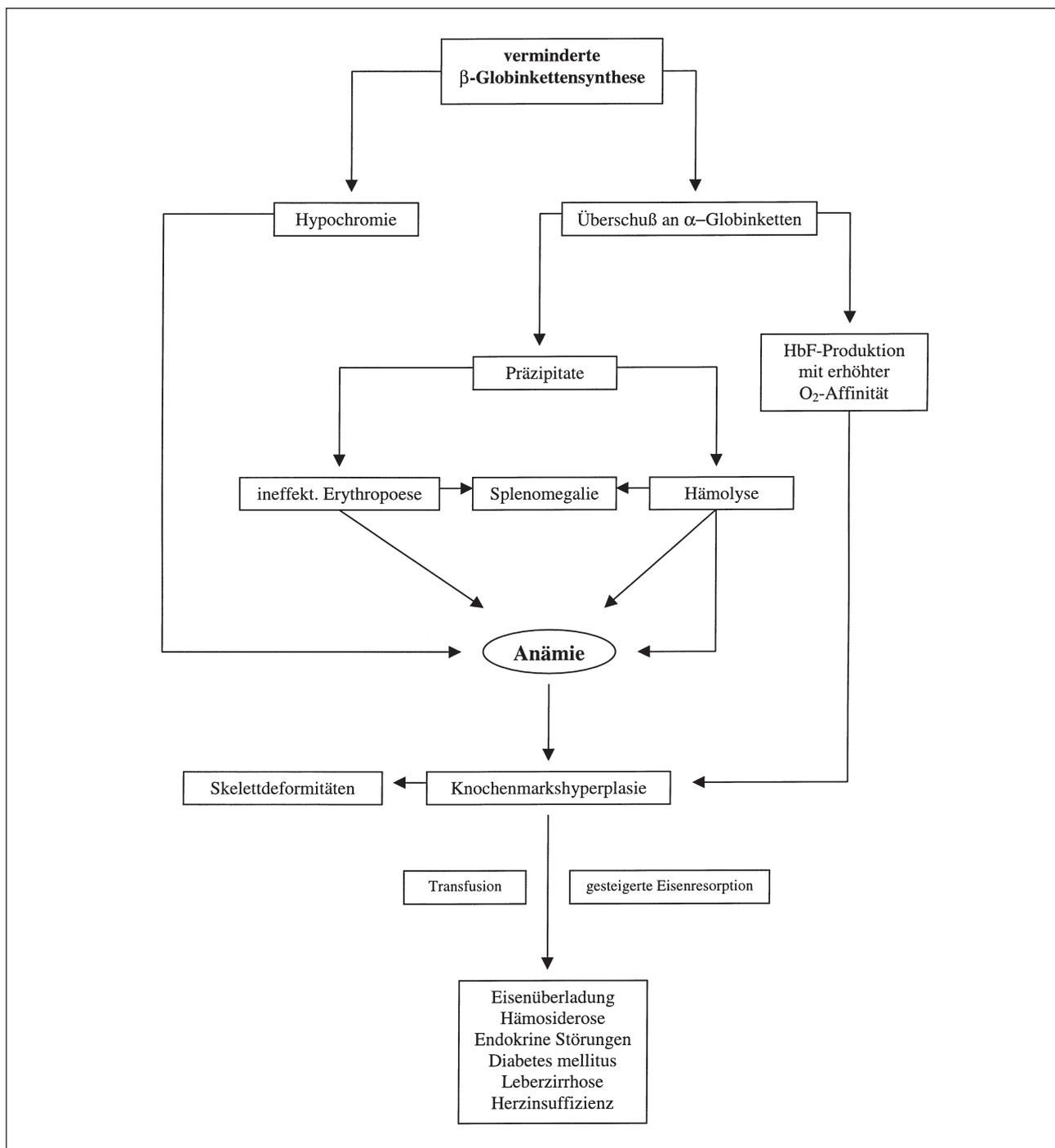


Abbildung 1: Pathophysiologie der  $\beta$ -Thalassämie.

gewölbttes Abdomen. Die chronische Hämolyse und die um das Zehnfache gesteigerte, aber ineffektive Erythropoese führen zu einer Hyperplasie des Knochenmarks (37). Es kommt zu einer Expansion der Markräume und einer Schwächung der kortikalen Knochenstrukturen. Am Schädel expandiert die Diploe um ein Vielfaches zwischen den verdünnten Laminae. Das parallele, zentrifugale Muster wird radiologisch mit dem Begriff des Bürstenschädels umschrieben. Bedingt durch eine Überentwicklung

des Oberkiefers imponiert die typische Thalassämie-Facies durch prominente Wangenknochen, oftmals verbunden mit einer schweren Malokklusion (26). Die Pneumatisation der Nebenhöhlen ist verzögert (3, 38). An den Extremitätenknochen führt derselbe Mechanismus zu gehäuft auftretenden pathologischen Frakturen, die Wirbelkörper können von Kompressionsfrakturen betroffen sein. Durch paravertebral am Rippenansatz gelegenes blutbildendes Gewebe kann es zur Kompression der Rückenmarks mit neurolo-

gischen Ausfällen kommen (30). Gelegentlich kommt es zu einer extramedullären Blutbildung in Leber und Milz, was mit der Ausbildung einer Hepatosplenomegalie einhergeht. Oftmals besteht ein leichter Ikterus als Ausdruck der gesteigerten Hämolyse. Wachstum und Entwicklung sind verzögert, die Pubertät setzt verspätet ein (27). Die Produktion der Nebennierenrindenhormone ist vermindert, ebenso die von Parathormon, Thyroxin und Glukagon (12, 15). Insulinresistenz und gesteigerte Insulinausschüttung beschleunigen die Entwicklung eines Diabetes mellitus (32).

Hämatologisch findet man eine mikrozytäre (MCV 48-72 fl), hypochrome (MCHC 23-32 g/dl) Anämie mit einem Hb-Gehalt zwischen 2,5-6,5 g/dl. Im Blutausstrich sieht man eine deutliche Anisozytose und viele „target cells“. Die osmotische Resistenz der Erythrozyten ist erhöht. Der mit 5-15% erhöhte Anteil an Retikulozyten ist dennoch niedriger als erwartet und spiegelt die ineffektive Erythropoese wider. Das Knochenmark ist hyperzellulär mit einer deutlichen Normoblastenhyperplasie. Die bestehende Leukozytose ist das Ergebnis eines Anstiegs der neutrophilen Granulozyten. Laborchemisch drückt sich die Hämolyse in einer Erhöhung von unkonjugiertem Bilirubin, LDH, HBDH und Serumeisen aus.

Ohne regelmäßige Transfusionen führen rezidivierende Infektionen und eine fortschreitende Kachexie meist zum Tod innerhalb der ersten fünf Lebensjahre. Alle Symptome lassen sich durch eine rechtzeitig einsetzende Transfusionstherapie verzögern bzw. abschwächen. Die Transfusionstherapie ihrerseits führt allerdings zu den typischen Folgeschäden der durch sie induzierten Hämosiderose, welche entscheidend den weiteren Krankheitsverlauf bestimmen. Die Eisenablagerungen betreffen hauptsächlich die parenchymatösen Organe Herz, Leber und Pankreas, aber auch die endokrinen Organen. Pro ml Erythrozytenkonzentrat werden ca. 1mg Eisen transfundiert. Ab einer Eisenbeladung von 400-1000 mg/kg KG treten erste klinische Zeichen einer Hämosiderose auf. Die kardiale Symptomatik mit zunehmender Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen als primäre Todesursache steht dabei mit 12% im Vordergrund. Weitere Folgen der Hämosiderose sind eine eingeschränkte Leberfunktion, Diabetes mellitus (Bronzediabetes), Hypothyreose und Hypogonadismus. Lungenfunktionstests bei polytransfundierten Patienten zeigen sowohl eine Obstruktion der kleinen Atemwege als auch eine Restriktion (43). Dafür können zum einen Eisenablagerungen, zum anderen die eingeschränkte Zwerchfellbeweglichkeit wegen der vergrößerten Milz verantwortlich gemacht werden. Die Hepatomegalie, zunächst Ausdruck der extramedullären Blutbildung, wird später mit der Ausbildung einer ausgeprägten Zirrhose in Zusammenhang gebracht (2). Auch die Inzidenz von Gallensteinen hängt erheblich vom Transfusionsregime ab (18). Obwohl symptomatische Blutungen selten vorkommen, ist das Gerinnungssystem bei häufig transfundierten Patienten gelegentlich ebenfalls beeinträchtigt.

Patienten mit einer  $\beta$ -Thalassämia intermedia sind für einige  $\beta$ -Allele homozygot (14). Die klinische Symptomatik verläuft wie bei einer abgeschwächten  $\beta$ -Thalassämia major. Transfusionen sind nur intermittierend notwendig. Wachstum und Entwicklung sind unbeeinträchtigt. Dennoch fallen die Kinder durch Blässe (Hb 6-9 g/dl), intermittierenden Ikterus und eine Splenomegalie auf. Faziale Knochen deformitäten können vorhanden sein. Die Lebenserwartung ist annähernd normal. Komplikationen können durch die erhöhte Eisenresorption und iatrogene Eisentherapie ebenfalls zur Ausprägung einer Hämosiderose führen. Heterozygote Patienten sind meist symptomlos ( $\beta$ -Thalassämia minor) und fallen allenfalls durch eine mikrozytär-hypochrome Anämie auf. Sie werden oftmals zufällig entdeckt. Hämatologisch sind MCV und MCH erniedrigt, MCHC leicht erniedrigt oder im Normbereich. Sowohl Retikulozyten als auch Serumbilirubin sind leicht erhöht. Die Anämie wird fälschlicherweise oft als Eisenmangelanämie fehlgedeutet und dementsprechend mit einer Eisensubstitution behandelt. Dieses Vorgehen kann, einhergehend mit einer ohnehin schon gesteigerten Eisenresorption, zur Ausbildung einer Hämosiderose führen. Um zwischen einer Thalassämia minor und einer Eisenmangelanämie zu unterscheiden, bildet man am einfachsten den Quotienten aus MCV/RBC. Ist dieser größer als 13, so handelt es sich um eine Eisenmangelanämie (31). Es besteht hierbei in der Regel aber kein Transfusionsbedarf (Tab. 4).

Eine  $\beta$ -Thalassaemia minima ist weder klinisch noch hämatologisch nachweisbar.

**Tabelle 4:** Laborchemische Differenzierung der Anämie bei Eisenmangel und  $\beta$ -Thalassaemia minor

	Hb	MCV	Serum-Ferritin
$\beta$ -Thalassaemia minor	↓	↓	normal oder ↑
Eisenmangelanämie	↓	↑	↓

**Mischformen**

Die selteneren  $\delta\beta$ - und  $\gamma\delta\beta$ -Thalassämien gehen mit einem kompletten Ausfall der entsprechenden Globinketten einher. Die erhöhte Produktion von  $\gamma$ -Ketten kann diesen Ausfall nicht völlig kompensieren, doch ist der HbF-Level höher als bei der  $\beta$ -Thalassämie. Bei der  $\gamma\delta\beta$ -Thalassämie ist der gesamte  $\beta$ -Genkomplex inaktiv. Die Folge ist eine schwere neonatale hämolytische Anämie, die sich langsam zu einer milden  $\beta$ -Thalassämia minor entwickelt. Den Thalassämien zugehörig ist auch die hereditäre Persistenz des fetalen Hämoglobins (HPFH).

Die Thalassämien können auch mit strukturellen Hämoglobinopathien kombiniert sein. Bekannt ist z.B. die Sichelzell-Thalassämie durch Kombination eines HbS-Gens und eines Thalassämiegens, die klinisch von der reinen Sichelzellanämie nur schwer zu unterscheiden ist, ferner die HbC-Thalassämie und die HbE-Thalassämie.

## Therapieverfahren

Differenzierte Transfusionsschemata und die Behandlung mit Chelatbildnern haben die Prognose der schweren Thalassämien entscheidend verbessert.

Grundsätzlich gehen alle Thalassämieformen mit einer erhöhten Eisenresorption einher (20). Ziel aller therapeutischen Bemühungen ist daher die Vermeidung der Eisenüberladung, insbesondere, wenn biochemisch kein Eisendefizit besteht, wie beispielsweise bei den Minor-Thalassämien. Wird transfundiert, so versucht man die Eisenüberladung durch die Gabe von Chelatbildnern abzuschwächen. So zeigen Kinder, die regelmäßige Transfusionen in Verbindung mit nächtlichen Deferoxamin-Infusionen erhalten, eine normale Entwicklung und entwickeln keine Zeichen der Eisenüberladung (7, 35). Weitere Therapieansätze umfassen die Splenektomie und die Knochenmarktransplantation. In jüngster Zeit werden vermehrt auch gentechnische Anstrengungen unternommen, um beispielsweise defekte  $\beta$ -Globinkettengene zu ersetzen.

## Transfusion

Eine  $\beta$ -Thalassämia major erfordert regelmäßige Transfusionen. Werden nicht alle 4-6 Wochen Bluttransfusionen durchgeführt, führt eine zunehmende Herzinsuffizienz zum Tod innerhalb der ersten fünf Lebensjahre. Ältere Therapiekonzepte, Transfusionen nur bei anämischen Krisen durchzuführen, wurden verlassen, weil die massiv gesteigerte endogene Erythropoese dadurch nicht ausreichend unterdrückt werden konnte und sich die typischen Komplikationen, wie Gesichts- und Skelettanomalien, Osteoporose und Splenomegalie, weiterhin ausbildeten. Die klassischen Konzepte der „Supertransfusion“ und der „Hypertransfusion“, bei denen der Hb-Gehalt zwischen 14-15 g/l gehalten wird, unterdrücken die endogene Erythropoese komplett, was zu einer Reduktion der Knochenmarksmasse und des Blutvolumens um 20% führt (13). Moderne Transfusionsprogramme, die davon ausgehen, daß ein Hb-Gehalt von 9-10 g/l die endogene Erythropoese ausreichend zu unterdrücken vermag, reduzieren den Transfusionsbedarf deutlich im Vergleich zu den klassischen Schemata (10).

Die Neozyten-Transfusion, bei der besonders junge Erythrozyten übertragen werden, kann den eigentlichen Transfusionsbedarf noch deutlicher vermindern, ist jedoch mit höheren Kosten verbunden (41). Besonders wichtig hierbei ist die genaue Spezifizierung der Erythrozytenantigene des Empfängers vor der ersten Transfusion zur Vorbeugung gegen Immunsierung und Bildung irregulärer Antikörper.

## Splenektomie

Obwohl sich durch ein optimales Transfusionsschema die Ausbildung einer Splenomegalie herauszögern

läßt, findet ab dem 7. Lebensjahr eine zunehmende Erythrozyten-Sequestration in der vergrößerten Milz statt. Die Splenomegalie ihrerseits bedingt eine Expansion des Blutvolumens und eine Verkürzung der Erythrozytenlebenszeit, oftmals verbunden mit einer Thrombozytopenie (Hypersplenismus). Dies bedingt wiederum einen gesteigerten Transfusionsbedarf, verbunden mit einer steigenden Eisenbeladung. Übersteigt der Transfusionsbedarf einen Wert von ca. 200-250ml Erykonzentrat/ kg/Jahr, ist die Indikation zur Splenektomie gegeben (19). Sehr häufig wird die Splenektomie bei Patienten mit HbH-Krankheit und Thalassämia intermedia durchgeführt, um die hämolytische Anämie zu mildern. Der Transfusionsbedarf kann mit dieser Maßnahme um 25-75%/ Jahr gesenkt werden.

## Therapie mit Chelatbildnern

Die Entwicklung einer Hämosiderose kann durch die Therapie mit Chelatbildnern verzögert oder abgeschwächt werden. Der am häufigsten eingesetzte Chelatbildner Deferoxamin bindet das im Körper überschüssige Eisen und verhindert bzw. verzögert damit die negativen Folgen einer chronischen Eisenüberladung (16). Mit der kontinuierlichen Einnahme sollte allerdings nicht vor dem dritten Lebensjahr begonnen werden, um nachteilige Effekte auf das Wachstum zu verhindern. In Dosen über 50-60 mg/kg/KG/d wirkt Deferoxamin toxisch auf Hör- und Sehnerv (34). Inwieweit Deferoxamin die myokardiale Hämosiderose verhindern kann, ist letztlich noch nicht genau geklärt. Es scheint aber einen positiven Einfluß auf die Entwicklung der Herzinsuffizienz zu haben. Bis zu einem gewissen Grad der Eisenüberladung ist es sinnvoll, die Therapie durch die Gabe von Ascorbinsäure zu supplementieren. Ascorbinsäure macht die Eisenspeicher für Deferoxamin leichter zugänglich und steigert die totale Eisenexkretion (20). Deferoxamin entfaltet seine optimale Wirkung nur bei kontinuierlicher intravenöser oder subkutaner Applikation. Des weiteren erschwert sein hoher Preis die Therapie gerade in den Ländern mit hoher Thalassämie-Prävalenz, die aufgrund knapper finanzieller Ressourcen eingeschränkt sind. Deferipron, ein oral verfügbarer Chelatbildner, erscheint hier als eine mögliche Alternative, muß seine Wirksamkeit allerdings in klinischen Studien noch unter Beweis stellen (36).

## Knochenmarktransplantation

Bei HLA-identischen Individuen besteht bei einer Thalassämia major die Möglichkeit der Knochenmarktransplantation.

Hauptsächlich jüngere Kinder ohne Eisenüberladung profitieren hiervon (28). Aufgrund ihrer schweren Komplikationen und Nebenwirkungen (Abstoßung, opportunistische Infektionen, Graft-versus-Host-Reaktion) ist das Risiko einer Knochenmarktrans-

plantation allerdings sorgfältig gegenüber konservativen Therapieansätzen abzuwägen.

### Gentherapie

Vielversprechend in der Therapie der  $\beta$ -Thalassämie erscheint die pharmakologische Reaktivierung von  $\gamma$ -Globinogenen durch 5-Azacytidin, ein Cytidinanalogon (Antimetabolit), welches nach Einbau in die DNA zu deren Demethylierung führt. Mit dieser Therapie konnte die HbF-Synthese um das Vier- bis Siebenfache gesteigert werden, verbunden mit einer Zunahme der Retikulozytenzahl und Hämoglobinkonzentration (25). Hämoglobinopathien dienen als ideale Musterbeispiele für ein sogenanntes „genetic engineering“. Ein humanes  $\beta$ -Globin-Gen ist bereits erfolgreich in erythroleukämische Mauszellen übertragen worden, und kodiert dort für die Produktion von menschlicher  $\beta$ -Globin-mRNA.

## Anästhesiologisches Management

### Anämie

Während die unkomplizierten Minor-Thalassämien meist keine besonderen Maßnahmen erfordern, steht bei den Major-Formen trotz der großen Variabilität der klinischen Symptomatik die oftmals transfusionspflichtige Anämie im Mittelpunkt des klinischen Interesses (22). Bei allen Thalassämien ist eine Eisensubstitutionstherapie aufgrund der stets vorhandenen erhöhten Eisenresorption und der transfusionsbedingten Eisenüberladung absolut kontraindiziert.

Abhängig vom Ausmaß der Anämie, den bestehenden Vorerkrankungen und dem zu erwartenden Blutverlust muß der Hämatokrit gelegentlich bereits präoperativ angehoben werden. Insbesondere bei gesteigertem kardialen Risiko kann von einer erhöhten kritischen Hb-Konzentration ausgegangen werden. Die sehr kontrovers geführte Diskussion um einen unteren Hämatokritgrenzwert zeigt jedoch, daß es keinen als Transfusionstrigger anerkannten Hämatokrit gibt. Viele Studien haben aber zeigen können, daß es wenig sinnvoll ist, den Hämatokrit präoperativ auf Werte über 30% anzuheben. Wird transfundiert, so ist zu berücksichtigen, daß der direkte Coombs-Test für IgG und C3 bei der Kreuzprobe, als ein Hinweis der Beladung der Erythrozyten des Patienten mit diesen Komponenten, oft positiv ausfällt (24). Bei der Transfusion ist das ebenfalls erhöhte Vorkommen irregulärer Erythrozytenantikörper bei mehrfach transfundierten Patienten zu beachten.

### Intubationsschwierigkeiten

Bei Thalassämie-Patienten mit kranio-fazialen Mißbildungen ist mit Intubationsschwierigkeiten zu rechnen (33). Einsicht in frühere Narkoseprotokolle und eine

sorgfältige klinische Untersuchung, die insbesondere den Zahnstatus (vorstehende Oberkieferzähne?) des Patienten umfaßt, weisen auf eine eventuell schwierige Intubation hin. Nicht unerwähnt seien in diesem Zusammenhang auch die Tests nach *Mallampati* und *Patil* (thyreomentale Distanz) sowie die Beurteilung der HWS-Beweglichkeit. Gerade bei Patienten mit kranio-fazialen Mißbildungen können Röntgenuntersuchungen wichtige Hinweise auf eine möglicherweise schwierige Intubation liefern. Wichtig sind hier die Abstände vom hinteren Rand des Unterkiefers zu den Schneidezähnen sowie der Abstand vom Alveolarrand zum unteren Rand des Unterkiefers als Hinweis auf eine Malokklusion (23). Ist mit einer schwierigen Intubation zu rechnen, sollte der Patient bereits im Prämedikationsgespräch über die Möglichkeit der fiberoptischen Intubation aufgeklärt werden. Da die schwierige Intubation auch bei sorgfältiger Voruntersuchung nicht sicher ausgeschlossen werden kann, empfiehlt sich bei der Narkoseeinleitung in jedem Fall eine ausreichende Präoxygenierung. Im übrigen gelten die bekannten Algorithmen für das Management des schwierigen Atemweges.

### Hämosiderose

Die myokardiale Hämosiderose ist die häufigste Todesursache bei vielfach transfundierten Patienten. Zunehmende Herzinsuffizienz und Arrhythmien treten in der Mitte der zweiten Lebensdekade auf. Trotz optimaler Therapie versterben Patienten mit symptomatischer Herzbeteiligung innerhalb weniger Monate. Präoperativ sollte dem kardialen Status deswegen eine besondere Aufmerksamkeit zukommen. Echokardiographie und Myokardszintigraphie können diagnostische Hinweise auf das Ausmaß einer bestehenden Herzinsuffizienz geben. Eine erniedrigte Ejektionsfraktion ist als ein Spätsymptom einer kardialen Hämosiderose zu werten. Das intraoperative Monitoring muß der kardialen Situation entsprechend angepaßt werden. In einigen Fällen ist auch die Lunge von den Eisenablagerungen betroffen. Es kommt zu einer Obstruktion der kleinen Luftwege. Eine restriktive Komponente findet ihre Ursache in einer eingeschränkten Zwerchfellbeweglichkeit wegen der vergrößerten Milz. Zur genauen Abklärung kann eine Lungenfunktionsprüfung hilfreich sein.

Insulinresistenz und gesteigerte Insulinausschüttung beschleunigen in Verbindung mit Eisenablagerungen im Pankreas die Entwicklung eines Diabetes mellitus (32). Eine schon bestehende diabetische Stoffwechsellage kann durch perioperativen Streß zusätzlich entgleisen. Ziel des perioperativen Managements ist daher die Vermeidung von Hypo- oder Hyperglykämien.

Grundsätzlich muß zwischen elektiven Operationen und dringlicher bzw. notfallmäßiger OP-Indikation unterschieden werden. Bei geplanten Operationen ist die aktuelle Stoffwechselsituation zunächst zu erfassen und deren Optimierung anzustreben. Dazu dienen die

Anfertigung von Blutzucker-Tagesprofilen und die Messung von HbA1 (normal bis zu 8%) bzw. HbA1c (normal bis zu 6%) zur Beurteilung des Glukosestoffwechsels der letzten sechs Wochen. Hierbei werden normale Werte auch oftmals durch rezidivierende Hypoglykämien vorgetäuscht. Bei ausgeprägten Hyperglykämien wird eine präoperative Insulintherapie eingeleitet. Bei der Prämedikation ist darauf zu achten, daß für die Zeit der Nahrungskarenz keine Verzögerungsinsuline gegeben werden. Ferner sollten orale Antidiabetika am OP-Tag abgesetzt werden. Anzustreben ist am jeweiligen OP-Tag ein möglichst früher OP-Zeitpunkt, um die Dauer der Nahrungskarenz so gering wie möglich zu halten. Unmittelbar präoperativ sollte der Nüchtern-Blutzucker bestimmt werden. Intraoperativ sollte regelmäßig der Blutzuckerspiegel bestimmt werden, um frühzeitig entsprechend therapeutisch reagieren zu können.

Patienten mit einer Hämosiderose-bedingten Leberdysfunktion haben ein erhöhtes Risiko für perioperative Komplikationen. Die Leberfunktion ist durch Anamnese, klinische Untersuchung und vor allem durch die Bestimmung von laborchemischen Parametern sorgfältig zu erfassen. Wichtig sind hierbei die Bestimmung von Transaminasen, Bilirubin und der Gerinnungsparameter (Quick, PTT, AT III, Fibrinogen). Bei der Auswahl der Narkosemittel ist zu berücksichtigen, daß Anästhetika mit einer hohen Eiweißbindung bei Hypalbuminämie einen veränderten Wirkspiegel aufweisen. Anästhetika, die überwiegend hepatisch eliminiert werden, haben eine verlängerte Wirkdauer.

Eine Splenektomie sollte frühestens im jugendlichen Erwachsenenalter durchgeführt werden, weil Kinder mit einer Thalassämie ein erhöhtes Sepsisrisiko in den ersten Lebensjahren aufweisen. Vor der Splenektomie wird mit Pneumokokken-Vakzine geimpft. Das erhöhte Infektionsrisiko erfordert eine entsprechende perioperative Antibiotikaprophylaxe. Zur Einsparung von Fremdblutkonserven kann die maschinelle Autotransfusion (cell-saver) eingesetzt werden. Insbesondere bei Thalassämie-Kindern, die sich einer elektiven Splenektomie unterziehen, sind intra- und postoperative, therapiebedürftige Hypertensionen beschrieben (42).

Gerinnungsstörungen betreffen hauptsächlich ältere Thalassämie-Patienten. Ein präoperativer Substitutionsbedarf besteht allerdings nur in seltenen Fällen. Eine verlängerte Blutungszeit als Ausdruck einer gestörten Thrombozytenfunktion ist beschrieben (45). Andererseits scheinen Thalassämie-Patienten in höherem Maße für thromboembolische Komplikationen prädisponiert zu sein (6). Eine durch den Hypersplenismus bedingte Thrombozytopenie ist insbesondere bei Regionalanästhesieverfahren und bei der Anlage zentralvenöser Zugänge zu berücksichtigen.

**Summary: Thalassemsias are the most common genetic disorders. Although primarily found in the mediterranean countries and in south-east Asia their importance**

**in our region is increasing because of greater mobility and migration.**

**Therefore the probability of treating thalassemsic patients is increasing.**

**Thalassemsias show a great variety of clinical symptoms, from intauterine death to mild, asymptomatic anemias. Clinically most important are severe forms of  $\beta$ -thalassemsia. Depending on the degree of anaemia a substitution therapy must be initiated with respect to the severity of surgery. Chronic transfusion therapy may significantly influence perioperative anaesthesiological management of thalassemsic patients. Heart failure, liver cirrhosis and diabetes mellitus caused by transfusion related hemosiderosis may occur. Cephalofacial deformation may result in endotracheal intubation difficulties.**

**Key words:**

**Thalassemsia;**

**Anaesthesia;**

**Anemia;**

**Hemosiderosis.**

## Literatur

1. *Angastiniotis M, Modell B*: Global epidemiology of hemoglobin disorders. *Ann N Y Acad Sci* 850 (1998) 251-69
2. *Angelucci E, Baronciani D, Lucarelli G, et al.*: Liver iron overload and liver fibrosis in thalassemsia. *Bone Marrow Transplant* 12 Suppl 1 (1993) 29-31
3. *Asbell M*: Orthodontic aspects of Cooley's anemia. *Ann NY Acad Sci* 119 (1964) 662
4. *Bank A et al.*: Absolute rates of globin chain synthesis in thalassemsia. *Nature* 224 (1969) 1305
5. *Benz E J, Schwartz E*: Thalassemsia syndromes. *Blood Diseases of Infancy and Childhood*. 6th. 428-463, The C.V Mosby Company. St.Louis, Baltimore, Philadelphia, Toronto 1990
6. *Borgna Pignatti C, Carnelli V, Caruso V, et al.*: Thromboembolic events in beta thalassemsia major: an Italian multicenter study. *Acta Haematol* 99 (1998) 76-9
7. *Brittenham G, Griffith P, Nienhuis A, et al.*: Efficacy of desferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemsia major. *N Engl J Med* 331 (1994) 567-573
8. *Camaschella C, Cappellini M D*: Thalassemsia intermedia. *Haematologica* 80 (1995) 58-68
9. *Cao A, Galanello R, Rosatelli M*: Genotype-phenotype correlations in beta-thalassemsias. *Blood Rev* 8 (1994) 1-12
10. *Cazzola M, De Stefano P, Ponchio L, et al.*: Relationship between transfusion regimen and suppression of erythropoiesis in beta-thalassaemia major. *Br J Haematol* 89 (1995) 473-8
11. *Cooley T, Lee P*: Series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone change. *Trans Am Pediatr Soc* 37 (1925) 29
12. *Costin G, et al.*: Endocrine abnormalities in thalassemsia major. *Am J Dis Child* 133 (1979) 497
13. *Gabutti V, et al.*: Correlation between transfusion requirement, blood volume and haemoglobin level in homozygous  $\beta$ -thalassemsia. *Acta Haematol* 64 (1980) 103
14. *Galanello R, Cao A*: Relationship between genotype and phenotype. Thalassemsia intermedia. *Ann N Y Acad Sci* 850 (1998) 325-33

15. *Gertner J*: Impaired parathyroid response to induced hypocalcemia in thalassemia major. *J Pediatr* 95 (1979) 210.
16. *Giardina P J, Grady R W*: Chelation therapy in beta-thalassemia: the benefits and limitations of desferrioxamine. *Semin Hematol* 32 (1995) 304-12
17. *Glader B E, Look K A*: Hematologic disorders in children from southeast Asia. *Pediatr Clin North Am* 43 (1996) 665-81
18. *Goldfarb A, Grisaru D, Gimmon Z, et al.*: High incidence of cholelithiasis in older patients with homozygous beta-thalassemia. *Acta Haematol* 83 (1990) 120-2
19. *Graziano J, et al.*: Chelation therapy in  $\beta$ -thalassemia major. III. The role of splenectomy in achieving iron balance. *J Pediatr* 99 (1981) 695
20. *Hershko C, Link G, Cabantchik I*: Pathophysiology of iron overload. *Ann N Y Acad Sci* 850 (1998) 191-201
21. *Kattamis A C, Camaschella C, Sivera P, et al.*: Human alpha-thalassemia syndromes: detection of molecular defects. *Am J Hematol* 53 (1996) 81-91
22. *Katz J, Steward*: Diseases of Blood. Anesthesia and uncommon pediatric diseases. second ed. 662-663 1993
23. *Kleemann P*: Die schwierige Intubation. *Anaesthesist* 45 (1996) 1248-1267
24. *Kruatrachue M, Sirisinha S, Pacharee P, et al.*: An association between thalassaemia and autoimmune haemolytic anaemia (AIHA). *Scan J Haematol* 25 (1980) 259-263
25. *Ley T, et al.*: 5-Azacytidine selectively increases  $\gamma$ -globin synthesis in a patient with beta-thalassemia. *N Engl J Med* 307 (1982) 1469
26. *Logothetis J, et al.*: Cephalofacial deformities in thalassemia major (Cooley's Anemia). *Am J Dis Child* 121 (1971) 300
27. *Low L C*: Growth, puberty and endocrine function in beta-thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 10 (1997) 175-84
28. *Lucarelli G, Galimberti M, Giardini C, et al.*: Bone marrow transplantation in thalassemia. The experience of Pesaro. *Ann N Y Acad Sci* 850 (1998) 270-5
29. *Malasit P, Mahasorn W, Mongkolsapaya J, et al.*: Presence of immunoglobulins, C3 and cytolytic C5b-9 complement components on the surface of erythrocytes from patients with beta-thalassemia/HbE disease. *Br J Haematol* 96 (1997) 507-513
30. *Martina I S, van Doorn P A*: Spinal cord compression due to extramedullary haematopoiesis in thalassaemia: a case report and review of the literature. *J Neurol* 243 (1996) 364-6
31. *Mentzer W*: Differentiation of iron deficiency from thalassemia trait. *Lancet* 1 (1973) 882
32. *Merkel P, et al.*: Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion. *N Engl J Med* 318 (1988) 809
33. *Miller*: Anesthetic Implications of Concurrent Diseases. Anesthesia. fourth ed. 982 1994
34. *Olivieri N, et al.*: Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. *N Engl J Med* 314 (1986) 869
35. *Olivieri N F, Brittenham G M*: Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 89 (1997) 739-61
36. *Olivieri N F, Brittenham G M*: Long-term trials of deferoxamine in Cooley's anemia. *Ann N Y Acad Sci* 850 (1998) 217-22
37. *Pootrakul P, et al.*: Relation between erythropoiesis and bone metabolism in thalassemia. *N Engl J Med* 304 (1981) 1470
38. *Scutellari P N, Orzincolo C, Franceschini F, et al.*: The radiographic appearances following adequate transfusion in beta-thalassaemia. *Skeletal Radiol* 17 (1989) 545-50
39. *Shinar E, Rachmilewitz E A*: Differences in the pathophysiology of hemolysis of alpha- and beta-thalassemic red blood cells. *Ann N Y Acad Sci* 612 (1990) 118-26
40. *Shrier S L*: Pathobiology of thalassemic erythrocytes. *Curr Opin Hematol* 4 (1997) 75-8
41. *Spanos T, et al.*: The impact of neocyte transfusion in the management of thalassemia. *Vox Sang.* 70 (1996) 217-223
42. *Suwanchinda V, Tengapiruk Y, Udomphunthurak S*: Hypertension perioperative splenectomy in thalassemic children. *J Med Assoc Thai* 77 (1994) 66-70
43. *Tai D Y, Wang Y T, Lou J, et al.*: Lungs in thalassaemia major patients receiving regular transfusion. *Eur Respir J* 9 (1996) 1389-94
44. *Vetter B, Schwarz C, Kohne E, et al.*: Beta-thalassaemia in the immigrant and non-immigrant German populations. *Br J Haematol* 97 (1997) 266-272
45. *Visudhiphan S, Ketsa-Ard K, Tumliang S, et al.*: Significance of blood coagulation and platelet profiles in relation to pulmonary thrombosis in beta-thalassemia/Hb E. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 25 (1994) 449-56
46. *Weatherall D*: The molecular basis for phenotypic variability of the common thalassaemias. *Mol Med Today* 1 (1995) 15-20
47. *Weatherall DJ*: The thalassaemias. *Bmj* 314 (1997) 1675-8
48. *Wickramasinghe S N, Lee M J, Furukawa T, et al.*: Composition of the intra-erythroblastic precipitates in thalassaemia and congenital dyserythropoietic anaemia (CDA): identification of a new type of CDA with intra-erythroblastic precipitates not reacting with monoclonal antibodies to alpha- and beta-globin chains. *Br J Haematol* 93 (1996) 576-85
49. *Yang Y H, Teng R J, Tang J R, et al.*: Etiology and outcome of hydrops fetalis. *J Formos Med Assoc* 97 (1998) 16-20.

**Korrespondenzadresse:**

Dr. med. *Michael Born*  
 Institut für Anästhesiologie und  
 Operative Intensivmedizin  
 Universitätsklinikum Mannheim  
 Theodor-Kutzer-Ufer 1 - 3  
 D-68135 Mannheim.