

# Anästhesiologisches Management bei Sichelzellanämie

*Perioperative anaesthesiological management in sickle cell disease*

Th. Frietsch, M. Born, Ch. Lenz und K. F. Waschke

Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Fakultät für Klinische Medizin Mannheim  
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. K. van Ackern)

**Zusammenfassung:** Die Sichelzellanämie zeichnet sich durch ein breites Spektrum klinischer Manifestationen aus und erfordert eine interdisziplinäre Betreuung der betroffenen Patienten. Von besonderer perioperativer Bedeutung ist die Rolle des Anästhesisten, des Schmerztherapeuten und Transfusionsmediziners. Sowohl die genetische Konstellation als auch die Anamnese ermöglichen bereits Rückschlüsse auf die perioperative Gefährdung. Patienten mit homozygoter Sichelzellanämie (Hb SS) weisen ein hohes Risiko für sichelzellbedingte Komplikationen auf, während die heterozygote Sichelzellanämie (Hb AS) klinisch meist asymptomatisch verläuft. Der Patient mit Sichelzellanämie kommt oft vorbehandelt mit Hydroxyharnstoff, Erythropoetin, Folsäure und Analgetika zur klinischen Aufnahme. Die Kenntnis dieser Medikamente ist für eine erfolgreiche Betreuung notwendig. Im perioperativen Verlauf sollen Hypoxämie, Hypothermie und Azidose vermieden werden. Neben der Fortführung einer adäquaten Schmerztherapie besteht die wichtigste präoperative Maßnahme in der Aufrechterhaltung einer Normovolämie, was - nach Feststellung des aktuellen Gehalts an Sichelzellanämie - gegebenenfalls die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten einschließt. Obwohl die Allgemeinanästhesie oft als die geeignetere Form der Anästhesie für Patienten mit einer Sichelzellanämie beschrieben wird, ist bei geeignetem Monitoring auch die Regionalanästhesie anwendbar. Die postoperative Überwachung sollte der Schwere des Krankheitsbildes entsprechend ausgedehnt werden, um typischen sichelzellbedingten Komplikationen vorzubeugen, sie rechtzeitig zu erkennen und sofort zu behandeln.

## Einleitung

In Folge internationaler Migrationsbewegungen ist zu erwarten, daß Patienten mit Sichelzellanämie zunehmend häufiger außerhalb des klassischen Verbreitungsgebiets der Sichelzellanämie anzutreffen sind (Tab. 1). So übertrifft nach jüngsten Berichten in London die Anzahl der Patienten mit Sichelzellanämie bereits die der Patienten mit Mukoviszidose (90). Die allgemeine Morbidität beträgt 0,8% pro Patient und Jahr. Obwohl keine spezifisch wirksame Behandlung zur Verfügung steht, konnte in den letzten Jahren bei Sichelzellanämie die Überlebensrate erhöht und die

Mortalität der Patienten gesenkt werden (80). Die Lebenserwartung von Patienten mit homozygoter Sichelzellanämie hat sich innerhalb der letzten drei Dekaden von 14 Jahren auf 42 (Männer) bzw. 48 Jahre (Frauen) erhöht (84). Dies ist vor allem auf die konsequente Behandlung von Infektionen und Sichelzellkrisen zurückzuführen. Dabei erfordert sowohl die perioperative als auch die schmerztherapeutische Betreuung dieser oft vielfach vorbehandelten Patienten besondere Aufmerksamkeit, Feinfühligkeit und Fachkompetenz. Allein 7% der Mortalität bei Patienten mit Sichelzellanämie stehen in Zusammenhang mit chirurgischer Therapie (66), wovon 75% dieser perioperativen Mortalität auf sichelzellbedingte Komorbidität zurückzuführen sind (53). Die perioperative Komplikationsrate schwankt zwischen 5% (53) und 18% (57). Deshalb ist bei notwendigen Krankenseinweisungen eine enge Kooperation des Hausarztes mit dem Anästhesisten und dem Operateur angebracht.

Die folgende Übersicht soll die Besonderheiten bei der Betreuung von Patienten mit Sichelzellanämie durch den Anästhesisten darstellen. Es wird besonders auf die Pathogenese und Therapiemöglichkeiten, die Anästhesieführung, die Schmerztherapie und die Transfusionsindikationen bei Sichelzellanämien eingegangen. Die nur am Rande erwähnte blande heterozygote Form der Sichelzellanämie verläuft meist asymptomatisch und erfordert keine besondere Vorbehandlung.

## Vererbung

Die kodierenden Gene für die Hämoglobinsynthese aus 2  $\alpha$ - und 2  $\beta$ -Ketten (HbA- $\alpha\alpha\beta\beta$ ) werden auf dem Chromosom 16 ( $\alpha$ -Kette) und 11 ( $\beta$ -Kette) vererbt. Durch mutagene Veränderungen des normalen Hämoglobins (Hb A) entstehen Hämoglobinvarianten (Hbx) (Tab. 1). Durch einen Einbau von Valin anstelle von Glutamat in Position 6 der  $\beta$ -Globulinkette entsteht aus dem normalen Hämoglobin (Hb A) das Sichelzellanämie-Hämoglobin (Hb S) (Tab. 1).

Die Vererbung von Hb S durch beide Elternteile führt zur homozygoten Sichelzellanämie (Hb SS), bei Kombination mit anderen Hämoglobinopathien (Hb C, D, O etc.) entstehen Mischformen der Sichelzellanämie. Krankheitssymptome treten häufiger bei

**Tabelle 1:** Pandemie der häufigsten Hämoglobine

Hb	Vorkommen	Molekularstruktur
<b>A</b>	<b>Gesunde</b>	$\alpha\alpha\beta\beta$ , Tetramer aus 2 $\alpha$ - und 2 $\beta$ -Ketten $\alpha$ -Kette 141 Aminosäuren, $\beta$ -Kette 146 Aminosäuren Glutamat in Position 6 der $\beta$ -Kette
	<b><math>\alpha</math>-Thalassämie</b>	Reduzierte Syntheserate für $\alpha$ -Ketten. $\alpha^0$ keine $\alpha$ -Kettensynthese, $\alpha^+$ reduzierte $\alpha$ -Kettensynthese
	<b><math>\beta</math>-Thalassämie</b>	Reduzierte Syntheserate für $\beta$ -Ketten. $\beta^0$ keine $\beta$ -Kettensynthese, $\beta^+$ reduzierte $\beta$ -Kettensynthese
<b>F</b>	<b>Fötus</b>	$\alpha\alpha\gamma\gamma$ , Tetramer aus 2 $\alpha$ - und 2 $\gamma$ -Ketten
<b>S</b>	<b>Sichelzellanämie</b> , Saudi Arabien, Indien, Mittelmeerraum (Ägypten, Griechenland, Sizilien) Iran, Balkan, Afrika	Ersatz von Glutamat durch Valin in Position 6 in der $\beta$ -Kette des Hb A
<b>C</b>	Nord- und Westafrika	Ersatz von Glutamat durch Lysin in Position 6 in der $\beta$ -Kette des HbA
<b>D</b>	Asien (Afghanistan, Indien, Iran, Pakistan)	Glutamin in Position 121 der $\beta$ -Kette
<b>E</b>	Asien (Indien, Burma, Kambodscha, Philippinen, Indonesien, Laos, Malaysia, Thailand, Vietnam)	Lysin in Position 26 der $\beta$ -Kette

**Tabelle 2:** Klinische Symptome bei verschiedenen Genotypen der Sichelzellanämie

Hämoglobin	Genkonstellation	Klinische Symptomatik
<b>AS</b>	Heterozygotie für Sichelzellanämie	Meist symptomlos bis -arm, kaum Anämie
<b>SS</b>	Homozygotie für Sichelzellanämie	Meist schwere klinische Symptomatik mit resultierenden Organschäden, verkürzte Lebenserwartung (<50 Jahre)
<b>SS + <math>\alpha</math>-Thal.</b>	Homozygotie für Sichelzellanämie mit $\alpha$ -Thalassämie	Klinik im Vergleich zu Hb SS milder, höherer Hämatokrit und Hb F-Anteil, dadurch weniger ernste Krisen und längere Lebenserwartung
<b>AS + <math>\beta</math>-Thal.</b>	Heterozygotie für Sichelzellanämie mit $\beta$ -Thalassämie	Klinik im Vergleich zu Hb SS milder, jedoch häufiger symptomatisch als Hb AS
<b>SC</b>	Kombinierte Vererbung von Hb S und Hb C	Moderate Klinik, höherer Hämatokrit als Hb SS, deshalb etwas weniger anfällig für auslösende Faktoren (z.B. PaO <sub>2</sub> < 30 mmHg)
<b>SD</b>	Kombinierte Vererbung von Hb S und Hb D	Moderate Anämie, klinische Symptomatik wie bei Hb AS und Hb SC

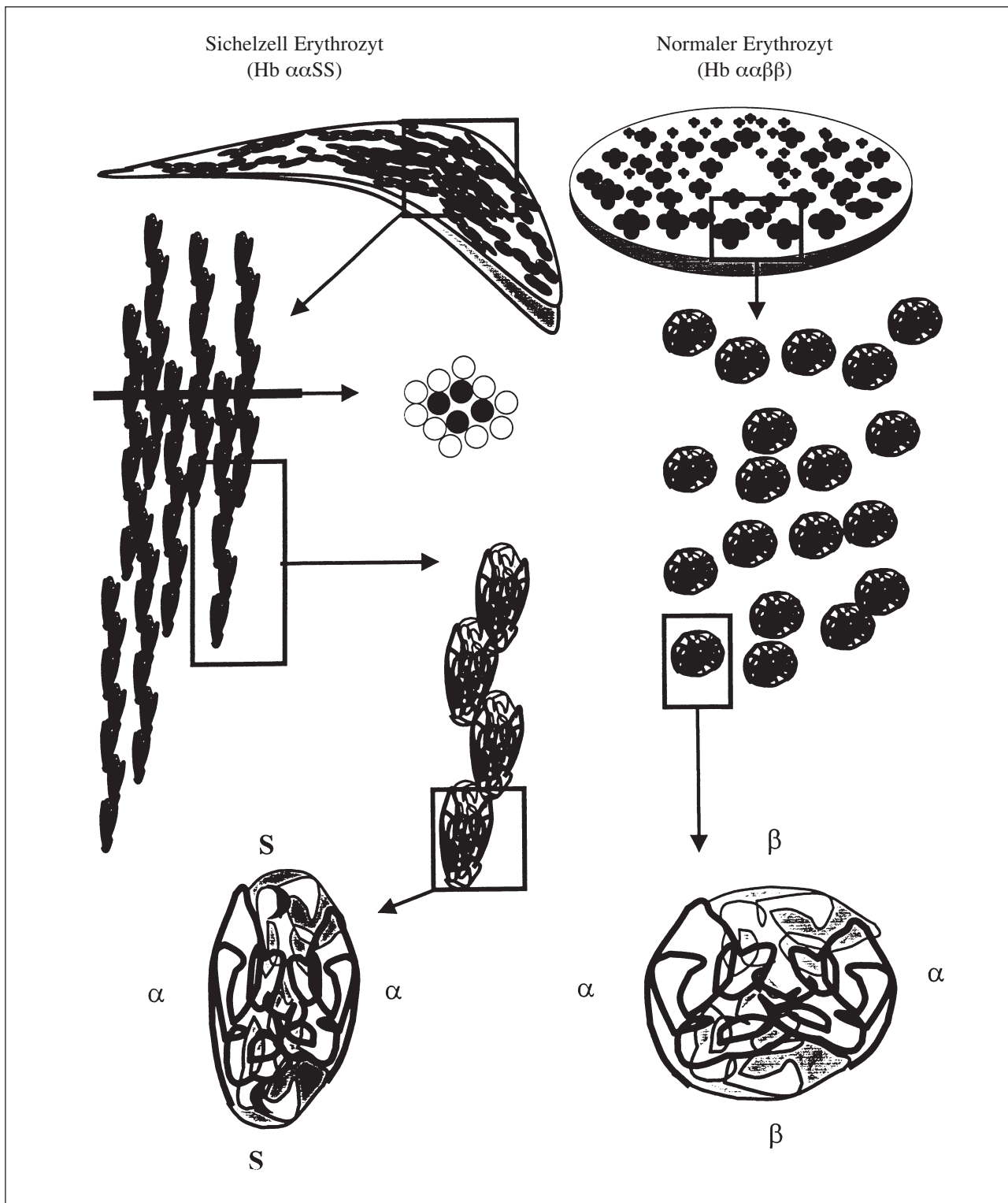
homozygoter Genkonstellation als bei der heterozygoten Form (z.B. Hb AS) auf (Tab. 2). Unter einem Hb S-Gehalt von 30% am Gesamthämoglobin tritt gewöhnlich keine Symptomatik auf, die Morbidität der Patienten schwankt auch bei gleicher Genkonstellation sehr stark.

## Pathogenese

Bekannte Auslöser einer Sichelzellkrise sind Hypoxämie (isolierte HbSS-Zellen ab PaO<sub>2</sub> < 40

mmHg (73)), Azidose, Hypothermie, Dehydratation, Minderperfusion und Infektionen. Die Erkrankung wird durch Schmerzkrisen, hämolytische (Sichelkrisen), thrombotische (Sequestrationskrisen) und aplastische Krisen ebenso wie akute Gefäßverschlüsse symptomatisch (8) (Tab. 3). In Abhängigkeit von der Hb S-Konzentration, der Sauerstoffbeladung und des intrazellulären pH-Werts (25) beginnt das HbS durch eine Konfigurationsänderung des Globulins zu polymerisieren. Hierbei werden innerhalb von Sekunden reaktionsfreudige Hydroxylgruppen exponiert (4, 14) (Abb. 1). Die Polymerisation führt zu einer einge-

## Sichelzellanämien



**Abbildung 1:** Im Unterschied zur losen Anordnung der Hämoglobin A-Moleküle (rechte Bildhälfte) sind bei der Sichelzellanämie (linke Hälfte) variable Anteile von Hb S vorhanden. Im desoxygenierten Zustand resultiert die Sichelform des Erythrozyten aus einer kettenförmigen Anordnung von polymerisierten Hb S-Formationen. Ein Polymerstrang ist aus 4 bis zu 7 Hb S-Molekülen aufgebaut. Vier Stränge bilden den Kern einer Faser, um den sich weitere 10 Polymere anlagern (s. Querschnitt). Die Vernetzung wird durch Wasserstoffbrücken möglich, die durch eine Konfigurationsänderung bei Sauerstoffabgabe nach außen gelangen. Gebunden wird  $\beta 6$ -Valin eines Polymers an  $\beta 85$ -Phenylalanin oder  $\beta 88$ -Leuzin eines benachbarten Polymers. Ab einer Formation von 30 Polymeren zum Kern der Polymerisation wird der Anlagerung zusätzlicher Polymere so viel Fläche geboten, daß sich der Prozeß exponentiell beschleunigt. Die Bildungszeit ist abhängig von der Stärke des Polymerisationstriggers wie dem intrazellulären Hämoglobingehalt. Das Verhältnis von Bildungszeit zur Passagedauer durch die sauerstoffarme postkapilläre Venole erklärt die Abhängigkeit der Sichelzellbildung von Hypotension und Hypovolämie (4).

**Tabelle 3:** Klinisches Erscheinungsbild der Sichelzellanämie

Gefäßverschlüsse verursachen	
• Akute Schmerzkrisen	(70% aller Patienten)
• Akutes Thoraxsyndrom	(40% aller Patienten)
• Priapismus	(40% aller Männer mit Sichelzellanämie)
• Hirninfarkt	(10% aller Kindern mit Sichelzellanämie)
• Hautulzerationen, Ulcera cruris	(20% aller Hb SS- Patienten)
• Milzinfarkte (bevorzugt bei Kindern unter 6 Jahren)	
• Netzhautablösung, proliferative Retinopathie	(bis zu 50% aller Hb SC- Patienten)
• Abort	(bis zu 6% der schwangeren Hb SS- Patientinnen)
• Leberzirrhose (durch Eisenüberladung, Transfusions-Hepatitis)	
• Aseptische Knochennekrosen	(bis zu 50% aller Patienten)
• Niereninsuffizienz	(bis zu 20% aller Patienten)
Rasche Erythrozytenphagozytose im RES verursacht	
• Hämolytische Krisen mit Anämie, Hyperbilirubinämie	
• Nierenversagen (in Sequestrationskrise)	
• Cholestase und Verschlaußbikterus bei meist bestehender Cholelithiasis	
• Hepatosplenomegalie	
Infektionen verursachen	
• Akute aplastische Krisen	
• Osteomyelitis	
• Sepsis	
(häufige Erreger:	Parvovirus B 19; Salmonellen, Staphylococcus aureus; Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli)

schränkten Verformbarkeit der Erythrozytenmembran. Bei Verformungen der Zellmembran führen transient erhöhte Kalziumkonzentrationen im Zellplasma zu einer Aktivierung der kalzium-abhängigen Kaliumkanäle und so zu einer Dehydratation der Sichelzellen. Ein weiterer bekannter Mechanismus, der wesentlich zur Dehydratation der Hb SS-Zellen beiträgt, ist der Kalium-Chlorid-Kotransport, der durch eine intrazelluläre Azidose aktiviert werden kann (14). Die dehydrierten Erythrozyten mit Hämoglobinpolymeren verformen sich sichelartig, wodurch die Adhäsionsfähigkeit am Gefäßendothel erhöht ist. Es kommt zur Aggregation und Okklusion kleiner Kapillaren (8, 14). Zusätzlich exponieren Sichelzellen bei Sauerstoffentzug Phosphatidyl-Äthanolamin und -Serin auf ihren Membranen (73). Mono- und makrozytäre Zytokine wie Interleukin 1 und 6, Tumornekrose-Faktor  $\alpha$  rufen über eine Konzentrationserhöhung von Gerinnungsfaktoren und von spezifischen Adhäsionsmolekülen (Intercellular Adhesion Molecule (ICAM-1), Vascular Cell Adhesion Molecule (VCAM-1), E- und P-Selectin (6, 40, 41, 49, 84) die endotheliale Adhäsion der Retikulo- und Thrombozyten am Gefäßendothel hervor. Die verformten gesichelten Retikulozyten werden irreversibel an die Wand der sauerstoffarmen postkapillären Venole gebunden. Bei Patienten mit Sichelzellanämie sind Prothrombinfragment 1 und 2 sowie Fibrinpeptid A (65), Faktor VIII C-Spiegel als auch die Protein C-Resistenz (93) selbst im krisenfreien Intervall erhöht.

Mit dem auftretenden Gefäßverschluß durch zusätzliche Plättchenbindung nimmt eine Kaskade mit weiterführender Ischämie und Stase ihren Lauf in die Sichelzellkrise. Dabei finden sich im Ausstrichpräparat des peripheren Blutes Ovalozyten, Sichel- und Targetzellen. Die Überlebenszeit der Erythrozyten ist auf 20% verkürzt, variiert aber je nach HB S-Gehalt in einem beträchtlichen Ausmaß von 4 - 25 Tagen (74). Die Anämie der Patienten ist durch eine chronische Hämolyse vor allem in den Milzsinusoiden bedingt.

### Klinische Symptomatik

Die Grundlage für Schmerzen und eine Vielzahl weiterer Komplikationen bei Patienten mit Sichelzellkrisen ist der akute Gefäßverschluß. Während der mikroangiozytäre Gefäßverschluß eher Schmerzkrisen verursacht, ruft der Verschluß von größeren Gefäßen Organschäden in Form von Infarkten im Bereich der Knochen (56, 60), des Magendarmtraktes, des Gehirns (63), der Augen und der Lunge hervor (4). Die häufig anzutreffende Splenomegalie ist durch die chronische Hämolyse bedingt. Häufige Mikroinfarzierungen reduzieren das funktionstüchtige Milzgewebe. Die funktionelle Asplenie führt zu einer erhöhten Infektanfälligkeit gegenüber bakteriellen Erregern. Die Pneumokokkensepsis ist die häufigste Todesursache bei Kindern mit Sichelzellanämie (79). Im Rahmen von sogenannten Sequestrationskrisen kön-

## Sichelzellanämien

nen Sichelzellagglomerate in den Sinusoiden zu einer massiven Leber- und Milzschwellung führen. Zusätzlich bildet sich eine intrahepatische Cholestase aus. Durch den erhöhten Bilirubinumsatz als Folge der kurzen Erythrozyten-Lebensdauer sind Gallenpigmentsteine häufig. Die gesteigerte Erythropoese bewirkt häufig einen Folsäuremangel. Priapismus, Netzhautablösung, Ulcera cruris und Nierenversagen sind bei dieser Erkrankung bekannte Begleiterkrankungen. Die Inzidenz dieser Folgekomplikationen, wie beispielsweise eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz, nimmt aufgrund des steigenden Lebensalters der Patienten mit homozygoter Sichelzellanämie zu (91). Die Schwangerschaft von homozygoten Trägerinnen des Sichelzellgens weist eine Inzidenz von 6% an Totgeburten und Aborten auf. Eine besonders ernste Komplikation stellt das Thoraxsyndrom ("Acute chest syndrome") mit einer Mortalität von etwa 10% dar (29, 45, 83). Es wird durch ein noch unklares Zusammentreffen von Knochenmarksembolien in den Rippen mit Lungenembolien hervorgerufen, die gefolgt von einer bakteriellen Pneumonie eine meist beatmungspflichtige akute respiratorische Insuffizienz auslösen (17). Initial begleitet von einem akuten Schmerzereignis im Bereich der Brustwand, treten Fieber, Husten, Hypoxämie und Zyanose auf. Das Röntgenbild zeigt oft verspätet basale Infiltrationen, deren Inzidenz durch den frühzeitigen prophylaktischen Einsatz von Incentive-Spirometrie reduziert werden kann (5a).

### Die Diagnose der Sichelzellanämie

Einzelne Hämoglobinvarianten können durch Elektrophorese auf Zelluloseacetat oder Agarose aufgrund unterschiedlicher Molekulargewichte aufgetrennt werden. Da einige relativ seltene Hämoglobinvarianten (D, Memphis, Leiden, Lepore etc.) sich bei der Zelluloseacetat-Elektrophorese wie Hb S verhalten und die Kombination von Hb S mit der  $\beta$ -Thalassämie vom Vorliegen einer homozygoten Sichelzellanämie nicht mit allen Elektrophoreseverfahren unterschieden werden kann, sind Familienanalysen, Messungen von Globinsyntheseraten und Strukturanalysen des Hämoglobins notwendig. Einmal diagnostiziert, kann der Anteil der Hb-Variante mit üblichen Labormethoden wie die automatisierte Niederdruck-Mikrosäulen-Chromatographie, die normalerweise zur Hb A<sub>1c</sub> Analyse bei Diabetikern angewandt wird, ausreichend genau bestimmt werden (39, 92).

### Die Therapie der Sichelzellanämie

#### Die Behandlung im symptomfreien Intervall

Die hausärztliche Betreuung sollte auf die Vermeidung von Alkoholexzessen und Drogenkonsum abzielen, die durch Dehydratation und Atemsuppression zum Auslöser einer Krise werden können.

(Allgemeine Anregungen zu Patientenschulungen und -informationen hierzu sind im Internet unter <http://www.mcet.edu/humangenome/sicklecell/selfcare.html> abrufbar). Bei großer Hitze oder körperlicher Betätigung sollen die Patienten viel trinken (50). Weiterhin wird die Impfung gegen Streptococcus pneumoniae, Hämophilus influenzae B und Neisseria meningitidis zumindest bei Patienten mit Splenomegalie empfohlen (84). Eine 5jährige Penicillinprophylaxe im prädisponierten Alter kann bei Kindern die Inzidenz der Pneumokokkensepsis um 85% reduzieren (79). Eine psychologische Betreuung wird generell erst bei entsprechender Symptomatik oder im Rahmen der chronischen Schmerztherapie notwendig werden. Der Einsatz von psychotonen Pharmazeutika wie Antidepressiva oder Tranquilizer ist bei Sichelzellpatienten zur Vermeidung von streßinduzierten Krisen häufiger notwendig. Häufig eingesetzte Therapeutika bei Patienten mit Sichelzellanämie sind:

- Folsäure

Die tägliche orale Einnahme von 1 mg Folsäure verhindert Mangelerscheinungen durch eine chronisch gesteigerte Erythropoese im Knochenmark (5, 79).

- Hydroxyharnstoff

Eine therapeutische Anwendung von Hydroxyharnstoff, einem Zytostatikum, mildert die Frequenz und die Schwere der Symptomatik. In Deutschland ist dieses Medikament für Patienten mit Sichelzellanämie allerdings bislang nicht zugelassen. Hydroxyharnstoff hemmt den Einbau von Thymidin in die DNA und synchronisiert die Mitosephasen von Zellen. Im erythropoetischen System des Knochenmarks bewirkt es eine bevorzugte Bildung von Hb F und führt somit zu einer Erhöhung des Hb F-Anteils am Gesamthämoglobin. Hb F bildet Hybridpolymere mit Hb S (30), die die Polymerisation von Hb S-Globulinen untereinander verhindern. Zusätzlich scheint eine Reduktion von neutrophilen Granulozyten, Monozyten und Retikulozyten durch Hydroxyharnstoff zu dessen Wirkung beizutragen (79). Auf diese Weise bewirkt Hydroxyharnstoff die Abnahme von vaso-okklusiven Krisen (21, 58, 67), von Schmerzkrisen und dem akuten Thoraxsyndrom (21, 83), reduziert den Transfusionsbedarf (21), verkürzt den Krankenhausaufenthalt und verlängert die Lebensdauer der Patienten (21, 66). Allerdings sind die Langzeiteffekte dieser Substanz nicht bekannt, denkbar sind Myelosuppression und Teratogenität. Anerkannte Indikationen von Hydroxyharnstoff sind häufige Schmerzkrisen, eine Anamnese mit Thoraxsyndrom, makroangiozytären Gefäßverschlüssen oder einer schweren Anämie. Die Dosierung beträgt 10 - 35 mg/kg Körpergewicht und wird einschleichend über Wochen morgens eingenommen (79). Bei Homozygotie oder Hb S $\beta$  mit blander Symptomatik sollte diese Therapie zumindest präoperativ vor Elektiveingriffen erfolgen, bei häufig rezidivierenden Komplikationen wird die intermittierende Therapie zur Senkung des Hb S-Anteils unter 50% des Gesamthämoglobingehalts angeraten.



- Erythropoetin (EPO)

Ohne gesicherte Effektivität ist der Einsatz von rekombinantem Erythropoetin in verschiedenen Dosierungen (44). Es ist aber effektiv zur Dosisreduktion von Hydroxyharnstoff und zur Steigerung der Hb F-Synthese bei vermindertem Ansprechen auf Hydroxyharnstoff eingesetzt worden (68). Empfohlen ist es weiterhin bei Patienten, die nicht ausreichend auf die Therapie mit Hydroxyharnstoff ansprechen (31).

### In Erprobung befindliche Medikamente

- Kumarinderivate

Aufgrund der bereits erwähnten Gerinnungsaktivierung sind Therapieversuche mit hoch und niedrig dosierten Kumarinderivaten durchgeführt worden. Die erhöhten Spiegel an Gerinnungsfaktoren konnten erfolgreich gesenkt werden (65). Während die höhere Dosierung die Frequenz von Schmerzkrisen senken konnte, aber auch zu einem hohen Blutungsrisiko führte, ist die Effektivität der niedrigen Dosierung noch nicht bewiesen.

- Kurzkettige Fettsäuren

Butyrat beeinflusst die Globinsynthese auf der Ebene der Transkription (43). Hierbei wird eine 20%-ige Steigerung des Hb F-Anteils induziert, die 1-2 Jahre anzuhalten scheint. Dies ist jedoch noch in größeren Fallzahlen zu bestätigen (2).

- 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin (DDAVP)

Die chronische Induktion einer Hyponatriämie (Serumnatrium 120-125 mmol/l) durch DDAVP und Flüssigkeitsaufnahme konnte sowohl die Häufigkeit der Schmerzkrisen verringern, als auch die Dauer einer Schmerzkrise verkürzen (70). Auch in diesem Fall müssen die Studienergebnisse aber noch durch größere Fallzahlen bestätigt werden.

- Clotrimazol

Dieses Antimykotikum kann in niedriger Dosierung eine Reduktion der Sichelzellichte im Knochenmarksausstrich herbeiführen (13, 28). Die Wirkung von Clotrimazol beruht auf einer Blockade der Kationenkanäle in der Erythrozytenmembran (12). Die dadurch erreichte Abnahme der intrazellulären Hb S-Konzentration ist allerdings geringer als mit Hydroxyharnstoff.

- Magnesiumsalze

Die Beeinflussung des erythrozytären Membrantransports von Ionen durch oral eingenommenen Magnesiumsalze führt ebenfalls zur Zellrehydratation von unbekanntem klinischem Stellenwert (26, 27).

- Künstliche Sauerstoffträger

In der Zukunft könnten Sichelzellkrisen eventuell auch durch die Infusion künstlicher Hämoglobinlösungen oder Perfluorkarbone behandelt werden. Dabei ist jedoch zu beachten, daß einige

Hämoglobinlösungen Stickstoffmonoxid (NO) binden können. Dies kann wiederum zu Vasokonstriktion führen und damit eine Sichelzellkrise auslösen (35, 42). Allerdings sollten Sichelzellen durch eine verbesserte Sauerstoffversorgung und Rheologie nach dem Einsatz von Perfluorkarbon-Emulsionen (61) oder Hb-Lösungen ohne relevante NO-Bindung wieder in ihren Normalzustand gebracht und Ischämien durch bereits verursachte Gefäßverschlüsse möglicherweise behoben werden können (47). Hämoglobinlösungen konnten bereits suffizient Schmerzkrisen unterbrechen (36). Der Emulgator einiger Perfluorkarbon-Lösungen konnte die Dauer der Krise verkürzen. Es wird vermutet, daß dieser Effekt zustande kommt durch eine Behinderung der Gefäßwandadhärenz oder durch Veränderung der Membraneigenschaften der Sichelzellen selbst (1).

### Weitere Therapieformen

#### 1. Knochenmarkstransplantation

Die Knochenmarkstransplantation als einziger kurativer Therapieansatz ist meist auf symptomatische Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren, für die ein Spender mit geeignetem HLA-Status vorhanden ist, beschränkt (51, 85). Vorbestehende Organschäden, die begrenzte Verfügbarkeit von HLA-gleichen Spendern sowie die hohe Mortalität und Morbidität des Eingriffs selbst verhindern die breite Anwendbarkeit. Weiterhin können toxische Lungen- und Nierenrindenschäden mit der vorbereitenden Zytostatika-Therapie verbunden sein.

#### 2. Gentherapie

Gegenwärtig wird in Tiermodellen erprobt, inwiefern der Austausch des mutierten durch ein funktionierendes Gen den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen kann (19, 32, 34). Die Veränderung des Genmusters auf dem Chromosom 11 mit schwerwiegenden Auswirkungen auf die Symptomatik der Erkrankung half bei der Identifikation von aussichtsreichen Genloci (91).

### Die Behandlung der akuten Krise

Von wesentlicher Bedeutung bei der Behandlung der akuten Sichelzellkrise sind die Schmerz- und die Volumentherapie mit der zusätzlichen Option, Bluttransfusionen einzusetzen (s.u.). Zusätzlich ist eine prophylaktische Breitspektrumantibiotikatherapie bei auftretendem Fieber indiziert, auch wenn die Phagozytose der okkludierenden Sichelzellen, Retikulozyten und Thrombozyten selbst Fieber verursachen kann. Die Fokussuche und die Erregeridentifizierung sollten deshalb per Kultur aus Blut, Urin, Körpersekreten vorab gesichert werden. Da bei Sichelzellpatienten aufgrund eines funktionellen Hyposplenismus eine Immunschwäche bestehen kann, sollte das Spektrum der antibiotischen Therapie Streptokokken einschließen. Der Einsatz von

## Sichelzellanämien

Kortikosteroiden verkürzt durch die Hemmung der entzündlichen Gewebereaktion beim Gefäßverschluß die Notwendigkeit der Opioidtherapie, ist aber mit einer hohen Rezidivrate verbunden (48).

### Schmerztherapie

Schmerzkrisen gelten als die häufigste Manifestation der Sichelzellanämie und treten vorwiegend zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr der Patienten circa einmal pro Jahr auf. Nur wenige Patienten haben schwere chronische Schmerzsyndrome. Patienten mit den Genkonstellation Hb SS und Hb S $\beta^0$  erfahren häufigere und ernstere Schmerzkrisen als Patienten mit Hb s $\beta^+$ , niedrigem Hämatokrit oder hohem Hb F-Anteil (84). Obwohl mehr als die Hälfte aller Schmerzepisoden ohne spezifische Auslöser auftreten, scheinen die bekannten Polymerisationstrigger auch für die Schmerzkrisen verantwortlich zu sein. Die Schmerzen treten meist nächtlich gleichzeitig in mehreren Lokalisationen auf. Kinder erleiden öfter Schmerzkrisen der lumbalen Wirbelsäule, der Oberschenkel und der Knie. Erwachsene klagen eher über Schmerzen im Sternumbereich mit oder ohne Abdominalschmerzen (84). Im Knochen wird die Nozizeption durch den gesteigerten Druck im Markraum hervorgerufen, verursacht durch Aktivierung von Entzündungskaskaden beim Gefäßverschluß.

In den meisten Fällen können auftretende Schmerzkrisen vom Patienten selbst mit der oralen Einnahme von peripher wirksamen Analgetika (z.B.: Acetylsalicylsäure) und Flüssigkeit behandelt werden. Die Dauer der Krisen (Minuten bis Wochen) ist ebenso variabel wie deren Intensität und Lokalisation (3). Nur wenige Schmerzkrisen sind stationär behandlungsbedürftig. Chronische Schmerzen sollten je nach Schweregrad mit nichtsteroidalen Antiphlogistika oder Opioiden behandelt werden. Die Wahl des Analgetikums in der akuten Krise ist ebenfalls abhängig von der Intensität der Schmerzen, differiert aber stark in tropischen Ländern, den USA und Großbritannien (52). Der Einsatz von Pethidin bei Sichelzellpatienten ist aufgrund der potentiellen Gefährdung der Patienten durch epileptische Krampfanfälle, durch Überdosierungen bei Niereninsuffizienz und Arzneimittelinteraktionen sowie durch die Senkung der Inotropie des Myokards (38, 62) weitgehend verlassen worden. Auch in der akuten Schmerzkrisen können nichtsteroidale Analgetika entweder alleine oder als Adjuvant der Opioidtherapie eingesetzt werden (64) und wirken zusätzlich durch eine Behinderung der Plättchenaggregation.

### Die perioperative Betreuung

#### 1. Präoperative Phase

Ist vor elektiven Operationen eine Hydroxyharnstofftherapie indiziert, so sollte diese mindestens 3 Monate vor der geplanten Operation begonnen werden. Die Patienten sollten 12 - 24 Stunden vor Narkosebeginn

stationär aufgenommen und mit einem venösen Zugang zur Hydratation, perioperativen Antibiotikaprophylaxe und zur Analgesie versorgt werden. Die Anamnese ergibt wertvolle Aufschlüsse über das Risikoprofil des Patienten. Bei der Herkunft des Patienten aus Regionen des bevorzugten Auftretens der Sichelzellanämie (Tab. 1) sollte ein Screening-Test veranlaßt werden. Dafür existieren Schnelltests zum qualitativen Nachweis von Hb S, die aber nicht zwischen homozygoter und heterozygoter Sichelzellanämie unterscheiden können. Andere Hbx werden gar nicht erfaßt und die Tests werden in Deutschland nicht vertrieben. Besser eignet sich die in Deutschland gängige Chromatographie zur Bestimmung der Hb A<sub>1c</sub>-Anteile (39). Sie kann auch nicht alle Hämoglobinvarianten feststellen, liefert aber zur Risikoeinschätzung bei bekannter Genkonstellation eine rasch verfügbare, verlässliche und kostengünstige Messung des Hb S-Anteils am Gesamthämoglobin. Dem dringenden Verdacht einer bislang beim Patienten nicht bekannten Hämoglobinvariante sollte entsprechend der Herkunft, dem klinischen Bild und den jüngsten Empfehlungen nachgegangen werden (92). Der präoperative Hämatokrit sollte, falls notwendig (s.u.), auf Werte zwischen 30 und 35% eingestellt werden. Die übrige Aufnahmeuntersuchung erfaßt bestehende Infektionen und Begleiterkrankungen. Ein Röntgenbild der Lunge und ein Lungenfunktionstest sind zumindest vor größeren Operationen, bei bestehender Lungenerkrankung oder anamnestisch bekanntem Thoraxsyndrom obligat.

#### 2. Intraoperative Phase

Insgesamt sollten Hypoxämie, Hypovolämie, Hypothermie, Hyperviskosität, Azidose und Hypotension vermieden werden. Das Monitoring sollte unbedingt Pulsoximetrie und Temperaturmessung beinhalten. Der Blutverlust sollte auch bei kleineren Eingriffen aufmerksam dokumentiert werden. In Abhängigkeit von der zu erwartenden Dauer des Eingriffs und des zu erwartenden Blutverlusts ist der Volumenstatus mittels zentralvenösen Katheters zu überwachen. Beim Vorliegen einer symptomarmen heterozygoten Form ist eine weniger invasive Überwachung und Therapie meist ausreichend.

Der Einsatz der Blutleere durch Kompression in der Extremitätenchirurgie sollte sorgfältig erwogen werden (78); in Großbritannien gilt er als kontraindiziert. Es muß befürchtet werden, daß Blutstase, Hypothermie und Hypoxie der betroffenen Extremität sowie eine systemische Azidose bei der Reperfusion zum Sicheln der Erythrozyten führen können. Die Mehrzahl der publizierten Berichte mit allerdings kleinen Fallzahlen berichtet jedoch den komplikationslosen Einsatz der Blutleere. So kann die pneumatische Blutleere, wenn unbedingt notwendig, unter der Voraussetzung angewendet werden, daß auf ein sorgfältiges Auswickeln der Extremität, kurze Kompressionszeiten (55), ausreichende Oxygenierung, Normothermie und einen neutralen Säure-Basen-Status geachtet wird.

Thorakotomien und große Oberbauch-Eingriffe erfor-

dern eine invasive Überwachung und eine postoperativ effektive Schmerztherapie, z.B. mittels Periduralanästhesie (94) in Kombination mit intensiver Atemtherapie (5a, 67).

Der Einsatz der extrakorporalen Zirkulation in der Kardioanästhesie stellt durch die Invasivität der Technik mit Änderungen des Blutflusses, des Säure-Basen-Haushalts, Antikoagulation, Hypothermie und mechanische Hämolyse ein besonders hohes Risiko dar, selbst wenn Hypoxämie, Azidose und Hypotension vermieden werden. Die perioperative Austauschtransfusion oder die Füllung der Herz-Lungen-Maschine mit normalem Hb A-Blut reduziert jedoch den Anteil des Hb S unter 40% des Gesamthämoglobingehalts. Während der extrakorporalen Zirkulation sind aufgrund von Hämodilution, Hyperoxämie und mechanischer Destruktion nur noch wenige Sichelzellen vorhanden (33). Sowohl normotherme als auch hypotherme Techniken wurden sicher angewandt (7, 37, 77).

Gynäkologische Eingriffe sind mit hohen Komplikationsraten verbunden (Dilatationen und Kürettagen 23-32%, Sectio Caesarea und Hysterektomien 42-50% (53)). Da die Ursache der vergleichsweise gesteigerten Inzidenz nicht bekannt ist, sollte die Überwachung mit invasivem Monitoring erfolgen.

Wurde früher die Regionalanästhesie als das Anästhesieverfahren der Wahl für Sichelzellpatienten angesehen, wird heutzutage mit der routinemäßigen Verbesserung der Überwachung die balanzierte Allgemeinnarkose favorisiert. Die Regionalanästhesie bewirkt eine Vasodilatation und einen erhöhten kapillären und venösen  $PO_2$  (10). Daher ist zwar der hypoxie-bedingte Übergang der Erythrozyten in die Sichelzellform und (durch die verbesserte Durchblutung) eine Adhäsion der aktivierten Sichelzellen im anästhesierten Bereich sehr unwahrscheinlich, jedoch können in Körperbereichen, die nicht von der Regionalanästhesie betroffen sind, regionale Sichelzelltrigger wie Minderdurchblutung, Hypothermie und Azidose einen Gefäßverschluß auslösen. Dies könnte zu dem relativ schlechten Ergebnis der Regionalanästhesie gegenüber der Vollnarkose in einer ca. 5-jährigen Verlaufsbeobachtung von 3.765 Patienten mit über 1000 Eingriffen beigetragen haben. Regionale Verfahren tendierten häufiger zu sichelzellbedingten Komplikationen, unterschieden sich jedoch nicht statistisch signifikant von Allgemeinnarkosen ( $p > 0,05$ ) (53). Solange das Auftreten von Hypovolämie, kompensatorischer Vasokonstriktion, regionaler Hypoperfusion und Behinderung der Ventilation bis zur Hypoxämie und Hyperkapnie sowohl mit Regional- oder balanzierter Anästhesie verhindert werden kann, sind beide Verfahren für Sichelzellpatienten geeignet. Inhalationsanästhesien mit Halothan sollten vermieden werden, da eine reversible Komplexbildung mit Konformationsänderungen der  $\beta$ -Kette des Hämoglobins und Viskositätsanstiege in vitro beschrieben wurden (54, 59).

### 3. Postoperative Phase

Patienten in höherem Alter haben ein um den Faktor

1,3 je Dekade signifikant höheres Risiko für postoperative Komplikationen (53). Die postoperative Überwachung sollte deshalb in Abhängigkeit vom Alter des Patienten und der Größe des Eingriffs entsprechend ausgedehnt werden. Die schwerste Komplikation der Sichelzellanämie, das akute Thoraxsyndrom, tritt am häufigsten 48 Stunden nach dem Eingriff auf. Es ist mit einem niedrigen Gesamthämoglobingehalt assoziiert. Das Risiko, ein Thoraxsyndrom zu erleiden, steigt um den Faktor 1,7 pro Reduktion des Hb-Gehalts von 1g/dl (53). Das intraoperative Monitoring und der venöse Zugang sollten daher in der postoperativen Phase beibehalten und auch eine adäquate Infusionstherapie fortgeführt werden. Die Bedeutung des Atemtrainings sei nochmals betont.

Die Schmerztherapie wird am besten über eine patientengesteuerte Bedarfspumpe (PCA) verabreicht (46, 76). Insbesondere bei Schmerzen der unteren Extremitäten stellt die Epiduralanalgesie eine gute Alternative zur PCA dar, jedoch sollte eine eventuell auftretende Hypotension aggressiv therapiert werden (94). Nach Entfernung des Venenzugangs können Analgetika zur postoperativen Schmerztherapie ebenso oral wie intramuskulär verabreicht werden. Bei besonders schmerzhaften postoperativen Zuständen kann auch die transdermale Fentanylapplikation erwogen werden (84). Die chronische orale Opioid-einnahme kann für langandauernde und ausgeprägte Schmerzen bei Sichelzellpatienten indiziert sein (11).

### Infusions- und Transfusionstherapie

Eine Rehydratation senkt die Viskosität des Blutes und verhindert so die Thrombogenese und den Gefäßverschluß. Voll oxigeniertes Hb SS-Blut ist bei gleichem Hämatokrit visköser als normales Blut (Hb AA). Bereits bei einem  $PaO_2$  von 80 mmHg steigt die Viskosität durch die eingeschränkte Verformbarkeit der Erythrozyten und mit weiterer Desaturierung ist das Auftreten von Sichelzellen der Erythrozyten drastisch gesteigert (73). Deshalb sollten Volumenersatzstoffe mit niedriger Viskosität wie isotone Kristalloidlösungen bevorzugt werden. Die Gabe hypertoner Kristalloidlösungen sollte wegen der möglichen zusätzlichen Dehydratation der Sichelzellen vermieden werden. Dasselbe gilt für Dextrane und Hydroxyäthylstärke, die neben einer Verbesserung der Rheologie durch die mögliche Beeinflussung der Oberflächeneigenschaften ("Coating") von zirkulierenden Blutzellen (89) eine unbekannt Gefährdung darstellen. Hypotone Lösungen können durch die Schwellung der Erythrozyten eine relative Senkung des Hb S-Gehalts bewirken, sind aber durch eine kurze intravasale Verweildauer geprägt.

Die Transfusionstherapie gliedert sich in eine chronische, akute (präoperative) und die Austausch-Transfusion (Tab. 4) (87). In Abhängigkeit vom gefährdeten Organ und je anamnestisch auffälliger der Patient, desto aggressiver sollte die Indikation zur Transfusion gestellt werden. Die Größe und Invasivität des Eingriffs spielen ebenfalls eine Rolle, so ist z.B. für



## Sichelzellanämien

**Tabelle 4:** Differenzierte Transfusionstherapie bei Sichelzellanämie

Akutfusion	Austauschtransfusion	Chronische Transfusion
Symptomatische Anämie <sup>1</sup>	zerebrovaskulärer Insult	Zerebrovaskulärer Insult
Sequestrationskrise	Arterielle Hypoxämie	Rezidivierende Gefäßverschlüsse
Aplastische Krise	Akutes Thoraxsyndrom <sup>2</sup>	Schwere Lungenerkrankung <sup>4</sup>
Fortgeschrittene Hämolyse	Priapismus	Schwere Herzerkrankung <sup>5</sup>
Akuter Blutverlust	Sequestrationskrise	Komplizierte Schwangerschaft
Präoperative Vorbereitung	Präoperative Vorbereitung	Präoperative Vorbereitung
	Retinaler Arterienverschuß	
	Augenchirurgie	
	Leberversagen	
	Septischer Schock	
	Hirngefäßangiographie <sup>3</sup>	

Die Indikation zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten muß in Abhängigkeit vom anamnestischen und genetischen Risikoprofil des individuellen Patienten, vom Ausgangshämatokrit und Hb S-Anteil, der Dringlichkeit des Eingriffs und vom erwarteten Blutverlust getroffen werden.

<sup>1</sup> mit Dyspnoe, lageabhängiger Hypotension, drohender kardialer Dekompensation

<sup>2</sup> beeinträchtigte Ventilation, Fieber, pathologischer Auskultations/Perkussionsbefund, Schmerzen, radiologisches Infiltrat/Pleuraerguß, Hypoxämie, positiver Infektionsnachweis

<sup>3</sup> Kontrastmittel können Sichelzellkrisen und Thrombosen hervorrufen

<sup>4</sup> rezidivierendes Thoraxsyndrom, schwere chronische obstruktive und restriktive Lungenerkrankungen

<sup>5</sup> Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz

kleinere Eingriffe wie Tonsillektomien und Trommelfell-Parazentesen kein Vorteil der Transfusionstherapie gezeigt worden (88, 53).

#### ● Akute (präoperative) Transfusion

Die Verabreichung homologer Erythrozytenkonzentrate in lebensbedrohlichen Sichelzellkrisen soll idealerweise den Hb S-Anteil am Gesamthämoglobingehalt senken, die Sauerstofftransportkapazität erhöhen, Anämie und Hypovolämie korrigieren, ohne gleichzeitig Hypervolämie und Hyperviskosität hervorzurufen. Ferner soll die weitere Produktion von Sichelzellen im Knochenmark unterdrückt und der Halbsättigungsdruck des Hämoglobins ( $P_{50}$ ) nach links verschoben werden.

In einer großen Multicenterstudie konnte belegt werden, daß das Risiko für postoperative Schmerzkrisen in Abhängigkeit vom Hb A-Anteil sinkt (in der Gruppe ohne Schmerzkrisen war der mittlere Hb A Anteil 54%, in der Gruppe mit Schmerzkrisen nur 35%) (53). Unkomplizierte Schmerzkrisen ohne perioperative Genese gelten allerdings nicht als Indikation (87).

#### ● Austauschtransfusion

Mit dem Ziel der raschen und sicheren Reduktion des Hb S-Anteils (<30%) und der Einstellung eines vorteilhaften Hämatokrits wird die Austauschtransfusion bei einer symptomatischen Komplikation der Sichelzellanämie (Tab. 4) eingesetzt. Hierzu zählen vor allem Sichelkrisen oder zerebrovaskuläre Erkrankungen. Auch bei Subarachnoidalblutungen wird mit einer Austauschtransfusion der Hb S-Anteil unter 30% gesenkt und dauerhaft im Rahmen einer chroni-

schen Transfusionstherapie (s.u.) unter 30% gehalten (23). Mit Hilfe eines Zellseparators ist dies heutzutage schnell und sicher in entsprechenden Zentren durchzuführen (54a). Der Hämatokrit, das Blutvolumen und der Hb S-Anteil müssen engmaschig kontrolliert werden, ein zentraler Venenzugang ist in dieser Situation nützlich. Eine Übertransfusion ist zu vermeiden, da sie die Viskosität um ein Vielfaches erhöht. Die Invasivität dieses Vorgehens muß gegenüber der Dringlichkeit sorgfältig abgewogen werden, eventuell ist der akuten Transfusion der Vorzug zu geben.

#### ● Chronische Transfusion

Ständige, über einen längeren Zeitraum wiederholte Transfusionen homologer Erythrozytenkonzentrate sollen den Hb S-Anteil durch die Unterdrückung der eigenen Erythropoese des Sichelzellpatienten auf 30% des Gesamthämoglobins verringern. Hierzu ist die Gabe von 10 ml/kgKG Erythrozytenkonzentrat einmal pro Monat meist ausreichend. Der Hämatokrit des Patienten mit Sichelzellanämie soll bei einem Hb S-Anteil über 50% des Gesamthämoglobins 35% nicht übersteigen (72). Mit der chronischen Transfusionstherapie können in verschiedenen klinischen Situationen (Tab. 4) deutliche Vorteile erzielt werden. Bei Patienten mit Sichelzellanämie, die einen okklusiven Hirninsult erlitten haben, kann die Rezidivrate durch die chronische Transfusion von 66-90% auf 10% gesenkt werden (71).

Individuell können die Gesamtdauer der Transfusionstherapie, das Transfusionsintervall und der Hb S-Anteil am Gesamthämoglobingehalt modifiziert werden. Wegen einer möglichen Immunisierung, der Eisenüberladung und der transfusionsbedingten Über-

tragung von Infektionskrankheiten sollen jedoch immer alternative Therapien zur Transfusion angestrebt werden. Elektive Operationen können effektiv durch die chronische Transfusions-therapie vorbereitet werden (24, 75). Die sichelzellbedingte Komplikationsrate steigt bei der chronischen Transfusions-therapie nicht an (82, 86), was in den letzten Jahren zu einer zurückhaltenderen Indikationsstellung der aggressiven Auf- oder Austauschtransfusion führte. Die transfusionsbedingten Komplikationen in einer Multizenterstudie mit 604 Operationen waren außerdem um die Hälfte reduziert (82).

In der perioperativen Betreuung konnte unabhängig von der Art der Transfusion bei Patienten mit homozygoter Sichelzellanämie Hb SS als auch bei Patienten mit Hb SC eine signifikante Reduktion der sichelzellbedingten Komplikationen festgestellt werden (53). Zur Vermeidung der Alloimmunisierung der Patienten wären transfusionsreduzierende Maßnahmen wie die Eigenblutspende sinnvoll. Sichelzellblut ist bei 4°C oder gefroren lagerungsfähig (16, 18). Autologe Techniken sind zwar bereits angewendet worden (20, 69), aber nur im Einzelfall erprobt und nicht für die Routine validiert. Wesentlich sicherer erscheint die maschinelle Autotransfusion (9, 15, 22, 37), auch wenn die Wiedergewinnungsrate durch den Verlust der Erythrozyten mit hohem Hb S-Anteil vermindert sein dürfte.

## Schlußfolgerung

Durch Kenntnis der molekularen Grundlagen des Polymerisationsprozesses von Hb S können die Auslöser desselben vermieden werden. Die Differenzierung der unterschiedlichen Hämoglobinphänotypen hilft bei der Einschätzung des individuellen perioperativen Risikos. Anamnestische Daten und der aktuelle Gehalt an Hb S am Gesamthämoglobin vervollständigen die Planung von Narkose, Operation und postoperativer Nachsorge. Der Gefäßverschluß durch veränderte Erythrozyten mit polymerisiertem HB S bei Sichelzellanämie ist die Grundlage für Schmerzen und oftmals gleichzeitig bestehende Organfunktionseinschränkungen. Schädigungen von Leber und Milz, Augen, Knochen, Lunge und ZNS sind meist bei älteren Sichelzellpatienten vorhanden, wodurch sich das perioperative Risiko signifikant erhöht. Die präoperative Vorbereitung beinhaltet die rechtzeitige Krankenhausaufnahme der Patienten, die intravenöse Volumenzufuhr, die Fortführung der Schmerztherapie und die Antibiotikaphylaxe. Wirksame Schmerzprogramme beinhalten die Kombination von Opioiden mit peripher wirksamen Antiphlogistika. Der Einsatz von Pumpen zur patientenkontrollierten Analgesie und die Verordnung von oralen Opioiden und Fentanylplastern sollte auch unter ambulanten Bedingungen bei gegebener Indikation erfolgen. Die eingeschränkte Milzfunktion erfordert eine unverzügliche Antibiotikagabe bei auftretendem Fieber und die vorherige Sicherung der Erregerdiagnose mit Resistenzprüfung. Die Wahl des

Narkoseverfahrens sollte die individuelle Anfälligkeit für postoperative Komplikationen berücksichtigen, die Allgemeinanästhesie scheint für Patienten mit einem hohen Risikoprofil geeigneter als die Regionalanästhesie. Das intra- und postoperative Monitoring sollte es zuverlässig erlauben, Hypoxämie, Hypovolämie, Hypothermie, Azidose und Übertransfusion zu vermeiden.

**Summary: The broad spectrum of clinical symptoms in sickle cell disease requires interdisciplinary treatment. In addition to special anaesthetic care of sickle cell patients, the anaesthetist is involved in pain and transfusion therapy. Haemoglobin phenotypes of sickle cell patients are associated with various risks of perioperative morbidity and mortality. Thus patients with homozygous sickle cell disease (Hb SS) are at greater risk than patients with sickle cell trait. The most important perioperative goals include the avoidance of hypoxemia, hypothermia and acidosis, furthermore a sufficient pain treatment and the maintenance of normovolemia. Thus, the transfusion of packed red cells is highly effective in the therapy of sickle cell crises. Due to associated risks and common alloimmunization among frequently treated subjects, its individual use should be considered carefully. Furthermore, the anaesthetist's knowledge of the common treatment of these patients such as hydroxyurea, erythropoietin, folic acid and analgesics is required. Although general anaesthesia is preferred in patients with sickle cell anaemia, regional anaesthesia can be performed if sickle cell triggers are prevented by adequate monitoring. Specific considerations for different types of surgery are provided in this review, and transfusion guidelines are critically discussed.**

**Key-words:**  
**Sickle cell anemia;**  
**Transfusion;**  
**Anaesthesia;**  
**Pain therapy.**

## Literatur

1. Adams-Graves P, Kedar A, Koshy M, Steinberg M, Veith R, Ward D, Crawford R, Edwards S, Bustrack J, Emanuele M: RheothRx (poloxamer 188) injection for the acute painful episode of sickle cell disease: a pilot study. *Blood* 90 (1997) 2041
2. Atweh G F, Sutton M, Nassif I, Boosalis V, Dover G J, Wallenstein S, Wright E, McMahon L, Stamatoyannopoulos G, Faller D V, Perrine S P: Sustained induction of fetal hemoglobin by pulse butyrate therapy in sickle cell disease. *Blood* 93 (1999) 1790
3. Ballas S K, Delengowski A: Pain measurement in hospitalized adults with sickle cell painful episodes. *Ann Clin Lab Sci* 23 (1993) 358
4. Ballas S K, Mohandas N: Pathophysiology of vaso-occlusion. *Hematol Oncol Clin North Am* 10 (1996) 1221
5. Ballas S K, Saidi P: Thrombosis, megaloblastic anaemia, and sickle cell disease: a unified hypothesis. *Br J Haematol* 96 (1997) 879

## Sichelzellanämien

6. *Bevilacqua M P, Pober J S, Wheeler M E, Cotran R S, Gimbrone M A, Jr.*: Interleukin 1 acts on cultured human vascular endothelium to increase the adhesion of polymorphonuclear leukocytes, monocytes, and related leukocyte cell lines. *J Clin Invest* 76 (1985) 2003
7. *Bomfim V, Ribeiro A, Gouvea F, Pereira J, Bjork V*: Sick cell anemia and mitral valve replacement. Case report. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 23 (1989) 75
8. *Bookchin R M, Lew V L*: Pathophysiology of sickle cell anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 10 (1996) 1241
9. *Brajtford D, Johnson D, Ramsay M, Paulsen W, Swygart T, Ramon V, Hargis D*: Use of the cell saver in patients with sickle cell trait. *Anesthesiology* 70 (1989) 878
10. *Bridenbaugh P O, Moore D C, Bridenbaugh L D*: Alterations in capillary and venous blood gases after regional-block anesthesia. *Anesth Analg* 51 (1972) 280
11. *Brookoff D, Polomano R*: Treating sickle cell pain like cancer pain. *Ann Intern Med* 116 (1992) 364
12. *Brugnara C, Armsby C C, Sakamoto M, Rifai N, Alper S L, Platt O*: Oral administration of clotrimazole and blockade of human erythrocyte Ca(++)-activated K<sup>+</sup> channel: the imidazole ring is not required for inhibitory activity. *J Pharmacol Exp Ther* 273 (1995) 266
13. *Brugnara C, Gee B, Armsby C C, Kurth S, Sakamoto M, Rifai N, Alper S L, Platt O S*: Therapy with oral clotrimazole induces inhibition of the Gardos channel and reduction of erythrocyte dehydration in patients with sickle cell disease. *J Clin Invest* 97 (1996) 1227
14. *Bunn H F*: Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 337 (1997) 762
15. *Castro O*: Autotransfusion: a management option for alloimmunized sickle cell patients? *Prog Clin Biol Res* 98 (1982) 117
16. *Castro O*: Viability and function of stored sickle erythrocytes. *Transfusion* 20 (1980) 695
17. *Castro O, Brambilla D J, Thorington B, Reindorf C A, Scott R B, Gillette P, Vera J C, Levy P S*: The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood* 84 (1994) 643
18. *Castro O L*: Long-term cryopreservation of red cells from patients with sickle cell disease. *Transfusion* 25 (1985) 70
19. *Chang J C, Lu R, Lin C, Xu S M, Kan Y W, Porcu S, Carlson E, Kitamura M, Yang S, Flebbe-Rehwaltd L, Gaensler K M*: Transgenic knockout mice exclusively expressing human hemoglobin S after transfer of a 240-kb beta-globin yeast artificial chromosome: A mouse model of sickle cell anemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 (1998) 14886
20. *Chaplin H, Mischeaux J R, Inkster M D, Sherman L A*: Frozen storage of 11 units of sickle cell red cells for autologous transfusion of a single patient. *Transfusion* 26 (1986) 341
21. *Charache S, Terrin M L, Moore R D, Dover G J, Barton F B, Eckert S V, McMahon R P, Bonds D R*: Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med* 332 (1995) 1317
22. *Cook A, Hanowell L H*: Intraoperative autotransfusion for a patient with homozygous sickle cell disease. *Anesthesiology* 73 (1990) 177
23. *Dabrow M B, Wilkins J C*: Hematologic emergencies. Management of transfusion reactions and crises in sickle cell disease. *Postgrad Med* 93 (1993) 183
24. *Davies S C, Oni L*: Management of patients with sickle cell disease. *BMJ* 315 (1997) 656
25. *Davies S C, Wonke B*: The management of haemoglobinopathies. *Baillieres Clin Haematol* 4 (1991) 361
26. *de Franceschi L, Bachir D, Galacteros F, Tchernia G, Cynober T, Alper S, Platt O, Beuzard Y, Brugnara C*: Oral magnesium supplements reduce erythrocyte dehydration in patients with sickle cell disease. *J Clin Invest* 100 (1997) 1847
27. *de Franceschi L, Beuzard Y*: Red blood cell indices, cation content, and membrane cation transports. *Hemoglobin* 22 (1998) 493
28. *de Franceschi L, Rouyer-Fessard P, Alper S L, Jouault H, Brugnara C, Beuzard Y*: Combination therapy of erythropoietin, hydroxyurea, and clotrimazole in a beta thalassemic mouse: a model for human therapy. *Blood* 87 (1996) 1188
29. *Delatte S J, Hebra A, Tagge E P, Jackson S, Jacques K, Othersen H B, Jr.*: Acute chest syndrome in the postoperative sickle cell patient. *J Pediatr Surg* 34 (1999) 188
30. *Eaton W A, Hofrichter J*: Sickle cell hemoglobin polymerization. *Adv Protein Chem* 40 (1990) 63
31. *el-Hazmi M A, al-Momen A, Kandaswamy S, Huraib S, Harakati M, al-Mohareb F, Warsy A S*: On the use of hydroxyurea/erythropoietin combination therapy for sickle cell disease. *Acta Haematol* 94 (1995) 128
32. *Embury S H, Mohandas N, Paszty C, Cooper P, Cheung A T*: In vivo blood flow abnormalities in the transgenic knockout sickle cell mouse. *J Clin Invest* 103 (1999) 915
33. *Esseltine D W, Baxter M R, Bevan J C*: Sickle cell states and the anaesthetist. *Can J Anaesth* 35 (1988) 385
34. *Fabry M*: Transgenic animal models. In: Embury S H, Hebbel R P, Mohandas N, Steinberg M H (Hrsg.). *Sickle Cell Disease: Basic Principles and Clinical Practice*, S. 105, Raven Press New York 1994
35. *Faller D V*: Endothelial cell responses to hypoxic stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 26 (1999) 74
36. *Feola M, Simoni J, Angelillo R, Luhruma Z, Kabakele M, Manzombi M, Kaluila M*: Clinical trial of a hemoglobin based blood substitute in patients with sickle cell anemia. *Surg Gynecol Obstet* 174 (1992) 379
37. *Fox J S, Amaranath L, Hoeltge G A, Andrish J T*: Autologous blood transfusion and intraoperative cell salvage in a patient with homozygous sickle cell disease. *Cleve Clin J Med* 61 (1994) 137
38. *Freye E*: Cardiovascular effects of high dosages of fentanyl, meperidine, and naloxone in dogs. *Anesth Analg* 53 (1974) 40
39. *Frietsch T, Segiet W, Haux P, Schütz P, Lorentz A*: Einfaches perioperatives Monitoring der Hämoglobinfraktionen bei Sichelzellanämie. *Anaesthesist* 48 (1999) 231
40. *Gee B E, Platt O S*: Sickle reticulocytes adhere to VCAM-1. *Blood* 85 (1995) 268
41. *Gelfand M J, Daya S A, Rucknagel D L, Kalinyak K A, Paltiel H J*: Simultaneous occurrence of rib infarction and pulmonary infiltrates in sickle cell disease patients with acute chest syndrome. *J Nucl Med* 34 (1993) 614
42. *Gladwin M T, Schechter A N, Shelhamer J H, Ognibene F P*: The Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease. Possible role of nitric oxide in its pathophysiology and treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 159 (1999) 1368
43. *Glauber J G, Wandersee N J, Little J A, Ginder G D*: 5'-flanking sequences mediate butyrate stimulation of embryonic globin gene expression in adult erythroid cells. *Mol Cell Biol* 11 (1991) 4690
44. *Goldberg M A, Brugnara C, Dover G J, Schapira L, Lacroix L, Bunn H F*: Hydroxyurea and erythropoietin therapy in sickle cell anemia. *Semin Oncol* 19 (1992) 74
45. *Golden C, Styles L, Vichinsky E*: Acute chest syndrome and sickle cell disease. *Curr Opin Hematol* 5 (1998) 89
46. *Gonzalez E R, Bahal N, Hansen L A, Ware D, Bull D S, Ornato J P, Lehman M E*: Intermittent injection vs patient-controlled analgesia for sickle cell crisis pain. Comparison in patients in the emergency department. *Arch Intern Med* 151 (1991) 1373
47. *Gonzalez P, Hackney A C, Jones S, Strayhorn D, Hoffman*



- E B, Hughes G, Jacobs E E, Orringer E P*: A phase I/II study of polymerized bovine hemoglobin in adult patients with sickle cell disease not in crisis at the time of study. *J Investig Med* 45 (1997) 258
48. *Griffin T C, McIntire D, Buchanan G R*: High-dose intravenous methylprednisolone therapy for pain in children and adolescents with sickle cell disease. *N Engl J Med* 330 (1994) 733
49. *Hahne M, Lenter M, Jager U, Isenmann S, Vestweber D*: VCAM-1 is not involved in LPAM-1 (alpha 4 beta p/alpha 4 beta 7) mediated binding of lymphoma cells to high endothelial venules of mucosa-associated lymph nodes. *Eur J Cell Biol* 61 (1993) 290
50. *Kark J A, Ward F T*: Exercise and hemoglobin S. *Semin Hematol* 31 (1994) 181
51. *Kirkpatrick D V, Barrios N J, Humbert J H*: Bone marrow transplantation for sickle cell anemia. *Semin Hematol* 28 (1991) 240
52. *Konotey-Ahulu F I*: Morphine for painful crises in sickle cell disease. *BMJ* 302 (1991) 1604
53. *Koshy M, Weiner S J, Miller S T, Sleeper L A, Vichinsky E, Brown A K, Khakoo Y, Kinney T R*: Surgery and anesthesia in sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Diseases. *Blood* 86 (1995) 3676
54. *Laasberg L H, Hedley-Whyte J*: Viscosity of sickle disease and trait blood: changes with anesthesia. *J Appl Physiol* 35 (1973) 837
- 54a. *Lawson, S E, Oakley, Smith N A, Bareford D*: Red cell exchange in sickle cell disease. *Clin Lab Haematol* 21 (1999) 99
55. *Martin W J, Green D R, Dougherty N, Morgan D, O'Heir D, Zarro M*: Tourniquet use in sickle cell disease patients. *J Am Podiatry Assoc* 74 (1984) 291
56. *Milner P F, Kraus A P, Sebes J I, Sleeper L A, Dukes K A, Embury S H, Bellevue R, Koshy M, Moohr J W, Smith J*: Osteonecrosis of the humeral head in sickle cell disease. *Clin Orthop* (1993) 136
57. *Neumayr L, Koshy M, Haberkern C, Earles A N, Bellevue R, Hassell K, Miller S, Black D, Vichinsky E*: Surgery in patients with hemoglobin SC disease. Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *Am J Hematol* 57 (1998) 101
58. *Noguchi C T, Rodgers G P, Serjeant G, Schechter A N*: Levels of fetal hemoglobin necessary for treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 318 (1988) 96
59. *Onishi T, Asakura T, Pisani R L*: Effect of anesthetics on the stability of oxyhemoglobin S. *Biochem Biophys Res Commun* 56 (1974) 535
60. *Onuba O*: Bone disorders in sickle-cell disease. *Int Orthop* 17 (1993) 397
61. *Padilla F, Wear J O, Van Wagner W H*: Effect of fluorocarbon emulsions on the mechanical fragility of normal and sickle cells: in vitro studies. *Fed Proc* 34 (1975) 1510
62. *Pegelow C H*: Survey of pain management therapy provided for children with sickle cell disease. *Clin Pediatr* 31 (1992) 211
63. *Pegelow C H, Colangelo L, Steinberg M, Wright E C, Smith J, Phillips G, Vichinsky E*: Natural history of blood pressure in sickle cell disease: risks for stroke and death associated with relative hypertension in sickle cell anemia. *Am J Med* 102 (1997) 171
64. *Perlin E, Finke H, Castro O, Rana S, Pittman J, Burt R, Ruff C, McHugh D*: Enhancement of pain control with ketorolac tromethamine in patients with sickle cell vaso-occlusive crisis. *Am J Hematol* 46 (1994) 43
65. *Peters M, Plaet B E, ten Cate H, Wolters H J, Weening R S, Brandjes D P*: Enhanced thrombin generation in children with sickle cell disease. *Thromb Haemost* 71 (1994) 169
66. *Platt O S, Brambilla D J, Rosse W F, Milner P F, Castro O, Steinberg M H, Klug P P*: Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 330 (1994) 1639
67. *Platt O S, Thorington B D, Brambilla D J, Milner P F, Rosse W F, Vichinsky E, Kinney T R*: Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med* 325 (1991) 11
68. *Rodgers G P, Dover G J, Uyesaka N, Noguchi C T, Schechter A N, Nienhuis A W*: Augmentation by erythropoietin of the fetal-hemoglobin response to hydroxyurea in sickle cell disease. *N Engl J Med* 328 (1993) 73
69. *Romanoff M E, Woodward D G, Bullard W G*: Autologous blood transfusion in patients with sickle cell trait. *Anesthesiology* 68 (1988) 820
70. *Rosa R M, Bierer B E, Thomas R, Stoff J S, Kruskall M, Robinson S, Bunn H F, Epstein F H*: A study of induced hyponatremia in the prevention and treatment of sickle-cell crisis. *N Engl J Med* 303 (1980) 1138
71. *Russell M O, Goldberg H I, Hodson A, Kim H C, Halus J, Reivich M, Schwartz E*: Effect of transfusion therapy on arteriographic abnormalities and on recurrence of stroke in sickle cell disease. *Blood* 63 (1984) 162
72. *Schmalzer E A, Lee J O, Brown A K, Usami S, Chien S*: Viscosity of mixtures of sickle and normal red cells at varying hematocrit levels. Implications for transfusion. *Transfusion* 27 (1987) 228
73. *Scott-Conner C E, Brunson C D*: The pathophysiology of the sickle hemoglobinopathies and implications for perioperative management. *Am J Surg* 168 (1994) 268
74. *Serjeant G, Serjeant B, Stephens A, Roper D, Higgs D, Beckford M, Cook J, Thomas P*: Determinants of haemoglobin level in steady-state homozygous sickle cell disease. *Br J Haematol* 92 (1996) 143
75. *Serjeant G R*: Chronic transfusion programmes in sickle cell disease: problem or panacea? *Br J Haematol* 97 (1997) 253
76. *Shapiro B S, Cohen D E, Howe C J*: Patient-controlled analgesia for sickle-cell-related pain. *J Pain Symptom Manage* 8 (1993) 22
77. *Somanathan S*: Letter: Anaesthesia and hypothermia in sickle cell disease. *Anaesthesia* 31 (1976) 113
78. *Stein R E, Urbaniak J*: Use of the tourniquet during surgery in patients with sickle cell hemoglobinopathies. *Clin Orthop* (1980) 231
79. *Steinberg M H*: Management of sickle cell disease. *N Engl J Med* 340 (1999) 1021.
80. *Styles L A, Vichinsky E P*: New therapies and approaches to transfusion in sickle cell disease in children. *Curr Opin Pediatr* 9 (1997) 41
81. *Thomas P W, Higgs D R, Serjeant G R*: Benign clinical course in homozygous sickle cell disease: a search for predictors. *J Clin Epidemiol* 50 (1997) 121
82. *Vichinsky E P, Haberkern C M, Neumayr L, Earles A N, Black D, Koshy M, Pegelow C, Abboud M, Ohene-Frempong K, Iyer R V*: A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. The Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *N Engl J Med* 333 (1995) 206
83. *Vichinsky E P, Styles L A, Colangelo L H, Wright E C, Castro O, Nickerson B*: Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood* 89 (1997) 1787
84. *Vijay V, Cavenagh J D, Yate P*: The anaesthetist's role in acute sickle cell crisis. *Br J Anaesth* 80 (1998) 820
85. *Walters M C, Patience M, Leisenring W, Rogers Z R, Dinndorf P, Davies S C, Roberts I A, Yeager A, Kurtzberg J, Bunin N, Scott J P, Wall D A, Wayne A S, Wiley J, Darbyshire P J, Mentzer W C, Smith F O, Sullivan K M*: Collaborative multicenter investigation of marrow transplantation for



## Sichelzellanämien

---

- sickle cell disease: current results and future directions. *Biol Blood Marrow Transplant* 3 (1997) 310
86. *Ware R E, Filston H C*: Surgical management of children with hemoglobinopathies. *Surg Clin North Am* 72 (1992) 1223
87. *Wayne A S, Kevy S V, Nathan D G*: Transfusion management of sickle cell disease. *Blood* 81 (1993) 1109
88. *Waldron P, Pegelow C, Neumayr L, Haberkern C, Earles A, Wesman R, Vichinsky E*: Tonsillectomy, adenoidectomy, and myringotomy in sickle cell disease: perioperative morbidity. Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 21 (1999) 129
89. *Waschke K F, Frietsch T*: Selection of Adequate Substitutes for intravascular Volume Replacement. *Int J Intens Care* 4 (1999) 135
90. *Westall J*: Sickle cell disease is poorly managed. *BMJ* 314 (1997) 396
91. *Wong W Y, Elliott-Mills D, Powars D*: Renal failure in sickle cell anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 10 (1996) 1321
92. Working Party of the General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology: The laboratory diagnosis of haemoglobinopathies. *Br J Haematol* 101 (1998) 783
93. *Wright J G, Cooper P, Malia R G, Kulozik A E, Vetter B, Thomas P, Preston F E, Serjeant G R*: Activated protein C resistance in homozygous sickle cell disease. *Br J Haematol* 96 (1997) 854
94. *Yaster M, Tobin J R, Billett C, Casella J F, Dover G*: Epidural analgesia in the management of severe vaso-occlusive sickle cell crisis. *Pediatrics* 93 (1994) 310.

### Korrespondenzadresse:

*Thomas Frietsch*  
 Institut für Anästhesiologie und Operative  
 Intensivmedizin  
 Fakultät für Klinische Medizin Mannheim  
 Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
 Theodor-Kutzer-Ufer  
 D-68167 Mannheim.