

## Hämoglobinopathien und Anästhesie

### Haemoglobinopathies and anaesthesia

D. Knüttgen · F. Wappler\*



Zur kostenfreien Teilnahme an der CME-zertifizierten Online-Fortbildung müssen Sie den Kurs zum o.a. Thema unter [www.my-bda.com](http://www.my-bda.com) mit folgender PIN-Nr. buchen:  
**241212**

#### Zusammenfassung

Angesichts der anhaltenden Zuwanderung von Menschen, z.B. aus dem Mittelmeerraum, Afrika und Asien, werden auch hiesige Ärzte zunehmend mit Krankheitsbildern konfrontiert, die früher hierzulande kaum bekannt waren. Ein Beispiel sind die sog. Hämoglobinopathien mit den klassischen Vertretern Thalassämie und Sichelzellkrankheit. Die Thalassämie beruht auf der verminderten oder fehlenden Synthese von  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Ketten des Hämoglobinmoleküls. Einige dieser Patienten entwickeln Komplikationen, die auch für das anästhesiologische Procedere bedeutsam sein können. Als Folge der extramedullären Erythropoese weisen die Patienten mitunter schwere Deformitäten im Bereich des Gesichtsschädels oder der Wirbelsäule auf, die zu erheblichen Problemen bei der Intubation oder der Durchführung einer Regionalanästhesie führen können. Infolge der Eisenüberladung des Organismus (Hämosiderose) kann es zudem zu gravierenden Funktionsstörungen des Herzens, der Leber und der endokrinen Organe kommen. Die Sichelzellkrankheit wird durch die Produktion eines pathologischen Hämoglobins (HbS) hervorgerufen. Dies führt zur Deformierung der Erythrozyten und zur Bildung sog. Sichelzellthromben, die in den verschiedensten Organen Gefäßverschlüsse verursachen können. Besonders betroffen sind Skelettsystem, Cerebrum, Lunge, Milz, Leber, Nieren und Intestinum. Regelmäßig finden sich Zeichen der chronischen Hämolyse. Bei

funktioneller Asplenie drohen zudem schwere Infektionen. Die häufigsten perioperativen Komplikationen sind Schmerzkrisen, das akute Thoraxsyndrom, hämolytische Reaktionen und Sepsis.

#### Summary

As a consequence of the continuing immigration of people from Mediterranean countries, Africa and Asia, European physicians are now increasingly being confronted with diseases earlier virtually unknown in Central Europe. For example the group of haemoglobinopathies with the most important representatives thalassaemia and sickle cell disease may be mentioned. Thalassaemia is caused by reduced or absent synthesis of the  $\alpha$ - or  $\beta$ -chains of the haemoglobin molecule. Some of these patients develop complications with a considerable impact on anaesthesiological procedures. As a consequence of excessive extramedullary erythropoiesis, severe deformities of the skull and spine can develop and cause massive problems with intubation or the administration of regional anaesthesia. In addition, considerable functional disorders, in particular of the heart, liver and endocrine organs may develop as a consequence of iron overloading (haemosiderosis). In contrast, sickle cell disease is caused by the production of an abnormal type of haemoglobin (HbS) leading to deformation of the red cells and formation of sickle cell thrombi, which may completely occlude blood vessels in various organs, in particular

Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin,  
Klinikum der Universität Witten/Herdecke,  
Krankenhaus Köln-Merheim  
(Direktor: Prof. Dr. F. Wappler)

\* Die Autoren danken Frau Dr. med. Roswitha Dickerhoff, Klinik für Kinder-Onkologie, Hämatologie und klinische Immunologie der Universität Düsseldorf, für die kritische Durchsicht des Manuskripts und die konstruktiven Anmerkungen.

#### Schlüsselwörter

Hämoglobinopathien – Thalassämie – Sichelzellkrankheit – Perioperative Komplikationen – Anästhesiologische Versorgung

#### Keywords

Haemoglobinopathies – Thalassämia – Sickle Cell Disease – Perioperative Complications – Anaesthesiological Management

the bones, brain, lungs, liver, spleen, kidneys and intestines. Signs of chronic haemolysis are regularly present, while in patients with functional asplenia severe infections can occur. The most common perioperative complications of sickle cell patients are pain crisis, acute chest syndrome, haemolytic reactions and sepsis. The present article provides basic information on the haemoglobinopathies and their respective anaesthesiological management.

## Einleitung

**Die wesentliche Funktion von Hämoglobin (Hb) besteht darin, den in der Lunge aufgenommenen Sauerstoff zu binden und in die Körperorgane zu transportieren.**

Das Hb-Molekül setzt sich aus vier Globinketten mit jeweils einer Hämgruppe zusammen. Das sich im Zentrum der Hämgruppe befindliche Eisenatom ist in der Lage, Sauerstoff reversibel zu binden und wieder abzugeben. Die Globinketten werden in zwei Gruppen eingeteilt. Die Synthese der sog. „ $\alpha$ -like Globine“

( $\alpha$ ,  $\zeta$ ) wird vom entsprechenden Genlokus auf Chromosom 16 gesteuert, während die Produktion der sog. „ $\beta$ -like Globuline“ ( $\beta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) über Chromosom 11 erfolgt. Bereits im Embryonalstadium werden die  $\zeta$ - durch  $\alpha$ -Ketten und die  $\epsilon$ - durch  $\gamma$ -Ketten ersetzt. Hierdurch entsteht fetales Hb (HbF ( $\alpha_2, \gamma_2$ )), das jedoch schon in den ersten Monaten nach der Geburt fast vollständig durch adultes Hb (HbA ( $\alpha_2, \beta_2$ )) ersetzt wird. Die Kombination aus  $\alpha$ - und  $\delta$ -Ketten ergibt HbA2 ( $\alpha_2, \delta_2$ ) [45].

Der Hb-Gehalt eines gesunden Erwachsenen setzt sich aus folgenden Fraktionen zusammen:

- HbA ( $\alpha_2, \beta_2$ ) 96-98 %,
- HbA2 ( $\alpha_2, \delta_2$ ) 2-3 %,
- HbF ( $\alpha_2, \gamma_2$ ) <1 %.

Unter dem Begriff Hämoglobinopathien werden alle Erkrankungen zusammengefasst, denen eine genetisch bedingte Störung der Hb-Synthese zugrunde liegt. Bei den quantitativen Störungen ist die Synthese der regulären  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Ketten entweder vermindert oder komplett aufgehoben. Dies führt zum Krankheitsbild der Thalassämie. Demgegenüber beruhen die qualitativen Störungen auf der

Bildung abnorm strukturierter Globinketten, was insbesondere die  $\beta$ -Ketten betrifft. Wird beispielsweise in Position 6 der  $\beta$ -Kette Glutamat durch Valin ersetzt, entsteht HbS. Wird an derselben Stelle Lysin statt Glutamat eingebaut, entsteht HbC. Weitere Beispiele abnormer Hämoglobine sind HbDPunjab (Glutamat in Position 121) und HbOArab (Lysin in Position 121). Auch Mischformen (sog. Compound-Anämien) aus quantitativen und qualitativen Defekten sind möglich.

Obwohl mittlerweile eine Vielzahl unterschiedlicher Hämoglobinopathien beschrieben sind (Tab. 1), konzentriert sich das anästhesiologische Interesse im Wesentlichen auf zwei Krankheitsbilder, das Thalassämie-Syndrom und die Sichelzellkrankheit, auf die im Folgenden detailliert eingegangen wird.

## Thalassämie-Syndrom

### Definition und Einteilung

**Unter dem Begriff „Thalassämie“ werden alle genetisch bedingten Erkrankungen zusammengefasst, die durch eine reduzierte oder fehlende Synthese der  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Ketten des Hb-Moleküls hervorgerufen werden.**

Den  $\alpha$ -Thalassämien liegt eine Synthesestörung der  $\alpha$ -Ketten zugrunde. Die Produktion dieser Ketten wird normalerweise durch vier Gene (Allele) auf Chromosom 16 gesteuert. Diese Gene können mutationsbedingt fehlen. Entsprechend der Anzahl an nicht vorhandenen Genen werden drei klinische Manifestationsformen unterschieden (Tab. 1).

Die unterschiedlichen Formen der  $\beta$ -Thalassämie beruhen auf einem Synthesedefekt der  $\beta$ -Ketten. Deren Synthese wird durch zwei Genloci auf Chromosom 11 gesteuert. Durch Mutation kann die Expression dieser Gene und somit die Synthese der  $\beta$ -Ketten entweder vermindert („ $\beta^+$ Thal“) oder gänzlich aufgehoben („ $\beta^0$ Thal“) sein. Gemäß der klinischen Symptomatik werden auch hier drei Schweregrade unterschieden (Tab. 1).

**Tabelle 1**

Klassifizierung der Hämoglobinopathien (mod. nach [29]).

<b>Thalassämie-Syndrom</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b><math>\alpha</math>-Thalassämien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Thalassämia minor</li> <li>– HbH-Krankheit</li> <li>– Hydrops fetalis</li> </ul> </li> <li>• <b><math>\beta</math>-Thalassämien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Thalassämia minor</li> <li>– Thalassämia intermedia</li> <li>– Thalassämia major</li> </ul> </li> </ul>
<b>Abnorme Hämoglobine (Varianten)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Varianten mit hoher Aggregationsneigung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– HbS</li> <li>– HbC</li> </ul> </li> <li>• <b>Varianten mit hoher Präzipitationsneigung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Instabile Hämoglobine (z.B. HbZürich, HbKöln)</li> </ul> </li> <li>• <b>Varianten mit gestörter Sauerstoffaffinität</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hohe Sauerstoffaffinität</li> <li>– Niedrige Sauerstoffaffinität</li> <li>– Methämoglobin-bildend</li> </ul> </li> <li>• <b>Varianten mit dem Phänotyp einer Thalassämie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Thalassämische Hämoglobinopathie</li> </ul> </li> </ul>
<b>Mischformen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Kombinationen unterschiedlicher abnormer Hämoglobine</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– z.B. HbSC, HbSD, HbSOArab</li> </ul> </li> <li>• <b>Kombinationen abnormer Hämoglobine mit Thalassämie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– z.B. HbS/<math>\beta^+</math>Thal</li> </ul> </li> </ul>

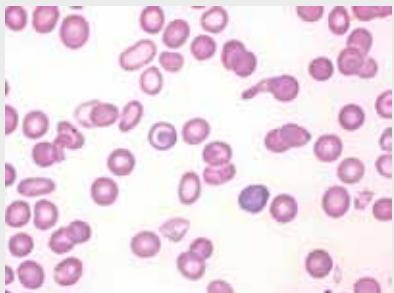
## Epidemiologie

Das Verbreitungsgebiet der  $\alpha$ -Thalassämie lag ursprünglich in Zentralasien, in geringerem Maße im Mittleren Osten und in Afrika. Demgegenüber konzentrierte sich die  $\beta$ -Thalassämie auf den Mittelmeerraum, hier insbesondere auf Italien und Griechenland sowie die Inseln Sizilien, Sardinien, Malta und Zypern, ferner auf bestimmte Teile Asiens. Infolge der bereits in der Antike einsetzenden Migration aus diesen Gegenden sind Thalassämie-Patienten mittlerweile in fast allen Regionen der Erde zu finden [29].

## Pathophysiologie

Aufgrund der reduzierten oder fehlenden Produktion der  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Ketten des Hb-Moleküls werden in den Vorstufen der Erythrozyten bevorzugt solche Globinketten gebildet, deren Synthese nicht durch Genmutation beeinträchtigt ist, also z.B.  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Ketten. Der relative (oder absolute) Überschuss dieser Ketten führt zu deren Präzipitation innerhalb der Zellen. Hieraus resultiert zum einen eine Veränderung der Erythrozytenmorphologie (Abb. 1), zum anderen sind diese Zellen funktionell minderwertig und haben eine deutlich verkürzte Lebensdauer. Die abnorme Blutbildung wird auch als „Dyserythropoese“ oder „ineffektive Erythropoese“ bezeichnet [10].

**Abbildung 1**



Blutausstrich eines Patienten mit Thalassämia major. Neben hypochromen Mikrozyten finden sich vereinzelt sog. Target-Zellen.

Mit freundlicher Genehmigung von Prof. emer. Dr. med. Hermann Heimpel, Ulm.

Gelangen die pathologisch veränderten Erythrozyten in die Blutbahn, werden sie in der Milz rasch eliminiert. Langfristig führt dies zur Splenomegalie, wodurch

es zur weiteren Beschleunigung des Erythrozytenabbaus kommt. Das Resultat aus ineffektiver Erythropoese und gesteigerter Abbau ist die Anämie.

Infolge der Anämie wird vermehrt Erythropoetin ausgeschüttet. Hiermit versucht der Organismus, das Defizit an intakten Blutzellen durch eine massiv gesteigerte Erythropoese auszugleichen. Die langfristige Stimulation des Knochenmarks führt zur Expansion des blutbildenden Gewebes, wodurch in manchen Fällen schwere Knochendeformitäten hervorgerufen werden [10]. Eine weitere Folge der Anämie ist die vermehrte Absorption von Eisen durch die Darmschleimhaut. Da Eisen auch als Folge des chronischen Abbaus von Erythrozyten sowie aus transfundierten Erythrozyten in beträchtlichen Mengen anfällt, droht langfristig die Eisenüberladung des Organismus. Dieses wird ubiquitär abgelagert (Hämosiderose), wodurch Sekundärschäden induziert werden (s.u.).

## Klinische Symptomatik

### $\alpha$ -Thalassämie

Bei der leichtesten Form (Thalassaemia minor) finden sich nur diskrete Blutbildveränderungen. Die Patienten sind asymptomatisch, sie vererben jedoch ihren Gendefekt. Patienten mit HbH-Erkrankung weisen eine deutliche Anämie auf, und mitunter kommt es bereits im Kindesalter zu einer ausgeprägten Splenomegalie. Bei der homozygoten Form der  $\alpha$ -Thalassämie (Hydrops fetalis) werden keine  $\alpha$ -Ketten produziert. Dies führt bereits in utero zum Absterben des Foetus [10].

### $\beta$ -Thalassämie

In Deutschland ist dies die häufigere Variante. Patienten mit Thalassaemia minor weisen nur eine leichte Anämie auf und sind meist asymptomatisch. Die Symptomatik der Thalassaemia intermedia ist individuell sehr unterschiedlich. Regelmäßig besteht eine deutliche Anämie, die in einigen Fällen die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) erfordert [10].

Die Thalassaemia major ist die schwerste Form der  $\beta$ -Thalassämie. Die Symptoma-

tik beginnt bereits im Säuglingsalter. Die Patienten fallen durch eine schwere Anämie auf und benötigen zum Überleben regelmäßig Bluttransfusionen [9]. Häufig klagen sie über Schwäche, Müdigkeit und Dyspnoe. Das klinische Erscheinungsbild (Tab. 2) hängt zudem in hohem Maße von der Qualität der Behandlung ab. Bei inadäquater Therapie besteht bereits bei Kindern eine deutliche Splenomegalie. Infolge der massiv gesteigerten extramedullären Erythropoese können schlecht behandelte Patienten zudem schwere Deformitäten insbesondere im Bereich des Gesichtsschädels (Abb. 2) und der Wirbelsäule entwickeln. Darüber hinaus kommt es zur Rarefizierung der Knochensubstanz (Osteopenie) mit dem erhöhten Risiko von Frakturen.

Bei inadäquater Eisen-ausschleusender Therapie (s.u.) kommt es langfristig zur Eisenüberladung des Organismus (sekundäre Hämosiderose). Deren mögliche Folgen sind Leberdysfunktion, endokrine Störungen, erhöhte Infektanfälligkeit und eine spezielle Form der Kardiomyopathie. Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen sind eine häufige Todesursache

**Tabelle 2**

Mögliche Organschäden und Komplikationen bei inadäquat behandelter Thalassämia major.

- Hypochrome mikrozytäre Anämie (obligat)
- Splenomegalie
- Hypersplenie-Syndrom
- Chronische Hämolyse
- Knochendeformitäten
- Osteopenie / Osteoporose
- Kardiomyopathie
- Herzinsuffizienz
- Herzrhythmusstörungen
- Leberdysfunktion
- Diabetes mellitus
- Hypothyreose
- Nebennierenrindeninsuffizienz
- Hypogonadismus
- Thromboembolien
- Infektanfälligkeit

**Abbildung 2**

Knochendeformitäten im Gesichtsbereich bei einem Kind mit Thalassämia major. Durch Volumenzunahme des Oberkiefers entsteht der charakteristische „Überbiss“.

Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Mohamad Azhar Kharsa, King Fahad Hospital, Madinah, Saudi Arabia ([www.orthocj.com](http://www.orthocj.com)).

[6]. Zusätzlich besteht ein erhöhtes Thromboembolierisiko. Es wird vermutet, dass die Erythrozyten von Thalassämie-Patienten Membrandefekte aufweisen, welche die Anlagerung von Thrombozyten begünstigen [16].

### Diagnostik

Der typische Befund der Thalassämie ist die „hypochrome mikrozytäre Anämie“, die durch die Abnahme des mittleren korpuskulären Volumens (MCV <80 fl) und Hb-Gehalts (MCH <27 pg) gekennzeichnet ist. Im Blutausstrich finden sich neben hypochromen Mikrozyten eine ausgeprägte Aniso- und Poikilocytose, eine basophile Tüpfelung der Erythrozyten, kernhaltige Erythrozyten und sog. Target-Zellen (Abb. 1). Zur definitiven Diagnose der Thalassämie wird eine Hb-Elektrophorese durchgeführt. Die genaue Festlegung des Genotyps erfordert spezielle molekularbiologische Untersuchungen [29].

### Therapie

Die Thalassämia minor erfordert keine besondere Therapie. Auch bei den mittelschweren Formen (Thalassämia intermedia, HbH-Erkrankung) ist aufgrund

der chronischen Adaptationsprozesse nur in manchen Fällen eine Transfusion erforderlich.

Demgegenüber ist die Therapie der Thalassämia major extrem aufwändig. Kernpunkt ist ein chronisches Transfusionsprogramm, wobei monatlich u.U. mehrere EK verabreicht werden müssen. Ziel dieser Strategie ist einerseits die Korrektur der Anämie, um die hieraus resultierenden Organschäden zu verhindern; andererseits wird durch die regelmäßigen Transfusionen die körpereigene Blutbildung supprimiert und der Organismus vor den deletären Folgen der Dyserythropoese und extramedullären Blutbildung geschützt [9]. Stets muss das chronische Transfusionsprogramm durch eine Eisen-ausschleusende Medikation ergänzt werden, da durch die transfundierten Erythrozyten kumulativ große Mengen an Eisen zugeführt werden. Zur Therapie eignet sich Deferoxamin, das jedoch nur parenteral appliziert werden kann. Neuere Substanzen (Deferipron, Deferasirox) können auch oral gegeben werden [9].

Die einzige kurative Therapie der Thalassämia major ist die allogene Knochenmark- oder Stammzell-Transplantation. Die Erfolgsrate beträgt mittlerweile über 90% [52].

Durch frühzeitig einsetzende konsequente Therapie konnte die Prognose der Erkrankung in den letzten Jahren deutlich verbessert werden. Aktuell erreichen über 90% der Patienten mit Thalassämia major das Erwachsenenalter [6]. Aufgrund der Zuwanderung aus Ländern mit schlechter medizinischer Versorgung sind jedoch auch in Deutschland immer wieder inadäquat behandelte Patienten anzutreffen.

### Anästhesiologische Aspekte

#### Allgemeines

Zur perioperativen Versorgung von Thalassämie-Patienten liegen nur wenige valide Daten vor.

**Eine leichte bis moderate Anämie hat einer größeren Studie zufolge keinen wesentlichen Einfluss auf den Anästhesieverlauf [39]. Daraus ist zu schließen, dass bei Patienten mit Thalassämia minor kein spezifisches Anästhesieregime erforderlich ist.**

Demgegenüber ist bei den übrigen Verlaufsformen aufgrund der häufigeren Sekundärschäden von einem erhöhten perioperativen Risiko auszugehen. Die folgenden Empfehlungen gelten insbesondere für Patienten mit Thalassämia major und intermedia.

#### Präoperative Vorbereitung

Eine sorgfältige Anamnese und körperliche Untersuchung der Patienten sind obligat. Routinemäßig sollen Hb, Hämatokrit (Hkt), Blutbild, Elektrolyte, Blutzucker, Quick-Wert, PTT (partielle Thromboplastinzeit), Bilirubin, Lebewerte, Harnstoff und Kreatinin bestimmt werden (Tab. 3). Da es im Rahmen der sekundären Hämosiderose zu einer kardialen Mitbeteiligung kommen kann, soll stets ein Elektrokardiogramm (EKG) vorliegen. Bei klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz empfiehlt sich zudem eine Echokardiographie. Endokrine Störungen – wie Hypothyreose, Diabetes mellitus oder Nebennierenrindeninsuffizienz – sind den Patienten meist bekannt; ggf. muss die medikamentöse Einstellung optimiert werden.

**Tabelle 3**

Präoperative Diagnostik bei Thalassämie-Patienten.

Obligatorisch	Fakultativ
<ul style="list-style-type: none"> <li>Labor: Hb, Hkt, Blutbild, Blutzucker, Elektrolyte, Quick-Wert, PTT, Bilirubin, Transaminasen, Harnstoff, Kreatinin</li> <li>EKG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Labor: Hepatitis-Serologie, Kreuzprobe</li> <li>Röntgenaufnahme Thoraxorgane</li> <li>Echokardiographie</li> <li>Sonographie Abdomen</li> </ul>

PTT = partielle Thromboplastinzeit.

**Deformitäten im Bereich des Gesichtsschädelns und der Halswirbelsäule können zu erheblichen Schwierigkeiten bei der Maskenbeatmung und Intubation führen [4,35,61]. Zudem können Wirbelsäulendefor- mitäten eine Spinal- oder Epiduralanästhesie erschweren.**

Bei einem erwartbar hohen intraoperativen Blutverlust ist die ausreichende Bereitstellung von Blutkomponenten obligat. Patienten, die regelmäßig Transfusionen erhalten, können Antikörper gegen die unterschiedlichsten Blutgruppenantigene (z.B. Rhesus, Kell, Duffy, Lewis) aufweisen [51], was bei Reexposition eine hämolytische Reaktion auslösen kann; hier kommt der entsprechenden (obligatorischen) Testung besondere Bedeutung zu. Gegen eine Eigenblutspende bestehen prinzipiell keine Bedenken [46].

#### Intraoperatives Vorgehen

**Es gibt keine Belege, dass bei Thalassämie-Patienten ein bestimmtes Anästhesieverfahren einem anderen überlegen ist.**

Sowohl balancierte Anästhesietechniken [33] als auch Regionalverfahren [7] wurden erfolgreich angewandt. Bei Deformitäten im Bereich der Wirbelsäule soll die Indikation zu einem rückenmarksnahen Verfahren zurückhaltend gestellt werden.

Wegen der bereits erwähnten Deformitäten im Gesichtsbereich kann es sinnvoll sein, schon a priori eine fiberoptische Wachintubation durchzuführen; darüber hinaus ist das komplette Instrumentarium für die schwierige Intubation vorzuhalten. Patienten mit Thalassaemia intermedia oder major leiden nicht selten an kardiovaskulatorischen Störungen wie Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen. Auch scheint bei diesen Patienten die Inzidenz abnormer Blutdruckreaktionen während oder nach einer Operation erhöht zu sein [4,57]. Deshalb ist eine exakte Kreislaufüberwachung geboten. Die Indikation zur invasiven Blutdruck-

messung und Anlage eines zentralen Venenkatheters (ZVK) soll bei ausgedehnten Eingriffen großzügig gestellt werden.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus muss der Blutzucker engmaschig kontrolliert werden. Die Indikation zur präoperativen Antibiotikaprophylaxe soll großzügig gestellt werden, da das Infektionsrisiko bei Thalassaemia major als Folge der Hämösiderose wahrscheinlich erhöht ist [29]. Gegen ein laparoskopisches Operationsverfahren gibt es keine Einwände [32]. Die Anwendung einer Zellzentrifuge („Cellsaver“) scheint uneingeschränkt möglich zu sein [46,63].

#### Postoperative Versorgung

Patienten mit multiplen Begleiterkrankungen müssen insbesondere nach einem größeren Eingriff intensiv überwacht werden. Da bei der Thalassämie ein erhöhtes Thromboembolierisiko besteht [16], ist auf eine ausreichende Thromboseprophylaxe zu achten.

### Sichelzellkrankheit (Sickle Cell Disease, SCD)

#### Definition und Manifestationsformen

**Unter dem Begriff „Sichelzellkrankheit“ werden alle genetisch bedingten Erkrankungen zusammengefasst, die durch die Bildung von HbS hervorgerufen werden.**

Die Erkrankung beruht auf einer Punktmutation des Genbezirks auf Chromosom 11, der für die Synthese der  $\beta$ -Ketten des Hb-Moleküls verantwortlich ist [19]. Diese Mutation führt in Position 6 der  $\beta$ -Ketten zum Einbau von Valin statt Glutamat und somit zur Bildung eines pathologischen Hb-Moleküls (HbS). Der Vererbungsmodus ist autosomal rezessiv. Aus genetischer Sicht werden drei Gruppen unterschieden:

1. Heterozygote HbS-Träger (HbAS): Der Anteil von HbS am Gesamt-Hb liegt unter 50%. Diese Individuen sind zumeist asymptomatisch, vererben jedoch ihren Gendefekt.

2. Homozygote Form der Sichelzellerkrankheit (HbSS): Der Anteil von HbS am Gesamt-Hb liegt stets über 50%; dies geht regelhaft mit einer klinischen Symptomatik einher.
3. Mischformen (sog. Compound-Anämien): Hierzu zählen heterozygote HbS-Träger, die zusätzlich die Merkmale einer Thalassämie aufweisen. Auch Kombinationen mit anderen abnormen Hämoglobinen sind möglich, z.B. die HbSC-Erkrankung (Tab. 1 und 4).

#### Epidemiologie

Etwa 300 Millionen Menschen weisen eine genetische Prädisposition zur Bildung von HbS auf, davon sind ca. 4 Millionen manifest erkrankt. Besonders hoch ist die Prävalenz in Afrika, im östlichen Mittelmeerraum, in Teilen Asiens (Afghanistan, Indien) sowie bei der schwarzen Bevölkerung Nord- und Südamerikas. Infolge der globalen Migration steigt die Zahl der Erkrankten auch in Europa an – in London sollen etwa 9.000 Menschen mit klinisch manifester SCD leben [38], in Deutschland sind es geschätzt 1.000–1.500 Personen [5]. Aufgrund der verbesserten medizinischen Versorgung erreichen fast 90% der Patienten das Erwachsenenalter. Die durchschnittliche Lebenserwartung unter adäquater Therapie liegt bei ca. 50 Jahren.

#### Pathophysiologie

Der Pathomechanismus, der zur typischen SCD-Symptomatik führt, ist komplex und nicht in allen Einzelheiten geklärt.

**Durch Hypoxie und wahrscheinlich auch weitere Noxen (Hypothermie, Azidose, Dehydratation, Infektion etc.) werden bei SCD-Patienten Mechanismen ausgelöst, die erhebliche Veränderungen der Erythrozytenfunktion und -morphologie (Sichelzellen) zur Folge haben. Diese pathologischen Zellen bilden Konglomerate (Sichelzellthromben), die zu disseminierten Gefäßokklusionen mit konsekutiven Organstörungen führen.**

**Tabelle 4**

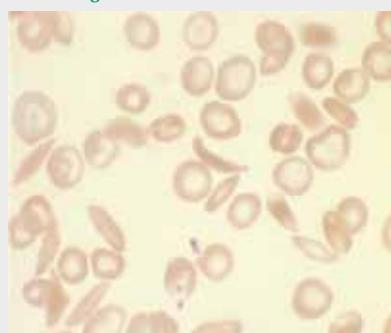
Prozentualer Anteil der Hb-Fraktionen (bezogen auf den Gesamt-Hb) bei den wichtigsten SCD-Formen im Vergleich zur Normalbevölkerung (mod. nach [38]).

	HbA (%)	HbA2 (%)	HbF (%)	HbS (%)	HbC (%)
<b>Neugeborene (normal)</b>	20-40	<1,5	60-80	-	-
<b>Erwachsene (normal)</b>	96-98	2-3	<1	-	-
<b>HbAS</b>	55-60	1-3	<1	40-45	-
<b>HbSS</b>	-	<3,5	2-20	80-90	-
<b>HbSC</b>	-	-	2-8	45-55	45-55
<b>HbS/<math>\beta^0</math>Thal</b>	-	>3,5	2-30	50-85	-
<b>HbS/<math>\beta^+</math>Thal</b>	15-30	>3,5	1-20	55-75	-

Die entscheidenden pathogenetischen Schritte sind:

1. die Polymerisation von HbS innerhalb der Erythrozyten,
2. die Dehydratation der Erythrozyten als Folge veränderter Ionenströme an der Erythrozytenmembran,
3. die direkte Schädigung der Erythrozytenmembran durch toxische Metabolite und
4. die Adhäsion der geschädigten Erythrozyten am Gefäßendothel.

Die Polymerisationsneigung von HbS beruht auf dessen abnormer Molekülstruktur. Besonders im desoxygenierten Zustand bilden mehrere HbS-Moleküle einen größeren Komplex (Polymer), was zur sickelzellförmigen Deformierung der Erythrozyten (Abb. 3) führt [19].

**Abbildung 3**

Blutausstrich eines Patienten mit Sichelzellanämie. Vereinzelt finden sich die typischen Sichelzellen.

Mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Roswitha Dickerhoff, Klinik für Kinder-Onkologie, Hämatologie und klinische Immunologie, Universität Düsseldorf.

Potenziert wird dieser Mechanismus durch eine Änderung von Ionenströmen der Erythrozytenmembran. Hypoxie und Azidose aktivieren über eine Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration das Kaliumchlorid-Cotransporter-System und öffnen sog. Gardos-Kanäle [55], was u.a. mit einem massiven Flüssigkeitsausstrom aus den Erythrozyten einhergeht und deren Verformbarkeit zusätzlich einschränkt. Hinzu kommt eine direkte Schädigung der Zellmembran durch abnorme Stoffwechselprodukte. HbS setzt aufgrund seiner instabilen Molekülstruktur größere Mengen an aktivem Eisen frei, wodurch toxische Metabolite (z.B. Sauerstoffradikale) entstehen, welche die Erythrozyten irreversibel schädigen [20].

Die pathologisch veränderten Erythrozyten werden durch die Milz verstärkt eliminiert. Zudem werden die pathologischen Zellen an das Endothel der Blutgefäße gebunden. Unter dem Einfluss von Entzündungsmediatoren wie TNF- $\alpha$  (TNF = Tumor-Nekrose-Faktor) und Interleukin 6 werden an der Oberfläche des Gefäßendothels Adhäsionsmoleküle exprimiert, die das Anhaften der geschädigten Erythrozyten bis hin zum kompletten Verschluss des Gefäßes begünstigen [55]. Infolge Ischämie und Hypoxie der nachgeschalteten Stromgebiete wird ein Circulus vitiosus in Gang gesetzt, der den gesamten Organismus im Sinne einer akuten vasookklusiven Krise erfassen kann.

## Klinische Symptomatik

**Heterozygote HbS-Träger (HbAS)** weisen keine Anämie auf und sind meist asymptatisch. Bei der homozygoten Form (HbSS) und den Compound-Anämien manifestiert sich die Erkrankung nach der Geburt mit zunehmender Produktion von HbS.

Das klinische Erscheinungsbild ist sehr unterschiedlich. Sowohl akute (krisenhafte) als auch chronisch-protrahierte Verläufe sind möglich [13]. Vereinfacht lassen sich drei pathogenetische Mechanismen unterscheiden:

- chronische Hämolyse,
- rezidivierende Gefäßverschlüsse mit entsprechenden Organläsionen,
- erhöhtes Infektionsrisiko.

Einige der in Tabelle 5 aufgeführten Befunde und Komplikationen sind perioperativ relevant. Daher müssen Anästhesisten, die SCD-Patienten betreuen, mit den spezifischen Komplikationsmöglichkeiten und Behandlungsstrategien vertraut sein. Bei Unklarheiten ist frühzeitig Kontakt mit einem Hämatologen aufzunehmen.

**Die markantesten Komplikationen bei SCD sind Schmerzkrisen, akutes Thorax-Syndrom, akute Milzsequestration, Hirninfarkt, Mesenterialinfarkt, Priapismus, aplastische Krise und rezidivierende septische Krankheitsbilder.**

Schmerzkrisen können alle SCD-Patienten betreffen [13]. Auslösende Faktoren sind Hypoxie, Hypothermie, Dehydratation, Infektionen, Alkohol und Stress. Den Schmerzkrisen liegen akute Gefäßverschlüsse durch Sichelzellthromben vorwiegend im Bereich des Knochenmarks oder (seltener) des Intestinaltrakts zugrunde. Das morphologische Korrelat sind Mikroinfarkte. Reaktiv kommt es in den infarzierten Bezirken zur Ödembildung und zur Ansammlung von Entzündungsmediatoren, die dann die Symptomatik auslösen [55].

**Tabelle 5**

Überblick über die möglichen Komplikationen bei Sichelzellkrankheit.

Organsystem	Befunde und Komplikationen
<b>Blutsystem</b>	Chronisch hämolytische Anämie, aplastische Krise, Alloimmunisierung, Abwehrschwäche
<b>Bewegungsapparat</b>	Akute Schmerzkrise, aseptische Knochennekrose, Dactylitis, Knochenmarkinfarkt, Osteomyelitis, Wachstumsstörungen
<b>Nervensystem</b>	Okkulte ischämische Läsionen, Hirninfarkt (ischämisch, hämorrhagisch), intrakranielle Blutung, Meningitis, periphere Neuropathie
<b>Auge</b>	Retinopathie
<b>Kreislauf</b>	Kardiomegalie, Herzinsuffizienz
<b>Respirationstrakt</b>	Lungeninfarkt, akutes Thorax-Syndrom, Pneumonie, Lungenfibrose, pulmonaler Hypertonus, obstruktive Schlafapnoe
<b>Milz</b>	Milzinfarkt, akute Milzsequestration, funktionelle Hypo-/Asplenie, Milzabszess, Hypersplenismus
<b>Leber und Galle</b>	Akute Lebersequestration, Ikterus, Hepatitis, Leberdysfunktion, Leberzirrhose, Gallensteine, Cholezystitis
<b>Intestinum</b>	Mesenterialinfarkt, paralytischer Ileus (Girdle-Syndrom)
<b>Urogenitaltrakt</b>	Nierenrindeninfarkt, Papillennekrose, Hypo-/Isosthenurie, Proteinurie, Hämaturie, Harnwegsinfekte, akutes Nierenversagen, chronische Niereninsuffizienz, Priapismus
<b>Uterus und Gravidität</b>	Erhöhte Abortrate, vorzeitige Wehentätigkeit, postpartale septische Komplikationen
<b>Haut</b>	Ulzera (besonders am Unterschenkel)

Das akute Thoraxsyndrom (Acute Chest Syndrome) ist durch hohes Fieber, Thoraxschmerz, respiratorische Symptome (Tachypnoe, Husten, Zyanose) und radiologisch sichtbare Infiltrate gekennzeichnet (Abb. 4). Die Episoden werden oft von einem markanten Hb- und Thrombozytenabfall begleitet [55]. Der genaue Pathomechanismus ist unklar. Atelektasen und embolisch bedingte Lungeninfarkte scheinen in Kombination mit bakterieller (oder viraler) Superinfektion die wesentlichen Faktoren zu sein [45].

Die akute Milzsequestration ist eine gefährliche Komplikation, die schon bei Kleinkindern auftreten kann und meist durch Infekte ausgelöst wird. Die hierbei entstehenden Sichelzellkonglomerate führen zu einem akuten „Blutpooling“ in der Milz (Abb. 5). Die Symptomatik ist durch die Trias schmerzhafte Milzvergrößerung, ausgeprägte Anämie und Schock gekennzeichnet [38].

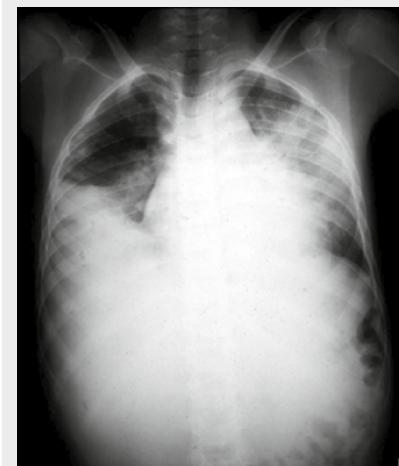
Der Verschluss von Hirngefäßen durch Sichelzellthromben kann einen Hirninfarkt auslösen (Abb. 6); nicht selten sind schon

Kinder betroffen [31]. Die Symptomatik (Sprachstörung, Hemiparese etc.) hängt vom betroffenen Bezirk ab (meist das Stromgebiet der A. carotis interna und der A. cerebri media).

Der Mesenterialinfarkt ist Folge einer akuten vasookklusiven Krise durch Sichelzellkonglomerate. Klinisch liegt das Bild eines paralytischen Ileus vor.

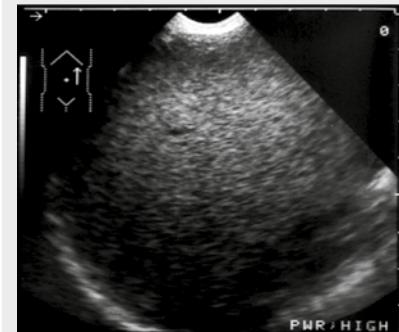
Ein Priapismus tritt bei ca. einem Drittel der männlichen SCD-Patienten auf. Aufgrund von Sichelzellkonglomeraten kommt es zum Blutpooling in den Corpora cavernosa mit massivem, schmerhaftem Anschwellen des Penis ggf. über mehrere Stunden [36].

Die potentiell lebensbedrohliche aplastische Krise wird meist durch eine Infektion mit Parvovirus B19 ausgelöst. Die Patienten klagen über heftigste Kopfschmerzen und Nackensteifigkeit („Pseudomeningismus“). Zudem sinkt der ohnehin verminderte Hb-Wert dramatisch ab. Die Dauer der Krisen beträgt ca. eine Woche [38].

**Abbildung 4**

Röntgen-Übersichtsaufnahme des Thorax bei einem Kind mit Sichelzellkrankheit und akutem Thorax-Syndrom. Beidseits bestehen deutliche Infiltrate des Lungenparenchyms.

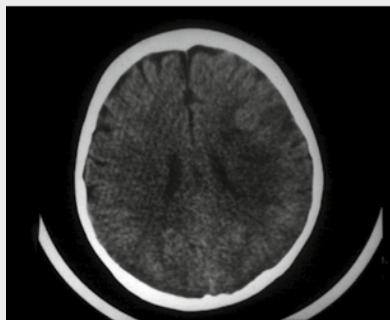
Mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Roswitha Dickerhoff, Klinik für Kinder-Onkologie, Hämatologie und klinische Immunologie, Universität Düsseldorf.

**Abbildung 5**

Sonographische Darstellung einer akuten Milzsequestration bei einem Kind mit Sichelzellkrankheit. Typisch ist die massive Ballonierung der Milz.

Mit freundlicher Genehmigung durch Dr. med. Roswitha Dickerhoff, Klinik für Kinder-Onkologie, Hämatologie und klinische Immunologie, Universität Düsseldorf.

Rezidivierende septische Krankheitsbilder als Folge der funktionellen Hypo- und Asplenie drohen bereits im Kleinkindesalter. Die schweren Infektionen werden hauptsächlich durch Pneumokokken, seltener durch Meningokokken, Staphylokokken, Salmonellen und Haemophilus influenzae verursacht [38,49].

**Abbildung 6**

Computertomographische Darstellung eines links-frontotemporal gelegenen Hirninfarktes bei einem Kind mit Sichelzellkrankheit.

Mit freundlicher Genehmigung durch Dr. med. Roswitha Dickerhoff, Klinik für Kinder-Onkologie, Hämatologie und klinische Immunologie, Universität Düsseldorf.

**Diagnostik**

Im Blutausstrich eines homozygoten SCD-Patienten finden sich neben Aniso- und Poikilozyten mitunter die typischen sichelförmig deformierten Erythrozyten (Abb. 3). Der definitive Nachweis der Hb-Abnormalität erfolgt im Speziallabor mit Hilfe der Hämoglobin-Elektrophorese. Zur Abgrenzung von anderen Hämoglobinopathien wird der HbS-Löslichkeitstest empfohlen [5].

**Spezielle therapeutische Strategien**

- Bei Kleinkindern mit SCD wird in Ergänzung zum üblichen Impfprogramm eine Impfung gegen Pneumokokken sowie Influenza-Viren empfohlen, da diese eine Infektion mit Pneumokokken begünstigen [5].
- Infektionen durch grampositive Kokken können durch eine langfristige und konsequente Penicillin-Prophylaxe verhindert werden [30]. Die Prophylaxe muss ab dem 3. Lebensmonat begonnen und mindestens bis zum 5. Lebensjahr fortgeführt werden [5].
- Hydroxycarbamid erhöht den HbF-Anteil in den Erythrozyten, was wiederum die Polymerisation von HbS vermindert [12]. Durch die so verbesserte Erythrozytenfunktion sinken die Morbidität und Mortalität [54]. Wegen der gravierenden Nebenwirkungen (Thrombozytopenie,

Resistenzminderung etc.) wird die Indikation jedoch streng gestellt; Hauptindikationen sind häufige schwere Schmerzkrisen und das rezidivierende akute Thoraxsyndrom [5].

- Durch eine partielle Austauschtransfusion mit EK wird der HbS-Anteil im Blut rasch gesenkt (<30% des Gesamt-Hb) und damit der Mechanismus, der zu einer SCD-spezifischen Komplikation geführt hat, akut unterbrochen. Die klassische Indikation ist der akute Hirninfarkt [5]. Weitere potenzielle Indikationen sind Mesenterialinfarkt, therapierefraktäre Schmerzkrisen, akutes Thoraxsyndrom und persistierender Priapismus.
- Durch ein chronisches Transfusionsprogramm wird der HbS-Anteil im Blut dauerhaft in einem subkritischen Bereich gehalten. Die regelmäßig (z.B. alle 3-4 Wochen) verabreichten EK supprimieren die körpereigene Erythropoese und damit die Produktion von HbS. Hauptindikation ist die Rezidivprophylaxe nach einem Hirninfarkt [42].
- Die Chelatherapie, z.B. mit Deferasirox, verhindert die Eisenüberladung des Organismus.
- Die allogene Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation ist die einzige kurative Behandlungsmethode der SCD. Da die Therapie hier mit einer relativ hohen Sterblichkeit verbunden ist (ca. 15%), wird die Indikation streng gestellt. In Frage kommen Kinder und Jugendliche mit schwerem klinischem Verlauf, besonders solche, bei denen sich andere Behandlungsmöglichkeiten als ineffektiv erwiesen haben [5].

**Anästhesiologische Aspekte**

Die häufigsten Operationen bei SCD-Patienten (zumeist Kindern) sind Tonsillektomie, Splenektomie, Cholezystektomie und die Sanierung von Hüftkopfnekrosen.

**Heterozygote HbS-Träger haben kein erhöhtes perioperatives Risiko und benötigen keine spezifische anästhesiologische Versorgung. Patienten mit manifest erkrankung (homozygot-**

**ter Genotyp, Compound-Anämien) weisen dagegen eine relativ hohe Komplikationsrate auf.**

Zum einen handelt es sich um „SCD-spezifische“ Komplikationen wie Schmerzkrisen, akutes Thoraxsyndrom und Hämolysen [43]; zum anderen kommt es bei diesen Patienten auch vermehrt zu „unspezifischen“ Komplikationen wie Atelektasen, Fieberschüben, Blutungen und Thromboembolien [19].

In einer Studie an 364 SCD-Patienten betrug die gesamte postoperative Komplikationsrate 39% und die Mortalität 1% [26]. Das perioperative Risiko hängt sowohl von patientenbezogenen Faktoren (höheres Lebensalter, komplikationsreicher Krankheitsverlauf, Multimorbidität, chronische Lungenerkrankung, Schwangerschaft, florider Infekt) als auch von der Schwere des Eingriffs ab. Während die Komplikationsrate nach kleineren Eingriffen 5% betrug, lag sie nach thorax- oder abdominalchirurgischen Eingriffen bei 50% [24].

**Präoperative Vorbereitung****Allgemeines**

Da die SCD eine systemische Erkrankung darstellt, muss besonderes Augenmerk auf mögliche Organbeteiligungen gelegt werden. Abgesehen von einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung sollen die in Tabelle 6 genannten Zusatzuntersuchungen durchgeführt oder zumindest erwogen werden.

Da eine floride Infektion einen potenziellen Trigger für eine Sichelzellarkrankung darstellt, sollen elektive Eingriffe nur im infektfreien Intervall erfolgen. Ambulante Eingriffe können unter Einhaltung der üblichen Standards auch bei SCD-Patienten durchgeführt werden, sofern dies der aktuelle Zustand der Patienten erlaubt.

Vor jeder Operation muss überlegt werden, ob mit einem größeren Blutverlust zu rechnen und somit die Bereitstellung von Blutkomponenten erforderlich ist. Dabei ist zu beachten, dass SCD-Patienten eine überdurchschnittlich hohe Immunisierungsrate gegen seltene Blutgruppenantigene aufweisen, was den Wert der

**Tabelle 6**

Präoperatives Diagnostikprogramm bei SCD-Patienten.

	Obligat	Fakultativ
<b>Blut</b>	Hb, Hkt, Blutbild, BLutzucker, Natrium, Kalium, Quick-Wert, partielle Thromboplastinzeit (PTT)	C-reaktives Protein (CRP), Kreuzprobe
<b>ZNS</b>		CT oder MRT des Kopfes
<b>Herz</b>	EKG	Echokardiographie
<b>Respirationstrakt</b>	Röntgenaufnahme Thoraxorgane, $\text{psaO}_2$	Arterielle Blutgasanalyse, Lungenfunktion, CT des Thorax (strenge Indikation)
<b>Leber</b>	Bilirubin, Transaminasen	Sonographie Abdomen, Hepatitis-Serologie
<b>Milz</b>		Sonographie Abdomen
<b>Nieren</b>	Kreatinin, Harnstoff	Urinstatus

CT = Computer-Tomographie; MRT = Magnetresonanz-Tomographie;  $\text{psaO}_2$  = periphere arterielle Sauerstoffsättigung.

entsprechenden obligatorischen Testung betont - anderenfalls ist mit einer hohen Rate an posttransfusionellen HämolySEN zu rechnen [40,47].

### Präoperative Hämotherapie

Durch die Transfusion von EK wird nicht nur die Zahl der Sauerstoffträger erhöht, sondern auch die körpereigene Erythropoese und damit die Produktion von HbS vorübergehend blockiert, was die perioperative Komplikationsrate grundsätzlich senken könnte. Das vorliegende Datenmaterial lässt den Schluss zu, dass vor kleinen Eingriffen auf eine präoperative („prophylaktische“) Transfusion von EK verzichtet werden kann [22]. Die Komplikationsrate ist bei solchen Operationen ohnehin gering [24]. Demgegenüber scheinen Patienten mit größeren Operationen von der präoperativen Transfusion von EK zu profitieren. In einer nicht-randomisierten Studie [34] wurde gezeigt, dass die Rate an SCD-spezifischen Komplikationen bei Patienten, die präoperativ eine Transfusion von EK erhalten hatten, etwa 2,5-fach niedriger war als bei Patienten ohne Transfusion (4,8% vs. 12,9%).

In einer weiteren retrospektiven Studie wurde gezeigt, dass Patienten mit einem HbS-Anteil <40% eine niedrigere postoperative Komplikationsrate aufwiesen als Patienten mit einem HbS-Anteil >40% [27]. Hieraus wurde geschlossen, dass

durch präoperative Senkung des HbS-Spiegels mittels Austauschtransfusion die Inzidenz SCD-typischer Komplikationen (Schmerzkrise, akutes Thoraxsyndrom etc.) reduziert werden kann. Größere prospektive Studien konnten jedoch keinen Vorteil zeigen; stattdessen kam es unter einem „aggressiven“ Transfusionsregime (präoperative Senkung des HbS-Anteils unter 30%) im Vergleich zu einem konventionellen Procedere zu einer signifikant höheren Komplikationsrate vor allem aufgrund von Transfusionsreaktionen [26,60].

**In der Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie [5] gibt es zur präoperativen Hämotherapie von SCD-Patienten folgende Empfehlung:** Vor einem kleinen Eingriff ist die Transfusion von EK (unabhängig vom Hb-Wert) nicht indiziert. Vor einem größeren Eingriff soll die Transfusion von EK nur dann erfolgen, wenn der Ausgangs-Hb <7 g/dl ist. Hb-Werte >10 g/dl sollen jedoch vermieden werden, da sich hierdurch die rheologischen Eigenschaften des Blutes im Sinne eines sog. Hyperviskositäts-syndroms verschlechtern und eine SCD-Krise ausgelöst werden kann. Eine präoperative Austauschtransfusion ist Einzelfällen vorbehalten.

Ob sich die Risiken, die sich durch die Gabe von Fremdblut ergeben, mit Hilfe spezieller Strategien (präoperative Eigenblutspende, akute normovolämische Hämodilution) nennenswert reduzieren lassen, ist unklar. Trotz einzelner positiver Berichte [2,21] müsste der Nutzen dieser Maßnahmen erst durch kontrollierte Studien gesichert werden.

### Intraoperatives Vorgehen

#### Allgemeines

Bei der Versorgung von SCD-Patienten sind zunächst die allgemeinen Anästhesiestandards zu beachten. Insbesondere ist sowohl intra- als auch postoperativ für eine ausreichende Oxygenierung und Flüssigkeitszufuhr zu sorgen.

**Hypoxie, Störungen des Säure-Basen-Haushalts, Volumenmangel, schwere Hypotensionen („low flow“-Phasen) und Abweichungen der Körpertemperatur sind zu vermeiden bzw. umgehend zu behandeln, da hierdurch Sichelzellkrisen ausgelöst werden können [12,38, 50,58].**

### Überwachung

Während einer Allgemeinanästhesie sind die engmaschige Messung des arteriellen Drucks sowie die kontinuierliche Überwachung von Herzfrequenz, peripherer arterieller Sauerstoffsättigung ( $\text{psaO}_2$ ) und endtidalem Kohlendioxid-Partialdruck ( $\text{petCO}_2$ ) obligat. Ebenso ist die Körpertemperatur zu kontrollieren, um eine Hypothermie als potenziellen Trigger einer Sichelzellkrise zu vermeiden bzw. sofort therapiieren zu können [50]. Bei größeren Eingriffen soll die Indikation zur Anlage eines ZVK und eines Blasenkatheters zur Einschätzung des Volumenstatus sowie eines Arterienkatheters zur kontinuierlichen Druckmessung und regelmäßigen Kontrolle der Blutgase großzügig gestellt werden.

### Anästhesieverfahren

Hierzu liegen nur wenige Untersuchungen vor. In einer älteren Studie [25] konnte kein Einfluss eines bestimmten Anästhesieverfahrens auf das periopera-

tive Ergebnis ermittelt werden. Von den Muskelrelaxanzien zeigte Atracurium bei SCD-Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine signifikant längere Anschlagszeit, was auf einen größeren Verteilungsraum zurückgeführt wurde [15]. Die Erholungszeit war jedoch nicht verlängert, so dass die Eliminierung der Substanz beim SCD-Patienten offensichtlich nicht beeinträchtigt ist.

Bisweilen wurde die Meinung vertreten, dass beim SCD-Patienten eine Regionalanästhesie kontraindiziert ist. In einer retrospektiven Studie [34] wurde zwar gezeigt, dass die postoperative Komplikationsrate bei SCD-Patienten nach Anwendung eines Regionalanästhesieverfahrens tendenziell höher war als nach Allgemeinanästhesie; dies gilt jedoch nach neueren Daten [8] als widerlegt. Die Forderung, Regionalanästhesieverfahren bei SCD-Patienten zu vermeiden, ist daher überholt.

#### **Antibiotikaprophylaxe**

Infektionen sind ein wichtiger Trigger für die Auslösung einer SCD-Krise; zudem ist das Infektionsrisiko bei funktioneller Asplenie signifikant erhöht. Daher soll die Indikation zur präoperativen Antibiotikaphylaxe bei SCD-Patienten großzügig gestellt werden.

#### **Intraoperative Hämotherapie**

Die o.g. Empfehlungen zur präoperativen Hämotherapie gelten im Grundsatz auch für die intraoperative Phase. Die Indikation zur Transfusion von EK ist stets individuell zu stellen. Einerseits muss eine ausgeprägte Anämie vermieden werden, da dies zur Gewebehypoxie führt und hierdurch eine Sichelzellkrise ausgelöst werden kann; andererseits muss bedacht werden, dass das Risiko von Transfusionsreaktionen bei SCD-Patienten erhöht ist. Ein Hb-Zielwert zwischen 8 und 10 g/dl scheint für größere Eingriffe angemessen zu sein. Zur Vermeidung einer Hypothermie als typischem SCD-Trigger empfiehlt es sich, die EK vor der Transfusion aufzuwärmen. Der Einsatz einer Zellzentrifuge („Cellsaver“) ist grundsätzlich möglich [21]; kontrollierte Studien zu dieser Thematik liegen jedoch nicht vor.

#### **Spezielle anästhesiologische Aspekte**

##### **• Orthopädie und Traumatologie**

Ob bei SCD-Patienten für Extremitäteneingriffe ein Tourniquet benutzt werden darf, wird kontrovers beurteilt. Den Vorteilen der Methode (übersichtlicher Situs, verminderter Blutverlust) steht der Umstand gegenüber, dass sich in der betreffenden Extremität bei längerer Ischämiezeit eine Hypothermie, Hypoxie und Azidose entwickeln, die klassische Trigger einer Sichelzellkrise sind. Demnach müsste die Anwendung eines Tourniquets theoretisch mit einer hohen Rate an SCD-spezifischen Komplikationen assoziiert sein, was jedoch nicht eindeutig belegt ist. Zwar wurde über Einzelfälle mit SCD-spezifischen Komplikationen nach Anlage eines Tourniquets berichtet [44,64], die Mehrzahl der Autoren verneint jedoch eine besondere Gefährdung der Patienten [1,3,53].

---

**Die Anwendung eines Tourniquets ist bei SCD-Patienten nicht grundsätzlich kontraindiziert [58]; die Indikation ist jedoch streng zu stellen und die Extremität vor der Unterbrechung der Blutzufuhr sorgfältig auszuwickeln [38].**

---

##### **• Neurochirurgie**

Die antiödematóse Therapie mit Mannitol ist ein etabliertes Konzept zur Behandlung des erhöhten Hirndrucks. Bei SCD-Patienten ist der Einsatz dieser Substanz kritisch zu sehen, da die Erhöhung der Serumosmolarität zur Dehydratation der Erythrozyten führt und somit Sichelzellkonglomerate generiert werden können. Theoretisch müsste eine forcierte antiödematóse Therapie daher mit einer hohen Rate an SCD-Komplikationen assoziiert sein. Studien oder Fallberichte, die diesen Zusammenhang belegen, liegen allerdings nicht vor. Eine generelle Kontraindikation für den Einsatz von Mannitol bei SCD-Patienten besteht somit nicht; es wird jedoch empfohlen, die Indikation streng zu stellen und ggf. auf andere hirndrucksenkende Maßnahmen auszuweichen [38].

##### **• Kardiochirurgie**

Zur Verhinderung SCD-spezifischer Komplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen werden unterschiedliche Strategien angewendet. Neben größtmöglicher Vermeidung der klassischen Trigger (Hypoxie, Dehydratation, Azidose, Hypothermie) bevorzugen einige Kliniken die präoperative Austauschtransfusion, um den Anteil an HbS-haltigen Erythrozyten zu vermindern [37]. Eine Alternative ist die intraoperative Austauschtransfusion, bei der das Patientenblut während des Eingriffs separiert und – über die Herz-Lungenmaschine – durch Fremdblutkomponenten ersetzt wird [23,56]. Kontrollierte Studien zu diesem Fragenkomplex liegen nicht vor. Dass sich gute Operationsergebnisse auch bei einem konventionellen Transfusionsregime erzielen lassen, ist durch Fallberichte belegt [14,28]. Wahrscheinlich reicht es in den meisten Fällen aus, das Absinken des Hb-Werts unter einen kritischen Wert durch gezielte Transfusion von EK zu verhindern.

##### **• Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde**

Es wird vermutet, dass sich bei einigen SCD-Patienten als Folge einer funktionellen (oder chirurgischen) Splenektomie eine reaktive Hypertrophie der Rachentonsillen entwickelt [38], was wiederum rezidivierende Infekte und ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom zur Folge haben kann. Zur Fokussierung und zur Vermeidung nächtlicher Hypoxien wird deshalb die frühzeitige Entfernung des hypertrophierten Gewebes empfohlen. Die postoperative Rate an respiratorischen Komplikationen ist nach Tonsillektomien auffallend hoch [24]; daher ist eine sorgfältige postoperative Überwachung und Atemtherapie essenziell.

##### **• Abdominalchirurgie**

Infolge des verstärkten Hb-Abbaus kommt es bei vielen SCD-Patienten bereits im Kindesalter zur Bildung von Gallensteinen, sodass Cholezystektomien in dieser Patientengruppe zu den häufigsten Operationen zählen. Der intraoperative Verlauf entspricht zwar dem einer Kontrollgruppe ohne SCD [66]; jedoch entwickelten einer früheren Studie

zufolge fast 40% der SCD-Patienten relevante postoperative Komplikationen; die Mortalität lag bei 1% [26]. Aus dem vorliegenden Datenmaterial ist zu entnehmen, dass sich laparoskopische und offene Methode im Hinblick auf die postoperative Komplikationsrate nicht wesentlich unterscheiden [26,62].

#### • Schwangerschaft und Geburtshilfe

Schwangere mit SCD wiesen früher eine sehr hohe perioperative Morbidität und Mortalität auf. Die häufigsten Komplikationen waren Spontanaborte, respiratorische Probleme und Sepsis [55]. Durch die Fortschritte in der Behandlung der SCD konnten die Ergebnisse in den letzten Jahren zwar deutlich verbessert werden; jedoch erfordern Anästhesien bei Schwangeren mit SCD nach wie vor besondere Sorgfalt. In einer bei 55 geburtshilflichen Operationen durchgeföhrten Studie betrug die postoperative Komplikationsrate 24% [8]. Als Hauptrisikofaktoren wurden die Durchführung einer Allgemeinanästhesie sowie das Vorliegen einer Leukozytose >15.000/ $\mu$ l ermittelt, so dass geburtshilfliche Operationen möglichst in einem Regionalanästhesieverfahren durchgeführt und Infektionen konsequent behandelt werden sollen. Bei schweren Verläufen der SCD wird zudem empfohlen, den Hb-Wert auf >9 g/dl anzuheben [12].

Akute Schmerzkrisen treten bevorzugt im 3. Trimenon auf. Nichtsteroidale Analgetika sollen in dieser Phase möglichst vermieden werden (Gefahr des vorzeitigen Verschlusses des fetalen Ductus botalli usw.). Postpartal sollen die Patientinnen eine intensive Atemtherapie durchführen, um die Entwicklung eines akuten Thoraxsyndroms zu verhindern.

#### Postoperative Versorgung

##### Allgemeines

Um die Entwicklung SCD-spezifischer Komplikationen zu verhindern, müssen die bekannten Trigger (Hypoxie, Hypothermie, Hypovolämie, Stress etc.) konsequent vermieden und Infektionen adäquat behandelt werden.

**Anästhesiologisch besonders relevante SCD-spezifische Komplikationen in der postoperativen Phase sind das**

#### akute Thoraxsyndrom und Schmerzkrisen.

##### Akutes Thoraxsyndrom

Die Inzidenz des akuten Thoraxsyndroms liegt nach größeren Operationen bei 10-20% [11,62]; die Beschwerden setzen meist innerhalb der ersten Woche ein. Besonders gefährdet sind Patienten mit pulmonaler Vorschädigung. Pathogenetisch wird die Hypoventilation mit konsekutiver Atelektasenbildung, protrahierter Hypoxämie und nachfolgender Sichelzellantbildung diskutiert, darüber hinaus die postoperativ erhöhte Gerinnungsneigung sowie Fettembolien. Differenzialdiagnostisch ist das transfusionsbedingte akute Lungenversagen abzugrenzen [18].

##### Die wichtigsten Maßnahmen zur Prophylaxe des akuten Thoraxsyndroms sind die frühzeitige Mobilisierung des Patienten sowie eine suffiziente Schmerz- und Atemtherapie.

Kernpunkte der Therapie sind eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Sauerstoffgabe, nichtinvasive Beatmung sowie der Einsatz bronchodilatierender Substanzen [17]. Bei Hinweisen auf eine Superinfektion ist umgehend eine antibiotische Therapie (z.B. ein Breitspektrum-Cephalosporin in Kombination mit einem Makrolid wie Erythromycin) einzuleiten. Bei progredientem Lungenversagen müssen die Patienten rechtzeitig intubiert und beatmet werden. Die Indikation zur Transfusion soll individuell gestellt werden; regelmäßig wird eine Hb-Konzentration von 9-10 g/dl angestrebt. Eine partielle Austauschtransfusion ist Einzelfällen vorbehalten

[55]. Bei konsequenter Therapie scheint die Prognose des akuten Thoraxsyndroms günstig zu sein [11].

##### Akute Schmerzkrisen

Postoperativ können die genannten Trigger eine akute Schmerzkrise auslösen. Neben ausreichender Flüssigkeitszufuhr ist unverzüglich eine adäquate Schmerztherapie einzuleiten.

**Leichte Schmerzen werden mit Nichtopioden (Paracetamol, Metamizol oder Ibuprofen) behandelt (Tab. 7). Bei zunehmender Schmerzintensität werden diese mit Tramadol per os kombiniert. Starke Schmerzen erfordern den Einsatz eines stark wirksamen Opioids, z.B. von Morphin via patientengesteuerter Applikation [59].**

Piritramid ist zur Schmerztherapie bei SCD-Patienten trotz fehlender Studien wahrscheinlich ebenso geeignet wie Morphin.

**Bei Überdosierung von Opioiden kann als Folge von Hypoventilation und Hypoxie ein akutes Thoraxsyndrom ausgelöst werden.**

Daher ist bei allen Patienten, die Opioide erhalten, eine intensive Atemtherapie erforderlich. Bei extremen Schmerzzuständen ist der Einsatz einer Regionalanästhesie [65] oder ggf. eine partielle Austauschtransfusion zu erwägen. Wichtig ist zudem eine suffiziente Thromboseprophylaxe, da hierdurch Intensität und

**Tabelle 7**

Schmerztherapie bei SCD-Krise (mod. nach [5]).

<b>Leichter Schmerz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paracetamol 15 mg/kg per os alle 6 h oder</li> <li>• Metamizol 15 mg/kg per os alle 6 h oder</li> <li>• Ibuprofen 10 mg/kg per os alle 8 h</li> </ul>
<b>Mittelstarker Schmerz</b>	Zusätzlich zu den o.g. Nichtopiod-Analgetika <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramadol 1-2 mg/kg per os alle 6 h</li> </ul>
<b>Starker Schmerz</b>	Zusätzlich zu den o.g. Nichtopiod-Analgetika: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morphin 0,1-0,15 mg/kg i.v., ggf. nach 20 min wiederholen,</li> <li>• anschließend bis 0,1 mg/kg/h kontinuierlich i.v. (oder auch patientenkontrolliert)</li> </ul>

Dauer von Schmerzkrisen signifikant reduziert werden [48].

Eine seltene, äußerst schmerzhafte Komplikation ist der Priapismus, der ein urologisches Konsil erfordert und vorwiegend medikamentös [5,36] behandelt wird. Auch die Epiduralanästhesie soll wirksam sein [41]; im Extremfall muss eine Austauschtransfusion bzw. eine chirurgische Intervention erfolgen [12].

## Literatur

- Abdulla Al-Ghamdi A: Bilateral total knee replacement with tourniquets in a homozygous sickle cell patient. *Anesth Analg* 2004;98:543-44
- Abu Zeid HA, Al-Ghamdi A, Al Nafea AN: Acute normovolemic hemodilution in sickle cell patients - a case report. *Middle East J Anesthesiol* 2009;20: 465-68
- Adu-Gyamfi Y, Sankarankutty M, Marwa S: Use of a tourniquet in patients with sickle cell disease. *Can J Anaesth* 1993;40:24-27
- Ali S, Khan FA: Anesthetic management of two patients with beta-thalassaemia intermedia. *J Pak Med Assoc* 2010;60:582-84
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Sichelzellkrankheit. Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Stand 03/2010
- Borgna-Pignatti C, Rugulotto S, De Stefano P, Cappellini MD, Del Vecchio GC, Romeo MA, et al: Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and desferoxamine. *Haematologica* 2004;89:1187-93
- Butwick A, Findley I, Wonke B: Management of pregnancy in a patient with beta-thalassaemia major. *Int J Obstet Anesth* 2005;14:351-54
- Camous J, N`da A, Etienne-Julian M, Stephan F: Anesthetic management of pregnant women with sickle cell disease - effect on postnatal sickling complications. *Can J Anaesth* 2008;55:276-83
- Cao A, Galanello R: Beta-thalassemia. *Genet Med* 2010;12:61-76
- Cunningham MJ: Update on thalassaemia: Clinical care and complications. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24:215-27
- Delatte J, Hebra A, Tagge EP, Jackson S, Jaques K, Otherson HB jr: Acute chest syndrome in the postoperative sickle cell patient. *J Pediatr Surg* 1999;34:188-91
- De Montalembert M: Management of sickle cell disease. *BMJ* 2008;337:626-30
- Dickerhoff R, von Rücker A, Machmeyer G, Heimpel H: Probleme erwachsener Sichelzellpatienten in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 2009;134: 1179-84
- Djaiani GN, Cheng DC, Carroll JA, Yudin M, Karski JM: Fast-track cardiac anesthesia in patients with sickle cell abnormalities. *Anesth Analg* 1999;89:598-603
- Dulvaldestin P, Gilton A, Hernigou P, Marty J: The onset time of atracurium is prolonged in patients with sickle cell disease. *Anesth Analg* 2008;107:113-16
- Eldor A, Rachmilewitz EA: The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002;99: 36-43
- Fartoukh M, Lefort Y, Habibi A, Bachir D, Galacteros F, Godeau B, et al: Early intermittent noninvasive ventilation for acute chest syndrome in adults with sickle cell disease: A pilot study. *Intensive Care Med* 2010;36:1355-62
- Firth PG, Tsuruta Y, Kamath Y, Dzik WH, Ogilvy CS, Peterfreund RA: Transfusion-related acute lung injury or acute chest syndrome of sickle cell disease? - A case report. *Can J Anaesth* 2003;50:895-99
- Firth PG, Head CA: Sickle cell disease and anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 101:766-85
- Firth PG: Anaesthesia for peculiar cells - a century of sickle cell disease. *Br J Anaesth* 2005;95:287-99
- Fox JS, Amaranath L, Hoeltge GA, Andrich JT: Autologous blood transfusion and intraoperative cell salvage in a patient with homozygous sickle cell disease. *Clev Clin J Med* 1994;61:137-40
- Fu T, Corrigan NJ, Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR: Minor elective surgical procedures using general anesthesia in children with sickle cell anemia without preoperative blood transfusion. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:43-47
- Gosavi KS, Dash SK, Shah BN, Upasani CB: Atrial septal defect closure on cardiopulmonary bypass in a sickle cell anemia: Role of hydroxyurea and partial exchange transfusion. *Ann Card Anaesth* 2010;13:145-47
- Griffin TC, Buchanan GR: Elective surgery in children with sickle cell disease without preoperative blood transfusion. *J Pediatr Surg* 1993;28:681-85
- Gross ML, Schwedler M, Bischoff RJ: Impact of anesthetic agents on patients with sickle cell disease. *Am Surg* 1993;59:261-64
- Haberkern CM, Neumayr LD, Orringer EP, Earles AN, Robertson SM, Black D, et al: Cholecystectomy in sickle cell anemia patients: Perioperative outcome of 364 cases from the National Preoperative Transfusion study. *Preoperative Transfusion in sickle Cell Disease Study Group*. *Blood* 1997;89:1533-42
- Halvorson D, McKie V, Ashmore P, Probsky E: Sickl cell disease and tonsillectomy. Preoperative management and postoperative complications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:689-92
- Harban FM, Connor P, Crook R, Bingham R: Cardiopulmonary bypass for surgical correction of congenital heart disease in children with sickle cell disease: A case series. *Anesthesia* 2008;63:648-51
- Herklotz R, Risch L, Huber AR: Hämoglobinopathien - Klinik und Diagnostik von Thalassämien und anomalen Hämoglobinen. *Therap Umschau* 2006;63:35-46
- Hirst C, Owusu-Ofori S: Prophylactic antibiotics in preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003427
- Jordan LC, McKinstry RC, Kraut MA, Ball WS, Vendt BA, Casella JF, et al: Silent Infarct Transfusion Trial Investigators. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging of children with sickle cell disease. *Pediatrics* 2010;126:53-61
- Katz R, Goldfarb A, Muggia M, Gimmon Z: Unique features of laparoscopic cholecystectomy in beta thalassemia patients. *Surg Laparosc Endosc Percut Tech* 2003;13:318-21
- Kitoh T, Tanaka S, Ono K, Hasegawa J, Otagiri T: Anesthetic management of a patient with beta-thalassemia intermedia undergoing splenectomy: A case report. *J Anesth* 2005;19:252-56
- Koshy M, Weiner SJ, Miller ST, Sleeper LA, Vichinsky E, Brown AK, et al: Surgery and anesthesia in sickle cell disease. *Cooperative Study of Sickle Cell Disease*. *Blood* 1995;86:3676-84
- Mak PH, Ooi RG: Submental intubation in a patient with beta-thalassaemia major undergoing elective maxillary and mandibular osteotomies. *Br J Anaesth* 2002;88:288-91
- Mantadakis E, Ewalt DH, Cavender JD, Rogers ZR, Buchanan GR: Outpatient penile aspiration and epinephrine irrigation for young patients with sickle cell anemia and prolonged priapism. *Blood* 2000;95:78-82
- Marchant WA, Wright S, Porter JB: Coronary artery bypass graft surgery in a patient with haemoglobin SC disease. *Anesthesia* 2001;56:667-69

38. Marchant WA, Walker I: Anaesthetic management of the child with sickle cell disease. *Paed Anaesth* 2003;13:473-89
39. Mason C, Porter SR, Mee A, Carr C, McEwan T: The prevalence of clinically significant anaemia and haemoglobinopathy in children requiring dental treatment under general anaesthesia: A retrospective study of 1000 patients. *Int J Paediatr Dent* 1995;5:163-67
40. McGlennan AP, Grundy EM: Delayed haemolytic transfusion reaction and hyperhaemolysis complicating perioperative blood transfusion in sickle cell disease. *Anaesthesia* 2005;60:609-12
41. McHardy P, McDonnell C, Lorenzo AJ, Salle JL, Campbell FA: Management of priapism in a child with sickle cell anemia; successful outcome using epidural analgesia. *Can J Anaesth* 2007;54:642-45
42. Miller ST, Wright E, Abboud M, Berman B, Files B, Scher CD, et al: Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevential Trial (STOP) in sickle cell anemia. *J Pediatr* 2001;139:785-89
43. Ndoye MD, Bah MD, Pape IN, Diouf E, Kane O, Beye M, et al: Perioperative management of laparoscopic cholecystectomy in children with homozygous sickle cell disease. *Arch Pediatr* 2008;15:1393-97
44. Oginni LM, Rufai MB: How safe is tourniquet use in sickle cell disease? *Afr J Med Sci* 1996;25:3-6
45. Park KW: Sickle cell disease and other hemoglobinopathies. *Int Anesthesiol Clin* 2004;42:77-93
46. Perez Ferrer A, Ferrazza V, Gredilla E, de Vicente J, de la Rua A, Larrea A: Bloodless surgery in a patient with thalassemia minor. Usefulness of erythropoietin, preoperative blood donation and intraoperative blood salvage. *Minerva Anestesiol* 2007;73:323-26
47. Petz LD, Calhoun L, Shulman IA: The sickle cell hemolytic transfusion reaction syndrome. *Transfusion* 1997;37:382-92
48. Quari MH, Aljaouni SK, Alardawi MS, Fatani H, Alsayes FM, Zografas P, et al: Reduction of painful vaso-occlusive crisis of sickle cell anemia by tinzaparin in a double-blind randomized trial. *Thromb Haemost* 2007;98:392-96
49. Ramakrishnan M, Moisi JC, Klugman KP, Iglesias JM, Grant LR, Mpoudi-Etame M, et al: Increased risk of invasive bacterial infections in african people with sickle-cell disease: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:329-37
50. Ritterbach C, Bürkle H, Dürken M, Wappler F: Anästhesiologisches Management bei Patienten mit Sichelzellerkrankungen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002;37:104-8
51. Singer ST, Wu V, Mignacca R: Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly asian descent. *Blood* 2000;96:3369-73
52. Sodani P, Gaziev D, Polchi P: New approach for bone marrow transplantation in patients with class 3 thalassemia aged younger than 17 years. *Blood* 2004;104:1201-03
53. Stein RE, Urbaniak J: Use of the tourniquet during surgery in patients with sickle cell hemoglobinopathies. *Clin Orthop* 1980;151:231-33
54. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH: Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: Risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 2003;289:1645-51
55. Stuart M, Nagel R: Sickle-cell disease. *Lancet* 2004;364:1343-60
56. Sutton SW, Hunley EK, Duncan MA, Rodriguez R, Meyers TP: Sickle cell disease and aortic valve replacement: Use of cardiopulmonary bypass, partial exchange transfusion, platelet sequestration, and continuous hemofiltration. *Tex Heart Inst J* 1999;26:283-88
57. Suwanchinda V, Tanphaichitr V, Pirayavaraporn S, Somprakit P, Laohapensang M: Hemodynamic responses to captopril during splenectomy in thalassemic children. *J Med Assoc Thai* 1999;82:666-71
58. Tobin JR, Butterworth J: Sickle cell disease: Dogma, science, and clinical care. *Anesth Analg* 2004;98:283-84
59. Van Beers EJ, van Tuijn CF, Nieuwkerk PT, Friederich PW, Vranken JH, Biemond BJ: Patient-controlled analgesia versus continuous infusion of morphine during vasoocclusive crisis in sickle cell disease, a randomized controlled trial. *Am J Hematol* 2007;82: 955-60
60. Vishinsky EP, Haberkern CM, Neumayr I, Earles AN, Black D, Koshy M, et al: 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* 1995;333:206-13
61. Voyagis GS, Kyriakis KP, Roussaki-Danou K, Bastounis ES: Evaluating the difficult airway. An experimental study. *Minerva Anestesiol* 1995; 61: 483-489
62. Wales PW, Carver E, Crawford MW, Kim PC: Acute chest syndrome after abdominal surgery in children with sickle cell disease: Is a laparoscopic approach better? *J Pediatr Surg* 2001;36:718-721
63. Waters JH, Lukauskiene E, Anderson ME: Intraoperative blood salvage during cesarean delivery in a patient with beta thalassemia intermedia. *Anesth Analg* 2003;97: 1808-09
64. Willinsky JS, Lepow R: Sickle cell trait and the use of the pneumatic tourniquet. *J Am Pod Assoc* 1984;74:38-41
65. Yaster M, Tobin JR, Billett C, Casella JF, Dover G: Epidural analgesia in the management of severe vaso-occlusive sickle cell crisis. *Pediatrics* 1994;93:310-15
66. Youssef MA, Al Mulhim A: Physiologic effects of pneumoperitoneum in adults with sickle cell disease undergoing laparoscopic cholecystectomy (a case control study). *Surg Endosc* 2008;22:1513-18.

### Korrespondenz- adresse



**Priv.-Doz. Dr. med.  
Dirk Knüttgen**

Klinik für Anästhesiologie und  
operative Intensivmedizin  
Klinikum der Universität Witten-  
Herdecke

Krankenhaus Köln-Merheim  
Ostmerheimerstraße 200  
51109 Köln, Deutschland

Tel.: 0221 890713863  
Fax: 0221 89073868

E-Mail:  
knuetgend@kliniken-koeln.de