

Massivtransfusion bei Kindern und Blutkomponententherapie

C. SEEFELDER und A.W. GOERTZ

Anästhesisten sind aus allen Bereichen der Erwachsenen-anästhesie mit erwarteten oder unerwarteten Bluttransfusionen, insbesondere aber auch mit der Massivtransfusion und ihren Problemen und Komplikationen vertraut.

Auch in der Kinderanästhesie ist die Bluttransfusion, seltener jedoch die Massivtransfusion, eine vertraute Maßnahme. Der Kinderanästhesist sieht sich einem weiten Patientenspektrum ausgesetzt: vom 600 g schweren Frühgeborenen mit nekrotisierender Enterokolitis bis zum 60 kg schweren 16jährigen zur Skolioseoperation versorgt er Patienten unterschiedlichster Alters-, Größen- und Gewichtsklassen mit breitgefächerter Pathologie. Die größte Herausforderung findet er dabei bei den Früh- und Neugeborenen sowie bei den Säuglingen: neben den speziellen Erkrankungen des Neugeborenenalters und den schwierigen Größenverhältnissen bestehen in dieser Altersgruppe physiologische Besonderheiten, die mehr noch als beim Klein- und Schulkind die Regel unterstreichen, daß unsere kleinen Patienten nicht Miniaturformen von Erwachsenen sind.

Während es zur Massivtransfusion bei Erwachsenen reichlich Literatur gibt, liegen nur wenige Veröffentlichungen über die Massivtransfusion in der Anästhesie bei Kindern oder gar Neugeborenen vor [18, 19]. Im folgenden sollen deshalb einige bekannte Gesichtspunkte bei der Massivtransfusion und Blutkomponententherapie unter besonderer Berücksichtigung der Besonderheiten bei Neugeborenen und Säuglingen aus der Sicht des Anästhesisten zusammengefaßt werden. Auf die Blutkomponententherapie im Rahmen isolierter Komponentendefizite wie Anämie, Thrombozytopenie, Faktorenmangel etc. wird nicht eingegangen. Dazu wird auf einschlägige Übersichten verwiesen [24, 30, 51, 93, 95].

In welchen Bereichen unterscheidet sich die Massivtransfusion beim Neugeborenen und Säugling von der beim Erwachsenen und beim älteren Kind?

- 1) Adäquate Gefäßzugänge sind offensichtlich beim kleinen Kind technisch ein drängendes Problem. Ebenso sind die Methoden der Fremdbluteinsparung durch die vorgegebenen Größenverhältnisse nur bedingt, wenn überhaupt, einsetzbar.
- 2) Einige Nebenwirkungen der Blutkomponentengabe können bei Neugeborenen und Säuglingen im Gegensatz zu Erwachsenen problematisch sein, so z.B. die CMV-Infektionsübertragung oder die Graft-versus-host-Reaktion.
- 3) Die bei Erwachsenen möglichen Komplikationen der Transfusion und Massivtransfusion können alle auch bei Neugeborenen auftreten, sie werden u. U. jedoch früher (wie Gerinnungsstörungen) oder stärker (wie Hyperkaliämie und Zitratintoxikation) manifest.
- 4) Physiologische Besonderheiten des Neugeborenen und Säuglings bedingen besondere Indikationen, Nebenwirkungen und Vorbehandlung der Transfusion.

Transfusionsrelevante physiologische Besonderheiten

Das Frühgeborene, das termingerecht Neugeborene und der Säugling weisen eine ganze Reihe grundsätzlicher physiologischer Unterschiede zum älteren Kind und Erwachsenen auf. Diese normalen Entwicklungsstadien können durch den Begriff der „Unreife“ charakterisiert werden. Einige dieser unreifen Funktionen sind auch im Rahmen der Transfusion von Bedeutung.

- 1) Das Neugeborene hat noch 60–90 % fetales Hämoglobin HbF. Dessen höhere O₂-Affinität bedeutet, daß zur gleichen O₂-Bereitstellung an das Gewebe ein höherer Hämoglobingehalt im Blut erforderlich ist und u. U. eine Transfusion schon bei einem höheren Hämatokrit begonnen werden muß als bei älteren Kindern (s. auch den Beitrag von Linderkamp).
- 2) Da beim Neugeborenen das Herzzeitvolumen lediglich in begrenztem Ausmaß und für begrenzte Zeit erhöht werden kann,

ist eine reduzierte O₂-Transportkapazität nur bedingt durch das Herzzeitvolumen kompensierbar.

- 3) Die Glukuronidierungsfunktion der Leber ist beim Neugeborenen unvollständig ausgereift. Sie kann einem überschießenden Bilirubinanstieg, z. B. nach Transfusion größerer Mengen älterer Erythrozyten, oder der Zitratsbelastung während einer Massivtransfusion u. U. nicht ausreichend gerecht werden.
- 4) Auch das Immunsystem des Neugeborenen ist unreif. Im Blut von Neugeborenen überwiegen noch mütterliche Antikörper. Antikörper auf Erythrozytenantigene werden beim Neugeborenen noch nicht gebildet [24, 83]. Die zelluläre Immunität ist unterentwickelt und ermöglicht so das Überleben fremder Leukozyten und eine mögliche Graft-versus-host-Reaktion.
- 5) Fast alle Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren liegen bei gesunden Früh- und Neugeborenen in z. T. deutlich verringerter Konzentration bei allerdings großer Streubreite vor und steigen im Verlauf der ersten ca. 6 Lebensmonate auf Erwachsenenwerte an [3, 4]. PT und PTT sind dementsprechend beim Neugeborenen bisweilen verlängert. Gleichzeitig kann jedoch klinisch beim Neugeborenen eine Hyperkoagulabilität möglicherweise durch die Eigenschaften eines fetalen Fibrinogens imponieren [66].

Blut und Blutkomponenten

Gewinnung der Blutkomponenten [31, 80]

Bei der Herstellung von Blutkonserven durch Blutbanken wird Venenblut entnommen und mit einem Antikoagulans/Stabilisator, meist CPD, versetzt. Die entstandene Vollblutkonserve wird von den meisten Blutbanken in Komponenten aufgeteilt. In einem ersten Zentrifugationsschritt werden Erythrozytenkonzentrat, leukozytenhaltiger „buffy coat“ und thrombozytenreiches Plasma voneinander getrennt. Das Erythrozytenkonzentrat wird heute mit einer sog. Additivilösung, z.B. ADSOL oder SAGM, versetzt. Der „buffy coat“ wird verworfen. Das thrombozytenreiche Plasma wird in einem zweiten Zentrifugationsschritt in ein Thrombozytenkonzentrat und in Frischplasma aufgetrennt.

Konzentrationsverlauf von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren im Vollblut

Abfall der Thrombozyten

Zahl und Funktionsfähigkeit der Thrombozyten nehmen in Vollblutkonserven unter Lagerung bei 4 °C durch Aggregation rasch ab. Allerdings schwanken die Angaben: nach 48 h liegen i. allg. keine funktionsfähigen Thrombozyten mehr vor [38], andererseits wurden unter diesen Bedingungen auch nach 5 Tagen noch 100 000 funktionsfähige Thrombozyten pro mm³ gezählt [63].

Abfall der plasmatischen Gerinnungsfaktoren

Unter Lagerung von Vollblutkonserven bei 4 °C kommt es zu einem Abfall der Gerinnungsfaktoren, der jedoch wohl langsamer verläuft als früher angenommen wurde. Dies gilt auch für die gemeinhin als labil bezeichneten Gerinnungsfaktoren V und VIII. Nach Nilsson [71] fällt der Faktor VIII:C zwar bei Lagerung von Vollblut bei 4 °C innerhalb der ersten 24 h auf 50 %, der weitere Abfall verläuft jedoch langsamer und erreicht nach 1 Woche 30 %. Faktor V und Faktor VIII R:Ag sowie alle anderen Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren finden sich auch nach 1-2 Wochen noch in Konzentrationen > 50 % [22, 33, 38, 71] und liegen damit in einem für die plasmatische Gerinnung ausreichenden Bereich.

Vollblut

Warmblut ist Vollblut während der ersten 6 h nach Entnahme bei Lagerung unter Raumtemperatur, also auch Eigenblut im Rahmen der isovolämischen Hämodilution. Warmblut enthält mit Ausnahme des zitratgebundenen Kalziums alle Blutkomponenten in praktisch normaler Konzentration, Aktivität bzw. Funktion. Es ist theoretisch der ideale Volumenersatz bei Massivtransfusionen, da es alle Blutkomponenten im physiologischen Verhältnis enthält und mit einer gegenüber der Komponententherapie reduzierten Spenderexposition einhergeht [52]. Ob tatsächlich „unidentified factors“ Warmblut wirksamer als die Komponententherapie machen [65], sei dahingestellt. In der Kinderkardiochirurgie wird oftmals aus empirischen Gründen auf frischstmögliche Vollblutkonserven Wert gelegt [49]. Ein verringerter postoperativer Blut-

verlust nach Herzoperationen bei Kindern unter 2 Jahren wurde bei Verwendung von frischem Vollblut beschrieben [58]. Letztlich sind die Vorteile von Warmblut und Frischblut auch in der Herzchirurgie jedoch umstritten [37, 44].

Während der ersten 72 h wird Vollblut unter Lagerung bei 4 °C als Frischblut bezeichnet. Aufgrund des günstigen Verlaufs gerinnungsaktiver Komponenten unter der Lagerung während der ersten Tage gilt Frischblut noch als gerinnungsmäßig günstiges Blutprodukt. Seine Verwendung bei Massivtransfusionen v. a. auch bei Neugeborenen und kleinen Kindern trägt zur Einsparung von Thrombozytenkonzentraten und FFP bei [5, 11, 33].

Einwände gegen den routinemäßigen Einsatz von Warm- und Frischblut beruhen im wesentlichen auf logistischen, forensischen und Qualitätsargumenten.

Eine ausreichende Bevorratung von Warm- und Frischblut durch die Blutbanken ist nicht möglich [42], während Komponenten weitgehend problemlos und mit Qualitätsgarantie bereitgestellt werden können.

Warm- und Frischblut beinhalten ein erhöhtes Infektionsrisiko: Die serologische Austestung (HIV I + II, HBSAg, Anti-HC, GOT, FTPA, CMV) ist noch nicht abgeschlossen; bestimmte Keime wie z. B. Treponemen überleben bei 4 °C ca. 24–48 h und können somit übertragen werden. Das Infektionsrisiko kann allerdings durch Verwendung bekannter Spender und „limitierte Exposition“ reduziert werden [7, 94].

Der Leukozytengehalt der Konserve stellt ein großes allergenes und Nebenwirkungspotential dar. Durch die Anwesenheit von Leukozyten und Thrombozyten ist die Mikroaggregatbildung im Vollblut ausgeprägter als in Erythrozytenkonzentraten (EK). Die Verwendung von Leukozytenfiltern verbietet sich, da auch die Thrombozyten entfernt würden.

Sowohl die Zitrabelastung als auch die Auswirkungen der Lagerung mit Hyperkaliämie, Azidose, Hämolyse und Abfall des 2, 3-DPG sind mit Vollblut stärker als mit EK.

Erythrozytenkonzentrate [5, 15, 31]

Erythrozyten werden deswegen heute fast ausschließlich als Erythrozytenkonzentrat (EK) verabreicht. EK ist arm an „buffy coat“,

d. h. weitgehend verarmt an potentiell störenden Leukozyten und Thrombozyten. Es ist arm an Plasma; Qualität und Haltbarkeit sind durch Zusatz von Additiven, die u. a. Dextrose, Adenin, Mannit etc. enthalten können, verbessert. Mit Additiv versetztes EK besitzt einen Hämatokrit von ca. 60 % und damit eine geringere Viskosität.

Für besondere Indikationen kann EK noch weiter bearbeitet werden.

Beim Filter-EK wird durch Verwendung eines Leukozytenfilters die Zahl der Leukozyten weiter reduziert. Dies ist z. B. bei Transplantationen, chronischem Transfusionsbedarf oder SCID sinnvoll.

Gewaschenes EK hat einen weiter reduzierten Plasmagehalt, was insbesondere bei Allergie auf Plasmabestandteile sinnvoll ist. Außerdem sind in frisch gewaschenem EK der extrazelluläre Kaliumanteil und der Zitratgehalt reduziert.

Erythrozyten können auch nach Zusatz von Glycerin eingefroren (tiefgefrorenes EK) und zur Verwendung aufgetaut und vom Glycerin freigewaschen werden. Es ist dadurch fast thrombozyten-, leukozyten- und plasmafrei. Es ist gefroren lange haltbar, hat eine gute Erythrozytenqualität und ist in frisch aufgetautem Zustand arm an Kalium und Zitrat.

Zur Reduzierung der Spenderexposition kann bei Babies eine Konserve auf mehrere Satellitenbeutel als Babykonserven verteilt werden. So kann bei chronischem Transfusionsbedarf z. B. 5ml Blut von der gleichen Blutspende transfundiert werden. Dafür nimmt man in Kauf, daß die letzten Satellitenkonserven bis zu 15 Tage alt sind, während i. allg. für Neugeborene Konserven von maximal 1 Woche Lagerungsdauer verwendet werden.

Thrombozytenkonzentrate [5, 14, 43]

Thrombozytenkonzentrate (TK) enthalten ca. $5 \cdot 10^{10}$ Thrombozyten in 50 ml Plasma. Sie werden bei 22 °C unter ständiger Agitation gelagert und sind darunter 1–7 Tage [41, 53] haltbar, wobei Zahl und Funktionsfähigkeit der enthaltenen Thrombozyten jedoch abnehmen.

Der Zitratgehalt in Thrombozytenkonzentraten ist so hoch wie in Frischplasmen. Sie sind additivfrei. Ein bakterielles Wachstum in den Konserven ist beschrieben worden [68].

Das Plasma im Thrombozytenkonzentrat enthält vergleichbar dem im Vollblut alle Gerinnungsfaktoren, wobei während der Lagerungsdauer von 3–5 Tagen der Thrombozyten lediglich die Faktoren V und VIII abfallen, jedoch noch in wirksamer Konzentration vorliegen [88], so daß die Thrombozytentransfusion auch eine Frischplasmatransfusion darstellt.

Thrombozytenkonzentrate werden beim Kind mit 10 ml oder 0,1–0,3 Konzentraten pro kg Körpergewicht dosiert [14, 18, 95], worunter die Thrombozyten um 20 000–70 000 pro mm^3 ansteigen.

Fresh-frozen-Plasma [5, 13, 43, 82]

Fresh-frozen-Plasma (FFP) ist tiefgefroren über Monate ohne Aktivitätsverlust der enthaltenen Gerinnungsfaktoren einschließlich der labilen Faktoren V und VIII sowie aller Inhibitoren lagerbar.

Von Nachteil sind die relativ lange Auftauzeit von 30–45 min. FFP ist frei von Lagerungsschäden des EK, ist additivfrei, jedoch reich an Zitrat.

Nebenwirkungen, Probleme und Komplikationen der Transfusion [61]

Die unerwünschten Begleiterscheinungen bei der Transfusion sind bei Neugeborenen grundsätzlich die gleichen wie bei Erwachsenen, ergänzt um einige Besonderheiten. Die Probleme können auf mehrere Ursachengruppen zurückgeführt werden:

- 1) Probleme, die sich aus Inhaltsstoffen der Aufbewahrungsbeutel wie z. B. Zitrat, Weichmacher, Additivsubstanzen ergeben.
- 2) Probleme, die durch lagerungsbedingte Veränderungen zustande kommen.
- 3) Immunologische Probleme.
- 4) Infektiosität.
- 5) Probleme, die sich aus Verdünnungseffekten z. B. der Gerinnungsfaktoren ergeben.

Einige der Probleme sind dabei erst bei Massivtransfusionen von klinischer Bedeutung (z. B. Konservenzusätze, Lagerungsschäden,

Verdünnungseffekte), andere, wie z. B. die Graft-versus-host-Reaktion oder die Infektion mit Zytomegalieviren, sind nur beim Neugeborenen, nicht aber beim sonst gesunden älteren Kind ein Problem.

Probleme durch Konservenzusätze

Das Blut wird bei der Blutspende in Plastikbeutel entnommen und mit Zusätzen versetzt, die für einen Teil der möglichen Probleme verantwortlich sind, allerdings i. allg. erst im Rahmen von Massivtransfusionen.

- So können der PVC-Weichmacher Di-(2-ethylhexyl-)phthalat (DHEP) und sein Metabolit Mono-(2-ethylhexyl-)phthalat aus den Plastikbeuteln freigesetzt und mittransfundiert werden. Sie müssen in der Leber glukuronidiert werden, bevor sie ausgeschieden werden können, was bei der unreifen Leberfunktion des Neugeborenen zur Akkumulation unter den Bedingungen einer Massivtransfusion führen kann [89].
- Als weitere Inhaltsstoffe der Antikoagulans-/Additivlösung von Blutkonserven sind z. B. Zitrat, Adenin, Glukose und Mannit zu nennen. Auch diese Substanzen sind nicht bei langsamer Transfusion kleiner Mengen, jedoch bei Massivtransfusion in kurzer Zeit für den Neugeborenenorganismus u. U. ein Problem (s. unten).

Lagerungsfolgen

Erythrozyten im EK wie im Vollblut unterliegen Veränderungen infolge der Lagerung [100]. Der Metabolismus ist bei 4 °C reduziert, aber nicht aufgehoben, es kommt in den Beuteln zum Abfall des pO_2 , zu einer metabolischen und respiratorischen Azidose mit Abfall des pH-Wertes auf unter 7,0 und Anstieg des pCO_2 auf über 200 mm Hg innerhalb von 1–2 Wochen (eigene Messungen). Laktat, Phosphat und Ammoniak steigen an. Der Gehalt an 2,3-DPG fällt auch bei 4 °C langsam auf ca. 50 % nach 10 Tagen und 25 % nach 20 Tagen ab. Nach der Transfusion regenerieren die Erythrozyten den 2,3-DPG-Gehalt innerhalb von 9–24 h.

Bei Verwendung von frischerem Blut ist der Gehalt an 2,3-DPG weitgehend erhalten. Es kommt zu progredienter, teils exzessiver Hyperkaliämie durch die eingeschränkte Funktion der Na/K-Pumpe infolge ATP-Verarmung und durch Hämolyse [51, 65, 90].

Die Haltbarkeit von EK ist abhängig vom verwendeten Antikoagulans und Additiv. Wegen der zunehmenden Lagerungsfolgen bei längerer Aufbewahrung wird für Neugeborene und Kleinkinder von den Blutbanken nach Möglichkeit Blut von unter 1 Woche Lagerungsdauer ausgegeben. Bei Verwendung von Babykonserven wird dies jedoch auf bis zu 15 Tage ausgedehnt.

Die metabolischen Veränderungen infolge der Konservenlagerung sind i. allg. nur bei rascher Transfusion größerer Volumina von klinischer Bedeutung (s. unten).

Immunologische Probleme

Immunologische Komplikationen und Probleme der Transfusion beim Neugeborenen umfassen ebenfalls alle beim Erwachsenen möglichen Probleme [32] sowie einige Besonderheiten.

Hämolytische Transfusionsreaktionen

Hämolytische Transfusionsreaktionen sind auf Inkompatibilität meist im ABO- und Rhesus-System zwischen Spender und Empfänger zurückzuführen. Sie beruhen häufig auf menschlichen Fehlern [65].

Bei Neugeborenen kann es auch zu einer verzögerten hämolytischen Reaktion durch das sog. T-Antigen der Erythrozyten kommen. Dieses Antigen ist auf allen Erythrozyten vorhanden, aber normalerweise nicht zugänglich. Es kann jedoch z. B. im Rahmen einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) durch eine von Clostridium perfringens freigesetzte Neuraminidase exponiert werden. Andererseits finden sich Antikörper gegen das T-Antigen im Plasma von fast allen Personen im Alter von über 6 Monaten [99], so daß es bei Transfusion eines Frühgeborenen mit NEC zur Hämolyse kommen kann.

Nichthämolytische, allergische Transfusionsreaktionen

Die zahlreichen beschriebenen nichthämolytischen Transfusionsreaktionen können auch beim Neugeborenen auftreten. Ihnen

liegen Reaktionen zwischen zellulären oder Proteinbestandteilen von Spender- und Empfängerblut zugrunde, z. B. febrile Transfusionsreaktion (auf transfundierte Leukozyten), Urtikaria (IgE-vermittelt), Anaphylaxie (z. B. bei Vorliegen von Anti-IgA-Antikörpern), oder das akute transfusionsbedingte Lungenversagen (TRALI; Granulozyten-/Lymphozytenantikörper) [76].

Alloimmunisierung

Insbesondere bei Transfusion zahlreicher Blutprodukte besteht die Möglichkeit der Alloimmunisierung und Antikörperbildung gegen empfängerfremde Antigene aus Blutgruppen- und HLA-Systemen, die zu entsprechenden Transfusions- oder Abstoßungsreaktionen bei späterer Zufuhr fremder Antigene (Transfusion, Transplantation) führen können [27].

Immunsuppression des Empfängers

Als gesichert gilt inzwischen auch das Phänomen der Immunsuppression des Empfängers durch Transfusionen [28, 32]. Bessere Transplantationsergebnisse, verringerte Überlebensrate nach Malignomoperationen und erhöhte Infektrate nach Massivtransfusionen werden u. a. darauf zurückgeführt [12].

Neonatale Immunthrombozytopenie

Durch transplazental erworbene mütterliche Antikörper gegen Thrombozyten kann es beim Neugeborenen zur neonatalen Immunthrombozytopenie mit Ausbleiben eines Thrombozytenanstiegs bei Thrombozytengabe kommen [30, 62]. In diesem Fall müssen mütterliche Thrombozyten übertragen werden.

Graft-versus-host-Reaktion [10, 54]

(s. auch den Beitrag von Stolte)

Werden immunkompetente Lymphozyten in einen Organismus übertragen, der aufgrund eingeschränkter zellulärer Immunität die fremden Lymphozyten nicht vernichtet, so kann es zum Anwachsen der übertragenen Lymphozyten kommen, die durch die Antigene des Empfängers zu einer Reaktion stimuliert werden, die sich als sog. Graft-versus-host-Reaktion (GVHR) gegen den Empfängerorganismus manifestiert. Die GVHR geht mit Fieber, Leberfunktionsstörungen, Diarrhö, Hautveränderungen und schließlich

Panzytopenie einher. Die Posttransfusions GVHR hat eine Letalität von 90 % [54].

Diese Reaktion wird in erster Linie bei immungeschwächten Patienten beobachtet, z. B. Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten (Kinder mit SCID, Patienten mit Immunsuppression durch Chemotherapie oder Bestrahlung, Patienten mit hämatologischen oder bestimmten soliden Neoplasmen, Patienten nach Transplantation, Patienten mit Aids). Sie wurde v. a. in Japan auch nach Transfusion von unbestrahltem Frischblut in der Herzchirurgie mit hoher Inzidenz gesehen [84].

Die GVHR ist jedoch auch bei früh- oder termingeborenen Neugeborenen insbesondere nach vorangegangener Austauschtransfusion bekannt. Möglicherweise ist das unreife Immunsystem des Neugeborenen nicht zur Abwehr der fremden Lymphozyten in der Lage, und die vorangegangene Austauschtransfusion mag das Immunsystem noch zusätzlich supprimiert haben.

Es gibt Hinweise, daß die GVHR häufiger bei HLA-Ähnlichkeit zwischen Empfänger und Spender auftritt, also auch bei Bluttransfusion zwischen Verwandten 1. Grades (z. B. Eltern auf Kind) [54, 97].

Lymphozyten können in praktisch allen Blutprodukten (Granulozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat, Vollblut, Erythrozytenkonzentrat, auch arm an „buffy coat“, gewaschen, gefiltert und tiefgefroren, Frischplasma) vorhanden sein. Man nimmt an, daß eine gewisse Mindestzahl von Lymphozyten, die auf ca. 10^7 Lymphozyten pro kg KG [24] geschätzt wird, zum Auslösen einer GVHR erforderlich ist, jedoch wurde die Reaktion auch schon nach der Übertragung wesentlich weniger Lymphozyten (ca. $8 \cdot 10^4$ durch FFP) beobachtet.

Eine Prophylaxe gegen die GVHR kann durch Entfernung oder Hemmung der Lymphozyten in den Blutprodukten erfolgen.

Die Verwendung von Leukozytenfiltern oder Waschen von Blutprodukten kann die Lymphozyten reduzieren, jedoch nicht 100 %ig eliminieren.

Dagegen steht mit der Bestrahlung ein Verfahren zur Verfügung, das bereits nach 5 Gy die mitotische Aktivität der Lymphozyten als Antwort auf einen allogenen Stimulus aufhebt. Zur Gewährleistung einer Sicherheitsmarge wird heute meist mit 15–50 Gy bestrahlt. Der Vorgang dauert wenige Minuten. Alle Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate und Frischplasmen

nach dem Auftauen), die für immunsupprimierte Patienten, Früh-, Neugeborene und Säuglinge sowie bei gerichteten Blutspenden für Verwandte 1. Grades bestimmt sind, sollten bestrahlt werden [83, 95].

Wenn auch keine wesentlichen Auswirkungen der Bestrahlung in der angegebenen Dosierung auf die Überlebensfähigkeit oder Funktionsfähigkeit der anderen Zellbestandteile im Blut beschrieben sind [67, 78, 81], so wird doch der baldige Verbrauch der bestrahlten Blutprodukte empfohlen.

Infektiosität

Alle Keime, die sich zum Zeitpunkt der Blutspende im Blut oder auf der Haut des Spenders befinden, können in die Blutkonserve gelangen, so z. B. Viren (Hepatitis-B- und -C-Virus, Epstein-Barr-Virus, HIV I und II [47], HTLV I und II, CMV), Bakterien (Pseudomonas, Staphylokokken, Treponemen, Yersinia enterocolitica), Protozoen (Plasmodien [75]) und andere [61]. Die serologische Testung der Blutkonserven nimmt u. U. 24 h in Anspruch. Bakterien können auch in gekühlten Konserven mehrere Tage überleben (Treponemen, Yersinia). Insbesondere mit den bei 22 °C gelagerten Thrombozytenpräparaten können Bakteriämien und gar septische Krankheitsbilder nach Transfusion hervorgerufen werden [68]. Die Inzidenz infektiöser Komplikationen nimmt mit zunehmender Anzahl an Transfusionen zu [15].

Zytomegalievirusinfektion [101]

Ein besonderes Problem bei früh- und termingeborenen Neugeborenen kann die Übertragung von Zytomegalieviren (CMV) darstellen.

Das Zytomegalievirus ist ubiquitär, 40–50 % der Erwachsenen sind positiv auf einen Test auf Anti-CMV-Antikörper [77]. CMV kann auch bei CMV-Antikörper-positiven Patienten intrazellulär in Leukozyten vorhanden sein und wird mit diesen übertragen. Es ruft beim gesunden Erwachsenen einen meist unbedeutenden grippalen viralen Infekt hervor. Immunsupprimierte Patienten und insbesondere schwerkranke oder prämatüre Neugeborene unter 1200–1500 g [2, 24, 95] sind durch eine CMV-Infektion besonders gefährdet. Sie können ein schweres Krankheitsbild mit Pneumonie,

Hepatitis, zentralnervösen Symptomen, Chorioretinitis, hämolytischer Anämie und Thrombopenie entwickeln.

Die Prophylaxe einer transfusionsbedingten CMV-Infektion bei gefährdeten Patienten wird angestrebt:

- durch Reduktion der Leukozytenzahl in der Konserve, z. B. durch Leukozytenfilter [29] oder durch Waschen der EK z. B. im Rahmen der Gefrierlagerung. Normale gewaschene EK können CMV übertragen [96];
- am sichersten durch Gabe von CMV-Antikörper-negativen Blutprodukten an seronegative Patienten.

Während einige Autoren das Infektionsrisiko durch CMV-positive Konserven für gering halten [77, 83], wird von anderer Seite sogar vor der generellen Transfusion CMV-negativer Blutprodukte gewarnt: Bei einem Kind mit durch mütterliche Antikörper positivem CMV-Test kann durch Massivtransfusion CMV-negativen Blutes eine Serokonversion zu CMV-negativ hervorgerufen werden, was das Neugeborene jetzt erst empfänglich macht für eine z. B. nosokomiale oder auch wiederum von der Mutter übertragene CMV-Infektion [96, 101].

Die Verwendung von CMV-negativem Blut hat jedoch den begleitenden Vorteil, daß die Gefahr einer HIV-Infektion weiter reduziert wird, da ca. 90 % der HIV-positiven Patienten auch im CMV-Test positiv sind [47].

Klinik der Massivtransfusion

Definition und Vorkommen

Definition

Massivtransfusionen sind in der Erwachsenentransfusion definiert als Transfusion von ≥ 10 Konserven in 24 h. Analog wird auf Kinder und Neugeborene übertragen die Massivtransfusion definiert als Transfusion von ≥ 1 Blutvolumen des Patienten in 24 h. Aus Sicht des Anästhesisten ist dabei insbesondere die Transfusion in noch kürzerer Zeit von Bedeutung.

Erwartete/unerwartete Massivtransfusion

Massivtransfusionen können prinzipiell erwartet oder unerwartet notwendig werden.

Erwartete Massivtransfusionen bei Kindern können z. B. stattfinden

- im Rahmen von Austauschtransfusionen (bei Erythroblastosis fetalis oder Intoxikationen),
- bei operativen Eingriffen in der Leberchirurgie, Tumorchirurgie, Herzchirurgie, Neurochirurgie, Orthopädie, Kiefer-/Gesichtschirurgie [48, 98] etc.

Unerwartet ist man mit Massivtransfusionen z. B. bei polytraumatisierten Kindern oder gelegentlich bei an sich blutarmen Operationen konfrontiert.

Vorbereitung auf Massivtransfusion

Für die Vorbereitung einer erwarteten wie für die Bewältigung einer unerwarteten Massivtransfusion stehen 3 Maßnahmen im Vordergrund:

- 1) adäquate venöse Zugänge,
- 2) adäquate Blutbereitstellung,
- 3) adäquates Monitoring.

Probleme der venösen Zugänge

Suffiziente venöse Zugänge sind für die Massivtransfusion absolut unerlässlich.

Periphere venöse Zugänge müssen v. a. sicher sein: kindliche Venen können unter übermäßiger Druckinfusion leicht platzen. Auch kleine Zugänge und dünne Venen können jedoch große Volumina aufnehmen, so ist z. B. eine Massivtransfusion selbst über die Kopfvenen möglich.

Sichere Venen sind oft die V. saphena magna, die V. jugularis externa, die Handrücken- und antekubitalen Venen. Notfalls kann die Femoralvene perkutan kanüliert werden.

Zentralvenöse Zugänge sollten bei jeder erwarteten Massivtransfusion gelegt werden. Wir empfehlen die V. jugularis interna rechts; ein Doppellumenkatheter (2×22 G) erlaubt eine Volumenapplika-

tion und intermittierende ZVD-Messung über das 1. Lumen und ggf. eine Katecholamintherapie über das 2. Lumen.

Bei unerwarteter Massivtransfusion ist auch an die intraossäre Transfusion insbesondere bei Neugeborenen zu denken. Hierüber lassen sich nicht nur alle Medikamente, sondern bei kleinen Kindern auch adäquate Volumenmengen applizieren [86].

Blutbereitstellung

Die Blutgruppenbestimmung bei Neugeborenen erfolgt nach Möglichkeit aus Venenblut und nicht aus Nabelschnurblut, da

- Nabelschnurblut häufig mit mütterlichem Blut kontaminiert ist und
- Nabelschnurblut häufig wenig Plasma enthält, so daß eine genaue Testung schwierig ist.

Für Neugeborene wie für alle Kinder wird ABO- und Rh-kompatibles Blut bevorzugt, das mit dem Empfängerblut gekreuzt wurde. Das übliche Antikörperscreening sollte durchgeführt werden. Unter Umständen muß beim Neugeborenen wegen der plazentalen Übertragung auch ein Antikörperscreening des mütterlichen Blutes durchgeführt werden.

Für intrauterine Austauschtransfusionen sowie im Notfall können EK der Blutgruppe 0 Rhesus-negativ und FFP der Blutgruppe AB [85] bereitgestellt werden.

Eine Blutbereitstellung sollte für alle Eingriffe erfolgen, für die ein Blutverlust von $\geq 10\%$ des geschätzten Blutvolumens des Patienten möglich ist [91].

Für Kinder bis zur Vollendung des 1. Lebensjahres werden nach Möglichkeit Anti-CMV-Antikörper freie Blutprodukte verwendet, die zusätzlich bestrahlt werden. Bei Kindern sollten nur erythrozytenhaltige Konserven von weniger als 7 Tagen Lagerungsdauer zum Einsatz kommen.

Monitoring

Routinemonitoring

Das Monitoring für jede Kindernarkose soll heute umfassen:

- exakte Beobachtung des Patienten,
- präkordiales oder Ösophagusstethoskop,
- Pulsoxymeter,

- EKG,
- nichtinvasive Blutdruckmessung (oszillometrisch, z. B. DinamapP),
- Kapnographie und -metrie,
- Temperatursonde,
- übliches Beatmungsmonitoring,
- gewissenhaftes Beobachten des Operationsfeldes.

Erweitertes Monitoring

Als Zusatzmonitoring bei Eingriffen, bei denen eine Massivtransfusion möglich ist, empfehlen sich:

- invasive arterielle Blutdruckmessung;
- zentralvenöser Druck;
- Urinausscheidung: Dauerkatheter, Beutel, Blasenfüllung (Chirurg);
- Erfassen des Blutverlusts: Sauger, Tupfer, Tücher;
- Laborkontrollen im OP: HK, Blutgasanalyse, Elektrolyte, Blutzucker;
- Laborkontrollen: Hb, Thrombozyten, PTT, PT (TZ, Fibrinogen, Fibrinogenspaltprodukte), nach jeweils 50 % Austausch des Blutvolumens [91].

Therapeutische Ziele bei der Massivtransfusion

Beim akuten massiven Blutverlust stehen 4 Ziele im Vordergrund [38]:

- 1) Als wichtigstes Ziel gilt die Aufrechterhaltung der Normovolämie durch eine Volumensubstitution und Wiederherstellung des zirkulierenden Blutvolumens, um die Organperfusion sicherzustellen.
- 2) In 2. Priorität erfolgt die Wiederherstellung der O₂-Transportkapazität. Erythrozyten als O₂-Träger werden nach Bedarf zugeführt.
- 3) Infolge der Massivtransfusion kommt es auch zur massiven Zufuhr von Substanzen, die von Konservenzusätzen oder von Lagerungsfolgen stammen. Sie können akute Störungen verur-

sachen, die bedacht, erkannt und u. U. behandelt werden müssen.

- 4) Die Aufrechterhaltung oder Wiederherstellung einer ausreichenden Gerinnungsfunktion steht an nächster Stelle. Hier gilt das Augenmerk der Thrombozytenzahl und -funktion einerseits und der plasmatischen Gerinnung und den Gerinnungsfaktoren andererseits.

Volumensubstitution

Die Bedeutung der Volumensubstitution ergibt sich u. a. daraus, daß Organversagen wie ARDS und Komplikationen wie DIC sowie Gerinnungsstörungen oft mehr von der Zeit im Schock oder in Hypoperfusion abhängen als von der Transfusionsmenge [12, 39, 52].

Volumenersatzmittel der ersten Wahl ist bei uns für Neugeborene Humanalbumin 5 %. Kolloide werden 1:1 für den geschätzten Blutverlust eingesetzt, Kristalloide 3:1.

Wiederherstellung der O₂-Transportkapazität

Für eine ausreichende O₂-Versorgung der Gewebe ist eine minimale O₂-Transportkapazität erforderlich. Durch die Linksverschiebung der O₂-Bindungskurve des fetalen Hämoglobins und durch die nur begrenzte Steigerbarkeit des Herzzeitvolumens des Neugeborenen liegen der minimale akzeptable und der kritische Hämoglobinwert des Früh- und Neugeborenen höher als beim älteren Kind und beim Erwachsenen (s. Beitrag von Linderkamp). Beim Neugeborenen unter 24 h und beim Säugling bis 4 Monate mit schwerer respiratorischer Erkrankung oder zyanotischem Herzfehler wird i. allg. ein HK von > 36–40 % aufrechterhalten [40]. Eine symptomatische Anämie bei sonst gesunden Neugeborenen wird ab einem Hb < 8–10 g/dl behandelt. Eine Transfusion wird auch empfohlen ab einem akuten Blutverlust von > 10 % des geschätzten Blutvolumens des Neugeborenen und Säuglings. Kinder über 4 Monate folgen im wesentlichen den Richtlinien der Transfusion für Erwachsene [5, 43].

Komplikationen durch Massivtransfusion

Komplikationen durch Konservenzusätze

Während bei langsamer Transfusion kleiner Mengen von Blutprodukten die in den Konserven vorhandenen Zusatzstoffe vom Organismus leicht bewältigt werden, kann es im Rahmen einer Massivtransfusion zu Nebenwirkungen durch die rasche und hochdosierte Zufuhr einiger dieser Stoffe kommen. Dies gilt z.B. für Zitrat, Glukose und Adenin.

Zitratintoxikation

Zitrat aus dem CPD-Antikoagulans ist insbesondere in Frischplasma, Thrombozytenkonzentraten und Vollblut in hoher Konzentration vorhanden, weniger in den plasmaarmen additivversetzten EK oder gar in gewaschenen und gefrorenen Erythrozytenpräparationen [42]. Es wird unmittelbar nach Transfusion in Leber und Muskel schnell metabolisiert, möglicherweise auch renal eliminiert [23]. Bei sehr rascher Transfusion zitratthaltiger Blutkomponenten kann man im Serum einen Abfall des ionisierten Kalziums beobachten [70], der ab einer Geschwindigkeit von 100–150 ml Vollblut/min beim Erwachsenen [23], bei Kindern unter 60 ml Vollblut/kg KG/h [1] und 1,5–2,5 ml Frischplasma/kg KG/min [21] beschrieben wurde. Die zitratbedingte ionisierte Hypokalzämie ist verantwortlich für die ursprünglich dem Zitrat selbst zugeschriebene negativ-inotropen und vasodilatatorischen Auswirkungen [21]. Die Hypokalzämie ist im gesunden Organismus innerhalb von Minuten nach Transfusionsende reversibel [1, 21, 23] und häufig hämodynamisch nicht relevant (außer bei begleitender Halothannarkose [17]). Eine routinemäßige Kalziumsubstitution wird nicht generell befürwortet [56]. Bei Hypotension unter einer Hypokalzämie, insbesondere unter Halothannarkosen, können gleichermaßen Kalziumchlorid (4–12 mg/kg KG) oder Kalziumglukonat (14–42 mg/kg KG) eingesetzt werden. Der erhöhte Zitrat Spiegel kehrt innerhalb weniger Stunden zum Ausgangswert zurück [1].

Hyperglykämie

Die meisten Blutkomponenten enthalten durch den CPD-Stabilisator und durch das Additiv größere Mengen an Glukose, gedacht als Substrat für die Erythrozyten. Die Blutzuckerspiegel in frischen

Blutkonserven liegen bei ca. 300 mg/dl. Diese exogene Glukosezufuhr zusammen mit endogener Glukoneogenese und streßbedingter Glukoseverwertungsstörung [90] kann zu ausgeprägter Hyperglykämie führen [6]. Ein dadurch ausgelöster Hyperinsulinismus kann seinerseits nach Transfusionsende zu verzögert auftretender Hypoglykämie führen. Entsprechende Blutzuckerkontrollen sind unerlässlich.

Adenintoxizität

Adenin, das als Additiv den Erythrozytenkonzentraten zugesetzt ist, ist in niedriger Dosierung, z. B. im Rahmen der langsamen Transfusion kleiner Volumina, unbedenklich. In hoher Dosierung wirken jedoch die Metaboliten 2,8-Dioxyadenin, 8-Oxyadenin und Harnsäure nephrotoxisch. Die genaue Dosierungsgrenze ist insbesondere für Neugeborene unbekannt. Für Frühgeborene und kleine Kinder mit schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz wird jedoch bei Massivtransfusion von Konserven mit größeren Mengen an Adenin abgeraten [57].

Komplikationen durch Lagerungsfolgen der Konserven

Gleichermaßen wie für die Zusatzstoffe der Konservenbeutel gilt für die Veränderungen, die im Rahmen der Lagerung von Blutkonserven auftreten, daß sie bei der langsamen Transfusion kleiner Mengen klinisch ohne wesentliche Bedeutung sind, da z. B. die Hyperkaliämie, die metabolische und respiratorische Azidose etc. nach Transfusion rasch vom (sonst gesunden) Organismus ausgeglichen werden und erst bei Transfusion großer Mengen klinische Auswirkungen erwartet werden müssen.

Hyperkaliämie

In erythrozytenhaltigen Blutprodukten (Vollblut, EK) steigt mit zunehmender Lagerungsdauer die plasmatische Kaliumkonzentration durch Freisetzung aus den Erythrozyten (durch Hämolyse und eingeschränkte Funktion der Na/K-ATPase) an. Der Kaliumspiegel erreicht nach 1 Woche ca. 10 mmol/l, nach 2 Wochen 20 mmol/l und kann in Einzelfällen 60 [18] bis 120 [8] mmol/l erreichen.

Die Gesamtbelastung mit Kalium ist wegen des geringeren Plasmaanteils bei Erythrozytenkonzentraten geringer als bei Vollblutkonserven. Auch in gefrorenen und aufgetauten Erythrozyten-

konzentraten kann es bereits Stunden nach dem Auftauen zu deutlichen Kaliumanstiegen kommen. Der erhöhte Plasmakaliumwert im transfundierten Blut ist bei langsamer Transfusion kleiner Volumina klinisch meist unbedeutend. Bei Normovolämie wird das Kalium vom Empfänger ausgeschieden oder umverteilt, auch die Erythrozyten nehmen nach Regeneration ihrer Energiereserven wieder Kalium auf. Bei schneller Transfusion großer Volumina wurden jedoch Hyperkaliämien [9, 92], z. T. mit Herzstillstand beschrieben [46]. Dies ist insbesondere bei Kindern eine Gefahr der Massivtransfusion. Als kritische Transfusionsgeschwindigkeit bei Erwachsenen werden zwischen 0,4 ml Vollblut kg/KG/min [56] und 120 ml/min [65] genannt.

Bei der Massivtransfusion von Kindern ist deshalb besonders auf möglichst frische Erythrozytenpräparate (< 7 Tage Lagerungsdauer) zu achten. Gegebenenfalls wird vor der Transfusion der Kaliumspiegel in der Konserve bestimmt. Durch Waschen der Erythrozytenkonzentrate kann der Kaliumspiegel vor der Transfusion gesenkt werden.

Störungen des Säure-Basen-Haushaltes

Blutkomponenten, insbesondere erythrozytenhaltige, haben bei der Transfusion einen sauren pH-Wert, häufig im Bereich von 6,6–6,9. Der initiale pH-Wertabfall durch den sauren CPD-haltigen Stabilisator (pH = 5,5) wird im Laufe der Lagerung verstärkt durch die CO₂-Anhäufung (pCO₂ > 100 mm/Hg) und Laktatansammlung infolge des anaeroben Metabolismus der Erythrozyten [90]. Bei langsamer Transfusion kleiner Volumina ist die Azidose durch die Konserven klinisch unbedeutend. Bei Massivtransfusion pfpopt sie sich u. U. auf eine metabolische Azidose des Patienten infolge Hypoperfusion und Schock auf. Von einer Blindpufferung wird jedoch abgeraten.

Bei Normovolämie und normaler Leberfunktion werden das Zitrat des Stabilisators sowie das angesammelte Laktat und Acetat zu Bikarbonat abgebaut. Dies kann so ausgeprägt sein, daß es einige Stunden nach Transfusion größerer Mengen an Blutprodukten zum Auftreten einer therapiebedürftigen metabolischen Alkalose kommen kann [25].

Bei kleinen Kindern ist auch deshalb die Verabreichung möglichst frischer Blutprodukte und bei Massivtransfusionen die intraoperative Kontrolle der Säure-Basen-Parameter vorteilhaft.

Verlagerung der O₂-Bindungskurve

Unter Massivtransfusion wirken vielfältige Einflüsse auf die Lage der O₂-Bindungskurve ein.

Eine Linksverschiebung erfolgt durch das Vorliegen von 60–90 % fetalem Hämoglobin beim Neugeborenen, durch die mit der Massivtransfusion meist verbundene Hypothermie und durch den infolge der Lagerung reduzierten Gehalt an 2,3-DPG in den Erythrozyten. Zu einer Rechtsverschiebung der O₂-Bindungskurve kommt es durch die Azidose der transfundierten Blutprodukte.

Mikroaggregate

Nach etwa 5–10 Tagen Lagerungsdauer finden sich v. a. in Vollblutkonserven zunehmend Mikroaggregate, bestehend aus Zelldebris, Leukozyten, Thrombozyten, Fibrin etc. Diese Aggregate sind meist kleiner als 170 µm, der Netzweite der Transfusionsbestecke, weshalb für Vollbluttransfusionen auch Mikrofilter mit 20–40 µm Netzweite empfohlen wurden [19]. Da die Mikroaggregatbildung in den heute üblicherweise an „buffy coat“ freien Erythrozytenkonzentraten sehr gering ist, können diese Erythrozytenkonzentrate mit 170-µm-Filtern transfundiert werden [31].

Mikroaggregate wurden zeitweise für eine pulmonale Verschlechterung von Patienten nach Massivtransfusionen durch ihre Embolisation in der Lungenstrombahn verantwortlich gemacht. Es gibt jedoch keine sicheren Untersuchungen, daß durch Mikrofilter die Ausbildung eines ARDS verhindert wurde.

Heute wird eine pulmonale Insuffizienz im Rahmen von Massivtransfusionen eher auf begleitende pulmonale Schäden durch Trauma, Sepsis oder protrahierten Schock zurückgeführt [50].

Hypothermie

Eine Auskühlung der Patienten im Rahmen ausgedehnter Eingriffe kann durch eine Massivtransfusion mit unzureichend angewärmten Blutkomponenten noch verstärkt werden.

Eine Hypothermie führt zur bereits erwähnten Verschlechterung der O₂-Abgabe im Gewebe durch Linksverschiebung der O₂-Bindungskurve, zur Enzymhemmung z. B. in der Leber (reduzierte Metabolisierung von Zitat, Laktat und Medikamenten), zur Laktatazidose, Kaliumfreisetzung, eingeschränkter Erythrozytenverformbarkeit, Herzrhythmusstörungen bis zum Kammerflim-

mern und Herzstillstand und zu Einschränkungen von Streßantwort und Immunfunktion [45].

Von klinischer Bedeutung ist ferner eine durch die Hypothermie mitverursachte Gerinnungsstörung. Sie wird einer Verlangsamung der Funktion der Gerinnungsenzyme, einer erhöhten fibrinolytischen Aktivität im Plasma und einer Thrombozytenfunktionsstörung infolge veränderten Arachidonsäurestoffwechsels zugeschrieben [26, 45]. Vorbeugend ist deshalb gerade bei kleinen Kindern und Massivtransfusionen auf das Anwärmen der Blutprodukte vor der Transfusion, u. U. durch Erwärmen gefüllter Spritzen [45], und auf wärmeerhaltende Maßnahmen im Operationssaal zu achten.

Gerinnungsstörungen unter Massivtransfusion

Ursachen der Gerinnungsstörungen unter Massivtransfusion

Eines der Hauptprobleme unter Massivtransfusion sind Gerinnungsstörungen, die nach unterschiedlicher Transfusionsmenge auftreten können. Typischerweise handelt es sich um sog. mikrovasculäre Blutungen, diffuse Blutungen z. B. aus Kathetereintrittsstellen, Stichkanälen, Hautnähten, großen Wundflächen und Schleimhäuten, um generalisierte Petechien und zunehmende Ekchymosen [79], die keine chirurgisch stillbare Ursache haben.

Ursache für diese Blutungen können sein:

- transfusionsbedingter Mangel an plasmatischen Gerinnungsfaktoren durch Verdünnung,
- transfusionsbedingte Thrombozytopenie durch Verdünnung oder Thrombozytenfunktionsstörung,
- disseminierte intravasculäre Gerinnung mit Verbrauch an Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren [12],
- Gerinnungsstörungen durch Hypotension, Schock und Azidose [39, 60, 74],
- hämolytische Transfusionsreaktion,
- hypothermiebedingte Gerinnungsstörung [26].

Plasmatische Gerinnungsstörungen

Durch Trauma und Operation steigt die Konzentration des Faktor VIII auf bis zu 200 % [82]. Durch Infusion und Transfusion kommt es jedoch zu einem verdünnungsbedingten Abfall der Gerinnungs-

faktoren. Für eine ausreichende Gerinnung sind bei Mangel multipler Gerinnungsfaktoren, wie unter einer Massivtransfusion, Faktorenkonzentrationen von mindestens 20–30 % erforderlich. Der Abfall der Faktoren ist bei Verwendung von Frischblut und Vollblut geringfügig, da im Vollblut nach 10 Tagen Lagerung selbst die labilen Faktoren V und VIII in ausreichender Konzentration vorliegen. Das Auftreten einer klinischen Blutung unter Vollblut- oder Frischbluttransfusion erfolgt häufig erst nach Austausch von 2–3 Blutvolumina [18, 82] und ist oft mehr auf eine Thrombozytopenie zurückzuführen [22, 32, 33, 55, 59].

Wird bei einer Massivtransfusion jedoch primär mit weitestgehend plasmafreien EK und Kristalloiden/Kolloiden substituiert, so tritt bereits wesentlich früher eine deutliche Verdünnungs-koagulopathie auf [11, 39, 55], und bereits nach 1–1,5 Blutvolumina muß mit klinischer Blutung durch Koagulopathie gerechnet werden.

Für Massivtransfusionen wird deshalb die Verwendung von Vollblut empfohlen [5, 11, 52, 82], um neben Erythrozyten auch Gerinnungsfaktoren (und Thrombozyten) bei reduzierter Spenderexposition zu übertragen.

Die routinemäßige Gabe von FFP wird von einigen Autoren abgelehnt [13, 22, 59, 60], von anderen befürwortet [39, 74]. Coté [19] empfiehlt, bei Verwendung von Vollblut nach Ersatz von 2–3 Blutvolumina oder bei Verwendung von EK nach 1–1,5 Blutvolumina 25–33 % des weiteren Blutverlustes durch FFP zu substituieren. Frischplasmen sind sicher indiziert, wenn im Rahmen einer Massivtransfusion eine klinische Gerinnungsstörung mit pathologisch verändertem Test der plasmatischen Gerinnung und Abschluß einer Thrombozytopenie vorliegt.

Bei Neugeborenen ist zusätzlich noch die Unreife des Gerinnungssystems mit reduzierten Ausgangswerten für die Faktorenkonzentrationen, die Gefahr einer intrakraniellen Blutung und die geringere Mehrbelastung bei früher beginnender FFP-Gabe zu berücksichtigen, so daß bei erwartetem Blutverlust von mehr als einem Blutvolumen frühzeitig die kombinierte Transfusion von FFP mit Erythrozytenkonzentraten erwogen werden kann.

Plasmatische Gerinnungstests zur Diagnose der Gerinnungsstörung unter Massivtransfusion

Welche Gerinnungstests sollen zur Beurteilung der plasmatischen Gerinnung durchgeführt werden? Zunächst ist die Beurteilung der

PT [auch Prothrombinzeit (PTZ), Thromboplastinzeit (TPZ), (Normwert 10–13 s, bei uns angegeben in % als Quick)], der PTT (partielle Thromboplastinzeit, 30–45 s) und des Fibrinogens (200–450 mg/dl) ausreichend. Die Werte beginnen sich zwar schon zu verändern, noch ehe ein Blutvolumen ausgetauscht ist, bei erfolgreicher Blutungsstillung normalisieren sie sich in den folgenden 24–36 h wieder spontan. Nach Transfusion von > 12 U beim Erwachsenen waren bei allen Patienten PT und PTT auf mehr als das 1,5fache verlängert [55]. Ab einem Blutverlust von > 1,5 Blutvolumina und plasmafreier Substitution ist mit einer Erhöhung der PT und PTT auf das 1,5- bis 1,8fache der Norm (PT 22 s, Quick-Wert 30 %, PTT 62 s), einem Abfall von Fibrinogen auf unter 50–100 mg/dl [11, 82] und einer klinischen Gerinnungsstörung zu rechnen [11, 18, 69, 82], so daß bei Vorliegen dieser Werte und klinischer mikrovaskulärer Blutung, die bei Faktorensiegeln unter 20 % auftritt [11], bei Ausschluß einer Thrombozytopenie die FFP-Gabe empfohlen wird [11]. Häufig ist jedoch zu diesem Zeitpunkt bereits eine Thrombozytopenie die Ursache der Blutung [22].

Thrombozytopenie im Rahmen der Massivtransfusion

Ebenso wie mit den plasmatischen Gerinnungsfaktoren kommt es auch zu einer Verdünnung der Thrombozyten im Rahmen der Massivtransfusion. Dies scheint vielen Autoren der entscheidendere Faktor für eine klinische Blutungsneigung zu sein. Der Abfall der Thrombozytenzahl erfolgt langsamer, als rechnerisch zu erwarten wäre [18, 32, 72, 79], vermutlich durch Mobilisierung von Thrombozyten aus Knochenmark, Lunge und lymphatischem Gewebe. Nach Austausch von 1 Blutvolumen sind danach noch ca. 70 %, nach 2 Blutvolumina 40 % und nach 3 Blutvolumina 20 % der Ausgangsthrombozytenwerte vorhanden [18, 40]. Eine klinische Blutung wegen Thrombozytopenie ist bei einem Volumenumsatz unter 1–2 Blutvolumina unwahrscheinlich [14]. Während EK thrombozytenfrei sind, ist auch in bei 4 °C gelagertem Vollblut und insbesondere in Frischblut noch mit funktionsfähigen Thrombozyten zu rechnen, so daß der Abfall bei letzteren langsamer von statten geht. So wird von einer Massivtransfusion mit 109 Vollblutkonserven und 12 Frischblutkonserven ohne die Notwendigkeit einer Thrombozytentransfusion berichtet [64]. Bei Verwendung von EK ist nach Austausch von 2 Blutvolumina mit Thrombozytenwerten von 50–75 000/mm³ zu rechnen [22, 55],

doch können in Abhängigkeit vom Ausgangswert auch nach Austausch von bis zu 5 Blutvolumina Thrombozytenwerte über $100\,000/\text{mm}^3$ vorliegen [20]. Klinische mikrovaskuläre Blutungen im Rahmen von Massivtransfusionen sind immer mit einer Thrombozytopenie von $< 100\,000/\text{mm}^3$, meist jedoch von $< 50\,000/\text{mm}^3$ verbunden, können jedoch auch bei sehr niedrigen Thrombozytenzahlen von $< 35\,000/\text{mm}^3$ noch fehlen [32, 33, 74].

Von prophylaktischer Gabe von Thrombozytenkonzentraten ohne klinische Blutung wird abgeraten [14, 35, 36, 59, 79]. Thrombozytenpräparate sollten bestellt werden, wenn ein Blutverlust von $> 2\text{--}3$ Blutvolumina erwartet wird oder wenn bei fortbestehender chirurgischer Blutung die Thrombozytenzahl $100\,000/\text{mm}^3$ durchläuft [91]. Sie sollten transfundiert werden, wenn Zeichen einer mikrovaskulären Blutung auftreten oder bei fortbestehender Blutung die Thrombozytenzahl $50\,000/\text{mm}^3$ unterschreitet [11]. Bei Frühgeborenen besteht möglicherweise bei Thrombozytenwerten unter $100\,000/\text{mm}^3$ eine erhöhte Gefährdung für eine Hirnblutung [95].

Als wichtigster Laborparameter für die mikrovaskuläre Blutung gilt die Thrombozytenzahl [14, 32]. Die Blutungszeit ist zwar auf über 15 min verlängert, ohne jedoch mit der klinischen Blutungsneigung zu korrelieren [22].

Maßnahmen zur Verringerung des Fremdblutbedarfs (s. auch die Beiträge von Baumann, Biermann, Hofmann und Wölfel)

Maßnahmen zur Verringerung des Fremdblutbedarfs sind auch im Kindesalter möglich und werden zunehmend bei kleineren Patienten eingesetzt [73], sind jedoch für Neugeborene und Säuglinge nur bedingt oder nicht praktikabel. Dazu zählen u. a. [33]

- präoperative Eigenblutspende [73, 87],
- „Limited-exposure-Transfusion“ [7, 94],
- präoperative isovolämische Hämodilution [34],
- intraoperative Autotransfusion [34],
- intraoperative kontrollierte Hypotension,
- niedrigerer akzeptierter minimaler Hämatokrit,

- Verwendung von Desmopressin, Antifibrinolytika, Perfluorkohlenwasserstoffen, Hämoglobinlösungen [33].

Die Exposition gegenüber multiplen Spendern kann jedoch auch durch die Verwendung von Vollblut oder Frischblut reduziert werden.

Nicht unumstritten ist die gerichtete Blutspende, meist als Elternblutspende. Allgemein wird bezweifelt, daß sie ein geringeres Infektionsrisiko beinhaltet, vermutlich jedoch auch kein größeres als die Fremdblutspende [7, 16]. Gerade im pädiatrischen Bereich läßt sich durch gerichtete Spenden die Spenderexposition erheblich reduzieren, indem z. B. von einem Elternteil mehrfach oder mehrere verschiedene erforderliche Blutkomponenten gewonnen werden [7].

Vorschlag zum praktischen Vorgehen

Um der besonderen Situation des Neugeborenen bei Operationen mit Blutverlust und bei Transfusionen sowie insbesondere bei einer Massivtransfusion durch den Anästhesisten gerecht zu werden, sei zusammenfassend folgendes Vorgehen vorgeschlagen:

Kenntnis des Patienten

Unerläßlich für ein angemessenes Vorgehen sind ausreichende Informationen über den Patienten. Dazu gehören außer der aktuellen operationspflichtigen Erkrankung alle Vorerkrankungen, deren Kenntnis einen Rückschluß auf den individuellen minimal akzeptablen Hämatokrit, auf Störungen der Gerinnung oder Stoffwechselstörungen zuläßt. Ausgangswerte für Hämoglobin, Thrombozyten und Gerinnung sowie das geschätzte Blutvolumen des Kindes lassen eine Festlegung des maximal tolerierbaren Blutverlustes vor Notwendigwerden einer Transfusion zu.

Kenntnis der Operation

Die Kenntnis der geplanten Operation erlaubt bereits präoperativ eine erste Einschätzung des zu erwartenden Blutverlustes und der

dadurch ratsamen Blutbereitstellung, venösen Zugänge und Überwachungsmaßnahmen.

Fremdblutsparende Methoden

In Abhängigkeit von Patientenvorbefund, Patientenalter und -größe, zu erwartendem Blutverlust und Planungszeitraum sind die Einleitung prä- und intraoperativ fremdblutsparender Methoden einschließlich der umstrittenen gerichteten (Eltern)blutspende möglich.

Fremdblutbereitstellung

- 1) Bei erwarteter Bluttransfusion wird nach Blutgruppenbestimmung und Antikörperscreening ABO- und Rh-kompatibles Blut nach Kreuzprobe bereitgestellt. Das Alter der Blutkonserven sollte (außer bei geteilten Babykonserven) 7 Tage nicht überschreiten. Bis zur Vollendung des 1. Lebensjahres werden Anti-CMV-Antikörper negative und bestrahlte Blutprodukte empfohlen.
- 2) Bei erwarteter Massivtransfusion sind EK, FFP und TK bereitzustellen. Falls verfügbar sind Frischblut- und Vollblutkonserven den Einzelkomponenten vorzuziehen.
- 3) Bei unerwarteter Massivtransfusion wird auf EK der Blutgruppe O Rhesus-negativ mit niedrigem Anti-A- und Anti-B-Antikörpertiter zurückgegriffen.

Monitoring

Das obligate Monitoring für Kinder muß ggf. um invasive arterielle Druckmessung, zentrale Venenkatheterisierung, Urinableitung und Laborkontrollen erweitert werden.

Basisbedarf

Bei der intraoperativen Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Glukosezufuhr wird der Basisbedarf für Kinder, ggf. ergänzt um präoperative

Defizite und intraoperativen Zusatzbedarf (z. B. Eröffnung der Körperhöhlen), zugrunde gelegt.

Blutverluste

Auf eine minutiöse Registrierung aller Blutverluste ist zu achten. Insbesondere bei kleinen Kindern sammeln sich die Blutverluste fast ausschließlich in Kompressen und Tüchern und nur selten im Sauger. Eine gute Verständigung mit dem Operateur ist auch hier von unbezahlbarem Nutzen.

Transfusionsbeginn

Der Beginn der Transfusion von Erythrozyten kann sich nach dem Erreichen eines vorkalkulierten Blutverlustes (maximal akzeptierter Blutverlust, ggf. 10–15 % des Blutvolumens) oder nach Laborkontrollen (Erreichen des minimal akzeptierten Hämatokrits) richten.

Frischplasmen

Falls kein Vollblut oder Frischblut, sondern Erythrozytenkonzentrate verwendet werden, müssen u. U. Gerinnungsfaktoren substituiert werden.

- 1) Bei langsamem Blutverlust kann der Transfusionsbeginn von Frischplasmen vom Erreichen pathologischer plasmatischer Gerinnungstests (PT und PTT > 1,5fach der Norm, Fibrinogen < 80 mg/dl) bei Ausschluß einer Thrombozytopenie und Vorliegen klinisch nichtchirurgischer Blutungsneigung abhängig gemacht werden.
- 2) Bei dem im täglichen Anästhesiebetrieb üblichen akuten Blutverlust während Operationen bedeutet das Abwarten von Labortests u. U. eine nicht akzeptable Verzögerung. Ab einem Blutverlust vom 1- bis 1,5fachen des Blutvolumens des Patienten kann bei Verwendung von Erythrozytenkonzentraten von der Notwendigkeit einer Substitution von Gerinnungsfaktoren ausgegangen werden, insbesondere auch beim Neugeborenen in Anbetracht des unreifen plasmatischen Gerinnungssystems.

Thrombozyten

Auch die Thrombozytentransfusion wird idealerweise abhängig gemacht vom Auftreten mikrovaskulärer Blutungen im Zusammenhang mit nachgewiesener Thrombozytopenie. Bei akuter schwerer Blutung ist jedoch in Abhängigkeit vom Ausgangswert nach einem Blutverlust vom 1,5- bis 3fachen des Blutvolumens des Patienten mit einer substituionspflichtigen Thrombozytopenie zu rechnen. Die gleichzeitige Plasmasubstitution durch Thrombozytengabe ermöglicht u. U. den Verzicht auf Frischplasmen.

Transfusionskomplikationen

Die Transfusion aller Blutkomponenten ist mit einer Großzahl an Risiken, Nebenwirkungen und Komplikationen behaftet. Sie werden am leichtesten durch Vermeidung nichtindizierter Transfusionen verhindert. Sorgfalt und Aufmerksamkeit bei der Durchführung aller Transfusionen sind unerlässlich, um Komplikationen zu verhindern oder frühzeitig zu erkennen und zu behandeln.

Literatur

1. Abbott TR (1983) Changes in serum calcium fractions and citrate concentrations during massive blood transfusions and cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 55: 753–759
2. American Association of Blood Banks (1991) Standards for blood banks and transfusion services, 14th edn. American Association of Blood Banks, Arlington/VA
3. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M et al. (1987) Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 70: 165–172
4. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M et al. (1988) Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 72: 1651–1657
5. Blanchette VS, Hume HA, Levy GJ, Luban NLC, Strauss RG (1991) Guidelines for auditing pediatric blood transfusion practices. *Am J Dis Child* 145: 787–796
6. Board AJ, Lister BG, Moran D, Burrow BJ et al. (1989) Hypernatraemia and hyperglycaemia with massive blood transfusions. *Anaesth Intensive Care* 17: 387–388
7. Brecher ME, Moore SB, Taswell HF (1988) Minimal-exposure transfusion:

- A new approach to homologous blood transfusion. *Mayo Clin Proc* 63: 903-905
8. Brown KA, Bissonnette B, MacDonald M, Poon AO (1990) Hyperkalaemia during massive blood transfusion in paediatric craniofacial surgery. *Can J Anaesth* 37: 401-408
 9. Brown KA, Bissonnette B, McIntyre B (1990) Hyperkalaemia during rapid blood transfusion and hypovolaemic cardiac arrest in children. *Can J Anaesth* 37: 747-754
 10. Brubaker DB (1983) Human posttransfusion graft-versus-host disease. *Vox Sang* 45: 401-420
 11. Ciavarella D, Reed RL, Counts B, Baron L et al. (1987) Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the massively transfused patient. *Br J Haematol* 67: 365-368
 12. Collins JA (1987) Recent developments in the area of massive transfusion. *World J Surg* 11: 75-81
 13. Consensus Conference (1985) Fresh-frozen plasma. Indications and risks. *JAMA* 253: 551-553
 14. Consensus Conference (1987) Platelet transfusion therapy. *JAMA* 257: 1777-1780
 15. Consensus Conference (1988) Perioperative red blood cell transfusion. *JAMA* 260: 2700-2703
 16. Cordell RR, Yalon VA, Cigahn-Haskell C, McDonough BP, Perkins HA (1986) Experience with 11,916 designated donors. *Transfusion* 26: 484-486
 17. Coté CJ (1987) Depth of halothane anesthesia potentiates citrate-induced ionized hypocalcemia and adverse cardiovascular events in dogs. *Anesthesiology* 67: 676-680
 18. Coté CJ (1991) Blood, colloid, and crystalloid therapy. In: Lerman J (ed) *New developments in pediatric anesthesia*. *Anesthesiol Clin North Am* 94: 865-884
 19. Coté CJ (1993) Strategies for blood product management and blood salvage. In: Coté CJ, Ryan JF, Todres ID, Goudsouzian NG, (eds) *A practice of anesthesia for infants and children*, 2nd edn. Saunders, Philadelphia, pp 183-200
 20. Coté CJ, Liu LMP, Szyfelbein SK, Goudsouzian NG, Daniels AL (1985) Changes in serial platelet counts following massive blood transfusion in pediatric patients. *Anesthesiology* 62: 197-201
 21. Coté CJ, Drop LJ, Hoaglin DC, Daniels AL, Young ET (1988) Ionized hypocalcemia after fresh frozen plasma administration to thermally injured children: effects of infusion rate, duration and treatment with calcium chloride. *Anesth Analg* 67: 152-160
 22. Counts RB, Haisch C, Simon TL, Maxwell NG et al. (1979) Hemostasis in massively transfused trauma patients. *Ann Surg* 190: 91-99
 23. Denlinger JK, Nahrwold ML, Gibbs PS, Lecky JH (1976) Hypocalcaemia during rapid blood transfusion in anaesthetized man. *Br J Anaesth* 48: 995-999
 24. DePalma L, Luban NLC (1990) Blood component therapy in the perinatal period: guidelines and recommendations. *Semin Perinatol* 14: 403-415
 25. Driscoll DF, Bistrrian BR, Jenkins RL, Randall S et al. (1987) Development

- of metabolic alkalosis after massive transfusion during orthotopic liver transplantation. *Crit Care Med* 15: 905–908
26. Ferrara A, MacArthur JD, Wright HK, Modlin IM, McMillen MA (1990) Hypothermia and acidosis worsen coagulopathy in the patient requiring massive transfusion. *Am J Surg* 160: 515–518
 27. Fluit CRMG, Kunst VAJM, Drenthe-Schonk AM (1990) Incidence of red cell antibodies after multiple blood transfusion. *Transfusion* 30: 532–535
 28. Gascón P, Zoumbos NC, Young NS (1984) Immunologic abnormalities in patients receiving multiple blood transfusions. *Ann Intern Med* 100: 173–177
 29. Gilbert GL, Hayes K, Hudson IL, James J (1989) Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infection in infants by blood filtration to remove leucocytes. *Lancet* 8649: 1228–1231
 30. Glassman AB (1982) Pediatric transfusion: considerations by age and blood component. *South Med J* 75: 722–725
 31. Glück D, Kubanek B (1989) Transfusionsmedizin. Blutkomponententherapie. Fischer, Stuttgart New York
 32. Gravlee GP (1990) Bluttransfusion und Komponententherapie. Klinische Anästhesie, Current Reviews, Bd 8, Kap 21. Akademische Druck- und Verlagsanstalt, Graz
 33. Gravlee GP (1990) Blood transfusion and component therapy. Lecture 215. 41st Annual Refresher Course Lectures and Clinical update Anesthesiologists, Las Vegas, Oct. 19–23
 34. Haberkern M, Dangel P (1991) Normovolaemic haemodilution and intraoperative autotransfusion in children: experience with 30 cases of spinal fusion. *Eur J Pediatr Surg* 1: 30–35
 35. Harrigan C, Lucas CE, Ledgerwood AM, Mammen EF (1982) Primary hemostasis after massive transfusion for injury. *Am Surg* 48: 393–396
 36. Harrigan C, Lucas CE, Ledgerwood AM, Walz DA, Mammen EF (1985) Serial changes in primary hemostasis after massive transfusion. *Surgery* 98: 836–843
 37. Hershey MD, Glass DD (1992) Con: Whole blood transfusions are not useful in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 6: 761–763
 38. Hewitt PS, Machin SJ (1990) Massive blood transfusion. *BMJ* 300: 107–109
 39. Hewson JR, Neame PB, Kumar N, Ayrton A et al. (1985) Coagulopathy related to dilution and hypotension during massive transfusion. *Crit Care Med* 13: 387–391
 40. Hinkle AJ (1990) Blut- und Flüssigkeitstherapie beim Kind, Teil II. Klinische Anästhesie, Current Reviews, Bd 9, Kap 8. Akademische Druck- und Verlagsanstalt, Graz
 41. Hogge DE, Thompson BW, Schiffer CA (1986) Platelet storage for 7 days in second-generation blood bags. *Transfusion* 26: 131–135
 42. Högmann CF, Bagge L, Thorén L (1987) The use of blood components in surgical transfusion therapy. *World J Surg* 11: 2–13
 43. Hume H (1989) Pediatric transfusions: quality assessment and assurance. In: Sacher RA, Strauss RG (Hrsg) Contemporary issues in pediatric transfusion medicine. American Association of Blood Banks, Arlington/VA, pp 55–80

44. Hynes MS (1992) Pro: Whole blood transfusions are useful in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 6: 756-760
45. Iserson KV, Huestis DW (1991) Blood warming: current applications and techniques. *Transfusion* 31: 558-571
46. Jameson LC, Popic PM, Harms BA (1990) Hyperkalemic death during use of a high-capacity fluid warmer for massive transfusion. *Anesthesiology* 73: 1050-1052
47. Jones DS, Byers RH, Bush TJ, Oxtoby MJ, Rogers MF (1992) Epidemiology of transfusion-associated acquired immunodeficiency syndrome in children in the United States, 1981 through 1989. *Pediatrics* 89: 123-127
48. Kearney RA, Rosales IK, Howes WJ (1989) Craniosynostosis: an assessment of blood loss and transfusion practices. *Can J Anaesth* 36: 473-477
49. Kern FH, Morana NJ, Sears JJ, Hickey PR (1992) Coagulation defects in neonates during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 54: 541-546
50. Ketai LH, Grum CM (1986) C3a and adult respiratory distress syndrome after massive transfusion. *Crit Care Med* 14: 1001-1003
51. Kevy SV (1992) Blood products used in the newborn. In: Cloherty JP, Stark AR (eds) *Manual of neonatal care*, Chapter 20. Little Brown, Boston Toronto London, pp 360-366
52. Kivioja A, Myllynen P, Rokkanen P (1991) Survival after massive transfusion exceeding four blood volumes in patients with blunt injuries. *Am Surg* 57: 398-401
53. Lazarus HM, Herzig RH, Warm SE, Fishman DJ (1982) Transfusion experience with platelet concentrates stored for 24 to 72 hours at 22 °C. Importance of storage time. *Transfusion* 22: 39-43
54. Leitman SF, Holland PV (1985) Irradiation of blood products. Indications and guidelines. *Transfusion* 25: 293-303
55. Leslie SD, Toy PTCY (1991) Laboratory hemostatic abnormalities in massively transfused patients given red blood cells and crystalloid. *Am J Clin Pathol* 96: 770-773
56. Linko K, Saxelin I (1986) Electrolyte and acid-base disturbances caused by blood transfusions. *Acta Anaesthesiol Scand* 30: 139-144
57. Luban NLC, Strauss RG, Hume HA (1991) Commentary on the safety of red cells preserved in extended-storage media for neonatal transfusion. *Transfusion* 31: 229-235
58. Manno CS, Hedberg KW, Kim HC, Bunin GR et al. (1991) Comparison of the hemostatic effects of fresh whole blood, stored whole blood, and components after open heart surgery in children. *Blood* 77: 930-936
59. Mannucci PM, Federici AB, Sirchia G (1982) Hemostasis testing during massive blood replacement. *Vox Sang* 42: 113-123
60. Martin DJ, Lucas CE, Ledgerwood AM, Hoschner J et al. (1985) Fresh frozen plasma supplement to massive red blood cell transfusion. *Ann Surg* 202: 505-511
61. McClelland DBL (1992) Complications related to intraoperative blood component therapy. In: Desmonts JM (ed) *Outcome after anaesthesia and surgery*. Baillieres Clin Anaesthesiol 6: 539-560
62. McIntosh S, Ó'Brien RT, Schwartz AD, Pearson HA (1973) Neonatal isoimmune purpura: response to platelet infusions. *J Pediatr* 82: 1020-1027

63. McNamara JJ, Anderson BS, Hayashi T (1978) Stored blood platelets and microaggregate formation. *Surg Gynecol Obstet* 147: 507–512
64. Michelsen T, Salmela L, Tigerstedt I, Mäkeläinen A, Linko K (1989) Massive blood transfusion: is there a limit? *Crit Care Med* 17: 699–700
65. Miller RD (1990) Transfusion therapy. In: Miller RD (ed) *Anesthesia*, 3rd edn. Churchill Livingstone, New York, pp 1467–1499
66. Mingers A-M (1992) Perioperative Gerinnungsprobleme bei Kindern. *Infusionstherapie* 19: 105–109
67. Moore GL, Ledford ME (1985) Effects of 4000 rad irradiation on the in vitro storage properties of packed red cells. *Transfusion* 25: 583–585
68. Morrow JF, Braine HG, Kickler TS, Ness PM et al. (1991) Septic reactions to platelet transfusions. A persistent problem. *JAMA* 266: 555–558
69. Murray DJ, Olson J, Strauss R, Tinker JH (1988) Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss. *Anesthesiology* 69: 839–845
70. Nelson N, Finnström O (1988) Blood exchange transfusion in newborns, the effect on serum ionized calcium. *Early Hum Dev* 18: 157–164
71. Nilsson L, Hedner U, Nilsson IM, Robertson B (1983) Shelf-life of bank blood and stored plasma with special reference to coagulation factors. *Transfusion* 23: 377–381
72. Noe DA, Graham SM, Luff R, Sohmer P (1982) Platelet counts during rapid massive transfusion. *Transfusion* 22: 392–395
73. Novak RW (1988) Autologous blood transfusion in a pediatric population. *Clinical Pediatrics* 27: 184–187
74. Phillips TF, Soulier G, Wilson RF (1987) Outcome of massive transfusion exceeding two blood volumes in trauma and emergency surgery. *J Trauma* 27: 903–910
75. Piccoli DA, Perlman A, Ephros M (1983) Transfusion-acquired *Plasmodium malariae* infection in two premature infants. *Pediatrics* 72: 560–562
76. Popovsky MA, Moore SB (1985) Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 25: 573–577
77. Preiksaitis JK, Brown L, McKenzie M (1988) Transfusion-acquired cytomegalovirus infection in neonates: A prospective study. *Transfusion* 28: 205–209
78. Read EJ, Kodis C, Carter CS, Leitman SF (1988) Viability of platelets following storage in the irradiated state. *Transfusion* 28: 446–450
79. Reed II RL, Ciavarella D, Heimbach DM, Baron L et al. (1986) Prophylactic platelet administration during massive transfusion. *Ann Surg* 203: 40–48
80. Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (1992) Deutscher Ärzteverlag, Köln
81. Rock G, Adams GA, Labow RS (1988) The effects of irradiation on platelet function. *Transfusion* 28: 451–455
82. Roy RC (1990) Fresh-frozen Plasma. *Klinische Anästhesie. Current Reviews*, Bd 8. Kap 9
83. Sacher RA, Strauss RG, Luban NLC, Feil M et al. (1990) Blood component therapy during the neonatal period: a national survey of red cell transfusion practice, 1985. *Transfusion* 30: 271–276

84. Sakakibara T, Juji T (1986) Post-transfusion graft-versus-host disease after open heart surgery. *Lancet* 2(8515): 1099
85. Schwab CW, Shayne JP, Turner J (1986) Immediate trauma resuscitation with type O uncrossmatches blood: a two-years prospective experience. *J Trauma* 26: 897-902
86. Seefelder C, Ahnefeld FW (1992) Die Stellung der intraossären Injektion und Infusion bei pädiatrischen Notfällen. Eine Literaturübersicht. *Notarzt* 8: 175-183
87. Silvergleid AJ (1987) Safety and effectiveness of predeposit autologous transfusions in preteen and adolescent children. *JAMA* 257: 3403-3404
88. Simon TL, Henderson R (1979) Coagulation factor activity in platelet concentrates. *Transfusion* 19: 186-189
89. Sjöberg POJ, Bondesson UG, Sedin EG, Gustafsson JP (1985) Exposure of newborn infants to plasticizers. Plasma levels of di-(2-ethylhexyl) phthalate and mono-(2-ethylhexyl)phthalate during exchange transfusion. *Transfusion* 25: 424-428
90. Sohmer PR, Scott RL (1982) Metabolic burden of massive transfusion. *Prog Clin Biol Res* 108: 273-283
91. Steward DJ (1990) *Manual of pediatric anesthesia*, 3rd edn. Churchill Livingstone, New York Edinburgh London Melbourne
92. Stoops CM (1983) Acute hyperkalemia associated with massive blood replacement (Letter). *Anesth Analg* 62: 1044
93. Strauss RG (1986) Current issues in neonatal transfusions. *Vox Sang* 51: 1-9
94. Strauss RG (1989) Directed and limited-exposure donor programs for children. In: Sacher RA, Strauss RG (eds) *Contemporary issues in pediatric transfusion medicine*. American Association of Blood Banks, Arlington/VA, pp 1-11
95. Strauss RG (1991) Transfusion therapy in neonates. *Am J Dis Child* 145: 904-911
96. Tegtmeyer GE (1988) The use of cytomegalovirus-screened blood in neonates. *Transfusion* 28: 201-203
97. Thaler M, Shamiss A, Orgad S, Huszar M et al. (1989) The role of blood from HLA-homozygous donors in fatal transfusion-associated graft-versus-host disease after open-heart surgery. *N Engl J Med* 321: 25-28
98. Uppington J, Goat VA (1987) Anaesthesia for major craniofacial surgery: a report of 23 cases in children under four years of age. *Ann RC Surg Engl* 69: 175-178
99. Williams RA, Brown EF, Hurst D, Franklin LC (1989) Transfusion of infants with activation of erythrocyte T antigen. *J. Pediatr* 115: 949-953
100. Wolfe LC (1985) The membrane and the lesion of storage in preserved red cells. *Transfusion* 25: 185-203
101. Yeager AS, Grumet FC, Hafleigh EB, Arvin AM, Bradley JS, Prober CG (1981) Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infections in newborn infants. *J Pediatr* 98: 281-287