

II LITERATURÜBERSICHT

1 Geschichte der Transfusionsmedizin

Die Geschichte der Transfusionsmedizin beim Tier ist eng verknüpft mit der des Menschen. Experimentelle Transfusionen wurden zunächst am Tiermodell durchgeführt und für die ersten humanen Transfusionen wurde Tierblut verwendet. Diese enge Verbindung zwischen veterinär- und humanmedizinischen Transfusionen reicht bis in die heutige Zeit. Noch heute sind Tiere nützliche Modelle in der menschlichen Transfusionsforschung. In der Veterinärmedizin wurde in den letzten Jahren die Transfusionsmedizin zunehmend humanmedizinischen Standards angepaßt .

Blut wurde schon in der Antike als Quelle des Lebens angesehen. In der römischen und griechischen Mythologie, aber auch in der christlichen Religion wurden dem Blut besondere Fähigkeiten zugesprochen. Die orale Aufnahme von Blut war im 15. Jahrhundert ein gebräuchliches therapeutisches Mittel. Erste Blutübertragungen wurden beim Menschen durchgeführt, um psychische Störungen des Empfängers zu heilen (SMITH et al., 1989; HOSGOOD, 1990). Die erste Übertragung kleiner Blutmengen von einem Hund zu einem anderen mit Hilfe einer Spritze erfolgte im Jahre 1665 durch Wilkins, Hooke, Petty, Cox und Willoughby (MYHRE, 1989). Ein Jahr später führte Lower eine erfolgreiche direkte Bluttransfusion durch, indem er die Arteria carotis eines Hundes mit der Jugularvene eines anderen Hundes verband (MOLLISON et al., 1987; SMITH et al., 1989). Übertragungen von Schafblut auf einen Menschen wurden von Denys im Jahre 1667 durchgeführt (MYHRE, 1989). Nach ersten Erfolgen mit nur mäßig schweren Transfusionsreaktionen mußte Denys jedoch im Jahre 1668 einen Todesfall infolge schwerer Transfusionsreaktionen verzeichnen. Als Reaktion hierauf wurden Transfusionen in Frankreich gesetzlich verboten, was wiederum einen Stillstand in der Forschung der Transfusionsmedizin für nahezu 150 Jahre nach sich zog (MYHRE, 1989; SMITH et al., 1989). Erst zu Beginn des 19. Jahrhunderts wurde das Interesse an der Transfusionsmedizin wieder durch den Gynäkologen Blundell geweckt, der sich erstmals gegen Transfusionen mit Blut verschiedener Spezies aussprach und im Jahre 1818 Transfusionen beim Menschen durchführte (MYHRE, 1989).

Im Jahre 1821 versuchten Prevost und Dumas die Blutgerinnung bei Transfusionen durch das Verfahren der Defibrination zu verhindern (HOSGOOD, 1990). 1868 verwendete Hicks Natrium-Phosphat als Antikoagulans, provozierte aber durch dessen Toxizität in hohen Konzentrationen den Tod seiner Patienten. 1890 entdeckten Arthus und Pages die antikoagulatorischen Fähigkeiten von Natriumoxalat und -zitat. Über die Lagerung von Blutkonserven wurde erstmals von Myers im Jahre 1866 berichtet. 1915 entdeckt Lewison, daß nichttoxische Konzentrationen von Zitat die Blutgerinnung verhindern (DIAMOND, 1980). Rous und Turner erprobten im Jahre 1916 die Anwendung von Glukose zusammen mit Zitat um die Überlebensdauer der Erythrozyten zu verbessern. Im Jahre 1943 optimierten LOUTIT und Mitarbeiter die Gerinnungshemmung und Lagerungsfähigkeit des zu transfundierenden Blutes durch die Entwicklung von Acid Citrate Dextrose (ACD), das eine Lagerung des Blutes von 21 Tagen ermöglichte. Weitere Fortschritte in der Entwicklung von Antikoagulantien waren durch die Entwicklung von Citrate Phosphate Dextrose (CPD) im Jahr 1957 und Citrate

Phosphate Dextrose Adenine (CPDA-1) im Jahr 1978 zu verzeichnen (WARDROP et al., 1997). Seit Beginn der 90er Jahre wurden in der Humanmedizin Additivlösungen eingesetzt, um eine längere Lagerungszeit der Erythrozyten-Konserven zu ermöglichen (WARDROP et al., 1997).

Große Fortschritte in der Transfusionsmedizin waren auch durch die Entdeckung des humanen ABO-Systems durch Landsteiner im Jahre 1900 zu verzeichnen (DIAMOND, 1980). 1937 wurde die erste humanmedizinische Blutbank in Chicago gegründet (FANTUS, 1937). Durch die Entwicklung von Blutbeuteln aus Plastik im Jahre 1947 wurde die Auftrennung des Vollblutes in seine Komponenten erleichtert und somit die Komponententherapie in der Humanmedizin etabliert (COHN, 1947).

Der Fortschritt in der Veterinärmedizin war demgegenüber schleichend. 1910 wurden die ersten vier caninen Blutgruppen beschrieben. Erst in den 50er und 60er Jahren jedoch erfolgte eine gründliche Erforschung der Blutgruppen von Hunden durch SWISHER und YOUNG (1961) sowie EYQUEM et al. (1962). Kirk führte 1951 Transfusionen bei Hunden mit Blutungen durch und hielt Hunde als Spender in Kliniken (COTTER, 1991a). Im gleichen zeitlichen Rahmen entstanden erste veterinärmedizinische Transfusionsprogramme in verschiedenen Ländern (PALMER et al., 1954; MARCENAC und LEROY, 1959). Routinemäßige Transfusionen wurden mit untypisiertem, nicht kreuzgetestetem Blut durchgeführt (DODDS, 1999).

Ende der 80er Jahre wurde vom National Institute of Health an fünf veterinärmedizinische Bildungsstätten in den USA ein Fünfjahresstipendium vergeben, um die Transfusionsmedizin beim Kleintier den humanmedizinischen Standards anzupassen (SMITH, 1991a). In Bezug auf Blutgruppenbestimmung, Aufbereitung, Lagerung und Verarbeitung von Blutprodukten wurden dadurch große Fortschritte gemacht. Die Blutkomponententherapie wurde in zunehmendem Maße an veterinärmedizinischen Universitäten etabliert (DODDS, 1999). Unter Berücksichtigung der Qualitätssicherungsstandards der Humanmedizin sind seither an einigen großen amerikanischen Universitätskliniken Blutbanken entstanden, um den ständig wachsenden Bedarf an Blutprodukten decken zu können. (DODDS, 1992 und 1999; CALLAN et al., 1996). Seit 1988 entstanden in den USA zusätzlich kommerzielle Blutbanken, die für den Praktiker Blutprodukte zur Verfügung stellen (DODDS, 1992 und 1999).

2 Grundprinzipien der Transfusionsmedizin

2.1 Möglichkeiten der Blutgewinnung

Blut kann von Hunden aus geschlossenen Spenderkolonien oder von freiwilligen Blutspendern gewonnen werden. In den USA besteht zusätzlich die Möglichkeit, Blutkomponenten von kommerziellen Blutbanken zu beziehen (FELDMAN und KRISTENSEN, 1995). Einige Tierärzte nutzen ihr eigenes Tier als Blutspender in Notsituationen (HOWARD et al., 1992). Bei größeren Institutionen besteht häufig ein hoher Bedarf an Blutprodukten, der durch die eigenen Tiere nicht mehr gedeckt werden kann. In solchen Fällen werden häufig praxis-/klinikeigene Hunde als Blutspender gehalten, die für regelmäßige Blutspenden zur Verfügung stehen (FELDMAN und KRISTENSEN, 1995). Aus ethischer Sicht wird die Haltung von Hunden für Blutspendezwecke von einigen Autoren in Frage gestellt (BÜCHELER und COTTER, 1992). Negative Aspekte einer solchen Spenderkolonie sind neben den Kosten, die für die Pflege und Gesundheitsvorsorge anfallen, auch der notwendige Raum für die Unterbringung, der nicht für die Behandlung von Patienten zur Verfügung steht (BÜCHELER und COTTER, 1992).

Freiwillige Blutspender können sich aus Hunden von Angestellten und Klienten zusammensetzen. Durch Blutspenden auf freiwilliger Basis kann auf eine größere Anzahl an Spendern zurückgegriffen werden, so daß ein Mangel an Blutprodukten seltener auftritt. Kosten und Raumerfordernisse, die durch die Unterbringung von Spenderhunden entstünden, werden durch eine Blutbank basierend auf freiwilligen Spendern vermieden (BÜCHELER und COTTER, 1992). Von Nachteil ist nach Auffassung einiger Autoren, daß Frischblut in Notsituationen eventuell nicht zur Verfügung stehen könnte. Ein Blutspendeprogramm basierend auf freiwilligen Spendern erfordert eine vorausschauende Planung und ist daher zeit- und arbeitsintensiv (BÜCHELER und COTTER, 1992).

2.2 Prinzipien der Komponententherapie

Wie auch in der Humanmedizin ist Blut in der Veterinärmedizin ein nur in begrenztem Maße verfügbares Therapeutikum (PURVIS, 1995). Durch die Auftrennung von Vollblut in Blutkomponenten und deren gezielten Einsatz, entsprechend der individuellen Bedürfnisse des Patienten, können mehr Patienten von der gleichen Anzahl an Blutspenden profitieren (MOONEY, 1992; FELDMAN und KRISTENSEN, 1995). Zudem kann, durch die Transfusion der jeweils benötigten Blutkomponente, die Gefahr von Transfusionsreaktionen reduziert werden (AUTHEMENT et al., 1987). Durch die Transfusion von Ery-Konzentraten an anämische Hunde können Hypervolämien oder Zitratintoxikationen, durch die Gabe von Plasma bei Hunden mit Koagulopathien oder Hypoproteinämien die Gefahr von Erythrozyten-Inkompatibilitäten verhindert werden (HARRELL und KRISTENSEN, 1995). Die Auftrennung von Vollblut in Komponenten ermöglicht zudem die individuelle Lagerung der einzelnen Blutkomponenten (AUTHEMENT, 1992; SCHNEIDER, 1995).

2.3 Sicherheit von Transfusionen

Bluttransfusionen sind eine Form der Transplantation. Blut wird dabei einem Patienten transfundiert, um vorübergehend einen Mangel oder eine Dysfunktion zu beheben. Um die Sicherheit und Effektivität einer Transfusion zu gewährleisten, muß das Blut von einem Spender gewonnen werden, der geringe Risiken birgt und es muß in einer Art behandelt und gelagert werden, die die Funktion des Blutes weitgehend bewahrt (FELDMAN und KRISTENSEN, 1995). Sowohl das Blut von Blutspendern als auch -empfängern muß getestet werden, um eine Kompatibilität zu gewährleisten. Wie andere Transplantate kann auch Blut zu unerwünschten Reaktionen beim Empfänger führen und darf daher nur bei speziellen Indikationen transfundiert werden (COTTER, 1991b, FELDMAN und KRISTENSEN, 1995).

3 Antikoagulantien und Stabilisatoren

3.1 Erythrozyten-Metabolismus

Um für einen anämischen Patienten hilfreich zu sein, müssen transfundierte Erythrozyten möglichst lange in der Zirkulation überleben und Sauerstoff effizient an die Gewebe abgeben. Bei der Lagerung treten jedoch eine Vielzahl biochemischer und physikalischer Schäden auf, die in ihrer Gesamtheit als Lagerungsschäden („storage lesions“) des Blutes bezeichnet werden. Sie beeinträchtigen die Lebensfähigkeit und Funktion der Erythrozyten und führen zu einer reduzierten Überlebensdauer der Zellen nach der Transfusion. Stabilisatoren dienen dazu, die durch Lagerung entstehenden negativen Effekte auf die biochemische Balance der Erythrozyten weitgehend zu minimieren. Besonderes Augenmerk galt bei der Entwicklung der Stabilisatoren der Erhaltung der Adenosintriphosphat- (ATP) und zu geringerem Teil der 2,3-Diphosphoglycerat (2,3-DPG) Konzentration im Verlauf der Lagerung (WARDROP, 1995).

Rote Blutzellen benötigen Energie in Form von ATP, um ihre normale Gestalt und Verformbarkeit aufrecht zu erhalten (HARADIN et al., 1969), um eine ausreichende intrazelluläre Kationenkonzentration zu bewahren und um Phosphorylierungen und andere biochemische Reaktionen durchführen zu können, die für die Erhaltung der Membranphospholipide notwendig sind (WARDROP, 1995). Die Konzentrationen von ATP am Ende der Lagerungszeit wurden zur Vorhersage der Erythrozyten-Überlebensrate in vivo herangezogen. Insbesondere in Studien, in denen dem Blut verschiedene Purin-Nukleotide und Adenin zugefügt wurden, konnten Unterschiede des ATP-Spiegels im Verlauf der Lagerung bei verschiedenen Zusätzen beobachtet werden (NAKAO et al., 1962; SIMON et al., 1962; DE VERDIER et al., 1964). Wird Adenin zu Beginn der Lagerungszeit dem Blut zugegeben, so steht dieses als Substrat für die Neubildung von ATP zur Verfügung. Der Abfall der ATP-Konzentration und somit die Überlebenszeit der Erythrozyten nach der Transfusion verlängert sich.

Eine biochemische Besonderheit der Erythrozyten ist die Fähigkeit, durch Glycolyse 2,3-DPG herzustellen. 2,3-DPG bindet an die Beta-Untereinheit von Desoxyhämoglobin und stabilisiert es somit in einem Zustand niedriger Sauerstoffaffinität (BUNN und BRIEHL, 1970). Eine Erhöhung der 2,3-DPG-Konzentration führt zu einer Verringerung der Sauerstoffaffinität und somit zu einer gesteigerten Sauerstofffreisetzung bei gleichbleibendem pH und pO_2 (CHANUTIN und CURNISH, 1967). Die 2,3-DPG-Konzentration fällt schon früh im Laufe der Lagerung ab, so daß von einigen Autoren besonderes Augenmerk auf die Aufrechterhaltung des 2,3-DPG-Spiegels bei der Entwicklung von Stabilisatoren gelegt wurde (OU et al., 1975). Mehrere Stunden nach einer Transfusion kommt es allerdings zu einer Regeneration des 2,3-DPG-Spiegels, so daß nach 24 Stunden eine normale Sauerstofffreisetzung in die Gewebe zu erwarten ist (BEUTLER und WOOD, 1969, BEUTLER et al., 1969, VALERI und HIRSH, 1969, WIDMANN, 1985).

3.2 Lagerungsschäden an Erythrozyten

Die Verringerung der ATP- und 2,3-DPG-Konzentration führt zu einer verringerten Erythrozytenlebensfähigkeit und –funktion und letztlich zu einer verringerten Überlebenszeit der Erythrozyten nach einer Transfusion. Die Gesamtheit aller biochemischen und physikalischen Veränderungen des Blutes werden als „Lagerungsschäden“ bezeichnet (WARDROP et al., 1994a). Physikalische Veränderungen an den Erythrozyten beinhalten Veränderungen der Erythrozytengestalt und Vesikelbildungen an der Erythrozytenmembran (HARADIN et al., 1969; HÖGMAN et al., 1985; GREENWALT und DUMASWALA, 1988). NOLTE (1988) stellte eine deutliche Volumenabnahme der Erythrozyten im Verlauf der Lagerung fest. Auch Veränderungen der Proteinstruktur der Erythrozytenmembran können auftreten (PALEK und LIU, 1979; SCHRIER et al., 1982). Während der Erythrozytenlagerung treten quantitative Veränderungen der Zellbiochemie auf: der Plasma-Glukose-Gehalt fällt während der Lagerungsperiode ab, da Glukose durch den Metabolismus der Erythrozyten weiter verbraucht wird. Durch die Glykolyse in den Erythrozyten kommt es zu einer Akkumulation von Milchsäure und Essigsäure und somit zu einem Abfall des pH-Wertes des gelagerten Blutes (OWEN und HOLMES, 1972; LATHAM et al., 1982). Dieses wiederum führt zu einer Verlangsamung der Glykolyserate und somit zu einem Abfall der Erythrozyten-ATP- und –2,3-DPG-Konzentration. Ein Abfall der 2,3-DPG-Konzentration wiederum bewirkt eine Verschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve nach links und damit eine verringerte Sauerstoffabgabe in die Gewebe (OU et al., 1975). Nach AUTHEMENT (1992) kommt es im Verlauf der Lagerung zu einem Anstieg der Plasma-NH₃-Konzentration.

Viele der Lagerungsschäden an Erythrozyten sind nach einer Transfusion reversibel (BEUTLER und WOOD, 1969), die Veränderungen der Membranstruktur und der Erythrozytengestalt jedoch sind irreversibel (BEUTLER und WOOD, 1969; VALERI und HIRSCH, 1969). Es ist dennoch wichtig, auch reversible Veränderungen an gelagerten Blutkonserven zu erkennen, da sie zusätzlich schwere metabolische Ansprüche an ein ohnehin schon erkranktes Tier stellen (WARDROP et al., 1994a).

3.3 Beurteilung von Antikoagulans-Stabilisator-Lösungen

Das Ziel von Antikoagulantien und Stabilisatoren ist es, möglichst effektiv Lagerungsschäden zu verhindern und die Lagerungszeit von Erythrozyten zu verlängern (WARDROP et al., 1994a). Um für den Empfänger hilfreich zu sein, müssen transfundierte Erythrozyten in der Zirkulation überleben und effizient in Bezug auf die Sauerstoffabgabe an das Gewebe sein. Anerkannte *in vitro* Indikatoren für das Überleben von Erythrozyten nach einer Transfusion sind die Erythrozyten-ATP- und 2,3-DPG-Konzentration, der pH und der Prozentsatz an Hämolyse, aber auch der Plasma-Natrium-, -Kalium- und –Glukosegehalt (WARDROP, 1995). Der wichtigste Parameter für die Lagerungsdauer von Ery-Konzentraten oder Vollblut ist sicherlich die Überlebenszeit der Erythrozyten nach Transfusion, die mit Hilfe radioaktiv markierter Erythrozyten als *in vivo* Test bestimmt wird. Innerhalb von 24 Stunden nach der Transfusion ist der Abbau transfundierter Erythrozyten am stärksten, so daß dieser Zeitpunkt für die Bestimmung der Überlebensrate nach Transfusion verwendet wird (SHIELDS, 1969).

Für die Humanmedizin gelten zur Zeit Bestimmungen der Food and Drug Administration (FDA), nach denen Ery-Konzentrate oder Vollblut nur so lange in einem bestimmten Medium gelagert werden dürfen, wie gewährleistet werden kann, daß mindestens noch 75% der Erythrozyten 24 Stunden nach einer Transfusion überleben (WALKER, 1993). Diese Forderungen wurden auch für die Veterinärmedizin übernommen.

3.4 Antikoagulantien und Stabilisatoren

3.4.1 Reine Antikoagulantien

Heparin

Heparin verhindert die Blutgerinnung durch Inaktivierung der proteolytischen Aktivität von Thrombin sowie der Faktoren IXa, Xa, XIa, XIIa und Plasmin (MOLLISON et al., 1987). Für die Transfusion von frischem Vollblut an Katzen oder Hunde wurde Blut früher teilweise mit Heparin antikoaguliert (WARDROP, 1995). Wird Heparin verwendet, so sollte eine Dosierung von 0,5 bis 2,0 IE Heparin pro ml Blut eingehalten werden (MOLLISON et al., 1987). Heparin hat jedoch keinerlei konservierende Wirkung, so daß heparinisertes Blut spätestens innerhalb von 48, besser von 2 Stunden nach der Entnahme transfundiert werden sollte (WIDMANN, 1985; CALHOUN, 1986). Es wirkt sowohl in vitro als auch in vivo als Antikoagulans und ist daher für die routinemäßige Gewinnung und Lagerung von Blut nicht empfehlenswert (WARDROP, 1995). Da es mit der Funktion der Thrombozyten interferiert, sollte Heparin-antikoaguliertes Blut nicht bei Patienten mit Gerinnungsstörungen eingesetzt werden (AUTHEMENT, 1992).

Natrium-Zitrat

Natrium-Zitrat (3,8%) kann für Bluttransfusionen in einer Dosierung von 1 ml Natrium-Zitrat pro 9 ml Vollblut verwendet werden. Zitrat verhindert die Gerinnung, indem es Kalzium bindet und somit kalzium-abhängige Schritte der Gerinnungskaskade unterbricht. Wie Heparin, so hat auch Natrium-Zitrat keine konservierende Wirkung und sollte daher nur verwendet werden, wenn das gewonnene Blut sofort transfundiert wird (KAUFMAN, 1992).

3.4.2 Antikoagulantien mit Stabilisatoren

Die Zusammensetzung der routinemäßig verwendeten Antikoagulans-Stabilisator-Lösungen ist in Tab. 1 aufgeführt. Bei der Blutspende wird das Blut mit diesen Antikoagulans-Stabilisator-Lösungen vermischt. Es kann dann in dieser Form als Vollblut gelagert oder nach dem Abpressen des Plasmas als Ery-Konzentrat in einer geringen Menge Plasma oder in einer speziellen Additiv-Lösung aufbewahrt werden (Tab. 2) (WARDROP, 1995). Alle Antikoagulans-Stabilisator-Lösungen besitzen Inhaltsstoffe, die die Überlebenszeit der Erythrozyten verlängern sollen. Dextrose soll die ATP-Bildung über die Glykolyse fördern, Adenin ermöglicht die Aufrechterhaltung eines Adenin-Nukleotid-Vorrates für die Zellen (WARDROP, 1995). Studien von WOOD und BEUTLER (1967) zeigten, daß durch die zusätzliche Zugabe

von Phosphat im Verlauf der Lagerung ein höherer ATP-Spiegel aufrechterhalten werden kann. Als Antikoagulans wird in allen Formulierungen Natrium-Zitrat eingesetzt (WARDROP, 1995).

Tabelle 1: Zusammensetzung von Antikoagulans-Stabilisator-Lösungen in Blutentnahmesets zur Abnahme von 400 bis 500 ml Vollblut

| Bestandteil | ACD-A | ACD-B ¹ | CPD | CPDA-1 |
|----------------------|-------|--------------------|------|--------|
| Menge (ml) | 67,5 | 100 | 63 | 63 |
| Natriumchlorid (mg) | - | - | - | - |
| Dextrose (mg) | 1645 | 2470 | 1610 | 2000 |
| Adenin (mg) | - | - | - | 17,3 |
| Natriumzitrat (mg) | 1485 | 1320 | 1660 | 1660 |
| Zitronensäure (mg) | 540 | 480 | 206 | 206 |
| Natriumphosphat (mg) | - | - | 140 | 140 |

(WARDROP et al., 1994a)

Tabelle 2: Zusammensetzung von Antikoagulans-Stabilisator Lösungen mit Additivlösungen in Blutentnahmesets zur Entnahme von 400 bis 500 ml Vollblut

| Bestandteil | Antikoagulans-Stabilisator | | Additivlösung ² | |
|----------------------|----------------------------|------|----------------------------|----------|
| | CPD | CP2D | Adsol | Nutricel |
| Menge (ml) | 63 | 63 | 100 | 100 |
| Natriumchlorid (mg) | - | - | 900 | 410 |
| Dextrose (mg) | 1610 | 3220 | 2200 | 1100 |
| Adenin (mg) | - | - | 27 | 30 |
| Mannitol (mg) | - | - | 750 | - |
| Natriumzitrat (mg) | 1660 | 1660 | - | 588 |
| Zitronensäure (mg) | 206 | 206 | - | 42 |
| Natriumphosphat (mg) | 140 | 140 | - | 276 |

(WARDROP et al., 1994a)

¹ nicht in Blutentnahmesets enthalten, aber als Lösung kommerziell erhältlich (ACD Solution, USP, formula B, Fenwal Products, Baxter Healthcare Corp., Deerfield, IL)

² Blutentnahmesets mit Adsol als Additivlösung enthalten CPD als Antikoagulans-Stabilisator-Lösung, solche mit Nutricel enthalten CP2D

„Acid-Citrate-Dextrose“ (ACD)

ACD war früher das Antikoagulans der Wahl für die Lagerung von Hunde- und Katzenblut. Es ist in zwei Formulierungen erhältlich: ACD-A sollte in einer Konzentration von 1 ml ACD für 7 bis 9 ml Blut angewandt werden. Es wird heutzutage hauptsächlich für Vollbluttransfusionen oder Transfusionen von Katzenblut eingesetzt. ACD-B enthält weniger Zitrat und wird daher in einer Konzentration von 1 ml ACD für 4 ml Blut genutzt. Indikationen für den Einsatz von ACD-B sind insbesondere Plasmapherese, Zytapherese und Plasmaaustausch in der Humanmedizin (WARDROP, 1995). Die Lebensdauer caniner Erythrozyten in ACD-B beträgt etwa 3 Wochen (EISENBRANDT und SMITH, 1973a, b und 1974; SMITH et al., 1978).

„Citrate-Phosphate-Dextrose“ (CPD)

Bei Verwendung von CPD wird bei der Lagerung von caninen Erythrozyten eine höhere 2,3-DPG-Konzentration und ein höherer pH-Wert aufrechterhalten als bei ACD (EISENBRANDT und SMITH, 1973a; OU et al., 1975). CPD wird hauptsächlich für die Lagerung von Vollblut verwandt. CPD-antikoaguliertes Blut darf in der Humanmedizin 21 Tage gelagert werden (SCHMIDT, 1978). Bisher wurden keine Studien zur Überlebenszeit von caninen oder feline Erythrozyten in CPD durchgeführt. CPD-Blut von Hunden kann 4 Wochen gelagert werden, ohne daß es zu einem signifikanten Abfall der Sauerstofffreisetzung kommt (OU et al., 1975).

„Citrate-Phosphate-Dextrose-Adenine“ (CPDA)

CPDA enthält Adenin als Substrat für die Produktion von ATP in roten Blutzellen, was zu einer verlängerten Überlebenszeit im Vergleich zu CPD oder ACD führt (NAKAO et al., 1962, SIMON et al., 1962, DE VERDIER et al., 1964, ÅKERBLUM und KREUGER, 1975, BEUTLER und WEST, 1979, PECK et al., 1981). CPDA-1 wird in einem Verhältnis von 1 ml CPDA-1 zu 7 ml Blut angewandt. In der Humanmedizin darf CPDA-1 antikoaguliertes Blut mit einem Hämatokrit von nicht mehr als 80% 35 Tage lang gelagert werden (MOORE et al., 1981, KREUGER et al., 1975, BEUTLER und WEST, 1979, VALERI et al., 1982, MOROFF und DENDE, 1983, SEIDL et al., 1991). Die empfohlene Lagerungsdauer für CPDA-1 antikoagulierte canine Erythrozyten beträgt 20 Tage (PRICE et al., 1988). Eine Studie von BÜCHELER und COTTER (1994) zeigte, daß die 24-Stunden-Überlebenszeit nach 35-tägiger Lagerung von Vollblut bei caninen Erythrozyten 82%, bei feline Erythrozyten 85% beträgt.

3.4.3 Additivlösungen

Für die Gerinnungshemmung und Stabilisation von Blutprodukten werden heutzutage sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin Lösungen mit Additiven verwandt (HÖGMAN et al., 1978; HÖGMAN et al., 1981; HÖGMAN et al., 1983; HEATON et al., 1984). Additive sind proteinfreie Lösungen, die nach der Entfernung des Plasmas dem Erythrozytenkonzentrat zugesetzt werden. Durch den Zusatz von Dextrose und Adenin und deren positiven Effekt auf den Energiestoffwechsel der Erythrozyten wird die Überlebenszeit der

Erythrozyten erhöht (SHIELDS, 1969, ÅKERBLUM und KREUGER, 1975). Das Auftreten von Hämolyse im Verlauf der Lagerung konnte durch den Zusatz von Mannitol kontrolliert werden (HÖGMAN et al., 1981). Additivlösungen ermöglichen zudem eine höhere Plasmaausbeute und Fließeigenschaften der Ery-Konzentrate, die denen von Vollblut ähneln (HEATON et al, 1983).

Blutentnahmesysteme mit Additivlösungen bestehen aus einem Primärentnahmebeutel, der eine Antikoagulans-Stabilisator-Lösung wie CPD oder CP2D enthält (siehe Tab. 2) und mindestens 2 Satellitenbeutel. Einer dieser Beutel ist leer und dient der Aufnahme des abgetrennten Plasmas, der zweite Beutel enthält die Additivlösung, die nach dem Abpressen des Plasmas dem Ery-Konzentrat zugesetzt wird (WARDROP, 1995) (vgl. Abb. 1). Additivlösungen, die von der FDA für die Verwendung beim Menschen akzeptiert sind, sind AS-1 (Adsol, Fenwal Laboratories, Baxter Health Care), AS-3 (Nutricel, Miles, Pharmaceutical Division) und AS-5 (Optisol, Terumo Medical). Ergebnisse von WARDROP et al. (1994b) haben gezeigt, daß bei Verwendung von Adsol als Additivlösung Erythrozyten 37 Tage gelagert werden können. Nach WARDROP et al. (1997) können Erythrozyten in Nutricel 35 Tage lang gelagert werden.

3.5 Studien zur Veränderung hämatologischer und biochemischer Parameter im Verlauf der Lagerung

In den letzten Jahren wurden verschiedene veterinärmedizinische Studien durchgeführt, um hämatologische und biochemische Veränderungen im Verlauf der Lagerung bei verschiedenen Stabilisator- und Additivlösungen zu bestimmen und Rückschlüsse auf die Lagerungsfähigkeit ziehen zu können. PRICE et al. stellten 1988 Untersuchungen zur Überlebensdauer der Erythrozyten und zu Veränderung der Natrium-, Kalium- und Glukose-Konzentration sowie des pH-Wertes, des Erythrozyten-2,3 DPG und -ATP-Gehaltes, der osmotischen Fragilität und des MCV bei Lagerung von Ery-Konzentraten in CPDA-1 an. WARDROP et al. (1994a und b) untersuchten den Effekt von CPDA-1, CPD+Adsol, CP2D+Nutricel und CP2D+Nutricel+Plasma auf hämatologische und biochemische Parameter von gelagerten Ery-Konzentraten. WARDROP et al. ermittelten 1997 den Einfluß von Nutricel als Stabilisator auf Ery-Konzentrate. Der Einfluß der Lagerung auf den Erhalt von Erythrozyten und Gesamteiweiß sowie von plasmatischen Gerinnungsfaktoren bei CPDA-1 antikoagulierten Vollblutkonserven wurde von Nolte (1988 a und b) untersucht. Ergebnisse zur Lagerung von Ery-Konzentrat in CPDA-1 und CPD+Adsol von WARDROP et al. (1994 a) sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Veränderung von hämatologischen und biochemischen Parametern von Hunderythrozyten bei Lagerung in CPDA-1 und CPD+Adsol[⊗]

| Parameter | CPDA-1 | | CPD+Adsol | |
|---------------------------|------------|-----------|------------|-----------|
| | Tag 0 | Tag 35 | Tag 0 | Tag 35 |
| Hämatokrit (%) | 73±2 | 72±9 | 60±2 | 58±8 |
| Plasma-Hämoglobin (mg/dl) | 30±10 | 283±202 | 22±9 | 139±49 |
| Gesamt-Hämoglobin (g/dl) | 24,3±22,2 | 22,2±3,2 | 23,2±2,0 | 21,8±4,4 |
| Hämolyse (%) | 0,03±0,01 | 0,33±0,23 | 0,03±0,01 | 0,26±0,07 |
| ATP (µmol/g Hb) | 1,69±0,37 | 0,92±0,20 | 1,72±0,24* | 1,20±0,25 |
| 2,3-DPG (µmol/g Hb) | 17,19±3,09 | 4,47±3,19 | 16,87±2,08 | 7,56±1,79 |
| pH | 6,98±0,04 | 6,47±0,05 | 7,02±0,02 | 6,26±0,13 |
| Glukose (mg/dl) | 656±42 | 76±87 | 1370±132 | 715±76 |
| Natrium (mmol/l) | 188±5 | 215±17 | 147±5 | 171±6 |
| Kalium (mmol/l) | 3,3±0,2 | 8,6±1,9 | 1,0±0,1 | 5,6±0,5 |

(WARDROP et al., 1994a)

[⊗] n = 6, alle Werte ausgedrückt als Mittelwert ± Standardabweichung

* n = 5

4 Blutkomponenten - Gewinnung, Verarbeitung, Lagerung

4.1 Spenderauswahl

Hunde, die Blut spenden sollen, müssen einige Voraussetzungen erfüllen. Potentielle Blutspender müssen blutgruppentypisiert und auf ihren Gesundheitszustand und potentielle Infektionskrankheiten untersucht werden. Tab. 4 gibt eine Übersicht über die von verschiedenen Autoren geforderten Voraussetzungen für Blutspender. Blutspender müssen regelmäßig gegen Staupe, Hepatitis, Leptospirose, Tollwut und Parvovirose geimpft (O'NEILL, 1987; AUTHEMENT, 1992; SCHNEIDER, 1995) und gegen Endo- und Ektoparasiten behandelt werden (O'NEILL, 1987). Da Vakzinationen zu einem unerwünschten Abfall der Thrombozytenzahlen führen können, sollten Blutspender nach Meinung von DODDS (1978) und HOHENHAUS (1992b) nicht kurz vor einer Spende vakziniert werden. Nach AUTHEMENT (1992) sollten Blutspender regelmäßig klinisch untersucht werden. Außerdem sollten hämatologische und klinisch-chemische Laboruntersuchungen, Urin- und Kotuntersuchungen durchgeführt werden. Verschiedene Autoren verlangen, daß die Spender auf Infektionserreger, die über das Blut übertragen werden können, mittels serologischer Verfahren getestet werden müssen. Dabei soll die Kombination der Tests je nach geographisch unterschiedlicher Bedeutung der Infektionen variiert werden. Einen Überblick über die von verschiedenen Autoren empfohlenen serologischen Tests liefert Tab. 5. Von einigen Autoren (siehe Tab. 4) wird verlangt, daß Blutspender nie zuvor trächtig gewesen sind und selber nie eine Transfusion erhalten haben dürfen, da durch eine vorausgegangene Exposition gegenüber Fremddantigenen eine Antikörperbildung erfolgen kann (SCHNEIDER, 1995). Um die Blutspende zu erleichtern, sollten Blutspender ein ruhiges Temperament besitzen (SCHNEIDER, 1995). Hunde müssen nach COTTER (1988a) mindestens einen Hämatokrit von 40% aufweisen, um zur Blutspende geeignet zu sein.

Tabelle 4: Voraussetzungen für Blutspender

| Autor | Gewicht | Alter | Blutgruppe | keine Medikamente | keine früheren Transfusionen | keine früheren Trächtigkeiten | Kastration | Splenektomie |
|-----------------------------|--------------|---------------|--|-------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| THORNTON, G.W. (1971) | 20 bis 30 kg | ≥ 1 Jahr | DEA 1.1 und 1.2 negativ | NE | + | NE | NE | NE |
| GREENE (1980) | NE | 2 bis 5 Jahre | DEA 1.1, 1.2 und 7 negativ | NE | + | NE | + bei weiblichen Tieren | + |
| GREENE (1985) | ≥ 25 kg | 2 bis 5 Jahre | DEA 1.1, 1.2 und 7 negativ; 4 und 6 positiv | NE | + | + | + | + |
| LEES (1985) | ≥ 20 kg | NE | DEA 1.1, 1.2 und 7 negativ | NE | + | + | + bei weiblichen Tieren | + |
| PICHLER und TURNWALD (1985) | ≥ 25 kg | NE | DEA 1.1 und 1.2 negativ, idealerweise auch DEA 7 negativ | NE | NE | NE | + bei weiblichen Tieren | kontrovers diskutiert |
| WILLER und RIEDESEL (1985) | ≥ 25 kg | 2 bis 5 Jahre | DEA 1.1 und 1.2 negativ | NE | + | + | + bei weiblichen Tieren | NE |
| NOLTE (1986) | NE | 2 bis 8 Jahre | - | NE | + | NE | NE | NE |
| AUTHEMENT et al. (1987) | NE | NE | DEA 1.1, 1.2 und 7 negativ | NE | NE | NE | + bei weiblichen Tieren | NE |
| COTTER (1988a) | ≥ 25 kg | NE | DEA 1.1 und 1.2 negativ | + | + | NE | - | - |

Literaturübersicht

| Autor | Gewicht | Alter | Blutgruppe | keine Medi- kamente | keine frühe- ren Transfu- sionen | keine frühe- ren Trächtig- keiten | Kastration | Splenektomie |
|----------------------------|---------------------------------|------------------------------------|---|--------------------------------|---|--|--|---|
| O'NEILL (1987) | 20-30 kg | 1 bis 6 Jahre | DEA 1.1, 1.2 und 7 negativ | NE | + | NE | + bei weibli- chen Tieren (bei Klinik- Spendehun- den) | + (bei Klinik- Spendehun- den) |
| BROOKS (1990) | ≥ 20 kg | NE | DEA 1.1, 1.2 und 7 negativ | NE | NE | NE | NE | NE |
| AUTHEMENT (1991) | ≥ 25 kg | NE | DEA 1.1 und 1.2 negativ, idealer-weise auch DEA 7 negativ | NE | NE | NE | NE | - |
| BÜCHELER und COTTER (1992) | ≥ 25 kg | 1 bis 9 Jahre, evtl. auch älter | DEA 1.1 und 1.2 negativ | NE | + | NE | NE | NE |
| HOHENHAUS (1992b) | ≥ 27 kg | NE | DEA 1.1, 1.2 und 7 negativ | NE | NE | + | + | kontrovers diskutiert |
| DRAGON (1993) | ≥ 25 kg | NE | DEA 1.1, 1.2 und 7 negativ | + | + | NE | NE | NE |
| HOHENHAUS (1994) | ≥ 30 kg | NE | DEA 1.1, 1.2 und 7 negativ | NE | NE | NE | NE | NE |
| SCHNEIDER (1995) | ≥ 27 kg, evtl. auch 14-26 kg | NE | NE | NE | + | + | NE | NE |

NE = nicht erwähnt

Tabelle 5: Von verschiedenen Autoren empfohlene serologische Tests bei Blutspendern

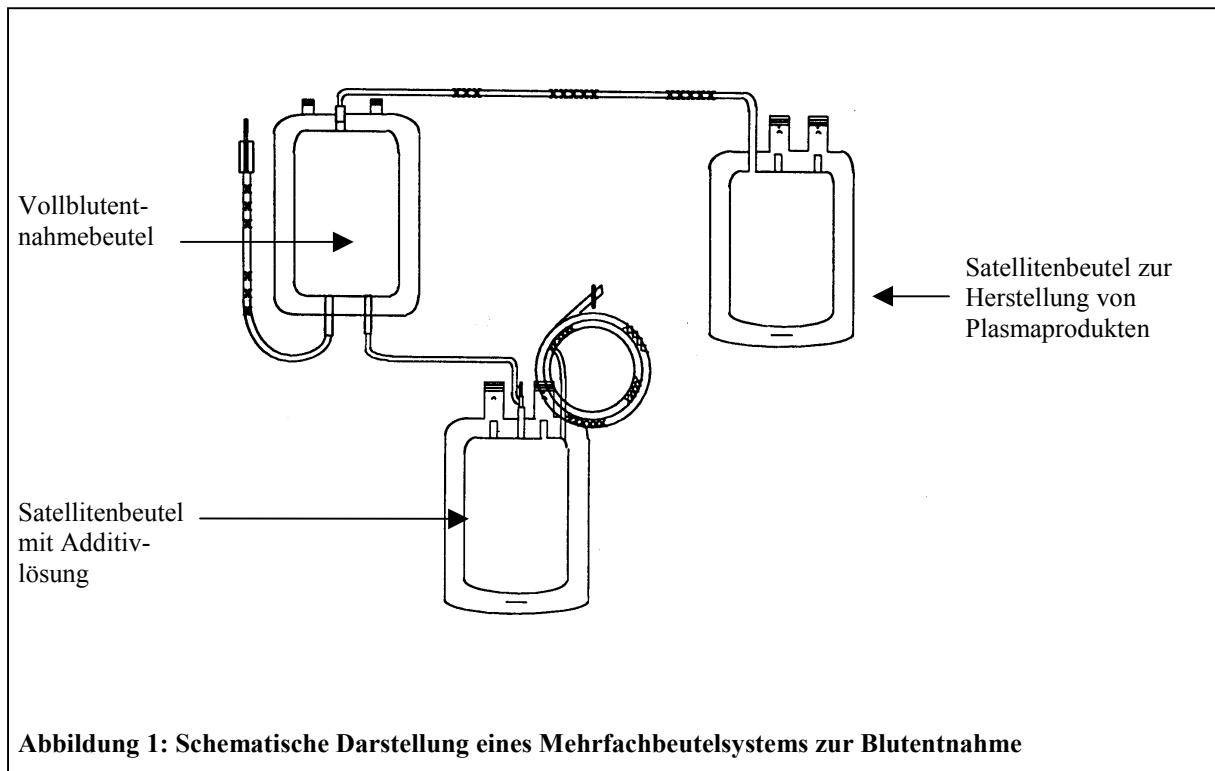
| Autor | Infektionserreger | | | | | | | | |
|--|-------------------|--------------------|---------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------|----------------|
| | Babesia canis | Ehrlichia canis | Ehrlichia platys | Hämobar- tonella canis | Trypa- nosoma cruzi | Dirofila- ria im- mitis | Rickettsia rickettsii | Brucella canis | Borreli- en |
| GREENE (1985) | | + | | | | + | + | + | |
| PICHLER und TURN- WALD (1985) | + | + | | + | + | + | | | |
| AUTHE- MENT et al. (1987) | + | + | + | + | + | | | | |
| COTTER (1988a) | | | | | | + | | | |
| BROOKS (1990a) | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| HOHEN- HAUS (1992b) | + | + | + | + | + | | + | + | + |
| DRAGON (1993) | + | + | + | + | | + | + | | |
| FELDMAN und KRI- STENSEN (1995) | | + | + | | | + | + | + | + |

4.2 Blutentnahmesysteme

Gebräuchliche Blutentnahmesysteme bestehen aus einem einzelnen oder mehreren Plastikbeuteln, die über einen Entnahmeschlauch fest mit einer 16 G Nadel verbunden sind und somit eine Blutentnahme im geschlossenen System ermöglichen. Die Blutentnahme im geschlossenen System stellt die heutzutage empfohlene Methode dar (WALKER, 1993). Blutentnahmesysteme, die ein Ineinanderstecken von Einzelteilen, das Einstechen von Nadeln oder die Zufuhr von Luft verlangen, werden als offene Systeme bezeichnet (WALKER, 1993). Bei Blutprodukten, die in offenen Systemen gewonnen werden, ist die Gefahr eines bakteriellen Wachstums bei Lagerung größer. Die American Association of Blood Banks (AABB) sowie der Europarat und die Weltgesundheitsorganisation verlangen daher, daß solche Produkte innerhalb von 24 Stunden verbraucht werden (WALKER, 1993, COUNCIL OF EUROPE, 1995). Die früher übliche Blutentnahme in Glasflaschen ermöglicht nur eine Blutentnahme im offenen System und damit lediglich eine beschränkte Lagerung (KAUFMAN, 1992). Durch die Vakuumentnahme kommt es zu einer vermehrten Schädigung und Hämolyse der Erythrozyten. Sowohl die Faktoren VIII und XII als auch Thrombozyten werden durch die Glaswände aktiviert, so daß auf diese Weise gewonnenes Blut keine ausreichenden Mengen dieser Faktoren und Thrombozyten enthält (TURNWALD und PICHLER, 1985, KAUFMAN, 1992).

Blutentnahmebeutel sind erhältlich in Form von Einfachbeuteln oder von Mehrfachbeutelssystemen, bestehend aus einem Entnahmebeutel mit einem oder mehreren angeschlossenen Satellitenbeuteln. Blutbeutel werden mit verschiedenen Gerinnungshemmern und Additivlösungen hergestellt. Im Gegensatz zu Einfachbeuteln erlauben Mehrfachbeutelssysteme die Auftrennung des Blutes in seine Komponenten (Abb. 1). In solchen Mehrfachbeutelssystemen ist der Primärbeutel mit dem Antikoagulans gefüllt. Nach der Zentrifugation kann das Plasma in einen oder mehrere Satellitenbeutel abgepreßt werden. Das zurückbleibende Ery-Konzentrat kann ebenfalls auf mehrere Beutel verteilt werden. In Mehrfachbeutelssystemen mit Additivlösung befindet sich die Additivlösung in einem der Satellitenbeutel. Sie wird nach dem Abpressen des Plasmas in den Primärbeutel überführt (KAUFMAN, 1992; SCHNEIDER, 1995; WARDROP, 1995). Blutbeutel zur Herstellung von Thrombozytenprodukten müssen aus geeigneten Materialien gefertigt sein, um eine möglichst gute Überlebensdauer der Zellen zu garantieren (SCHNEIDER, 1995; WARDROP, 1995).

Transferbeutel ermöglichen die sterile Auftrennung einer Blutkonserve in mehrere kleinere Einheiten. Somit kann die zu transfundierende Menge an Blutkomponenten individuell an die Bedürfnisse des Patienten angepaßt werden (KAUFMAN, 1992). Transferbeutel enthalten keine Antikoagulantien. Der Beutel ist über einen Schlauch mit einem sterilen Stechdorn verbunden. Der Transferbeutel kann mit dem Blutbeutel verbunden werden, indem der Stechdorn in eine der Entnahmeöffnungen des Blutbeutels eingeführt wird. Somit kann eine luftdichte Verbindung zwischen den Beuteln hergestellt und ein steriler Transfer von Flüssigkeiten erzielt werden (KAUFMAN, 1992).



4.3 Blutgewinnung

Zur Blutentnahme kann der Hund wahlweise in Seiten- oder Sternallage liegen oder sitzen (SCHNEIDER, 1995). Die Blutentnahme erfolgt beim Hund bevorzugt aus der Vena jugularis. Bei anästhesierten Hunden kann Blut auch aus der Arteria femoralis gewonnen werden. Bei Hunden die euthanasiert werden sollen, kann die Blutentnahme am anästhesierten Hund aus der Arteria carotis erfolgen (PICHLER und TURNWALD, 1985). Die Blutgewinnung muß unter streng aseptischen Kautelen erfolgen. Zur Blutspende ist eine ausreichende Fixierung des Spenders wichtig. Das Gebiet um die Einstichstelle herum muß geschoren und desinfiziert werden. Die Blutbeutel können unter Ausnutzung der Schwerkraft und des Blutdruckes oder mithilfe einer Vakuumkammer gefüllt werden (KAUFMANN, 1992, SCHNEIDER, 1995). Nach AUTHEMENT (1991) sollte der Schlauch, der Nadel und Entnahmebeutel verbindet, vor der Blutentnahme abgeklemmt werden, damit keine Luft in das Entnahmesystem gelangen kann. Die Klemme wird entfernt, sobald die Vene punktiert wurde. Distal der Punktionsstelle sollte die Vene gestaut werden, um einen Venenkollaps beim Blutentzug zu vermeiden (PICHLER und TURNWALD, 1985). Die Venenpunktion sollte sauber erfolgen und einen konstanten Blutfluß ermöglichen. Durch ein übermäßiges Trauma der Vene und des umliegenden Gewebes kommt es zu einer Freisetzung von Gewebsthromboplastin, das zur Aktivierung des Gerinnungssystems führt. Die Bildung von Fibrin an der Venenpunktionsstelle verschlechtert den Blutfluß und führt zur Traumatisierung der Blutzellen, die in Hämolyse und verringerter Überlebenszeit der Zellen resultiert (DE YOUNG und KILLINGSWORTH, 1986). Die von verschiedenen Autoren empfohlenen maximalen Blutentnahmemengen und Frequenzen sind in Tab. 6 aufgeführt:

Tabelle 6: Blutentnahmemengen und Frequenzen der Blutspenden beim Hund

| Autor | Spendemenge | Frequenz der Spenden |
|----------------------------|--|--------------------------------|
| AUTHEMENT (1991) | 20 ml/kg | alle 2 Wochen |
| GREENE (1980) | 20 ml/kg | alle 7-10 Tage |
| DRAGON (1993) | 20 ml/kg | alle 3 Wochen |
| OAKLEY und SHAFFRAN (1987) | 11-22 ml/kg | alle 21 Tage |
| GRÜNBAUM und HAARER (1993) | 20-22 ml/kg | alle 3 Wochen |
| KILLINGSWORTH (1984b) | 500 ml von Hunden mit \geq 27 kg KG | alle 3 Wochen, 2 Jahre lang |
| COTTER (1988a) | 450 ml von Hunden mit \geq 25 kg KG | alle 2 Wochen |
| BROOKS (1990a) | 22 ml/kg | alle 3 bis 4 Wochen |
| BYARS und DIVERS (1981) | 20% des Blutvolumens | alle 2 bis 4 Wochen |
| VANAMAN (1984) | 5-10 ml/0,45 kg | alle 3 Wochen |
| WILLER und RIEDESEL (1985) | 22 ml/kg | alle 10 Tage |
| POTKAY (1969) | 16 ml/kg | alle 3 Wochen |

Um die Menge des gewonnenen Blutes abmessen zu können, sollte eine Waage verwendet werden. Das spezifische Gewicht von Vollblut beträgt 1,053 (WALKER, 1993). Während der Blutabnahme sollte der Blutbeutel vorsichtig geschwenkt werden, um das Blut mit dem Antikoagulans zu mischen (SCHNEIDER, 1995). Die Menge an Antikoagulans in den Blutentnahmebeuteln ist für die Entnahme von 450 ml +/- 10% Vollblut gedacht (WIDMANN, 1985). Soll ein Blutvolumen von weniger als 405 ml abgenommen werden, so muß eine entsprechende Menge an Antikoagulans entfernt werden (LEES, 1985; WALKER, 1993). Bei der Auftrennung in Blutkomponenten wird der Hauptanteil des Zitrats in die Plasmakomponente überführt. Somit kann, in Fällen in denen die Blutspende unterbrochen wurde, von einer 300 bis 404 ml Vollblutkonserve mit 63 ml Antikoagulans das Ery-Konzentrat verwendet werden, während das Plasma verworfen werden sollte (WALKER, 1993).

Ist die Blutspende abgeschlossen, sollte die Nadel entfernt und direkter Druck auf die Venenpunktionsstelle ausgeübt werden. Nach der Blutentnahme wird der Entnahmeschlauch nahe der Nadel abgeklemmt und die Nadel entfernt. Das im Schlauch verbliebene Blut wird mit einem Abstreifzange in den Beutel gepreßt und fließt passiv zurück. Dieser Vorgang wird mehrfach wiederholt, um eine Vermischung des Blutes mit dem Antikoagulans zu ermöglichen (KAUFMAN, 1992, SCHNEIDER, 1995). Der Entnahmeschlauch mit dem darin befindlichen Blut wird daraufhin an den mit „x“ gekennzeichneten Stellen mit Clips oder durch Hitzeversiegelung in Segmente unterteilt, die zur Durchführung von Kreuztesten verwendet werden können. Ein Segment sollte zu Identifikationszwecken am Beutel verbleiben (AUTHEMENT et al., 1987). Der Blutbeutel sollte mit dem Spendernamen, Blutgruppe, Datum der Blutspende und Verfallsdatum sowie der Blutkomponentenart beschriftet werden (MOONEY, 1992). Bis zum Zeitpunkt der Zentrifugation sollten die Blutentnahmebeutel bei 1-6°C

gelagert werden. Ausnahmen hiervon sind Blutkonserven, die der Gewinnung von Thrombozyten dienen, da die Funktion der Blutplättchen besser bewahrt wird, wenn das Blut bei Raumtemperatur gelagert wird (AUTHEMENT, 1991).

4.4 Blutkomponenten

Das Prinzip der Komponententherapie beruht auf der Auftrennung von Vollblut in seine Bestandteile und der Applikation der verschiedenen Blutkomponenten entsprechend den individuellen Bedürfnissen der Patienten (MOONEY, 1992; KRISTENSEN und FELDMAN, 1995).

Für die Auftrennung des Vollblutes existieren verschiedene Optionen, die in Abbildung 2 dargestellt sind. Vollblut kann in Ery-Konzentrat und FGP getrennt werden. Das Plasma muß dazu innerhalb von 8 Stunden nach der Blutgewinnung bei mindestens -18°C eingefroren werden (WALKER, 1993). FGP enthält sowohl stabile als auch labile Gerinnungsfaktoren sowie Albumine und andere Proteine (SCHNEIDER, 1995). Ein Teil der Gerinnungsfaktoren geht allerdings im Verlauf der Lagerung verloren (ANSTALL et al., 1961; GREENE und BECK, 1980; WALKER, 1993). Wird das Plasma nach der Auftrennung von Vollblut nicht innerhalb von 8 Stunden gefroren, länger als ein Jahr gelagert oder zwischenzeitlich aufgetaut, so wird es als Gefrorenes Plasma (GP) bezeichnet. Es enthält die Vitamin-K abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie Albumin und Immunglobuline. GP kann daher zur Behandlung von Cumarin-Intoxikationen, Hämophilie B (Faktor IX Mangel) und Hypoalbuminämie verwendet werden (COTTER, 1988b).

Im Bedarfsfall kann FGP weiter in Kryopräzipitat (Kryo) und Kryoarmes Plasma aufgetrennt werden. Kryo enthält etwa 50% des Faktors VIII und des von Willebrand Faktors (vWF), 20 bis 40% des Fibrinogen-Gehaltes sowie einen Anteil des Faktors XIII des Vollblutes (WALKER, 1993). Kryoarmes Plasma enthält die restlichen Anteile der Faktoren sowie Albumin und Immunglobuline (WALKER, 1993). Aus frischem Vollblut kann alternativ Thrombozytenreiches Plasma (TRP) hergestellt werden. Dieses kann wiederum in Thrombozytenkonzentrat (Thrombo-Konzentrat) und FGP aufgetrennt werden (SCHNEIDER, 1995).

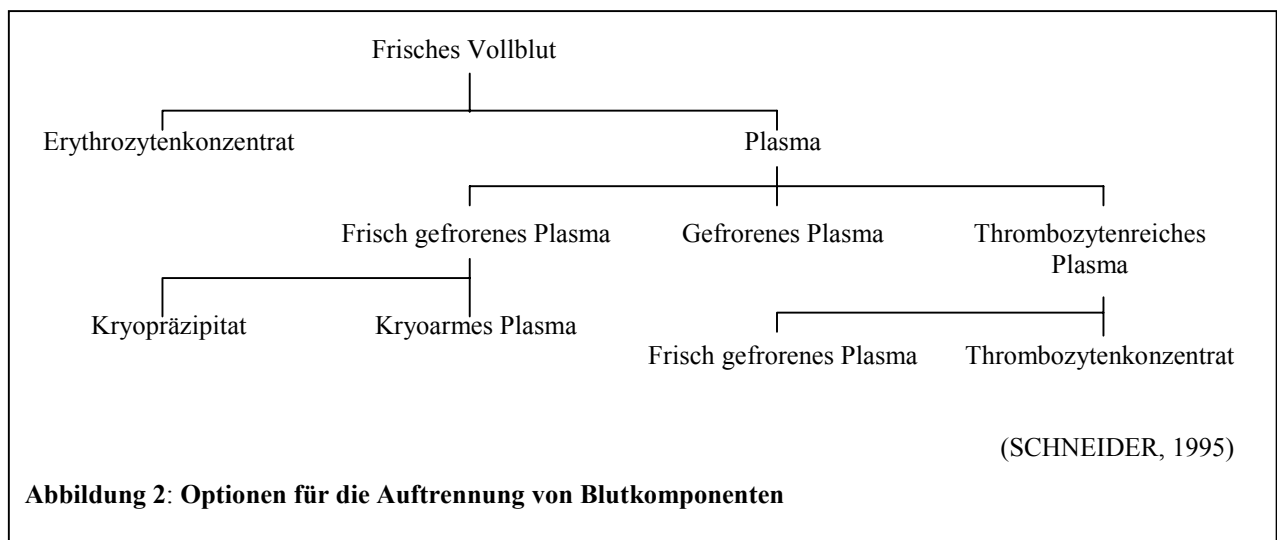


Abbildung 2: Optionen für die Auftrennung von Blutkomponenten

4.5 Herstellung von Blutkomponenten

Vollblut kann durch Sedimentation der Erythrozyten oder durch Zentrifugation in einer Kühlzentrifuge in einzelne Komponenten aufgetrennt werden (TANGER, 1982; KILLINGSWORTH, 1984a). Die Sedimentationsmethode erlaubt lediglich eine Auftrennung in Ery-Konzentrat und GP. Durch die lange Dauer des Sedimentationsvorganges gehen labile Gerinnungsfaktoren zugrunde. Eine Sedimentation in Blutentnahmeflaschen erlaubt zudem keine Komponentenherstellung im geschlossenen System (SCHNEIDER, 1995). Durch die Zentrifugation in einer Kühlzentrifuge kann neben GP und Ery-Konzentrat auch FGP, Kryo, TRP sowie Thrombo-Konzentrat hergestellt werden (Abb. 2).

Die Zentrifugation sollte für die Herstellung von Ery-Konzentrat und FGP bei 2-4°C, für die Herstellung von Thrombozytenpräparaten bei Raumtemperatur erfolgen. Das Gewicht der zu zentrifugierenden Blutbeutel muß ausbalanciert werden. Nach AUTHEMENT (1991) sollten Watte, Gummibänder oder andere weiche Gegenstände verwendet werden, um das Gewicht der Blutbeutel auszugleichen. Die Blutbeutel sollten so in der Zentrifuge plziert werden, daß die Nähte nicht in Richtung der Zentrifugationskräfte zeigen (AUTHEMENT et al., 1987, MOONEY, 1992). Variablen, die die Zentrifugation beeinflussen sind die Geschwindigkeit und Dauer der Zentrifugation sowie die Rotorgröße. Daher müssen optimale Parameter der Zentrifugation für jede Zentrifuge bestimmt werden (MOONEY, 1992). Tab. 7 gibt eine Übersicht über die von verschiedenen Autoren empfohlenen Zentrifugationszeiten und -geschwindigkeiten für die Herstellung der verschiedenen Blutkomponenten.

4.5.1 Herstellung von Erythrozyten-Konzentrat und Frisch gefrorenem Plasma / Gefrorenem Plasma

Nach der Zentrifugation wird das Plasma mit Hilfe einer Plasmapresse in einen Satellitenbeutel gepreßt (SCHNEIDER, 1995). Dabei muß eine Kontamination des Plasmas mit Erythrozyten vermieden werden. Das abgepreßte Plasma sollte abgewogen werden, wobei das spezifische Gewicht von Plasma 1,023 beträgt (WALKER, 1993). Bei Verwendung von CPDA-1 als Stabilisator sollte ein Teil des Plasmas bei dem Ery-Konzentrat verbleiben, so daß dieses einen Hämatokrit von höchstens 80% hat (WARDROP et al., 1994a). Der Plasma-schlauch kann mit Hilfe von Verschlussclips oder Hitzeversiegelung in Segmente unterteilt werden, die zur Durchführung von Minor-Testen verwendet werden können (SCHNEIDER, 1995).

4.5.2 Herstellung von Thrombozytenreichem Plasma und Thrombozyten-Konzentrat

Zur Herstellung von TRP oder Thrombo-Konzentrat sollte das Vollblut möglichst bald nach der Abnahme weiterverarbeitet werden. Nach der Zentrifugation von frischem Vollblut bei niedriger Umdrehung und Zimmertemperatur wird das Blut in TRP und Ery-Konzentrat aufgetrennt (CLEMMONS et al., 1983; LEE et al., 1988). Das TRP wird in einen Satellitenbeutel abgepreßt. Zur Herstellung von Thrombo-Konzentrat muß das TRP erneut bei höherer Um-

drehungszahl zentrifugiert werden (Tab. 7). Thrombozytenarmes Plasma wird abgepreßt, wobei 50-70 ml Plasma bei dem Thrombo-Konzentrat verbleiben. Das abgepreßte Plasma kann als FGP verwendet werden. Das Thrombo-Konzentrat sollte 60-90 Minuten lang stehen gelassen und danach die Thrombozyten vorsichtig in dem Plasma resuspendiert werden (SLICHTER und HARKER, 1976, ABRAMS-OGG et al., 1993, WALKER, 1993).

Tabelle 7: Zentrifugationszeiten und –geschwindigkeiten für die Herstellung von Ery-Konzentrat, FGP, TRP, Thrombo-Konzentrat und Kryo

| Autor | Ery-Konzentrat und FGP | TRP | Thrombo-Konzentrat | Kryo |
|----------------------------|---------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| BUENING (1981) | 2000g, 30 Min. | 375g, 15-20 Min. | - | - |
| TANGER (1982) | 5000g, 5 Min., 1-6 °C | 1200g, 2,5 Min., 20 °C | - | 5000g, 5 Min., 4 °C |
| KILLINGSWORTH (1984b) | 4000 U/min, 5 Min., 4 °C | 2250 U/min, 4 Min., Raumtemp. | - | - |
| OAKLEY und SHAFFRAN (1987) | 4000 U/min, 10 Min., 4 °C | 2250 U/min, 4 Min., 22-24 °C | - | - |
| AUTHEMENT (1991) | 5000g, 5 Min., 1-6 °C | 2000g, 3 Min., Raumtemp. | 4000g, 6 Min., Raumtemp. | 5000g, 5 Min., 4 °C |
| MOONEY (1992) | 5000g, 30 Min., 1-6 °C | 2000g, 3 Min., 20 °C | 5000g, 5 Min., 20 °C | 4000g, 8 Min. |
| WALKER (1993) | 5000g, 5 Min., 1-6°C | - | - | - |
| COTTER (1996) | - | 1000g, 4 Min., Raumtemp. | 2000g, 10 Min., Raumtemp. | - |
| SCHNEIDER (1995) | 5000g, 5 Min. | 2000g, 2,5 Min., 20-24 °C | 5000g, 5 Min., 20-24 °C | 5000g, 5 Min., 1-6 °C |

4.5.3 Herstellung von Kryopräzipitat

FGP kann bis zu 12 Monate gelagert werden, bevor es zur Gewinnung von Kryo herangezogen wird. Kryo kann bis maximal 1 Jahr nach der Blutabnahme gelagert werden (WIDMANN, 1985). Das FGP wird langsam bei 1-6°C über 5-7 Stunden aufgetaut, bis es eine zähflüssige Beschaffenheit besitzt (SCHNEIDER, 1995). Das noch teilweise gefrorene Plasma wird dann zentrifugiert und das flüssige Plasma in einen zweiten Satellitenbeutel abgepreßt. Das weiße Präzipitat (Kryo) das zusammen mit 10-15 ml Plasma im ersten Satellitenbeutel zurückbleibt, wird sofort bei -30°C gefroren (WALKER, 1993). Das abgepreßte Kryoarme Plasma kann als Quelle für Albumin oder Vitamin-K-abhängige stabile Gerinnungsfaktoren

verwendet werden (PROHASKA und KRETSCHMER, 1984; AUTHEMENT, 1991, MOONEY, 1992). Alternativ zu dieser Herstellungsweise kann FGP auch so lange aufgetaut werden, bis ca. 90% des Plasmas flüssig ist. Mit Hilfe eines Plasmaextraktors wird 90% des Überstandes in einen Satellitenbeutel überführt (SCHNEIDER, 1995).

4.6 Lagerung von Blutkomponenten

4.6.1 Lagerung von Erythrozyten-Konzentrat

Das Ery-Konzentrat sollte bei 1-6°C gelagert und regelmäßig geschwenkt werden, um eine gleichmäßige Verteilung von ATP, Glukose und 2,3-DPG im Beutel zu erreichen (TANGER, 1982). Nach SMITH et al. (1978) haben ACD-antikoagulierte canine Erythrozyten nach 21-tägiger Lagerung noch eine ausreichend hohe Überlebensfähigkeit nach der Transfusion. Ery-Konzentrat kann bei Verwendung von CPDA-1 als Stabilisator 20 Tage gelagert werden (PRICE et al., 1988), bei Verwendung von CPD+Adsol 37 Tage (WARDROP et al., 1994a). Nach WARDROP et al. (1995) kann Ery-Konzentrat bei Zusatz von Nutricel noch nach 35-tägiger Lagerung transfundiert werden. Wird eine Blutkonserve über 30 Minuten bei Raumtemperatur aufbewahrt, so erwärmt sich das Blut auf 6 – 10 °C (PICK und FABIJANIC, 1971). Blutkonserven, die auf mehr als 10 °C erwärmt oder eröffnet wurden, sollten innerhalb von 24 Stunden verbraucht werden (LEES, 1985).

4.6.2 Lagerung von Frisch gefrorenem Plasma und Gefrorenem Plasma

Nach AUTHEMENT (1991) sollte Plasma in Kästen gefroren werden, da die Plastikbeutel durch das Einfrieren fragil werden und bei Manipulation brechen können. Vor dem Einfrieren sollte ein Gummiband um den Plasmabeutel gelegt werden, das eine Schnürstelle in dem gefrorenen Produkt hinterläßt. Nach dem Einfrieren wird das Band durchtrennt. Eine zwischenzeitlich aufgetaute Plasmakonserve kann somit entdeckt werden, da bei ihr die Schnürstelle verschwunden ist (AUTHEMENT et al., 1987).

FGP kann ein Jahr bei ausreichender Erhaltung der Gerinnungsfaktoren gelagert werden (WALKER, 1993). Danach kann das Plasma als GP über weitere 4 Jahre gelagert werden und zum Ersatz von stabilen Gerinnungsfaktoren oder Albuminen verwendet werden. Tab. 8 gibt einen Überblick über die von verschiedenen Autoren empfohlenen Lagerungstemperaturen für die Lagerung von FGP und GP.

4.6.3 Lagerung von Thrombozytenreichem Plasma und Thrombozyten-Konzentrat

TRP und Thrombo-Konzentrat sollten möglichst sofort nach der Gewinnung verabreicht werden. Müssen sie gelagert werden, so sollten die Konserven unter ständiger Bewegung bei Raumtemperatur aufbewahrt werden (LEE et al., 1988). Die maximale Lagerungsdauer unter diesen Bedingungen beträgt 72 Stunden (WIDMANN, 1985; COUNCIL OF EUROPE, 1995). Eine längere Lagerungsdauer birgt eine zunehmende Gefahr der Vermehrung von Bakterien in kontaminierten Thrombozyten-Konserven (BUCHHOLZ et al., 1973; HEAL et al., 1986; PUNSALANG et al., 1989). Nach NOLTE und MISCHKE (1995) zeigten Thrombozyten in CPDA-1 gelagertem Vollblut bei 6-stündiger Lagerung einen geringfügigen Abfall der Aggregationsfähigkeit. Bei mehr als 24-stündiger Lagerung fiel die Aggregationsfähigkeit um 24 bis 46% ab und blieb in den folgenden 4 Wochen stabil. Durch die Bildung von Thrombozytenaggregaten in gelagertem Vollblut fiel die Anzahl einzelner Thrombozyten innerhalb von 4 Tagen um mehr als 30% ab.

Tabelle 8: Lagerungstemperaturen für die Lagerung von Frisch gefrorenem Plasma und Gefrorenem Plasma

| Autor | empfohlene Lagerungstemperatur |
|--|--|
| AUTHEMENT (1991) | - 20 bis - 30 °C |
| MILLER und BRZICA (1981) O'ROURKE (1983) BROOKS (1990a) | - 70 °C |
| KILLINGSWORTH (1984a) GIGER (1992) DRAGON (1993) OAKLEY und SHAFFRAN (1987) | ≤ -20 °C |
| KILLINGSWORTH et al. (1987) | - 70 bis - 80 °C, - 40 °C im allgemeinen ausreichend |
| GREENE (1985) HOHENHAUS (1994) | ≤ - 30 °C |
| MOONEY (1992) | - 18 bis - 70 °C |
| WALKER (1993) | - 18°C |
| WARDROP (1996) | ≤ - 18 °C |

5 Applikation von Blutkomponenten

5.1 Kriterien für die Transfusion

Das Ziel der Transfusionstherapie ist die Behandlung von Anämien, hämostatischen Dysfunktionen, Hypovolämie, Hypoproteinämie, Neutropenie oder einer Kombination dieser Zustände (KRISTENSEN und FELDMAN, 1995). Objektive Richtlinien für die Indikationen zur Applikation der einzelnen Blutkomponenten existieren bisher nicht. Die Beurteilung der Notwendigkeit einer Transfusion beruht auf einer Kombination aus Anamnese, klinischen Befunden und Laborwerten (KERL und HOHENHAUS, 1993).

Erythrozyten-Produkte werden immer dann benötigt, wenn die Erythrozyten-Zahl so niedrig ist, daß eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Organismus nicht mehr gewährleistet ist (COTTER, 1991b). Ob eine Erythrozyten-Transfusion notwendig wird, hängt von Faktoren wie der Ursache und Schwere der Anämie, einem zu erwartenden weiteren Blutverlust, alternativen Behandlungsmöglichkeiten und der Dauer des Bestehens der Anämie ab (COTTER, 1991b). Nach HOHENHAUS (1992a) sollten auch der Herz-Kreislaufzustand des Tieres, eine mögliche physische Beanspruchung (beispielsweise in Form einer Anästhesie) und der generelle Gesundheitszustand des Hundes bei der Entscheidung über eine Transfusion bedacht werden. Transfusionen sollten nicht alleine aufgrund des Hkt-Wertes gegeben werden. Bei chronischen Anämien treten kompensatorische Mechanismen in Form eines erhöhten Schlagvolumens, einer Verringerung der Blutviskosität, einer Reduktion der Nachlast sowie eines Anstiegs des 2,3 DPG-Spiegels in Kraft, die zu einer optimalen Sauerstoffabgabe an die Gewebe führen (HOHENHAUS, 1992a). Daher müssen Tiere mit einer chronischen Anämie erst bei einem niedrigeren Hkt transfundiert werden. Bei akutem Blutverlust erscheint der Hkt zunächst fälschlicherweise hoch, da gleiche Mengen an Plasma und zellulären Komponenten verloren gehen und durch die Kontraktion der Milz eine Freisetzung von Erythrozyten erfolgt. Daher müssen bei akuten Blutungen Erythrozyten-Transfusionen schon bei höheren Hkt-Werten durchgeführt werden.

Nach CRYSTAL und COTTER (1992) sollten Hunde mit akuten Blutungen Transfusionen von Erythrozyten-Produkten erhalten, wenn sie mehrere der nachfolgend genannten Parameter erfüllen:

- akuter Verlust von mehr als 30% des Blutvolumens (etwa 30 ml/kg)
- Hkt von weniger als 20%
- anhaltende Blutung
- schlechtes Ansprechen auf die Schocktherapie
- Kollaps assoziiert mit hochgradigem Blutverlust
- blasse Schleimhäute
- verlängerte Schleimhautrückfüllungszeit (>2 Sekunden)
- erhöhte Herzfrequenz (> 180 Schläge/Minute)
- erhöhte Atemfrequenz (> 60 Atemzüge/Minute)
- verringerter arterieller Blutdruck (im Mittel < 80 mmHg)
- verringerter zentralvenöser Druck (0 cm Wassersäule)

Für anämische Hunde wurde von KERL und HOHENHAUS (1993) ein Punktesystem (Tab. 9) basierend auf dem klinischen Zustand und Laborparametern entwickelt, das von den Autoren retrospektiv auf eine Gruppe von Hunden, die Ery-Konzentrate erhielten, angewandt wurde. Eine prospektive Anwendung dieses Systems steht bisher aus. Kriterien für die Transfusion von Blutkomponenten nach MOORE (1974), MOLLISON et al. (1987), CRYSTAL und COTTER (1992) sowie KRISTENSEN und FELDMAN (1995) sind in Tab. 10 aufgeführt.

Tabelle 9: Skala für die Notwendigkeit einer Transfusion

| Kriterien | Anzahl Punkte |
|-------------------------------|---------------|
| Hkt (%) | |
| < 13 | 5 |
| 13 - 15 | 4 |
| 16 - 19 | 3 |
| 20 - 24 | 2 |
| 25 - 34 | 1 |
| > 34 | 0 |
| Akuter Blutverlust | |
| 15 % Abfall des Hkt über 24 h | 1 |
| 25 % Abfall des Hkt über 24 h | 2 |
| Anaesthesie | 2 |
| Schwäche | 1 |
| Tachypnoe | 1 |
| Tachykardie | 1 |

(KERL und HOHENHAUS, 1993)

Tabelle 10: Kriterien für die Transfusion von Blutkomponenten nach MOORE (1974), MOLLISON et al. (1987), CRYSTAL und COTTER (1992) und KRISTENSEN und FELDMAN (1995)

| | |
|--------------------------|--|
| Anämie | <ul style="list-style-type: none"> * Hkt < 10% * schneller Hkt-Abfall auf weniger als 20% * Verlust von mehr als 30% des Blutvolumens (30 ml/kg) * Blutverlust in Verbindung mit Kollaps * akute Blutung oder schlechtes Ansprechen auf konventionelle Schocktherapie * Hkt < 20%, wenn eine Operation notwendig ist |
| Koagulopathie | <ul style="list-style-type: none"> * assoziiert mit lebensbedrohlicher Blutung * Operation notwendig |
| Thrombozytopenie/-pathie | <ul style="list-style-type: none"> * assoziiert mit lebensbedrohlicher Blutung * Operation notwendig |
| Hypoproteinämie | <ul style="list-style-type: none"> * kontrovers diskutiert, keine Albuminkonzentration als Grenze festgesetzt |
| Hypovolämie | <ul style="list-style-type: none"> * nur wenn keine andere Art der Flüssigkeitstherapie adäquat ist |

5.2 Indikationen für die Transfusion von Vollblut und Blutkomponenten

5.2.1 Vollblut

Ist Vollblut das einzig verfügbare Blutprodukt, so kann es für die Behandlung von Anämien durch Blutverlust, Hämolyse oder Knochenmarksversagen, Thrombozytopenien oder Koagulopathien verwendet werden. Einige Autoren plädieren für die Transfusion von Vollblut in Fällen von Anämien durch akute Blutungen, da in diesen Fällen neben einer Erythrozyten- auch eine Volumensubstitution notwendig ist (THORNTON, 1971; RUDLOFF, 1995a). Nach COTTER (1991) sollte in Fällen von Blutungsanämien die Therapie in der Transfusion von Ery-Konzentraten bestehen, da durch die Verschiebung von Albumin aus dem Interstitialraum in die Kapillaren und den Flüssigkeitsnachstrom bis zu 50% des verlorenen Blutvolumens ausgeglichen wird. Die Hauptindikation für frisches Vollblut sind Zustände, in denen sowohl Erythrozyten als auch Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten benötigt werden, also in Fällen von Blutungen durch Koagulopathien oder Thrombozytopenien/-pathien (WINGFIELD und VAN PELT, 1989, COTTER, 1991; NOLTE et al., 1994). Bei thrombozytopenischen Patienten ist jedoch die Transfusion großer Vollblutmengen notwendig, um die Thrombozytenzahl deutlich anzuheben (HOHENHAUS, 1992a). Aus Praktikabilitätsgründen kann Vollblut auch kleinen Hunden mit weniger als 5-6 kg Körpergewicht (KG) gegeben werden (COTTER, 1991b). Frisches Vollblut sollte bei Raumtemperatur gelagert werden und innerhalb von 8-12 Stunden nach der Gewinnung transfundiert werden, damit der Patient Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren in aktiver Form erhält (PICHLER und TURNWALD, 1985; NOLTE et al., 1994). Aufgrund der metabolischen Veränderungen, die in gelagertem Vollblut auftreten, insbesondere aufgrund des Abfalls des 2,3-DPG-Spiegels, sollte nach Meinung von KRISTENSEN und FELDMAN (1995) frisches oder zumindest weniger als 14 Tage gelagertes Blut an

Patienten verabreicht werden, die hochgradig anämisch sind und auf eine schnelle Sauerstoffabgabe an das Gewebe angewiesen sind.

Annäherungsweise kann die Menge an Blut, die transfundiert werden soll anhand der Formel:

$$\text{Vollblut (ml)} = \text{erwünschter Hkt-Anstieg (\%)} \times \text{kg Körpergewicht} \times 2$$

bestimmt werden (GIGER, 1993; GRIOT-WENK und GIGER, 1995). Die Menge des zu transfundierenden Vollbluts kann auch anhand der in Tabelle 11 aufgeführten Formen berechnet werden. Von GIGER (1993) aufgeführte Kriterien für die Verabreichung von Vollblut oder Ery-Konzentraten können Tab. 12 entnommen werden. Richtlinien für die Dosierung von Vollblut sind in Tab. 13 aufgeführt.

Tabelle 11: Berechnungsgrundlagen für die Dosierung von Vollblut

$$\text{ml Vollblut mit Antikoagulans (Spender)} = 2,2 \times \text{Empfänger-gewicht in kg} \times 40 \times \frac{\text{Hkt (erwünscht)} - \text{Hkt (Empfänger)}}{\text{Hkt (Spender)}}$$

(TURNWALD und PICHLER, 1985; HOHENHAUS, 1992a)

$$\text{ml Vollblut mit Antikoagulans (Spender)} = \text{Empfänger-gewicht in kg} \times 80 \times \frac{\text{Hkt (erwünscht)} - \text{Hkt (Empfänger)}}{\text{Hkt (Spender)}}$$

(KRISTENSEN und FELDMAN, 1995)

$$\text{ml Vollblut mit Antikoagulans (Spender)} = \text{Empfänger-gewicht in kg} \times 90 \times \frac{\text{Hkt (erwünscht)} - \text{Hkt (Empfänger)}}{\text{Hkt (Spender)}}$$

(TANGER, 1982; GREENE, 1985)

$$\text{ml Vollblut mit Antikoagulans (Spender)} = \text{Empfänger-gewicht in kg} \times 70 \times \frac{\text{Hb}^* (\text{erwünscht}) - \text{Hb}^* (\text{Empfänger})}{\text{Hb}^* (\text{Spender})}$$

* Hb: in g/dl

(WILLER und RIEDESEL, 1985)

Bei der Transfusion von Vollblut sollte der Patient sorgfältig auf Anzeichen für eine Volumenüberladung untersucht werden, da das zusätzliche Plasma zur Überlastung des kardiovaskulären Systems führen kann (COTTER, 1991b).

Nach COTTER (1991b) sind Blutprodukte eine schlechte Proteinquelle für hypoproteinämische Patienten. Sechzig Prozent der körpereigenen Albuminreserven liegen im Extravasalarraum, so daß bei hypoalbuminämischen Patienten die gemessene Plasmaalbuminkonzentration nur 40% des wahren Albumindefizites darstellt. Daher wären große Mengen an Vollblut oder Plasma nötig, um die intra- und extravaskulären Defizite auszugleichen. Proteinzufuhr über die Nahrung ist nach COTTER (1991b) eine effektivere Methode des Ausgleichs eines solchen Defizits. Ist ein schneller Ausgleich des onkotischen Drucks von Plasma notwendig, wie etwa bei Patienten mit Ödemen oder Ascites sollten Plasmaexpander genutzt werden (COTTER, 1991b).

Tabelle 12: Indikationen für Vollblut- bzw. Blutkomponententransfusionen (nach GIGER, 1993)

| | frisches Vollblut | gelagertes Vollblut | Ery-Konzentrat | Plasma | | | |
|--------------------|-------------------|---------------------|----------------|--------|----------------|-----------------|----------------|
| | | | | TRP | FGP | GP | Kryo |
| max. Lagerung | 1 Tag (4°C) | 3-5 Wo (4°C) | 3-5 Wo (4°C) | 1 Tag | 1 Jahr (-20°C) | 4 Jahre (-20°C) | 1 Jahr (-20°C) |
| Anämien | o | o | + | | | | |
| Plättchenstörungen | o | | | + | | | |
| Koagulopathien | o | | | | + | | |
| vWD | o | | | | o | | + |
| Hämophilie A | o | | | | o | | + |
| Hypoproteinämie | o | o | | | + | + | |

+ = geeignetste Komponente

o = mögliche Komponente

5.2.2 Erythrozyten-Konzentrat

Ery-Konzentrate sind die Blutprodukte der Wahl für die Behandlung von Anämien (GIGER, 1993). Sie enthalten keine signifikanten Spiegel an Gerinnungsfaktoren oder Plasmaproteinen mehr. Daher sollte nach KRISTENSEN und FELDMAN (1995) bei Hunden mit einer Blutungsanämie durch Koagulopathien, Plasma oder Kryo in Verbindung mit Ery-Konzentraten gegeben werden. Nach einer humanmedizinischen Studie von SHACKFORD et al. (1981) sind Ery-Konzentrate und Vollblut bei der Behandlung von Blutungsanämien gleich effektiv in Bezug auf die Verbesserung des cardiopulmonären Status des Patienten.

Ery-Konzentrate sind das Therapeutikum der Wahl bei hämolytischen Anämien (VAN PELT et al., 1994). Nach COTTER (1991b) benötigen Hunde mit Immunhämolytischer Anämie (IMHA) häufig eine oder mehrere Transfusionen in Kombination mit immunsuppressiver Therapie. Die Zerstörung transfundierter Zellen kann, wahrscheinlich durch eine erhöhte Aktivität von mononukleären Phagozyten, erhöht sein. Eine rapide Hämolyse transfundierter Zellen trägt zur Morbidität der Patienten bei. Hypoxische Zustände jedoch führen in erhöhtem Maße zur Schädigung von Herz, Leber und Niere. Ery-Konzentrate sollten daher in Fällen von lebensbedrohlicher IMHA dem Patienten nicht vorenthalten werden (COTTER, 1991b und 1996). In Fällen von chronischen Anämien durch eine reduzierte Erythrozyten-Produktion sind Erythrozyten-Transfusionen dann indiziert, wenn der Hund in Ruhe Hypoxiesymptome in Form von Tachykardie, Tachypnoe oder Schwäche zeigt. Ist der Patient asymptomatisch, ist eine Transfusion nicht notwendig. Bei einem Hkt unter 10% besteht jedoch eine erhöhte Gefahr, daß der Patient bei Streß kollabiert. Da der Hkt bei chronisch anämischen Patienten durch Transfusionen selten in den Normalbereich angehoben wird, besteht kaum die Gefahr, daß durch die Transfusion die Hämatopoese zunehmend unterdrückt wird (COTTER, 1991b).

Die zu transfundierende Menge an Ery-Konzentrat kann anhand der Formeln in Tab. 11 berechnet werden. Die von verschiedenen Autoren empfohlenen Transfusionsmengen sind in Tab. 13 aufgeführt

5.2.3 Frisch gefrorenes Plasma

FGP enthält labile und stabile Gerinnungsfaktoren sowie Albumine und Globuline. Es kann daher zur Behandlung von Patienten mit angeborenen Gerinnungsstörungen wie Hämophilie A (Faktor VIII Mangel), von Willebrand Erkrankung (vWD) oder Hypofibrinogenämie eingesetzt werden (DODDS, 1984; WINGFIELD und VAN PELT, 1989; DAVENPORT, 1990; LITTLEWOOD, 1997). Aufgrund des geringeren zu transfundierenden Volumens wird bei diesen Erkrankungen jedoch bevorzugt Kryo eingesetzt (WARDROP, 1996). Bei einem Mangel der Faktoren IX (Hämophilie B), VII, X oder Prothrombin können wahlweise FGP, GP oder Kryo eingesetzt werden. Für die Behandlung erworbener Gerinnungsfaktormängel durch Vitamin K-Antagonismus, Lebererkrankungen oder DIC können ebenfalls alle genannten Plasmapräparate sinnvoll angewandt werden (WARDROP, 1996). In Fällen von Cumarin-Intoxikationen werden Plasmapräparate zusätzlich zur Vitamin K-Gabe eingesetzt, um akute Blutungen zum Stillstand zu bringen. Liegen Gerinnungsfaktormängel durch Lebererkrankungen vor, ist die Gabe von Plasmapräparaten zusätzlich zur Vitamin K-Gabe erforderlich.

kungen vor, sollte FGP dann transfundiert werden, wenn akute Blutungen vorliegen oder Leberbiopsien geplant sind (WARDROP, 1996). In einer Studie von STONE et al. (1991) wurde FGP am häufigsten für die Therapie von DIC eingesetzt. FGP enthält Antithrombin III, Fibrinogen und Faktor V, die bei DIC verbraucht werden (FELDMAN et al., 1981). Ein Ersatz dieser Faktoren durch FGP ist nach RUEHL et al. (1982) und FEINSTEIN (1988) dann indiziert, wenn ein Patient Blutungen und niedrige Fibrinogen-Spiegel oder eine verlängerte partielle Thromboplastinzeit, Prothrombinzeit oder Thrombingerinnungszeit aufgrund einer DIC aufweist. Von verschiedenen Autoren (KIRBY, 1995) wird bei DIC die Heparinisierung des Plasmas vor der Transfusion empfohlen. Klinische Studien zur Effizienz dieser Methode fehlen jedoch bisher. In der Humanmedizin gelten Antithrombin-Konzentrate bei schwerwiegender DIC als Mittel der Wahl (BICK, 1995). Nach COTTER (1991b) sollte in schweren Fällen von DIC mit massiven Blutverlusten Vollblut zum Ersatz von Erythrozyten, Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten verabreicht werden.

Nach WILLIAMS (1994) kann Plasma als Therapeutikum bei Pankreatitiden eingesetzt werden, da durch die Transfusion Protease-Inhibitoren, die im Krankheitsverlauf verbraucht werden, ersetzt und die Albuminkonzentration erhöht wird.

Die zu transfundierende Dosis an FGP kann aus Tab. 13 entnommen werden.

5.2.4 Gefrorenes Plasma

GP enthält wie FGP stabile Gerinnungsfaktoren, wie die Vitamin-K abhängigen Faktoren II, VII, IX und X, jedoch keine therapeutischen Dosen an labilen Gerinnungsfaktoren V, VIII und von Willebrand Faktor (vWF). GP kann daher zur Behandlung von akuten Cumarin-Intoxikationen sowie der Hämophilie B eingesetzt werden (COTTER, 1991b; MISCHKE et al., 1996).

In der Humanmedizin ist die Verwendung von Plasma als Volumenexpander kontraindiziert (NIH Consensus Conference, 1985; OBERMAN, 1985; BÜNTE und LUDWIG, 1994; COUNCIL OF EUROPE, 1995). Die Ursache hierfür liegt in der Verfügbarkeit alternativer Therapiemöglichkeiten sowie dem Risiko der Krankheitsübertragung durch Plasma (BLUMBERG et al., 1986; BARNETTE et al., 1990). Nach WARDROP (1996) können alle Plasmakomponenten zur Volumenexpansion eingesetzt werden. Eine Studie von CROWLEY et al. (1988) zeigte, daß Plasma einen positiven hämodynamischen Effekt bei Hunden mit akuter Sepsis erzielt. Nach COTTER (1988b) ist Plasma kein effektives Therapeutikum in Fällen von Albuminverlusten, außer in Fällen von akuten reversiblen Plasmaverlusten, beispielsweise durch Verbrennungen. Plasma kann nach WARDROP (1996) als Albuminquelle zur kurzzeitigen Therapie, beispielsweise vor Probelaparatomien oder Biopsien eingesetzt werden. Etwa 60% der Albuminkonzentration des Körpers befindet sich im Interstitium, so daß das kalkulierte Albumindefizit bei Hypoalbuminämie nur etwa 40% des Gesamtdefizits ausmacht. Somit kann Albumin kaum in Mengen appliziert werden, die ausreichen, um eine Hypoalbuminämie dauerhaft zu beseitigen. In Fällen chronischer Hypoalbuminämien durch Nieren- oder Darm-erkrankungen geht das zugeführte Albumin zusätzlich schnell wieder verloren (COTTER, 1988b). Zusätzlich kann nach COTTER (1988b) der Natrium-Gehalt des Plasmas die Neigung zur Ödembildung fördern. Albumindefizite sollten daher, wenn möglich, besser

über die Nahrung ausgeglichen werden. HÄNIES et al. (1996) konnten bei Hunden mit Hypoproteinämien infolge hämorrhagischer Gastroenteritis einen deutlichen Anstieg der Gesamteiweiß- und Albuminkonzentration nach Plasmatransfusionen feststellen. Zusätzlich beobachteten sie eine auffällige Besserung des klinischen Befindens der transfundierten Tiere und einen Rückgang der Ödembildung.

5.2.5 Kryopräzipitat

Kryo enthält Faktor VIII, vWF, Fibrinogen und Fibronektin in konzentrierter Form (TURNWALD und PICHLER, 1985; AUTHEMENT et al., 1987; COTTER, 1988b). Es ist daher besonders geeignet für die Behandlung von Hunden mit Blutungsepisoden durch vWD und Hämophilie A, da nur geringe Mengen notwendig sind, um die Hämostase zu verbessern (DODDS, 1984; BROOKS, 1992 und 1996; MEYERS et al., 1992; CHING et al., 1994; STOKOL und PARRY, 1998). Kryo sollte 30 Minuten vor einer Operation oder während einer hämorrhagischen Episode appliziert werden. Der vWF bleibt über 2 Stunden in der Zirkulation, bevor die Konzentration abnimmt. Vier Stunden nach der initialen Transfusion kann eine wiederholte Transfusion gegeben werden (KRISTENSEN und FELDMAN, 1995).

Bei Patienten mit Hypoalbuminämien aufgrund von nephrotischem Syndrom sollte Kryo bevorzugt vor anderen Plasmapräparaten verabreicht werden, da diese Patienten verringerte Konzentrationen an AT III, jedoch erhöhte Konzentrationen an Faktor VIII und Fibrinogen aufweisen und daher prädisponiert für die Entwicklung von Lungenthromben sind (RASADEE et al., 1986).

5.2.6 Thrombozytenreiches Plasma

TRP sollte bei thrombozytopenischen/-pathischen Patienten mit Blutungen transfundiert werden (LEE et al., 1988, SLICHTER, 1990). Insbesondere Hunde mit Thrombozytopenien aufgrund östrogen- oder chemotherapiebedingter Knochenmarkssuppression sowie Myelodysplasien können von Transfusionen von TRP profitieren (BROOKS, 1990b). Nach COTTER (1991b) kann bei einem 25 kg schweren Hund, der 1 Einheit³ TRP erhält, ein Anstieg von etwa 20.000 Thrombozyten/ μ l erwartet werden. Bei Patienten mit immunbedingter Thrombozytopenie (ITP) werden transfundierte Blutplättchen wie körpereigene zerstört, so daß nur ein geringgradiger Thrombozytenanstieg erwartet werden darf (THOMASON und FELDMAN, 1985). Weitere Zustände, die zu einer rapiden Zerstörung der transfundierten Thrombozyten führen, sind Fieber, DIC und Splenomegalie (VON PELT, 1994). Hunde mit einer mäßig schweren ITP, die TRP unmittelbar vor einer Splenektomie erhalten, zeigen eine bessere Hämostase, die eine erfolgreiche Splenektomie ermöglichen kann. Bei Hunden mit erworbenen oder angeborenen Thrombozytopathien kann eine Transfusion aktiver Thrombozyten die Anzahl funktionsfähiger Thrombozyten auf ein Niveau anheben, das ausreicht, eine Blutungsepisode zu beenden (BROOKS, 1990b; CALLAN und GIGER, 1996).

³ entspricht dem aus 450–500ml Vollblut gewonnenen Thrombozytenreichem Plasma

TRP sollte möglichst unmittelbar nach der Herstellung verabreicht werden. Die von verschiedenen Autoren empfohlenen Transfusionsmengen können Tab. 13 entnommen werden. Transfusionen von TRP können in 24-48-Stunden-Intervallen wiederholt werden (BROOKS, 1996).

5.2.7 Thrombozyten-Konzentrat

Thrombo-Konzentrate stellen eine konzentriertere Thrombozyten-Quelle als TRP dar. Sie können ebenfalls eingesetzt werden, um akute Blutungen aufgrund von Thrombozytopenien oder -pathien zu kontrollieren (CALLAN und GIGER, 1996).

5.3 Administration von Blutprodukten

Als Administrationswege für Bluttransfusionen sind beim Hund der intravenöse, intramedulläre und intraperitoneale Weg beschrieben (HOHENHAUS, 1992).

Die intravenöse Applikation ist am effektivsten, da auf diesem Wege 100% des Blutes den Intravasalraum erreicht. Transfusionen können über einen Dauerkatheter oder temporär über einen Butterfly-Katheter appliziert werden (HOHENHAUS, 1992a).

Die intramedulläre/-ossäre Transfusion kann bei Hunden durchgeführt werden, bei denen kein intravenöser Zugang möglich ist (CORLEY, 1963, FISER, 1990). Blut kann in diesen Fällen über den Fossa trochanterica femoris, die Crista iliaca oder die Tuberculum majus humeri appliziert werden (HOHENHAUS, 1992a). Im Idealfall sollten intramedulläre Katheter so lange belassen werden, bis sich der Kreislauf des Patienten so weit gebessert hat, daß ein intravenöser Katheter gelegt werden kann (HOHENHAUS, 1992a). Mögliche Komplikationen intramedullärer Katheter bestehen in der Extravasation von Flüssigkeiten und einer Zellulitis an der Einstichstelle (FISER, 1990). Knochenmark kann in der Punktionskanüle gerinnen und somit die Gabe von Blut verhindern. 93 bis 97,9% der Erythrozyten, die intramedullär verabreicht werden, erreichen innerhalb von 5 Minuten die periphere Zirkulation (CLARK und WOODLEY, 1959a und b).

Blut kann intraperitoneal verabreicht werden (CLARK und WOODLEY, 1959a), aber die Aufnahme in den Intravasalraum ist langsamer und unvollständiger als bei intravenöser oder -intramedullärer Applikation. Eine maximale Absorption von 63% erfolgt 2 Tage nach der Transfusion (CLARK und WOODLEY, 1959a).

Subkutan oder intramuskulär transfundiertes Blut wird zu weniger als 3% absorbiert und kann daher nicht auf diesem Wege verabreicht werden (CLARK und WOODLEY, 1959a).

Tabelle 13: Transfusionsmenge und –intervall von Vollblut, EryKonzentrat, FGP, TRP und Thrombo-Konzentrat

| Autor | Vollblut | Ery-Konzentrat | FGP | Kryo | TRP | Thrombo-Konzentrat |
|--------------------------------|--|---|--|---|---|--|
| DODDS (1978), (1985) | 12-20 ml/kg, alle 12-24 Stunden | - | 6-10 ml/kg, alle 6-8 Stunden | 12-20 ml/kg, alle 10-12 Stunden | 6-10 ml/kg, 1-3 x tgl. | - |
| AUTHEMENT et al. (1987) | 22 ml/kg alle 24 Stunden | - | 6-10 ml/kg, 2-3 x tgl. | 12-20 ml/kg alle 10-12 Stunden | - | - |
| COTTER (1988b) | 20 ml/kg führt zur Erhöhung des Hkt um 10% | 10 ml/kg führt zur Erhöhung des Hkt um 10% | 10 ml/kg 2x tgl. | - | 1 Einheit / 10 kg | 1 Einheit / 10 kg |
| BROOKS (1990b) | 12-25 ml/kg alle 24 Stunden | 6-10 ml/kg alle 8-12 Stunden | 6-10 ml/kg alle 8-12 Stunden | Kryo aus 150 ml Plasma pro 10 kg | 6-10 ml/kg alle 8-12 Stunden | Konzentrat von 500 ml Vollblut pro 10-15 kg alle 8-12 Std. |
| CRYSTAL und COTTER (1992) | 20 ml/kg führt zur Erhöhung des Hkt um 10% | 10 ml/kg führt zur Erhöhung des Hkt um 10% | 6-10 ml/kg, 2-3 x tgl. | 1 Einheit / 10 kg, alle 8 Stunden | - | - |
| HOHENHAUS (1994) | - | 5-10 ml/kg | 6-10 ml/kg | 1 Einheit / 10 kg | - | - |
| KRISTENSEN und FELDMANN (1995) | 20 ml/kg führt zur Erhöhung des Hkt um 10% | 10 ml/kg führt zur Erhöhung des Hkt um 10% | 10 ml/kg (bei Blutung wiederholen bis Blutung steht) | 1 Einheit / 10 kg (bei Blutung wiederholen bis Blutung steht) | 1 Einheit / 10 kg (bei Blutung wiederholen bis Blutung steht) | - |
| BROOKS (1996) | 12-20 ml/kg, alle 24 Stunden | - | 6-10 ml/kg, alle 8-12 Stunden | 1 Einheit / 10 kg (alle 4-12 Stunden) | 6-10 ml/kg, alle 8-12 Stunden | |
| WARDROP (1998) | - | 15 ml/kg führt zur Erhöhung des Hkt um 10%; nicht mehr als 10-15 ml/kg bei IMHA | 10 ml/kg, evtl. mehrmals täglich | 1 Einheit / 5-10 kg | 1 Einheit / 10 kg | |

5.4 Vorbereitungen vor der Bluttransfusion

Nach MOONEY (1992) ist eine routinemäßige Erwärmung gelagerter Erythrozyten-Produkte vor einer Transfusion nicht nötig. Patienten, die große Transfusionsmengen erhalten, hypotherme Patienten, schwer traumatisierte Patienten, Patienten mit Cold Agglutinin Disease und jugendliche Patienten sollten Blut erhalten, das vor der Transfusion auf Körpertemperatur angewärmt wurde (ISERSON und HUESTIS, 1991). Dazu können Blutbeutel in einem Inkubator bei 37°C oder in einem Wasserbad erwärmt werden. Rote Blutzellen, die auf 37°C angewärmt werden, hämolysieren schneller, da es durch Erhitzung zur Erhöhungen der osmotischen Fragilität sowie zu einem Abfall der Elastizität der Zellmembran kommt. Zusätzlich verringert sich ihre Sauerstofftransportkapazität (ISERSON und HUESTIS, 1991). Erhitzung bewirkt zudem die Zerstörung stabiler und labiler Gerinnungsfaktoren und das Ausfallen von Fibrinogen und anderen Proteinen. Blut, das angewärmt aber nicht genutzt wurde, sollte daher verworfen werden (WALKER, 1993). Nach MOONEY (1992) ist es vorteilhaft, nicht die gesamte Blutkonserve auf einmal zu erwärmen, sondern nur das durch das Transfusionsset geleitete Blut. Diese Form der „in-line“Erwärmung kann durch spezielle Wärmespiralen erreicht werden oder einfacher dadurch, daß der Transfusions Schlauch durch ein Wasserbad geleitet wird (MOONEY, 1992).

FGP kann in einer Mikrowelle aufgetaut werden (SHERMAN und DORNER, 1974; THOMPSON und O'KELL, 1981; ROCK et al., 1984; HURST et al., 1987; SÖHNGEN et al., 1988). Dazu werden die Konserven zunächst 60 Sekunden in ein 37°C Wasserbad gehalten und danach getrocknet. Die Mikrowellenbehandlung erfolgt bei 700 W in 10 Sekunden-Intervallen. Zwischen den Intervallen werden die Beutel 3-5 Minuten geschwenkt. Die Erwärmung wird gestoppt, wenn die Eisstücke 1 cm lang sind. Frisch gefrorenes Plasma kann auch im 37°C Wasserbad erwärmt werden, muß sich dazu aber in einem weiteren Plastikbeutel befinden, um eine Kontamination der Einstichstellen für das Transfusionsset zu verhindern (WALKER, 1993). Möglich ist auch eine Erwärmung der Plasmakonserve in einem Inkubator bei 37°C. Einen Überblick über die von KRISTENSEN und FELDMAN (1995) vorgeschlagenen Behandlung der einzelnen Blutkomponenten bietet Tab. 14.

Nach Entfernung des Plasmas sind Ery-Konzentrate sehr viskös. Um die Fließeigenschaften des Ery-Konzentrates zu verbessern, können sie mit 50-100 ml 0,9% NaCl-Lösung verdünnt werden. Kalzium-enthaltende Lösungen sollten nicht zur Verdünnung herangezogen werden, da Kalzium den antikoagulatorischen Effekt von Natrium-Zitrat verhindert und zur Gerinnungsbildung führt (RYDEN und OBERMAN, 1975). Die Verwendung von 5%iger Dextroselösung verursacht eine Diffusion von Dextrose und Wasser in die Zellen und daher eine Hämolysen der Erythrozyten oder ein Verklumpen der Zellen (RYDEN und OBERMAN, 1975).

Tabelle 14: Behandlung der Blutkomponenten vor einer Transfusion

| Komponente | Vorbereitungen vor der Transfusion |
|-----------------------|---|
| Frisches Vollblut | keine |
| Gelagertes Vollblut | vorsichtig mischen und auf 37°C anwärmen |
| Ery-Konzentrat | 10ml warme 0,9%iger NaCl-Lösung / 30-40 ml Blut zugeben, vorsichtig mischen und auf 37°C anwärmen |
| TRP | zwischenzeitlich vorsichtig mischen, bei 22°C lagern |
| FGP | in Wasserbad, Inkubator oder Mikrowelle auftauen, auf 37°C anwärmen |
| Kryo | 10-50 ml warmer 0,9%iger NaCl-Lösung / Einheit zugeben, mischen (2-3 Minuten lang vorsichtig durchkneten) |
| GP / Kryoarmes Plasma | in Wasserbad, Inkubator oder Mikrowelle auftauen, auf 37°C anwärmen |

(KRISTENSEN und FELDMAN, 1995)

5.5 Transfusionssets

Transfusionssets zur Administration von Vollblut oder Blutkomponenten sollten Filter enthalten. In der Veterinärmedizin ist die Verwendung von Gerinnsel filtern mit einer Porengröße von 170 – 230 µm gebräuchlich (KAUFMAN, 1992). Blutfilter sollen Gerinnsel, zugrundegegangene Zellen, Makroaggregate und andere Reststoffe entfernen, die sich nach 2 bis –24 stündiger Lagerung im Blut bilden (KAUFMAN, 1992). Für die Entfernung von Mikroaggregaten müssen spezielle Mikroaggregatfilter verwendet werden, deren Nutzen kontrovers diskutiert wird (CIAVARELLA, 1988). Während der Transfusion sollte der Gerinnsel filter mit Blut bedeckt sein, um eine optimale Ausnutzung ihrer Oberfläche zu erreichen (KAUFMAN, 1992).

Für die Transfusion aller Thrombozyten-Präparate sollte ein Latex-freies Transfusionsset mit einem 170 µm-Filter eingesetzt werden (COTTER, 1988b).

In der Humanmedizin werden spezielle Leukozytenfilter für die Herstellung von Leukozyten-depletierten Ery-Konzentraten aus Buffy-coat-freien Ery-Konzentraten eingesetzt (BUNDESÄRZTEKAMMER, 1995).

5.6 Transfusionsdauer und –geschwindigkeit

Alle Blutprodukte sollten nach Maßgabe der AABB innerhalb von 4 Stunden verabreicht werden. Werden längere Transfusionszeiten benötigt, sollte die Blutkomponente aufgeteilt werden und der noch nicht benötigte Anteil bis zur Transfusion gekühlt gelagert werden (MOONEY, 1992). Von TURNWALD und PICHLER (1985) wird eine initiale Transfusionsgeschwindigkeit von 0,25 ml/kg für die ersten 30 Minuten vorgeschlagen. Treten keine Transfusionsreaktionen auf, kann die Geschwindigkeit erhöht werden. Patienten mit cardialer Insuffizienz sollten nach TURNWALD und PICHLER (1985) mit Geschwindigkeiten von nicht mehr als 4 ml/kg/h, nach GREENE (1985), AUTHEMENT et al. (1987), COTTER (1991b) sowie SNYDER und STACK (1991) mit nicht mehr als 1 ml/kg/h transfundiert werden, bei hypovolämischen Patienten kann Blut in einer Geschwindigkeit von bis zu 22 ml/kg/h verabreicht werden (GREENE, 1985).

Thrombo-Konzentrate sollten innerhalb von 8 Stunden nach der Gewinnung in einer 5-15 Minuten dauernden Transfusion appliziert werden.

6 Blutgruppen und Kreuzprobe

6.1 Blutgruppen

Blutgruppen sind Glykolipide und Glykoproteine auf der Oberfläche der Erythrozytenmembranen (HALE, 1995). Beim Hund sind bisher mehr als 12 verschiedene Blutgruppensysteme bekannt, die zunächst mit Buchstaben (A, B, C, D, E, F, G, J, K, L, M, N, Tr, O, He) bezeichnet wurden und heute mit DEA (Dog Erythrocyte Antigen) gefolgt von einer Nummer benannt werden (YOUNG et al., 1951b; CHRISTIAN et al., 1951a und 1951b; SWISHER et al., 1953a und b, SWISHER, 1954; SWISHER und YOUNG, 1961; KAMEL und EZZAT, 1968; SUZUKI et al., 1975; COLLING und SAISON, 1980a und b; BULL, 1989; SYMONS und BELL, 1992). Ein Hund kann für jede dieser Blutgruppen positiv oder negativ sein. Eine Ausnahme bildet das DEA 1-System, da es sich aus den verschiedenen Allelen DEA 1.1 (A1), DEA 1.2 (A2) und dem erst kürzlich in Australien entdeckten A3 zusammensetzt (SYMONS und BELL, 1991). Ein Hund kann entweder für einen dieser 3 Subtypen positiv oder für alle 3 negativ sein. Die 3 Subtypen kommen also nicht zusammen bei einem Tier vor.

Hunde besitzen keine klinisch bedeutsamen, natürlich vorkommenden Antikörper gegen andere Blutgruppen. Es können jedoch Antikörper nach Sensibilisierung durch inkompatible Transfusionen gebildet werden, die bei erneuter Transfusion zu Inkompatibilitätsreaktionen führen können. Die Blutgruppe DEA 1.1 scheint am stärksten antigen zu sein und ist klinisch am bedeutendsten (YOUNG et al., 1949 a, b und 1952; STORMONT, 1982; BELL, 1983; SMITH, 1991b; SYMONS und BELL, 1991; SYMONS und BELL, 1992; GRÜNBAUM, 1993; GIGER et al., 1996).

Neben DEA 1.1 wurden zahlreiche weitere Blutgruppen beschrieben, doch es liegen nur wenige Studien über die Häufigkeit dieser Blutgruppen in der Hundepopulation vor. Daten aus New York, Kalifornien, den Niederlanden, Ägypten, Japan und Pennsylvania, die zwischen 1961 und 1993 erstellt wurden, ergaben 33-55% DEA 1.1-positive Hunde, 4-29% DEA 1.2-positive, 5-24% DEA 3-positive, 56-99% DEA 4-positive, 8-22% DEA 5-positive, 60-99% DEA 6-positive, 7-82% DEA 7-positive und 17-40% DEA 8-positive Tiere (SWISHER und YOUNG, 1961; BOWDLER et al., 1971; SWISHER et al., 1973; SUZUKI et al., 1975; VRIESENDORP et al., 1976; EJIMA et al., 1986; GELENS et al., 1992; GIGER et al., 1995). Die Tatsache, daß die Blutgruppe DEA 1.1 die am weitaus stärksten antigen wirkende Blutgruppe ist, konnte in experimentellen (YOUNG et al., 1949b und 1952) und klinischen (GIGER et al., 1995) Studien gezeigt werden. Wenn ein DEA 1.1-negativer Hund DEA 1.1-positives Blut erhält, kommt es zur Neubildung von Alloantikörpern, die über lange Zeit persistieren können. Wird nach mindestens 4 Tagen erneut DEA 1.1-positives Blut transfundiert, ist eine akute hämolytische Transfusionsreaktion innerhalb von 12 Stunden wahrscheinlich (GIGER et al., 1995 und 1996).

Keine oder nur milde klinische Symptome wurden experimentell bei Hunden ausgelöst, die gegen andere Blutgruppen als DEA 1.1, wie gegen die schwach antigen wirkenden Blutgruppen DEA 1.2 oder 7, sensibilisiert worden waren (YOUNG et al., 1949 und 1952; SWISHER, 1954; SWISHER und YOUNG, 1961; BULL, 1982).

Verzögerte hämolytische Reaktionen durch eine Neubildung von Antikörpern mit einem Abfall des Hämatokrits 1 bis 2 Wochen nach einer Transfusion konnten experimentell bei DEA

1.1-negativen Hunden, die positives Blut erhielten, erzeugt werden (YOUNG et al., 1949b und 1952).

DEA 1.1-negative Hunde sollten demnach wegen der Gefahr einer Sensibilisierung und des Auftretens von akuten oder verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktionen bei einer Zweit- oder Mehrfachtransfusion nur DEA 1.1-negatives Blut erhalten, während DEA 1.1-positive Hunde DEA 1.1-positives oder -negatives Blut erhalten dürfen (DUDOK DE WIT et al., 1967; GIGER et al., 1995).

Aus der Humanmedizin ist bekannt, daß es Erythrozyten-Antigene gibt, die bei einem Großteil der Bevölkerung (ca. 92-98%) vorkommen. Wird ein Empfänger, der negativ für dieses häufig vorkommende Antigen ist, durch eine inkompatible Transfusion sensibilisiert, kann bei erneuter Transfusion eine hämolytische Transfusionsreaktion die Folge sein. Über eine derartige Reaktion wurde von CALLAN et al. (1995) bei einem Hund berichtet, für den ein kompatibler Spender nicht gefunden werden konnte.

Über das Vorhandensein natürlich vorkommender Antikörper gegen Blutgruppen beim Hund und ihrer Bedeutung für die Transfusionsmedizin gibt es unterschiedliche Angaben. Berichte über präformierte Alloantikörper gegen DEA 1.1 liegen nicht vor. In einer Übersichtsarbeit wurde über präformierte (Kälte-)Antikörper gegen DEA 7 bei etwa 20-50% der DEA 7-negativen Hunde berichtet (HALE, 1995), doch liegt kein klinischer Beweis für die Bedeutung dieser vermuteten DEA 7-Antikörper vor. Bei 23 DEA 7-negativen Hunden wurden in einer Studie von GIGER et al. (1995) keine warmen Alloantikörper festgestellt. Bei 20% der DEA 3-negativen und bei 10% der DEA 5-negativen Hunde wurde über natürlich vorkommende Antikörper berichtet (SWISHER et al., 1962), deren klinische Bedeutung jedoch bisher nicht bekannt ist.

Einzelne Autoren verlangen, daß der Universal-Blutspender wegen der Gefahr einer Sensibilisierung bzw. der Möglichkeit des Vorliegens präformierter Antikörper, DEA 1.1, 1.2, 3, 5 und 7 negativ sein sollte (HALE, 1995 und 1999). Die Bestimmung dieser Blutgruppen ist allerdings aufwendig und Speziallabors vorbehalten. Aufgrund des Fehlens von Berichten über die klinische Bedeutung dieser Blutgruppen, der mangelnden Verfügbarkeit von Typisierungs-Reagentien und der Kosten, die durch eine umfassende Typisierung entstünden, scheint GIGER et al. (1996) eine Typisierung der übrigen Blutgruppen außer DEA 1.1 nicht praktikabel. Da die Blutgruppe DEA 1.1 diejenige mit der höchsten Antigenität ist, sollte nach GIGER (1992) und GIGER et al. (1996) bei Spendern und Empfängern diese Blutgruppe getestet werden. Seit kurzem sind Testkarten (Rapid Vet®H Canine 1.1) zur Bestimmung der Blutgruppe DEA 1.1 erhältlich, die das Verfahren der Blutgruppenbestimmung erleichtern und auch in Notfallsituationen eine Blutgruppenbestimmung ermöglichen (KOHN et al., 1998). Der Test beruht auf einer Agglutinationsreaktion, die innerhalb von 2 Minuten auftritt, wenn Erythrozyten, die DEA 1.1-positiv sind, mit einem murinen monoklonalen Antikörper reagieren (ANDREWS et al., 1992).

Die Testkartenmethode erwies sich als einfach in der Durchführung und erbrachte verlässliche Ergebnisse bei der Bestimmung der Blutgruppe DEA 1.1 (KOHN et al., 1998). Von MORITZ et al. (1998) wurde über vereinzelte falsch positive Ergebnisse bei Verwendung der Testkarten-Methode berichtet.

6.2 Kreuzprobe

Eine Kreuzprobe dient der Entdeckung von Antikörpern im Spender- oder Empfängerblut und hilft somit hämolytische Transfusionsreaktionen zu vermeiden (TURNWALD und PICHLER, 1985; AUTHEMENT et al., 1987; O'NEILL, 1987; COTTER, 1991b). Zwischen Hunden, die nie zuvor transfundiert wurden, sollte die Kreuzprobe wegen des Fehlens klinisch bedeutsamer Alloantikörper kompatibel sein und ist daher nach GIGER et al. (1996) nicht unbedingt notwendig. Vor jeder 2. Transfusion sollte jedoch eine Kreuzprobe durchgeführt werden, wenn die Ersttransfusion länger als 4 Tage zurückliegt (GIGER et al., 1996). WARDROP und HALE (1998) dagegen empfehlen, einen Kreuztest, wenn möglich, vor jeder Transfusion durchzuführen. Da neben DEA 1.1 auch andere Blutgruppenantigenen wirken können, ersetzt die DEA 1.1-Typisierung von Spender und Empfänger die Kreuzprobe nicht. Transfusionsreaktionen durch Antikörper gegen Leukozyten- oder Thrombozytenantigene dagegen sind weder durch eine Blutgruppenbestimmung noch eine Kreuzprobe vermeidbar (KEVY et al., 1962; THULSTRUP, 1971; BULL, 1982; BRUBAKER, 1990). Da ein Kreuztest nur die Entdeckung vorhandener Antikörper ermöglicht, kann durch ihn eine Sensibilisierung des Patienten gegen eine Transfusion nicht verhindert werden (TURNWALD und PICHLER, 1985; COTTER, 1991b). Nach GIGER (1992) und GIGER et al. (1996) sollte eine einfache Kreuzprobe ohne Coombs-Test-Reagens bei Raumtemperatur und 37°C, einschließlich Kontrollen zur Entdeckung einer Autoagglutination durchgeführt werden.

Eine vollständige Kreuzprobe beinhaltet einen Major-Test, in dem auf Antikörper gegen Spendererythrozyten im Empfängerblut getestet wird, und einen Minortest, mit Hilfe dessen Antikörper des Spenders gegen Empfängererythrozyten entdeckt werden sollen (TURNWALD und PICHLER, 1985; AUTHEMENT et al., 1987; OAKLEY und SHAFFRAN, 1987; COTTER, 1991b; KRISTENSEN und FELDMAN, 1995). Kontrollen in Bezug auf die Reaktion zwischen den Empfängerzellen und -plasma sowie zwischen Spendererythrozyten und -plasma sollten ebenfalls durchgeführt werden (HARRELL et al., 1997b). Nach Auffassung von COTTER (1991b), KRISTENSEN und FELDMAN (1995) und HARRELL et al. (1997b) ist die Durchführung eines Minortestes unnötig, wenn nicht große Plasmamengen transfundiert werden. In Fällen von Auto-Agglutination oder Hämolyse der Empfänger-Erythrozyten kann es notwendig werden, die Ergebnisse mit denen der Empfängerkontrolle zu vergleichen und eine am ehesten kompatible Transfusion zu wählen (HARRELL et al., 1997b).

7 Transfusionsreaktionen

Als Transfusionsreaktion wird jede unerwünschte immunologische oder metabolische Veränderung bezeichnet, die während oder als Folge einer Bluttransfusion auftritt (HOHENHAUS, 1996). Unerwünschte Reaktionen können durch eine falsche Behandlung der Blutprodukte während der Entnahme, Aufbereitung, Lagerung oder Administration entstehen, treten jedoch häufiger aufgrund von Abwehrreaktionen gegenüber Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten oder Plasmabestandteilen auf (KRISTENSEN, 1996). Die Reaktionen werden im allgemeinen in immunbedingte und nicht-immunbedingte Transfusionsreaktionen eingeteilt (KILLINGSWORTH, 1984a; TURNWALD und PICHLER, 1985; GREENE, 1985; CAPON und SACHER, 1989; HOHENHAUS, 1994) (Tab. 15). Sie können weiterhin nach dem Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen in akute und verzögerte Reaktionen unterteilt werden. Akute Transfusionsreaktionen treten wenige Minuten nach Beginn bis 48 Stunden nach Beendigung einer Transfusion auf. Später auftretende Transfusionsreaktionen werden als verzögert bezeichnet (STONE und COTTER, 1992).

Tabelle 15: Klassifikation von Transfusionsreaktionen

| immunbedingt | | nicht-immunbedingt | |
|--|--|---|--|
| akut | verzögert | akut | verzögert |
| <ul style="list-style-type: none"> • Hämolyse • akute Hypersensitivitätsreaktion • Thrombozytenhypersensitivität • Leukozytenhypersensitivität | <ul style="list-style-type: none"> • Hämolyse • transfusionsbedingte Purpura • Neonatale Isoerythrolyse • Immunsuppression | <ul style="list-style-type: none"> • Hämolyse • Kreislaufüberlastung • bakterielle Kontamination • Zitratintoxikation • Koagulopathie • Hyperammonämie • Hypothermie • Luftembolie • pulmonäre Mikroembolie • Azidose | <ul style="list-style-type: none"> • Übertragung von infektiösen Erkrankungen • Hämosiderose |

(HARRELL et al., 1997b)

7.1 Immunbedingte Reaktionen

7.1.1 Akute Reaktionen

7.1.1.1 Akute hämolytische Transfusionsreaktionen

Antigen-Antikörper-vermittelte hämolytische Transfusionsreaktionen werden als Typ II Hypersensitivitätsreaktionen klassifiziert und können akut oder verzögert auftreten (TIZARD, 1992a). Akute hämolytische Transfusionsreaktionen können zu DIC, Schocksymptomen und Todesfällen führen (YUILE et al., 1949; HARDAWAY et al., 1956; GOLDFINGER, 1977; CAPON und SACHER, 1989; COTTER, 1991b; CAPON und GOLDFINGER, 1995). Akutes Nierenversagen, eine wichtige Komplikation in der Humanmedizin (GOLDFINGER, 1977; RAMSEY, 1994; CAPON und GOLDFINGER, 1995), scheint beim Hund dagegen nur eine untergeordnete Rolle zu spielen (YUILE et al., 1949).

Die Blutgruppe DEA 1.1 ist die am stärksten antigen wirkende Blutgruppe, wie experimentelle (YOUNG et al., 1949b und 1952) sowie klinische (GIGER et al., 1995) Studien zeigten und ist in der Lage, schwere hämolytische Transfusionsreaktionen auszulösen. Erhält ein DEA 1.1-negativer Hund DEA 1.1-positives Blut, so kommt es zur Neubildung von Alloantikörpern, die lebenslänglich persistieren können. Wird nach mindestens 4 Tagen erneut DEA 1.1-positives Blut transfundiert, ist eine akute hämolytische Transfusionsreaktion mit Zerstörung der Erythrozyten innerhalb von 12 Stunden wahrscheinlich (GIGER et al., 1995). Über das Auftreten einer derartigen Reaktion bei einer 2. Transfusion 3 Jahre nach einer inkompatiblen 1. Transfusion berichteten GIGER et al. (1995). Keine oder nur milde klinische Symptome wurden experimentell bei Hunden ausgelöst, die gegen andere Blutgruppen als DEA 1.1, wie gegen die schwach antigen wirkenden Blutgruppen DEA 1.2 und 7 sensibilisiert worden waren (YOUNG et al., 1949b und 1952).

Die Schwere und das zeitliche Auftreten einer akuten immunvermittelten hämolytischen Transfusionsreaktion hängt von der Antikörperklasse (IgG und/oder IgM), der Temperatur, bei der diese Antikörper an die Oberflächenantigene binden, dem Grad an Komplementfixation und dem Vorhandensein von Bindungsstellen für phagozytierende Zellen ab (CAPON und SACHER, 1989; TIZARD, 1992b). Ein einzelner IgM-Antikörper ist in der Lage, Komplement (C1) zu binden. IgG-Antikörper müssen dagegen in relativ hohen Konzentrationen vorhanden sein, um das Komplementsystem aktivieren zu können. Eine Komplementaktivierung bis zu den Stufen C5-C9 bewirkt eine Penetration und Lyse der Erythrozyten-Membran und somit eine intravaskuläre Hämolyse. Intravaskuläre Hämolyse führt zu einer Aktivierung des Hämostatischen Systems (HARDAWAY et al., 1956; CAPON und SACHER, 1989). Das Resultat dieser Interaktionen ist die Ausbildung einer DIC (BRECHER und TASWELL, 1991). Dabei führt eine schnelle Transfusion von inkompatiblen Blut zu schwereren Formen von DIC (HARDAWAY et al., 1956; CAPON und SACHER, 1989). Bei einer Transfusion von inkompatiblen Blut kommt es außerdem zur Freisetzung vasoaktiver Substanzen, unter anderem C3a und C5a, Serotonin, Histamin und Bradikinin (CAPON und SACHER, 1989; BRECHER und TASWELL, 1991). Diese führen zu einer Dilatation der Arteriolen und erhöhten kapillären Permeabilität und somit zu systemischer Hypotension. Als Antwort darauf werden Katecholamine freigesetzt, die zu einer Vasokonstriktion der pulmonalen, renalen,

intestinalen und kutanen Blutgefäße führen (BRECHER und TASWELL, 1991). Zytokine, wie der Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) werden ebenfalls freigesetzt. Als Folge dieser Pathomechanismen können Schock, akutes Nierenversagen oder Organschäden entstehen. IgG-Antikörper können das Komplementsystem nur bis zur Stufe C3b aktivieren. Erythrozyten sind in diesem Fall mit Antikörpern und C3b besetzt, was zu einer intravaskulären oder häufiger verzögert auftretenden extravaskulären Hämolyse durch Makrophagen des retikuloendothelialen Systems in Leber oder Milz führen kann (COTTER, 1988b; CAPON und SACHER, 1989). Extravaskuläre Hämolyse tritt auf, wenn zirkulierende IgG-Antikörper das Komplementsystem nicht aktivieren können. Diese Antikörper bedecken die Erythrozyten-Oberfläche und führen dadurch zur Opsonisation und verstärkter Erythrozytenzerstörung durch Phagozytose (PINEDA et al, 1978; CAPON und SACHER, 1989; TIZARD, 1992b; RAMSEY, 1994).

Klinische Symptome einer akuten immunvermittelten hämolytischen Transfusionsreaktion beinhalten Tachykardie, Dyspnoe, Hypotension, Kollaps, Tremor, Konvulsionen, Schwäche, Unruhe, Urticaria, Pruritus, Übelkeit, Salivation, Erbrechen, Kot-/Urininkontinenz, Anurie/Nierenversagen und Fieber (TURNWALD und PICHLER, 1985; DE YOUNG und KILLINGSWORTH, 1986; COTTER, 1991b; BRECHER und TASWELL, 1991; HOHENHAUS, 1992a; TIZARD, 1992b, YESTON et al., 1992). Akute intravaskuläre Hämolyse führt zu Hämoglobinämie und Hämoglobinurie, die innerhalb von Minuten nach Beginn der Transfusion auftreten können (TURNWALD und PICHLER, 1985; AUTHMENT et al., 1987). Extravaskuläre Hämolyse mit verhältnismäßig milden Reaktionen führt zu Hyperbilirubinämie und Bilirubinurie (CAPON und SACHER, 1989; BRECHER und TASWELL, 1991; TIZARD, 1992a).

7.1.1.2 Akute Hypersensitivitätsreaktionen

Akute Hypersensitivitätsreaktionen können anaphylaktischer oder anaphylaktoider Natur sein (TURNWALD und PICHLER, 1985; GREENBERGER, 1991; RAMSEY, 1994). Anaphylaktische oder allergische Reaktionen sind Typ I Überempfindlichkeitsreaktionen und werden durch IgE-Antikörper vermittelt (PEARL et al., 1984; TURNWALD und PICHLER, 1985; GREENBERGER, 1991; TIZARD, 1992a; RAMSEY, 1994). Durch die Anlagerung von Antigenen an Mastzellen-gebundene IgE kann die Freisetzung vasoaktiver Substanzen durch die Mastzellen bewirkt werden. Von der Phospholipidmembran dieser Mastzellen werden Leukotriene, Prostaglandine und plättchenaktivierende Faktoren gebildet (TIZARD, 1992a; HOHENHAUS, 1994; RAMSEY, 1994). Die Freisetzung von in den Mastzellen präformierten Proteasen, Serotonin, Histamin und Kallikrein führt zur Aktivierung des Komplementsystems und zur Bildung der Anaphylatoxine C3a und C5a (GREENBERGER, 1991; TIZARD, 1992a; ISBISTER, 1993). Die Interaktion dieser Mediatoren kann nicht nur zu Urtikaria und Pruritus, sondern auch zu erhöhter vaskulärer Permeabilität, Bronchokonstriktion und Hypertension führen (HARRELL et al., 1997a).

Plasmatransfusionen können akute Hypersensitivitätsreaktionen auslösen (BLISS et al., 1959). Plasmaprodukte enthalten Alloantigene (Albumin und andere Proteine), mögliche Allergene (Antibiotika oder Zusatzstoffe) und IgE-Antikörper des Spenders. Daher können

Transfusionen mit Plasmaprodukten mit akuten Überempfindlichkeitsreaktionen verbunden sein. Solche durch Plasma verursachte Transfusionsreaktionen scheinen häufiger aufzutreten als früher angenommen (GREENE, 1985; COTTER, 1988b; GREENBERGER, 1991; ISBISTER, 1993).

Beim Menschen wurden akute Überempfindlichkeitsreaktionen in solchen Fällen beschrieben, in denen IgA-enthaltendes Plasma Patienten transfundiert wurde, die einen IgA-Mangel aufwiesen und IgA-Antikörper besaßen (GREENBERGER, 1991; RAMSEY, 1994). Vergleichbare Reaktionen wurden bisher noch nicht beim Hund beschrieben. Sie könnten aber bei Rassen, die eine Prädisposition zur IgA-Defizienz besitzen, auftreten. Nach Ansicht von BLISS et al. (1959) und ISBISTER (1993) besteht für atopische Patienten oder solche, die Mehrfachtransfusionen erhalten haben, ein höheres Risiko akuter Hypersensitivitätsreaktionen.

Die klinischen Anzeichen einer Hypersensitivitätsreaktion treten in der Regel innerhalb von Sekunden bis zu 45 Minuten nach Beginn der Transfusion auf (GREENBERGER, 1991; ISBISTER, 1993; RAMSEY, 1994). Die Schwere der Symptome hängt von dem Ausmaß der Mastzelldegranulation und der daraus resultierenden Freisetzung von vasoaktiven Mediatoren ab (AUTHEMENT et al., 1987; COTTER, 1991b; ISBISTER, 1993; RAMSEY, 1994). Nach AUTHEMENT et al. (1987), COTTER (1988b und 1991b) und HOHENHAUS (1992a) sind Juckreiz, Erytheme und Urtikaria häufig auftretende allergische Symptome, aber auch ein anaphylaktischer Schock, Erbrechen, Dyspnoe, Lungenödem, Krämpfe und Herzstillstand können auftreten (BLISS et al., 1959; CAPON und SACHER, 1989; KRISTENSEN, 1996).

7.1.1.3 Leukozyten- und Thrombozytenhypersensitivitätsreaktionen

Febrile, nichthämolytische Transfusionsreaktionen sind definiert als ein Anstieg der Körpertemperatur um mindestens 1°C, für den keine andere Ursache gefunden werden kann (SNYDER und STACK, 1991; BRUBAKER, 1990). Wie durch BLISS (1959), KEVY (1962), THULSTRUP (1971), BRUBAKER (1990), MINTZ (1991) und RAMSEY (1994) beschrieben kann die Bindung von Empfänger-Antikörpern an Leukozyten- und Thrombozyten-Antigene des Spenders zu febrilen, nichthämolytischen Transfusionsreaktionen beim Menschen führen. Diese Art von Transfusionsreaktionen sind die beim Menschen am häufigsten auftretenden Komplikationen von Bluttransfusionen (KEVY et al., 1962; ISBISTER und SCURR, 1978) und können auch beim Hund als Ursache vieler febriler Transfusionsreaktionen angesehen werden (HOHENHAUS, 1992). Pyrexie ist zurückzuführen auf die Freisetzung endogener Pyrogene und auf die Aktivierung des Komplementsystems durch die Antigen-Antikörper-Interaktionen (BRUBAKER, 1990; SNYDER und STACK, 1991; HOHENHAUS, 1992; RAMSEY, 1994). Durch die Freisetzung dieser Mediatoren kann es auch zur Akkumulation von Neutrophilen in der Lunge und somit zu schweren respiratorischen Symptomen oder zum Schock kommen (RAMSEY, 1994).

7.1.2 Verzögerte Reaktionen

7.1.2.1 Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen

Bei verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktionen treten klinische oder serologische Hinweise auf eine Hämolyse erst 3 – 21 Tage nach der Transfusion auf (PICHLER und TURNWALD, 1985; OAKLEY und SHAFFRAN, 1987; CAPON und SACHER, 1989; HOHENHAUS, 1992a). Diese Art der Transfusionsreaktion entsteht, wenn Spenderzellen ein Antigen besitzen, gegen das der Empfänger durch frühere Trächtigkeiten oder Transfusionen sensibilisiert wurde. Im Laufe der Zeit sind Antikörper gegen das Antigen vollständig verschwunden oder so stark reduziert worden, daß im Kreuztest kein Hinweis auf Inkompatibilität besteht (PEARL et al., 1984; CAPON und SACHER, 1989; COTTER, 1991b). Eine erneute Bluttransfusion führt zu einer anamnesticen Immunreaktion und somit zum Wiederauftreten von Antikörpern, die die transfundierten Erythrozyten 3 – 21 Tage nach der Transfusion zerstören (PINEDA et al., 1978; PEARL et al., 1984; CAPON und SACHER, 1989; BRECHER und TASWELL, 1991). Derartige Reaktionen wurden experimentell bei DEA 1.1-negativen Hunden, die DEA 1.1-positives Blut erhielten, ausgelöst (YOUNG et al., 1949b und 1952). Die Reaktionsmechanismen entsprechen im wesentlichen denen bei akuten hämolytischen Transfusionsreaktionen. Bei den verantwortlichen Antikörpern handelt es sich hauptsächlich um solche der IgG-Klasse, so daß vorwiegend eine extravaskuläre Hämolyse auftritt (PEARL et al., 1984; TURNWALD und PICHLER, 1985; CAPON und SACHER, 1989; BRECHER und TASWELL, 1991; TIZARD, 1992a). Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen zeigen sich in Form eines unerwarteten Hämatokritabfalls durch eine verzögerte Überlebenszeit der transfundierten Zellen, Hyperbilirubinämie und Bilirubinurie (AUTHEMENT et al., 1987). Ein positiver Coombs-Test ist ein wichtiger Hinweis auf eine verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion (COTTER, 1988b). Beim Menschen sind verzögerte Reaktionen häufig mit Fieber verbunden (PINEDA et al., 1978, BRECHER und TASWELL, 1991). Auch Anorexie und Ikterus können in Zusammenhang mit verzögerten Reaktionen beobachtet werden (TURNWALD und PICHLER, 1985).

7.1.2.2 Transfusionsbedingte Purpura

Transfusionsbedingte Purpura durch Thrombozytopenien sind seltene verzögerte Transfusionsreaktionen, die bisher nur beim Menschen beschrieben wurden (LAU et al., 1980). Transfusionsbedingte Purpura wurde nach Transfusionen von frischem oder gelagertem Vollblut, Ery-Konzentrat oder gewaschenen Ery-Konzentrat, FGP und GP festgestellt (SHULMAN und REID, 1994). Diese Komplikation tritt im allgemeinen 5 bis 12 Tage nach der Transfusion auf. Sie kann auf die Zerstörung transfundierter und patienten-eigener Thrombozyten durch Thrombozyten-Antikörper zurückgeführt werden (SHULMAN und REID, 1994). Die Thrombozytopenie kann bis zu 2 Monate bestehen bleiben, ist jedoch häufig selbstlimitierend und selten mit klinischen Symptomen verbunden. In seltenen Fällen kann es aufgrund der Thrombozytopenie zu Blutungen wie Petechien, Hämaturie oder skleralen Blutungen kommen. Die Inzidenz der transfusionsbedingten Purpura beim Hund ist bisher unbekannt (HAR-

RELL, 1997a). Lewis et al. (1995) und ENGELBRECHT et al. (1999) berichteten über je einen Fall von Thrombozytopenie nach einer Vollblut bzw. Ery-Konzentrat-Transfusion.

7.1.2.3 Neonatale Isoerythrolyse

Erste Beschreibungen einer neonatalen Isoerythrolyse bei Hundewelpen finden sich bei YOUNG et al. (1949a und 1951a) sowie CHRISTIAN et al. (1949). Nach PARADIS (1991) führt die Transfusion von DEA 1.1-positiven Erythrozyten an eine trächtige, DEA 1.1-negative Hündin zur Bildung von Antikörpern gegen DEA 1.1. Diese Antikörper treten in hohen Konzentrationen in das Kolostrum über und persistieren in diesem über mehrere Wochen. Wird diese Hündin mit einem DEA 1.1-positiven Rüden gepaart und säugen die aus dieser Paarung entstehenden DEA 1.1-negativen Welpen während der ersten 24 Stunden, so werden DEA 1.1-Antikörper mit dem Kolostrum auf die Jungen übertragen. Hieraus resultiert eine hämolytische Anämie bei den Welpen etwa 3 bis 10 Tage nach dem ersten Säugen. Klinische Symptome einer solchen neonatalen Isoerythrolyse sind Schwäche, Unfähigkeit zu Saugen, Anämie, Ikterus und Hämoglobinurie sowie eine schlechtere Gewichtszunahme als die der gesunden Wurfgeschwister (HARRELL et al., 1997a). Nach YOUNG et al. (1952) sollen schwer betroffene Welpen innerhalb der ersten 2 bis 3 Lebensstage sterben. Eine Passage von Antikörpern über die Plazenta während der Trächtigkeit scheint beim Hund nicht möglich zu sein, so daß eine Immunisierung der Hündin gegenüber den Welpen-Erythrozyten während der Trächtigkeit unwahrscheinlich erscheint (YOUNG et al., 1952).

7.1.2.4 Immunologische Veränderungen

Die Transfusion von lebensfähigen Leukozyten kann nach Meinung einiger Autoren zu „Graft-versus-host“ Erkrankungen bei immunsupprimierten Patienten führen (YESTON et al., 1992). In verschiedenen Studien wird über eine vorübergehende oder langdauernde Immunsuppression nach Transfusionen berichtet (RUDLOFF, 1995b). Nach OPELZ et al. (1973), FINCO et al. (1985), CROWELL et al. (1987) und BLUMBERG und HEAL (1989) kommt es nach Bluttransfusionen zu einer längeren Überlebensdauer von Nierentransplantaten bei Hunden und Menschen, was nach Meinung der Autoren auf einen immunsuppressiven Effekt der Transfusion zurückzuführen ist. Einige Autoren haben festgestellt, daß Patienten, die Transfusionen erhalten haben, eine höhere Rezidivrate von Tumoren und nach Operationen eine höhere Infektionsrate aufweisen (BRUNSON und ALEXANDER, 1990; FRANCIS, 1991; MURPHY et al., 1991; NESS et al., 1992). Mögliche Mechanismen dieser Immunsuppression beinhalten eine Reduktion der zellvermittelten Immunität, einen Abfall des CD4:CD8 Verhältnisses, eine verringerte Makrophagenfunktion sowie gesteigerte Produktionen von Prostaglandinen, Thromboxanen, Prostazyklin und Interleukin 2 (HOHENHAUS, 1996).

7.2 Nicht immunbedingte Reaktionen

7.2.1 Akute Reaktionen

7.2.1.1 Hämolyse

Die Lyse von Spender-Erythrozyten vor einer Transfusion kann klinische Zeichen einer Hämolyse und entsprechende Veränderungen der Laborparameter bewirken. Ursachen einer solchen Hämolyse können die Transfusion von überlagerten Konserven, falsche Lagerung oder Administrationstechniken oder eine bakterielle Kontamination des Blutes sein (COTTER, 1988b; CAPON und SACHER, 1989; BRECHER und TASWELL, 1991; COTTER, 1991b; ISERSON und HUESTIS, 1991; HARRELL und KRISTENSEN, 1995). Thermale Schädigungen durch Einfrieren ($< -3^{\circ}\text{C}$) oder Überhitzen ($> 46^{\circ}\text{C}$) können zu schwerer Hämolyse führen (CAPON und SACHER, 1989; BRECHER und TASWELL, 1991; COTTER, 1991b). Eine andere mögliche Ursache für hämolytische Reaktionen ist ein mechanisches Trauma durch abgeknickte Transfusionsbestecke, verstopfte Filter, kleinlumige Nadeln oder übermäßig schnelle Transfusionen (COTTER, 1988b). Von STILES und RAFFE (1991) konnte eine Hämolyse des Blutes, verursacht durch bestimmte Transfusionspumpen nachgewiesen werden. Überlagerte Erythrozytenprodukte können im Verlauf der Lagerung hämolysieren und sind anfälliger für eine Hämolyse während der Applikation als frische Erythrozytenprodukte. Eine osmotische Hämolyse tritt auf, wenn Erythrozyten-Konzentrate mit hypotonen Lösungen verdünnt werden.

Abgesehen von Transfusionen kontaminierten Blutes ist eine nicht-immunbedingte Hämolyse relativ unschädlich und bedarf keiner speziellen Behandlung. Das hämolysierte Blut ist allerdings klinisch weniger effektiv. Aufgrund der Gefahr einer möglicherweise vorliegenden Kontamination und der geringeren Effektivität sollte hämolysiertes Blut nicht verabreicht werden (CAPON und SACHER, 1989).

7.2.1.2 Kreislaufüberlastung

Massive und schnelle Transfusionen von Blutprodukten können, besonders bei normovolämischen Patienten, beispielsweise bei Hunden, die nicht bluten, zur Hypervolämie führen (GREENE, 1985; SNYDER und STACK, 1991). Besonders vorsichtig müssen Patienten mit kardialen Erkrankungen transfundiert werden. Bei Patienten mit chronischer Anämie sowie bei oligurischen oder anurischen Hunden kann die Transfusion großer Blutmengen eine Dekompensation eines ohnehin schon reduzierten Kreislaufzustandes bewirken (COTTER, 1991).

Klinische Zeichen einer Kreislaufüberlastung äußern sich in Tachypnoe, Dyspnoe, Zyanose, Husten oder Tachykardie (LEES, 1985; AUTHEMENT et al., 1987; COTTER, 1991b; HOHENHAUS, 1992a). Werden diese Transfusionsreaktionen nicht schnell behandelt, kann es zur Ausbildung von Lungenödemen und kongestiver Herzinsuffizienz kommen (TURNWALD und PICHLER, 1985; AUTHEMENT, 1992; SNYDER und STACK, 1991). Nach GREENE (1985) können auch Erbrechen und Urtikaria auftreten. Kreislaufüberlastung ist

nach Aussage von GREENE (1985) und COTTER (1991b) eine häufige Transfusionsreaktion bei Hunden.

7.2.1.3 Bakterielle Kontamination

Eine bakterielle Kontamination von Blutprodukten kann durch eine unsterile Blutentnahmetechnik, eine Kontamination durch die Haut des Spenders, eine subklinische Bakteriämie beim Spender oder durch das Eindringen von kontaminierter Luft in den Entnahmebeutel entstehen (YUILE et al., 1949; GIBSON und NORRIS, 1958; HOPPE, 1992; RAMSEY, 1994). Auch über eine bakterielle Kontamination der Blutentnahmebeutel während der Herstellung wurde berichtet (HELTBERG et al., 1993). Die am häufigsten aus Blutkonserven isolierten Mikroorganismen sind Kontaminanten aus der Umgebung sowie Bestandteile der normalen Hautflora (SAZAMA, 1994). Blut ist ein exzellentes Wachstumsmedium für Bakterien. Verschiedene gram-negative Bakterien (z.B. *Pseudomonas*, *Citrobacter*, *Yersinia*) sowie coliforme Mikroorganismen können Ziträt als Kohlenstoffquelle verwerten und bei niedrigen Temperaturen wachsen (TURNWALD und PICHLER, 1985; CAPON und SACHER, 1989; BRECHER und TASWELL, 1991; HOPPE, 1992; RAMSEY, 1994). Nur eine geringe Anzahl Bakterien (10-50 Bakterien/ml Blut) sind notwendig, um eine bakterielle Kontamination einer Blutkonserve zu bewirken, da sich die Bakterien im Blut logarithmisch vermehren (KIM et al., 1992).

Transfusionen von Blutprodukten, die mit gram-negativen Bakterien kontaminiert sind, können einen endotoxinvermittelten septischen Schock auslösen (HARDIE und RAWLINGS, 1983; HARDIE und KRUSE-ELLIOT, 1990; BRECHER und TASWELL, 1991; GOLDMAN und BLAJCHMAN, 1991; MORDUCHOWICS et al., 1991). Schocksymptome resultieren aus der Aktivierung des Komplement-, Kinin- und Koagulationssystems sowie aus Störungen des Sauerstofftransportes, der Myokardfunktion, des Metabolismus und der peripheren Perfusion (HARDIE und RAWLINGS, 1983; HARDIE und KRUSE-ELLIOT, 1990; BRECHER und TASWELL, 1991; RACKOW und ASTIZ, 1991). Klinische Symptome entstehen schnell und sind schwerwiegend (CAPON und SACHER, 1989; COTTER, 1991b). Sie resultieren aus einer sich entwickelnden DIC und bestehen aus schwerer Hypotension, Fieber, Hämolyse, Blutungen, Ikterus, Erbrechen und Diarrhoe (TURNWALD und PICHLER, 1985; COTTER, 1988b; BRECHER und TASWELL, 1991; RAMSEY, 1994; HOHENHAUS et al., 1997). Auch bei entsprechender Therapie ist die Mortalitätsrate hoch (RAMSEY, 1994), sie liegt beim Menschen bei 35 – 50% (SAZAMA, 1994). HOHENHAUS et al. (1997) berichteten von Transfusionen mit *Serratia marcescens* kontaminierten Blutkonserven bei Katzen, die in 4 von 14 Fällen zu transfusionsbedingten Todesfällen führten.

Eine bakterielle Kontamination von Blutprodukten ist jedoch seltener geworden, seitdem die Techniken der Transfusionsmedizin verfeinert wurden (BRECHER und TASWELL, 1991; HOPPE, 1992; BARRETT et al., 1993). Von GOLDMAN und BLAJMAN (1991) wird berichtet, daß nur etwa 0,03% der Blutkonserven in der Humanmedizin bakteriell kontaminiert sind.

Bakteriell kontaminiertes Blut ist häufig dunkel verfärbt und kann Luftblasen, feste Bestandteile oder Gerinnsel enthalten (MASOUREDIS, 1977; GREENE, 1985; TURNWALD und

PICHLER, 1985; AUTHEMENT et al., 1987; HOHENHAUS, 1992a; HOPPE, 1992; KIM et al., 1992). BARRETT et al. (1993) stellten eine deutliche Dunkelfärbung des Blutes im Vergleich zu dem Blut in den Segmenten zur Blutgruppenbestimmung bei *Yersinia*-kontaminierten Erythrozyten-Konserven fest. Eine Verfärbung des Blutes ist ein Zeichen für eine Desoxygenierung, Hämolyse und Bildung von Methämoglobin, die aufgrund einer bakteriellen Kontamination entstehen können. Die AABB verlangt daher, daß Blut vor der Transfusion sorgfältig inspiziert und bei Verfärbungen nicht verwendet werden darf (WALKER, 1993). Kulturelle Untersuchungen von Proben der Blutkonserve können falsch negative Ergebnisse aufgrund einer geringen Bakterienzahl erbringen und benötigen einige Tage für die Kultivierung (BARRETT et al., 1993; GOLDMAN und BLAJCHMAN, 1991). Eine mikroskopische Untersuchung von Blutaussstrichen vor der Transfusion kann nur die Identifikation stark kontaminierter Konserven gewährleisten, ergibt bei niedrigen Bakterienzahlen jedoch ebenfalls falsch negative Ergebnisse. Obwohl Gram-Färbungen und kulturelle Untersuchungen für die Entdeckung von kontaminierten Blutkonserven nicht sehr sensitive Methoden sind, sollten sie nach Meinung vieler Autoren in Verdachtsfällen dennoch durchgeführt werden (TURNWALD und PICHLER, 1985; BRECHER und TASWELL, 1991; COTTER, 1991b; HOHENHAUS, 1992a; HOPPE, 1992; BARRETT et al., 1993; RAMSEY, 1994). Nach WORKMAN et al. (1995) stellt die Messung der Glukose-Konzentration in der Blutkonserve eine Möglichkeit zur Entdeckung kontaminierter Komponenten dar. Die Effektivität dieser Methode muß jedoch noch klinisch erprobt werden.

7.2.1.4 Zitratintoxikation

Zitrat in Blutprodukten besitzt die Fähigkeit, Kalziumionen zu binden und somit zu einer Hypokalzämie bei dem Patienten zu führen (TURNWALD und PICHLER, 1985; AUTHEMENT et al., 1987; COTTER, 1988b; SNYDER und STACK, 1991; HOHENHAUS, 1994). Unter normalen Umständen wird Zitrat in der Leber schnell zu Bikarbonat metabolisiert. Das Risiko einer Hypokalzämie durch einen Zitratüberschuß im Blutprodukt ist daher bei Patienten mit Lebererkrankungen erhöht. Vergleichsweise hohe Zitratkonzentrationen befinden sich in FGP, Vollblut und TRP (COTTER, 1991b). In einzelnen Fällen kann eine zu schnelle Transfusion großer Mengen dieser Blutprodukte die Fähigkeit der Leber überfordern, Zitrat zu metabolisieren (COOPER et al., 1973; TURNWALD und PICHLER, 1985; AUTHEMENT et al., 1987; HOHENHAUS, 1992a). Durch die Zitratbindung kann neben einer Hypokalzämie auch eine Hypomagnesämie entstehen (SNYDER und STACK, 1991).

Klassische Zeichen einer Hypokalzämie sind Unruhe, Muskelzittern, Hypotension sowie verringerte Myokardfunktion (AUTHEMENT, 1992). Zeichen einer Kreislaufdepression konnten von COOPER et al. (1973) experimentell bei sehr schnellen Transfusionen mit Geschwindigkeiten von 2-9 ml/kg/min festgestellt werden. Das EKG zeigt in solchen Fällen eine Verlängerung des PQ-Intervalls, eine Senkung der P- und Q-Welle oder ventrikuläre Arrhythmien (TURNWALD und PICHLER, 1985; COTTER, 1988b; COTTER, 1991b; SNYDER und STACK, 1991). Auch Erbrechen oder tetanische Krämpfe können auftreten (COTTER, 1988b; SNYDER und STACK, 1991).

7.2.1.5 Koagulopathie

Eine Verdünnungskoagulopathie kann auftreten, wenn große Mengen an gelagertem Blut, die wenig Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten enthalten, schnell transfundiert werden (BRECHER und TASWELL, 1991).

In Fällen, in denen Erythrozyten-Produkte mit kalziumhaltigen Lösungen verdünnt werden, kann eine Gerinnung der transfundierten Erythrozyten-Produkte durch eine Rekalzifizierung des Antikoagulans entstehen. Erythrozyten-Konzentrate sollten daher nur mit isotoner NaCl-Lösung verdünnt werden (TURNWALD und PICHLER, 1985).

7.2.1.6 Hyperammonämie

Nach Ansicht von COTTER (1991b) sowie SNYDER und STACK (1991) kann eine Hyperammonämie bei Verwendung überlagerter Blutkonserven entstehen, da der Ammoniakspiegel in gelagertem Blut proportional mit der Lagerzeit ansteigt. Da Ammoniak in der Leber metabolisiert wird, sind Patienten mit Lebererkrankungen stärker gefährdet, Symptome einer Hyperammonämie zu entwickeln (AUTHEMENT, 1992). Klinische Zeichen dieser Transfusionsreaktion beinhalten Ataxie, Anpressen des Kopfes, Kreislaufen, Demenz, Krämpfe und andere zentralnervös bedingte Symptome. Bei Patienten mit Lebererkrankungen ist es nach Auffassung von TURNWALD und PICHLER (1985) ratsam, nur kurz gelagerte oder gewaschene Erythrozyten-Produkte zu verwenden.

7.2.1.7 Hypothermie

Bei jungen, schwer erkrankten oder kleinen Tieren kann die Transfusion kalter Blutprodukte zu einer Hypothermie führen (BRECHER und TASWELL, 1991). Auch bei anaesthetisierten Patienten besteht eine erhöhte Gefahr für die Entwicklung einer Hypothermie bei der Transfusion kalter Blutprodukte (KRISTENSEN, 1996). Durch eine Hypothermie wird der Zitratmetabolismus gestört, es kommt zu einer Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve und daher zu einer verringerten Sauerstoffabgabe an die Gewebe sowie zu einer gestörten Thrombozytenfunktion (POHLMAN und CARRICO, 1992). Eine schwere Hypothermie bei ohnehin geschwächten Tieren kann Arrhythmien oder sogar plötzliche Todesfälle verursachen (SNYDER und STACK, 1991). Ein vorsichtiges Erwärmen der Blutprodukte kann Transfusionszwischenfälle dieser Art verhindern.

7.2.1.8 Luftembolie

Eine Luftembolie kann auftreten, wenn große Mengen Luft transfundiert werden. Werden geschlossene Systeme verwandt, so ist die Gefahr einer solchen Transfusionsreaktion gering (TURNWALD und PICHLER, 1985). Klinische Anzeichen einer Luftembolie sind Husten und Dyspnoe (HARRELL und KRISTENSEN, 1995).

7.2.1.9 Pulmonäre Mikroembolie

In Blut, das länger als 7 Tage gelagert wird, bilden sich Mikroaggregate aus Thrombozyten, Fibrin und Leukozyten. Diese Aggregate sind zu klein um durch Standardtransfusionsfilter entfernt werden zu können (HARRELL und KRISTENSEN, 1995). Ob diese Mikroaggregate tatsächlich zu pulmonärer Mikroembolie führen können, ist umstritten. Nach Auffassung von COTTER (1991b) sowie SNYDER und STACK (1991) ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer solchen Komplikation gering und die routinemäßige Anwendung von Mikrotransfusionsfiltern nicht ratsam.

7.2.1.10 Azidose

Der Metabolismus von Glukose in gelagerten Erythrozyten-Produkten führt zu einem Anstieg von Laktat und Pyruvat und daher zu einem Abfall des pH-Wertes (WARDROP et al., 1994a). Wie Zitrat, können Patienten mit einer normal arbeitenden Leber auch diese Produkte innerhalb kurzer Zeit nach der Transfusion zu Bikarbonat umwandeln. Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung können jedoch große Transfusionsmengen zu einer Azidose führen (COTTER, 1991b).

7.2.2 Verzögerte Reaktionen

7.2.2.1 Übertragung von infektiösen Erkrankungen

Die Übertragung infektiöser Erkrankungen ist die häufigste Ursache eines transfusionsbedingten Todes in der Humanmedizin (COTTER, 1991b). Viele dieser Todesfälle in der Humanmedizin sind auf die Übertragung des HIV zurückzuführen. Beim Hund können Ehrlichien und Babesien durch Blutprodukte übertragen werden und schwere Erkrankungen beim Empfänger hervorrufen (COTTER, 1991b; BÜCHELER und COTTER, 1992; HOHENHAUS, 1992b; FREEMAN et al., 1994).

Borrelien können bei 4°C in Ery-Konzentraten und bei -18°C in FGP überleben (AOIKI und HOLLAND, 1989; BADON et al., 1989). Durch Bluttransfusionen könnten daher Borrelien übertragen werden und somit zum Ausbruch der Lyme Disease führen. Die tatsächliche Bedeutung der Übertragung von Borrelien ist jedoch bisher noch nicht bekannt.

Herzwurm-Mikrofilarien können ebenfalls durch Transfusionen übertragen werden. Die übertragenen Mikrofilarien rufen allerdings beim Empfänger keine klinischen Symptome hervor, da sie sich außerhalb von Moskitos nicht zu adulten Formen entwickeln können (HARRELL und KRISTENSEN, 1995).

Um die Übertragung infektiöser Erkrankungen zu vermeiden, wird übereinstimmend von verschiedenen Autoren die serologische Untersuchung der Spender auf übertragbare Infektionskrankheiten empfohlen (COTTER, 1991b; BÜCHELER und COTTER, 1992; HOHENHAUS, 1992b) (siehe Kapitel 4).

7.3 Vermeidung und Behandlung von Transfusionsreaktionen

7.3.1 Prophylaktische Behandlung

Der Nutzen einer prophylaktischen Behandlung zur Vermeidung von Typ I Hypersensitivitätsreaktionen ist umstritten. In einem Experiment von BLISS et al. (1959) konnte durch die Gabe von Antihistaminika vor Plasmatransfusionen das Auftreten akuter Hypersensitivitätsreaktionen verhindert werden. In klinischen Studien konnte bisher noch keine eindeutige Reduktion der Häufigkeit von Typ I-Reaktionen durch die Gabe von Antihistaminika dokumentiert werden. Dennoch ist es nach Meinung von HARRELL et al. (1997b) möglich, daß die Gabe von Diphenhydramin (0,5 mg/kg i.m./s.c.) die Gefahr eines Auftretens von Typ I-Reaktionen verringert. Glukokortikoide unterdrücken nicht die Bildung von IgG- oder IgM-Antikörpern. Daher wird durch die Gabe von Glukokortikoiden vor einer inkompatiblen Erythrozyten-Transfusion die Entstehung einer hämolytischen Transfusionsreaktion nicht verhindert (HARDAWAY et al., 1956; COTTER, 1991b). Auch die Bindung von IgE an Mastzellen und die daraus resultierende Freisetzung vasoaktiver Mediatoren kann nicht verhindert werden. Daher ist die prophylaktische Gabe von Glukokortikoiden zur Verhinderung einer Typ I-Hypersensitivitätsreaktion nicht sinnvoll (HARRELL et al., 1997b).

7.3.2 Überwachung

Die Schwere der meisten Transfusionsreaktionen ist dosisabhängig. Daher kann in vielen Fällen durch die frühe Entdeckung und Behandlung von Transfusionsreaktionen die Entstehung schwerwiegenderer Symptome verhindert werden. Aus diesem Grund ist die Überwachung der Patienten, insbesondere in den ersten 30 Minuten der Transfusion, entscheidend (BLISS et al., 1959; COTTER, 1988b; BRUBAKER, 1990; GIGER et al., 1995; KRISTENSEN, 1996). Nach HARRELL et al. (1997b) sollten Bluttransfusionen mithilfe eines Transfusionsprotokolls überwacht werden. KRISTENSEN (1996) schlägt vor, zu Beginn der Transfusion und nach 15, 30 und 60 Minuten während sowie 1, 12 und 24 Stunden nach der Transfusion Temperatur, Puls und Atemfrequenz des Patienten zu messen. Nach der Gabe von Erythrozyten-Produkten sollten 15 Minuten, 1, 12 und 24 Stunden nach der Transfusion der Hämatokrit gemessen werden und das Plasma auf Hämolyse untersucht werden. Im Bedarfsfall sollten außerdem Blutdruckmessungen, Gerinnungstests oder Nierenfunktionstests durchgeführt werden.

7.3.3 Therapie

Wird eine Transfusionsreaktion beobachtet, muß die Transfusion sofort für mindestens 10 – 15 Minuten unterbrochen werden (TURNWALD und PICHLER, 1985; BRECHER und TASWELL, 1991; COTTER, 1991b; GREENBERGER, 1991; SNYDER und STACK, 1991; SQUIRES, 1997; RAMSEY, 1994; HARRELL und KRISTENSEN, 1995). Zeichen milder febriler oder Typ I-Hypersensitivitätsreaktionen verschwinden oftmals nach einiger Zeit und

die Transfusion kann langsam fortgesetzt werden. Bleibt das Fieber bestehen oder ist es schwerwiegend, können die Kühlung des Patienten oder Antipyretika hilfreich sein (TURNWALD und PICHLER, 1985; SNYDER und STACK, 1991). HARRELL und KRISTENSEN (1995) empfehlen die Anwendung von Dexamethason 1mg/kg, Antipyretika sowie Aspirin 10mg/kg. Milde bis mäßige Hypersensitivitätsreaktionen mit Pruritus, Erythemen oder Urticaria sprechen oft gut auf die Gabe von Diphenhydramin (2 mg/kg i.m.) an (AUTHEMENT et al., 1987; COTTER, 1988b; TIZARD, 1992b; HOHENHAUS, 1994; HARRELL und KRISTENSEN, 1995). Einige Kliniker empfehlen die Gabe einer antiinflammatorischen Dosis von Glukokortikoiden (COTTER, 1991b; TIZARD, 1992b; ISBISTER, 1993). Bei schweren Symptomen einer Hypersensibilität empfehlen HARRELL und KRISTENSEN (1995) die Gabe von 4-6 mg/kg Dexamethason i.v. sowie Epinephrin 0.01mg/kg (1:1000) i.v.. Akute hämolytische Transfusionsreaktion sollten, je nach vorherrschenden Symptomen, nach HARRELL und KRISTENSEN (1995) mit Dexamethason (4-6 mg/kg i.v.), Furosemid (1-2 mg/kg i.v.), Dopamin (<5µg/kg/min i.v.) sowie Heparin (75-100 IU/kg s.c.) behandelt werden.

Eine Hypokalzämie durch Zitratintoxikation ist in der Regel vorübergehend und reversibel, wenn die Transfusion unterbrochen wird (COTTER, 1988b; COTTER, 1991b). Häufig kann die Transfusion mit langsamerer Geschwindigkeit fortgesetzt werden, ohne daß erneut Symptome auftreten (AUTHEMENT et al., 1987; COTTER, 1988b; SNYDER und STACK, 1991). Die Gabe von 10%igem Kalzium-Glukonat zur Korrektur einer Hypokalzämie ist selten notwendig. Es kann im Bedarfsfall in einer Dosis von 50 bis 150 mg/kg unter EKG-Kontrolle appliziert werden (TURNWALD und PICHLER, 1985; AUTHEMENT et al., 1987; COTTER, 1991b; HOHENHAUS, 1992a; HOHENHAUS, 1994). Schwere Transfusionsreaktionen wie Schock, DIC, Nierenversagen oder Sepsis müssen aggressiv behandelt werden (GOLDFINGER, 1977; HARDIE und RAWLINGS, 1983; TURNWALD und PICHLER, 1985; CAPON und SACHER, 1989; HARDIE und KRUSE-ELLIOT, 1990; BRECHER und TASWELL, 1991; HOHENHAUS, 1992a; ISBISTER, 1993; RAMSEY, 1994; CAPON und GOLDFINGER, 1995).

7.3.4 Inzidenz und klinische Bedeutung von Transfusionsreaktionen

Die Häufigkeit des Auftretens von Transfusionsreaktionen aufgrund von Erythrozyten- oder Plasmatransfusionen ist in den in Tab. 16 aufgeführten Studien untersucht worden:

Tabelle 16: Häufigkeit des Auftretens von Transfusionsreaktionen

| Autor | HARRELL et al. (1997b) | KERL und HOHENHAUS (1993) | CALLAN et al. (1996) |
|--|---|---|---|
| Zeitraum der Studie | 7 ¼ Jahre (9/88-12/95) | 1 Jahr (1989) | 1 Jahr (1992) |
| Art der untersuchten Transfusionen | alle Blutkomponenten | Ery-Konzentrat-Transfusionen | Ery-Konzentrat- und Vollblut-Transfusionen |
| Anzahl Transfusionsreaktionen / Anzahl Transfusionen gesamt (%) | 63/2078 (3,0%) | 17/163 (10,4%) | 10/658 (1,5%) |
| Anzahl Transfusionsreaktionen / Anzahl transfundierter Hunde (%) | keine Angaben | 10/131 (13%) | 10/307 (3,3%) |
| Vorbehandlung | Diphenhydramin (fast alle Hunde) | keine Angaben | keine Angaben |
| Klinische Zeichen | Erbrechen (13) Fieber (41) Gesichtsödem (6) Hämolyse (5) Tachy-/Dyspnoe (3) Tremor (1) Schock (1) | Erbrechen Hämolyse Hämaturie Ikterus | Erbrechen (4) Fieber (4) Gesichtsödem (2) |
| akute Reaktionen | 60 | 10 | 10 |
| verzögerte Reaktionen | 3 | 7 | nicht untersucht |
| Typ I Hypersensitivität | 92% | 59% } 41% | keine Angaben |
| akute Hämolyse | 3,2% | | |
| verzögerte Hämolyse (in %) | 4,8% | | |
| Kreuzteste (bei Erythrozyten-Transfusionen in %) | 85% | 0% | bei den meisten Hunden |
| Anzahl schwerwiegender Transfusionsreaktionen (%) | 3 (5%) Tachy-/Dyspnoe (1) Hämolyse (akut) (1) Schock (1) | keine Angaben | 0 (0%) |
| Anzahl Todesfälle | 0 | 0 | 0 |

8 Blutbanken an anderen Universitäten

An vielen amerikanischen Universitäten wurden Blutbanken basierend auf freiwilligen Spendern aufgebaut.

Die *Tufts Universität, North Grafton* besitzt ein Blutspendeprogramm basierend sowohl auf klinikeigenen Blutspendern als auch auf freiwilligen Blutspendern, bestehend aus Hunden von Angestellten, Studenten und Polizeihunden. 1993 wurden jeweils 3 Hunde und Katzen für Frischblut und Thrombozyten-Transfusionen an der Klinik gehalten. Die Anzahl freiwilliger Blutspender betrug 50 Hunde und 20 Katzen (BÜCHELER und COTTER, 1992). Blutspender erhalten einen regelmäßigen Gesundheitscheck sowie Blutuntersuchungen. Besitzer freiwilliger Blutspender erhalten zusätzlich die Herzwurm-Medikation kostenlos. An der Tufts Universität werden etwa 325 Transfusionen jährlich verabreicht.

Die Blutbank des *Angell Memorial Hospital, Boston* basiert ausschließlich auf Hunden und Katzen von Angestellten als Blutspender. Die Anzahl regelmäßiger Blutspender betrug 1993 25 Hunde und 20 Katzen. Besitzer von Tieren die Blut spenden erhalten einen Preisnachlaß auf Behandlungs- oder Futterkosten, eine regelmäßige Gesundheitsuntersuchung und Blutuntersuchungen. Im Klinikbesitz befindet sich zusätzlich ein Fahrzeug mit Blutentnahme- und Kühlsystemen, das zu bestimmten Zeiten verschiedene Orte in der Gegend von Boston aufsucht und Bewohnern der Stadt die Möglichkeit gibt, ihre Tiere Blut spenden zu lassen. Das auf diese Weise gewonnene Blut wird hauptsächlich für die Gewinnung von FGP verwendet. Am Angell Memorial Hospital werden durchschnittlich 300 Transfusionen pro Jahr verabreicht (BÜCHELER und COTTER, 1992).

Das *Veterinary Teaching Hospital, University of Pennsylvania* mit einer durchschnittlichen Transfusionsrate von 1500 Transfusionen pro Jahr, verwendet ca. 600 Blutspender bestehend aus Tieren von Studenten, Klinikangestellten, Züchtern und anderen interessierten Besitzern. Die Klinik besitzt ein sogenanntes „Bloodmobil“ mit Blutentnahme und Kühlsystemen, das in regelmäßigen Abständen Hundezwinger und Trainingsplätze besucht (DODDS, 1999). Besitzer haben zusätzlich die Möglichkeit, ihre Tiere für Blutspenden in die Klinik zu bringen. Als Ergänzung zu diesem System basierend auf freiwilligen Spendern werden an der Klinik zwei Hunde als Spender in Notfallsituationen und für die Herstellung von Thrombozyten-Produkten gehalten (BÜCHELER und COTTER, 1992).

Die Betreiber der genannten Blutbanken sind nach BÜCHELER und COTTER (1992) zufrieden mit dem Erfolg ihrer Programme. Zeitweise sind mehr freiwillige Spender vorhanden, als benötigt werden. 90-100% der Blutspender erscheinen zu den vereinbarten Blutspendeterminen und keiner der Spender schied aus dem Spenderprogramm aus anderen Gründen als Krankheit, Alter oder Umzug aus.

Auch die *Eastern Animal Blood Bank, Baltimore* beruht auf freiwilligen Blutspendern. Etwa 500 Hunde sind als Blutspender registriert. Die Organisatoren der Blutbank berichten über

eine ausgezeichnete Akzeptanz der Blutbank mit gelegentlicher Knappheit bei der Produktion von FGP (DODDS, 1999).

Das *Midwest Animal Blood Services Program, Stockbridge, Michigan* beruht auf 150 freiwilligen Blutspendern. Nach Angaben der Betreiber kann der hohe Bedarf an Blutprodukten häufig nicht ausreichend durch die Blutbank gedeckt werden. Außerdem beklagen sie die unzureichende Zuverlässigkeit der Besitzer in Bezug auf die Einhaltung von Blutspendeterminen (DODDS, 1999).

Nach CALLAN et al. (1996) hat sich die Anzahl an transfundierten Erythrozytenprodukten am Veterinary Hospital der Universität Pennsylvania (VHUP) in der Zeit von 1988-94 mehr als verdoppelt. Gleichzeitig konnte von den Autoren eine Verlagerung von der Transfusion von Vollblut hin zur Verwendung von Blutkomponenten beobachtet werden. Während 1988 an der VHUP nur zu 16% Ery-Konzentrate transfundiert wurden, betrug deren Anteil an der Gesamtzahl an transfundierten Erythrozytenprodukten 1994 90%. In einer Studie von CALLAN et al. (1996) wurden 1992 insgesamt 658 Erythrozyten-Transfusionen an 307 Hunde verabreicht, davon waren 474 Transfusionen von Ery-Konzentraten (72%), 92 von gelagertem Vollblut (14%) und 92 von frischem Vollblut (14%). 188 von 307 Hunden (61%) erhielten nur Ery-Konzentrate, 74 (24%) nur Vollblut und 45 Hunde (15%) sowohl Ery-Konzentrat als auch Vollblut. Die von CALLAN et al. (1996) festgestellten Ursachen für Erythrozyten-Transfusionen bei 307 Hunden sind Tab. 17 zu entnehmen.

Insgesamt wurden 187 (61%) der Hunde aus der Klinik entlassen, 34 (28%) der Hunde starben und 86% (72%) wurden euthanasiert. Das Gesamtvolumen, das Hunden während des ersten Klinikbesuches transfundiert wurde, betrug zwischen 3 und 125 ml/kg KG (Median: 14, arithmet. Mittel: 19) an Ery-Konzentrat und 8 bis 155 ml/kg KG (Median: 25, arithmet. Mittel: 33) an Vollblut.

In einer Studie von KERL und HOHENHAUS (1993) wurden 1989 163 Ery-Konzentrat-Transfusionen an 131 Hunde verabreicht. 70% der Hunde litten an einer Anämie durch Blutverlust, 22% durch Hämolyse und 8% durch Knochenmarkshypoplasie. 47% der Hunde überlebten bis zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Klinik.

Tabelle 17: Ursachen für Erythrozyten-Transfusionen bei 307 Hunden mit Anämie

| Hauptursache für die Anämie | Anzahl Hunde (% Gesamtzahl) | Prozentsatz lebender Hunde |
|---|-----------------------------|----------------------------|
| Blutung | 222 (72%) | 59 |
| Trauma | 43 | 65 |
| Operation | 33 | 76 |
| Neoplasie | 28 | 32 |
| Thrombozytopenie | 25 | 60 |
| gastrointestinale Blutung* | 20 | 55 |
| Koagulopathie | 18 | 39 |
| Magenüberladung/Volvulus† | 15 | 73 |
| Pyometra | 7 | 86 |
| Infektion | 7 | 57 |
| Erkrankungen der Milz*/† | 6 | 17 |
| andere | 20 | 65 |
| Hämolyse | 43 (14%) | 65 |
| immunbedingte hämol. Anämie | 29 | 76 |
| Zink-Toxizität | 2 | 100 |
| Neoplasie | 2 | 0 |
| Infektion (Rocky M. Spotted Fieber) | 1 | 100 |
| Hypophosphatämie | 1 | 100 |
| andere | 8 | 25 |
| ineffektive Erythropoese | 42 (14%) | 60 |
| unbekannte Ursache | 14 | 57 |
| chronisches Nierenversagen | 12 | 58 |
| Neoplasie | 5 | 20 |
| primäre Knochenmarkserkrankung | 5 | 100 |
| andere | 6 | 67 |
| | | |
| * durch andere Ursachen als Neoplasie oder Thrombozytopenie | | |
| † nicht aufgrund von chirurgisch bedingtem Blutverlust | | |

Bei Anwendung der zuvor dargestellten Dringlichkeitsskala für Transfusionen konnten von KERL und HOHENHAUS (1993) die folgenden, in Tab. 18 dargestellten Werte bei 131 Hunden ermittelt werden:

Tabelle 18: Hämatokrit von 131 Hunden vor Ery-Konzentrat-Transfusionen

| Hämatokrit (%) | Anzahl Hunde |
|----------------|--------------|
| < 13 | 45 (34) |
| 13-15 | 20 (15) |
| 16-19 | 19 (15) |
| 20-24 | 16 (12) |
| 25-34 | 15 (11) |
| 35-37 | 5 (4) |
| > 37 | 5 (4) |
| nicht genannt | 6 (4) |

Tabelle 19: Punktzahl auf einer Dringlichkeitsskala für Transfusionen (vergleiche Tabelle 9) bei 131 Hunden, die Ery-Konzentrat-Transfusionen erhielten

| Punktzahl | Anzahl Hunde |
|-----------|--------------|
| 0 | 2 |
| 1 | 2 |
| 2 | 8 |
| 3 | 9 |
| 4 | 11 |
| 5 | 16 |
| 6 | 22 |
| 7 | 28 |
| 8 | 13 |
| 9 | 14 |
| 10 | 5 |
| 11 | 1 |
| 12 | 0 |

71% (94/131) der transfundierten Hunde zeigten Schwäche, 48% (63/131) eine hohe Atemfrequenz und 16% (21/131) eine Tachykardie. 53 Hunde wiesen einen akuten Blutverlust auf. 37% der Hunde (49/131) benötigten eine Anaesthetie. Das transfundierte Volumen an Ery-Konzentraten betrug zwischen 8 und 10 ml/kg KG.

STONE et al. (1992) beobachteten die Entwicklung von Transfusionspraktiken in der Zeit von 1986 bis 1989, das heißt vor und nach Erhalt eines Stipendiums des National Institute of Health (NIH). Die Autoren konnten eine vermehrte Verwendung von Ery-Konzentraten anstelle von frischem Vollblut für die initiale Behandlung von Anämien und Blutungen durch Koagulopathien oder Operationen feststellen.

Die von den Autoren erhobenen Ergebnisse für Ery-Konzentrat-Transfusionen vor Erhalt des Stipendiums (Gruppe 1) und nach dessen Erhalt (Gruppe 2) sind in Tab. 20 aufgeführt.

Die Entwicklung der Plasmatransfusionen während des Untersuchungszeitraumes ist Tab. 21 zu entnehmen.

Tabelle 20: Verwendung von frischem Vollblut und Ery-Konzentrat in einer Studie von STONE et al. (1992)

| Transfusionsgrund | Gruppe 1 (11 Monate) | | | Gruppe 2 (24 Monate) | | |
|---------------------------|---------------------------------|--|--|---------------------------------|--|--|
| | Anzahl an Vollbluttransfusionen | Anzahl an Ery-Konzentrat-Transfusionen | Anteil an Vollbluttransfusionen (in %) | Anzahl an Vollbluttransfusionen | Anzahl an Ery-Konzentrat-Transfusionen | Anteil an Vollbluttransfusionen (in %) |
| Anämie* | 9 | 4 | 69 | 20 | 65 | 24 |
| Koagulopathie† | 24 | 0 | 100 | 48 | 14 | 77 |
| Operationen | 19 | 4 | 83 | 9 | 26 | 26 |
| Trauma | 5 | 2 | 71 | 13 | 9 | 59 |
| Hämangiosarkom | 3 | 2 | 60 | 8 | 7 | 53 |
| Gesamtmenge Transfusionen | 60 | 12 | 83 | 98 | 121 | 45 |

* Ursachen: immunbedingte Anämie, primäre Knochenmarkserkrankung (Knochenmarksversagen oder Tumor), chronischer gastrointestinaler Blutverlust, Nierenversagen
† beinhaltet: Blutverlust durch Thrombozytopenie, DIC, Gerinnungsfaktormangel

Tabelle 21: Verwendung von Plasmaprodukten in einer Studie von STONE et al. (1992)

| Transfusionsgründe | Gruppe 1 (11 Monate) | Gruppe 2 (24 Monate) |
|--------------------|--------------------------|--------------------------------|
| | Anzahl Transfusionen (%) | Anzahl Plasmatransfusionen (%) |
| Koagulopathie | | |
| DIC | 1 (7%) | 32 (42%) |
| andere* | 4 (29%) | 11 (14%) |
| Hypoproteinämie | | |
| akute | 7 (50%) | 27 (35%) |
| chronische | 2 (14%) | 7 (9%) |
| Gesamt | 14 (100%) | 77 (100%) |

* beinhaltet: Faktorenmangel, von Willebrand Erkrankung, Lebererkrankungen, Hämophilie A
Hunde mit Koagulopathie erhielten FGP, Hunde mit Hypoproteinämie erhielten FGP oder GP