

Versuch zur Beurteilung eines in Rh (D) positivem Ab-Blutplasma suspendierten O-Rh (D) negativen Erythrozytenpräparates auf Grund von Erfahrungen beim Blutaustausch

Von
I. SZMODIS

Schöpf Merei-Krankenhaus für Frühgeborene, Budapest

(Eingegangen am 11. August 1964)

Zur Verhinderung der Entwicklung von Icterus gravis im Neugeborenenalter bzw. zur Abwehr seiner Folgeerscheinungen hat sich bislang die Austauschtransfusion am wirksamsten erwiesen. Die therapeutische Wirkung des Blutaustausches hängt indessen u. a. in hohem Maße von der Gruppeneigenschaft und Beschaffenheit des zum Austausch verwendeten Blutpräparates ab. Deshalb muß anläßlich der Indikationsstellung gleichzeitig entschieden werden, welches Blutpräparat bei dem Patienten zum Blutaustausch verwendet werden soll.

Allgemein wird grundsätzlich der Standpunkt vertreten, daß der Blutaustausch bei den an hämolytischer Erkrankung leidenden Neugeborenen mit ABO gruppenspezifischem, Rh(D) negativem; wenn die Erkrankung auf ABO-Inkompatibilität beruht, mit niedrigen Anti-A-, Anti-B-Agglutinintiter aufweisendem Blut der Gruppe O, jedoch gleichem Rh-Faktor; im Falle gleichzeitiger Rh(D) und ABO-Isoimmunisierung mit niedrigen Anti-A-, Anti-B-Titer aufweisendem und O Rh(D) negativem; zur Behandlung der von Blutgruppeninkompatibilität unabhängigen Hyperbilirubinämien

jedoch mit ABO- und Rh(D) gruppenspezifischem Blut vorgenommen werden soll.

In schwieriger Lage befindet sich indessen der Kliniker in den sofortigen Eingriff beanspruchenden Fällen der auf gleichzeitiger Rh(D) und ABO-Isoimmunisation beruhenden hämolytischen Krankheiten im Neugeborenenalter, weil O Rh(D) negative Blutpräparate mit niedrigem Anti-A- bzw. Anti-B-Agglutinintiter momentan nicht immer zur Verfügung stehen.

In derartigen Fällen benötigt man demnach ein Blutpräparat, das sowohl zur Behandlung der hämolytischen Krankheit als auch zur Austauschtransfusion bei Hyperbilirubinämien sogleich benutzt werden kann.

Die Tatsache ist daher von großer Bedeutung, daß das Zentralforschungsinstitut des ungarischen Blutspendendienstes und später auch einige seiner Unterzentralen zur Herstellung einer derartigen »Universal-Blutkonserve« übergegangen sind, die in AB Rh(D) positivem Blutplasma suspendierte O Rh(D) negative Erythrozyten enthält.

In der zur Verfügung stehenden Literatur war der Urheber dieser Idee

nicht festzustellen. In den Handbüchern über die Bluttransfusion befassen sich selbst theoretisch nur wenige mit dieser Möglichkeit [1, 2]. Auf dem Transfusionskongreß 1960 in Tokyo beschäftigten sich lediglich zwei Referate mit der Anwendung eines ähnlichen Präparates [3, 4]. Angaben über Parallelversuche mit den mittels Standard-ACD-Lösung konservierten Blutpräparaten oder über vergleichende Untersuchungen an klinischem Material haben wir nirgends gefunden, obwohl derartige Untersuchungen sehr wahrscheinlich auch von anderen Autoren durchgeführt wurden.

DAS PRÄPARAT UND SEIN ANWENDUNGSGEBIET

Bei der Herstellung des in unserer Anstalt seit Juli 1961 angewendeten Blutpräparates wird das mit Standard-ACD-Lösung konservierte O Rh(D) negativer Vollblutplasma nach vorherigem Zentrifugieren unter Bewah-

rung der Sterilität mit AB Rh(D) positivem oder Anti-D-Antikörper nicht enthaltendem, AB Rh(D) negativem Blutkonservenplasma substituiert. Durch diesen Plasmaaustausch wird der Anti-A- und Anti-B-Agglutinititer der Rh-negativen O-Blutkonserven mit Genotyp cde/cde auf einen vom Gesichtspunkt der Transfusion ungefährlichen, d. h. sehr niedrigen Wert gesenkt.

Das Indikationsgebiet des Präparates sind gerade diejenigen Icterus gravidis-Fälle, bei denen die zwischen Mutter und Frucht innerhalb des ABO-Systems oder gleichzeitig auch hinsichtlich des Rh-Systems vorliegende Blutgruppen-Inkompatibilität zur Isoimmunisierung geführt hat, weiterhin alle jene Hyperbilirubinämien, bei denen der Blutaustausch sofort ausgeführt werden muß und mit einem gefahrlos darreichbaren Präparat Zeit gewonnen werden kann.

Aus ähnlichen Erwägungen wie bei den zum Blutaustausch benutzten

TABELLE I

Aufteilung der mittels Blutaustauschtransfusion behandelten Kranken nach Indikationen

Indikation	A	Ä	R	R̄	H	Insgesamt
Ausgetauscht	5	14	12	19	88	138
Verhältnis (%)	3,6	10,1	8,7	13,8	63,8	100

Zeichenerklärung für Tabelle I und die weiteren Tabellen:

Standard = mit ACD-Lösung konserviertes Vollblut;

O-AB+ = in AB Rh (D) positivem Blutplasma suspendiertes O Rh (D) negatives Erythrozytenpräparat;

A = ABO-Inkompatibilität;

Ä = ABO-Isoimmunisierung;

R = Rh (D)-Inkompatibilität;

R̄ = Rh (D)-Isoimmunisierung;

H = Hyperbilirubinämie

TABELLE II

Aufteilung der Standardkonserve und des Präparates O-AB+ nach den Indikationen der Austauschtransfusionen

Indikation	A	Ä	R	R̄	H	Insgesamt
Standard-Austausch	4	3	9	19	83	118
Verhältnis (%)	3,4	2,6	7,6	16,1	70,3	75,6
O-AB+-Austausch	4	12	3	4	15	38
Verhältnis (%)	10,5	31,6	7,9	10,5	39,5	24,4
Zusammen	8	15	12	23	98	156
Verhältnis (%)	5,1	6	7,7	14,7	62,9	100

Standardpräparaten, müssen die im AB Rh(D) positiven Blutplasma suspendierten O Rh(D) negativen Erythrozyten (im weiteren O-AB+) innerhalb von 48 Stunden verbraucht werden. Nach dieser Zeit kann man sie als ungefährliches O-Blut transfundieren, wenn Blutersatz nötig wird.

UNTERSUCHUNGSPERIODE UND MATERIAL

Vorliegende Mitteilung stützt sich auf die in der Zeit vom 1. Juli 1961 bis zum 31. Dezember 1963 gewonnenen Erfahrungen. Zweck unserer Untersuchungen war in erster Linie, die Ergebnisse der mit Standard-Blutkonserven und mit dem Präparat O-AB+ vorgenommenen Austauschtransfusionen unter Berücksichtigung der klinischen Gesichtspunkte zu vergleichen. Im Interesse einer realen Vergleichsmöglichkeit zogen wir sämtliche Blutaustausche der Untersuchungsperiode in Betracht.

In dieser Zeitspanne haben wir 156 Austauschtransfusionen an 138 Neugeborenen ausgeführt. Einmaliger Wiederholung bedurfte es bei 16 Patienten, zweimaliger Wiederholung bei einem Frühgeborenen.

Die Gründe für die Notwendigkeit des Blutaustausches sind in Tabellen I und II angegeben; das Präparat wurde innerhalb sämtlicher Indikationsgruppen erprobt.

Diejenigen Neugeborenen, bei denen keine Angaben über die Blutgruppe der Mutter zur Verfügung standen, haben wir in die Hyperbilirubinämiegruppe aufgenommen, die Fälle aufgenommen, in denen die Blutgruppenuntersuchung am Neugeborenen auf Isoimmunisierung deutete. Im Besitz der erforderlichen Angaben wäre diese Gruppe aller Wahrscheinlichkeit nach wesentlich kleiner ausgefallen.

Im Rahmen unseres Materials beobachteten wir gleichzeitige ABO und Rh(D) Isoimmunisierung lediglich in einem Fall, so daß sich keine Gelegenheit zu eingehenderen diesbezüglichen Untersuchungen bot.

Als isoimmunisiert (in den Tabellen oben mit einem Strich versehen) sind alle diejenigen bezeichnet, bei denen der Anti-A- oder Anti-B-Salinititer höher als 1 : 20, der Isohämolytintiter höher als 1 : 4, der thermoresistente Immunantikörpertiter höher als 1 : 2 oder der Kolloidtest höher als 1 : 4 war bzw. die Coombs-Probe positiv ausfiel.

In den Isoimmunisierung nicht zeigenden Fällen war bei der Indikationsstellung für den Blutaustausch der Serumbilirubin Spiegel im Nabel- bzw. Venenblut oder

die Spiegelerhöhungsgeschwindigkeit, vor allem aber der klinische Zustand ausschlaggebend.

Die durchschnittliche Austauschhäufigkeit unter unseren Pfleglingen machte in dieser Periode 6,4% aus (Tabelle III).

Bei der Bewertung der nachfolgenden Untersuchungsgesichtspunkte sind jene 4

verlorenen in Beckenendlage zur Welt gekommen. Bei 19 der 36 Todesfälle wurde bei der Sektion eine Gehirnblutung gefunden. Deshalb hielten wir eine Todesursachenstatistik für unzweckmäßig, denn an jedem Todesfall waren mehrere Faktoren beteiligt,

TABELLE III

Häufigkeit des Blutaustausches im Gesamtmaterial

Jahr	Patienten	Blutaustausch	Häufigkeit %
1961 II.	430	18	4,1
1962	872	51	5,8
1963	847	69	8,1
Insgesamt	2149	138	6,4

Fälle, bei denen die wiederholte Austauschtransfusion mit O-AB+-Blut erfolgte, unter Berücksichtigung des Wirkungsmechanismus der Austauschtransfusion, in den dem Präparat O-AB+ entsprechenden Rubriken zu finden.

MORTALITÄT

Bei der Beurteilung der Mortalität standen wir zwei Schwierigkeiten gegenüber, die eine unvoreingenommene Betrachtungsweise und die exakte quantitative Feststellung sozusagen unmöglich machten und nur grobe Annäherungen gestatteten:

1. Es läßt sich nicht eindeutig konstatieren, wie schwer innerhalb der Mortalität die Wirkung des Blutaustausches als Eingriff ins Gewicht fällt. Beispielsweise sind sämtliche im zweiten Halbjahr 1961 verlorenen 4 Kinder und 5 der 11 im Jahre 1962

obschon den Tod in vielen Fällen bereits eine einzige Ursache ausreichend erklärt. Tabelle XII versucht, die Wechselwirkungen der letalen Faktoren zu veranschaulichen.

2. Eigentlich führen wir die Austauschtransfusion auf Grund vitaler Indikation aus, so daß es im gegebenen Fall als ein Kunstfehler angesehen werden muß, wenn sie versäumt wird. Zugleich rechnet sie selbst bei dem Neugeborenen mit dem besten Reaktionsvermögen als ein schwerer Eingriff.

Die gewonnenen Befunde behandeln auch wir angesichts der erwähnten Probleme sehr vorsichtig, und wir haben nicht die Absicht, weitgehende Schlußfolgerungen aus ihnen zu ziehen. Nachdem sich jedoch die Untersuchungsergebnisse auf sämtliche Blutaustausche der fraglichen Periode beziehen, versuchten wir, die benutz-

ten Blutpräparate miteinander zu vergleichen.

Im Laufe der Jahre ist die Mortalität gestiegen (Tabelle IV und V) und hat sich der durchschnittlich mehr als 30%igen Sterblichkeitsziffer der Frühgeborenen genähert. An der Mortalität

storbenen Austauschtransfundierten aus, obwohl nicht ganz 27% der austauschtransfundierten Neugeborenen zu dieser Gewichtsgruppe gehören; ein Umstand, der auf die Rolle der Unreife hinweist.

Unter den mit O-AB+ Blut be-

TABELLE IV

Mortalität der Austauschtransfundierten in den einzelnen Jahren

Präparat	Standardblut			O-AB+-Blut		
	Austausch	Ge- storben	%	Austausch	Ge- storben	%
1961 II.	15	3	20	3	1	33
1962	36	11	30	15	0	0
1963	53	15	28	16	6	35
1961-63	104	29	27,8	34	7	20,6

TABELLE V

Mortalität unter den Austauschtransfundierten im Verhältnis zur Anzahl der ausgeführten Austauschtransfusionen

Jahr	Aus- tausch- operation	Standard- Mortalität %	O-AB+- Mortalität %
1961 II.	18	16	5
1962	51	22	0
1963	69	22	9

des Jahres 1963 sind, wie wir im Abschnitt »Infektionsgefahr« noch erörtern werden, die fakultativen Krankheitserreger unserer Frühgeborenen in hohem Maße beteiligt.

Bei der Untersuchung der Sterblichkeit hat sich die Gewichtsgruppe 1000-1500 g als am wenigsten widerstandsfähig erwiesen (Tabelle VI und VII): sie macht 58% sämtlicher ver-

handelten, letal ausgegangenen Fällen finden wir mehr als doppelt so viele Knaben, obschon mehr Mädchen dieses Präparat erhielten und die verstorbenen Knaben einer höheren Gewichtsgruppe angehörten bzw. sämtlich älter waren als 7 Tage (Tabelle VI).

Große Bedeutung kommt vom Gesichtspunkt der Prognose dem Zeitpunkt der Austauschtransfusionen zu.

Unser Material haben wir auch in dieser Hinsicht aufgeschlüsselt (Tabelle VIII und IX).

Die schlechtesten Resultate zeigten die Fälle von ABO-Inkompatibilität

miegruppe (mit je 25%iger Sterblichkeit). Diese Zahlen lenken berechtigterweise die Aufmerksamkeit darauf, daß das Fehlen der Anti-A- bzw. Anti-B-Agglutinintitererhöhung bzw.

TABELLE VI

Die Mortalität unter den Austauschtransfundenen nach dem Alter, Geschlecht und Gewicht

Alter zur Zeit des Exitus	Geburtsgewicht (g)	Standardblut			O-AB+-Blut			Todesfälle insgesamt
		Knaben	Mädchen	zusammen	Knaben	Mädchen	zusammen	
Bis 7 Tage alt	—1000	—	2	2	—	—	—	2
	1001—1250	1	3	4	—	—	—	4
	1251—1500	—	2	2	—	1	1	3
	1501—1750	1	—	1	—	—	—	1
	2001—2500	2	—	2	—	—	—	2
	Zusammen	4	7	11	—	1	1	12
	Verhältnis (%)	14	24	38	0	14,5	14,5	33,3
1—4 Wochen alt	1001—1250	2	2	4	—	—	—	4
	1251—1500	4	2	6	1	1	2	8
	1501—1750	1	3	4	2	—	2	6
	1751—2000	—	—	—	1	—	1	1
	2001—2500	2	—	2	1	—	1	3
	Zusammen	9	7	16	5	1	6	22
	Verhältnis (%)	31	24	55	71,5	14,5	86	61
Mehr als 4 Wochen alt	1251—1500	—	2	2	—	—	—	2
	Verhältnis (%)	0	7	7	—	—	—	5,5
Insgesamt		13	16	29	5	2	7	36
	Verhältnis (%)	45	55		71	29		

ohne Anti-A- bzw. Anti-B-Agglutinintitererhöhung (40% Mortalität innerhalb der Gruppe), unmittelbar danach folgt die Rh(D) Inkompatibilität ohne Rh(D) Antikörper und die gemischt zusammengesetzte Hyperbilirubinä-

der Rh-Antikörper den Arzt unbegründeterweise beruhigt; diese Fälle müssen besonders sorgfältig beobachtet werden, damit der Blutaustausch nicht verspätet durchgeführt wird. In dieselbe Richtung weist der 28%ige

Mortalitätsspitzenwert bei den am 5.—6. Tage Austauschbehandelten, ebenso wie die 21%ige Sterblichkeit der Neugeborenen, bei denen der Austausch am 7.—8. Tage vorgenommen wurde.

hier einige kurze Krankengeschichten der nach Austauschtransfusion letal ausgegangenen Fälle anführen, welche auch ohne jeden Kommentar die Beurteilungsschwierigkeiten deutlich aufzeigen:

TABELLE VII

Aufschlüsselung der Austauschtransfundenen nach Gewicht und Geschlecht

Geburtsgewicht (g)	Standardblut				O-AB+-Blut			
	Knaben	Mädchen	zusammen	%	Knaben	Mädchen	zusammen	%
—1000	—	2	2	2	—	—	—	0
1001—1250	4	5	9	8,5	—	—	—	0
1251—1500	11	9	20	19,5	4	4	8	23,5
1501—1750	7	15	22	21,0	2	1	3	9,0
1751—2000	15	6	21	20,5	4	5	9	26,5
2001—2500	17	6	23	22,0	4	3	7	20,5
2500—	1	6	7	6,5	1	6	7	20,5
Insgesamt	55	49	104		15	19	34	
Verhältnis (%)	53	47			44	56		

Die Mortalität der Hyperbilirubinämiegruppe steht im umgekehrten Verhältnis zum Serumbilirubinspiegel; eine Tatsache, die wir nicht zu erklären vermögen; wir können lediglich annehmen, daß sie auf anderen, vom Blutaustausch bzw. von der aktuellen Serumbilirubinkonzentration unabhängigen Ursachen (Infektion, Gehirnblutung, Anoxämie usw.) beruht (Tabelle X und XI).

Die reale Betrachtung der Todesfälle erfordert, daß wir erneut die in unserem Material als letale Faktoren erwähnten anderen Momente hervorheben (Tabelle XII).

Um die Verflechtung der Todesursachen zu demonstrieren, wollen wir

Fall I. B. I. (1962). Aus Querlage in Fußlage gewandeter »C«-Drilling mit 1450 g Geburtsgewicht. Die beiden Geschwister befanden sich in einer anderen Fruchtblase und starben infolge intrauteriner Infektion in den ersten Tagen (die Mutter litt nach eigener Angabe intragravid an Pleuritis und Peritonitis (?)). Der »C«-Drilling war nach der Geburt schwach, an seiner Haut sah man ausgedehnte Suffusionen. Schon in den ersten Tagen beobachteten wir Aspirationspneumonie und neurogene Symptome. Wegen Hyperbilirubinämie wurde am 7. Tage der Blutaustausch vorgenommen, wonach sich sein Zustand besserte, obschon periodisch blutige Stühle und blutiges Erbrechen zutage traten. — Zweimal verabreichten wir Gammaglobulin und wegen rascher Anämisierung wiederholt Transfusionen. — In der 4. Woche konnte ein Klebsiella-Stamm aus dem Stuhl gezüchtet werden, der sich den be-

nutzten Antibiotika gegenüber empfindlich erwies. In der Umgebung waren mehrere ähnliche Infektionen anzutreffen. — Im Alter von 5 Wochen waren akute Bauchsymptome, Resistenz in der Blinddarmgegend zu beobachten, der Zustand verschlechterte sich jäh, die Operation schien zu riskabel; trotz intensiver antibiotischer Behandlung Exitus am 42. Tage. — Pathologisch-anatomischer Befund: Enteritis necrotisans, Perforatio ilei, Peritonitis, Encephalodystrophie. —

Der Blutaustausch erfolgte mit dem Standard-Blutpräparat.

Fall 2. M. L. (1961). In Fußlage mit 1600 g Gewicht geboren. In sehr schwachem Allgemeinzustand aufgenommen, wiederholte Asphyxieanfälle. Ausgedehnte Hautblutungen, normales Blutbild. — Am 5. Tage tritt klinisch intensiver Ikterus auf (Serumbilirubin 14,5 mg%). Isoimmunisierung liegt nicht vor. Toleriert gut den mit der anderthalbfachen Menge (240 ml) vorgenommenen Blutaustausch. Am Tage

TABELLE VIII

Die Mortalität im Zusammenhang mit dem Zeitpunkt des ersten Blutaustausches und mit der Indikation

Zeitpunkt des Blutaustausches (Tag)	Indikation					Exitus		Blutpräparat			
	A	Ä	R	R̄	H	Zusammen	%	Standard %		O-AB+ %	
1—2	—	—	—	3	—	3	8,5	3	10,5	—	0
3—4	—	—	—	—	4	4	11,0	3	10,5	1	14,5
5—6	2	1	3	—	14	20	55,5	16	55,0	4	56,5
7—8	1	—	—	—	8	9	25,0	7	24,0	2	29,0
Insgesamt	3	1	3	3	26	36	100,0	29	100,0	7	100,0
Verhältnis (%)	8,5	3,5	8,5	8,5	71	100,0					

TABELLE IX

Zeitpunkt und Indikation der ausgeführten Austauschtransfusionen

Zeitpunkt des Blutaustausches (Tag)	Indikation					Blutpräparat			Zusammen Austausch %		
	A	Ä	R	R̄	H	Standard-Blut erst wiederholt		O-AB+-Blut erst wiederholt			
1—2	2	—	—	14	—	12	—	4	—	16	10,5
3—4	4	2	2	9	9	15	2	7	2	26	16,5
5—6	6	3	7	1	54	52	3	13	3	71	45,5
7—8	3	2	3	—	34	29	5	6	2	42	27,0
9—12	—	—	—	—	1	—	—	—	1	1	0,5
Insgesamt	15	7	12	24	98	118		38		156	100,0
Verhältnis (%)	9,5	4,5	7,5	15,5	63	76		24			

TABELLE X
Ikterus und Mortalität

Ikterus Serumbilirubin mg%	Exitus		Indikation					Standardblut		O-AB+-Blut	
	Fälle	%	A	Ā	R	R̄	H	Tote	%	Tote	%
unter 15	10	28,0	—	—	—	1	9	8	27,5	2	29,0
15—18	11	30,5	1	—	1	1	8	10	34,5	1	14,5
18—21	9	25,0	1	—	1	—	7	8	27,5	1	14,5
über 21	6	16,5	1	1	1	1	2	3	10,5	3	42,0
Insgesamt	36	100,0	3	1	3	3	26	29	100,0	7	100,0

TABELLE XI
Zusammenhang des Ikterus mit der Blutaustauschindikation

Präparat	Ikterus Serumbilirubin mg%	Indikation					Zusammen	%
		A	Ā	R	R̄	H		
Standard	unter 15	—	—	1	11	12	24	20,0
	15—18	—	—	3	3	22	28	24,0
	18—21	1	—	1	1	28	31	26,0
	über 21	3	3	4	4	21	35	30,0
	Insgesamt	4	3	9	18	83	118	100,0
O-AB+	unter 15	—	2	—	3	2	7	18,5
	15—18	1	3	2	—	4	10	26,5
	18—21	1	1	1	—	2	5	13,0
	über 21	1	6	—	2	7	16	42,0
	Insgesamt	3	12	3	5	15	38	100,0

TABELLE XII
Die Rolle letaler Faktoren bei den nach dem Blutaustausch eingetretenen Todesfällen

Präparat	Aus- tausch	Todesfälle (%)	Infektion (%)	Gerinnungs- störung (%)	Geburtstrauma (%)
Standard	104	29 (27,9)	18 (62)	23 (79)	19 (66)
O-AB+	34	7 (20,6)	6 (86)	6 (86)	4 (57)
	138	36 (26)	24 (17,5)	29 (21)	23 (16,5)

nach dem Austausch verlängerte Gerinnungszeit, verminderte Thrombozytenzahl; aus dem Mund entleert sich blutiger Schleim, dann frisches Blut (Lungenblutung?). — Pathologisch-anatomische Diagnose: Leptomeningitis purulenta. — Der Blutaustausch erfolgte mit O—AB+ Blut.

3. R. P. (1963). Kommt nach 10tägigem Fruchtwassersickern in Hinterhauptlage mit 2050 g Gewicht zur Welt. Nabelblut-Serumbilirubinspiegel 6,4 mg%. Gleichzeitige ABO und Rh(D) Isoimmunisation. Sehr rasch entwickelt sich die hämolytische Krankheit, die sich nach der im Alter von 7 Stunden mit doppelter Blutmenge ausgeführten Austauschtransfusion nicht bessert, weshalb wir am 3. und 4. Tage neuerlich einen jeweils anderthalbfachen Austausch vornehmen. Der erste und zweite Blutaustausch geschah mit Standardblut, der dritte mit dem O—AB+-Präparat. — Nach den Austauschen sinkt die bei der Geburt festgestellte hohe Leukozytenzahl mehr und mehr. Im Verlauf des letzten Blutaustausches traten eklampfitiforme Krämpfe, danach Subileus, eine sich rapid entwickelnde Leberinsuffizienz, Ödem, hochgradige Anämie auf, die Thrombozytenzahl war niedrig. Am 6. Tage nach der dritten Austauschtransfusion unstillbare Blutung; Exitus am 10. Tage. — Pathologisch-anatomischer Befund: Meningitis purulenta, Gastro-Enterocolitis, Icterus, Pneumonia hypostatica.

BLUTUNGSNEIGUNG

Es ist unbestreitbar, daß sich die bei der Austauschtransfusion zugeführten Antikoagulantien, das eine normale Blutplättchenzahl selten auch nur annähernd erreichende Konservenblut und die im Blutpräparat entstehenden Verschiebungen im Ionen-gleichgewicht auf das Frühgeborene mit seinem ohnehin empfindlichen Gefäßsystem und seiner labilen Homeo-

stase sämtlich unvorteilhaft auswirken.

13% unserer Patienten (Mittelwert der 11,5% mit Standardblut und der 17,5% mit O—AB+-Blut Behandelten) wiesen vor dem Blutaustausch Anzeichen einer Gerinnungsstörung oder Blutung auf, nach dem Austausch aber nicht mehr. Die Austauschtransfusion wirkte sich demnach in diesen Fällen auch von diesem Gesichtspunkt therapeutisch aus, und zwar mit besserem Wirkungsgrad bei Anwendung von O—AB+-Blut.

Diejenigen Kranken, bei denen der Austausch die Gerinnungsstörung nicht regelte, nahmen wir in dieselbe Gruppe auf wie jene, bei denen Hämorrhagie nach dem Blutaustausch auftrat, so daß unter den mit Standard-Konservenblut zu 27%, bei den mit O-AB+-Blut behandelten Patienten zu 29% hämorrhagische Diathese festzustellen war. Dieser Befund steht im Gegensatz zu dem im vorigen Absatz erwähnten Ergebnis.

Wie aus den Zahlenangaben in Tabelle XII hervorgeht, überdecken die einzelnen Rubriken einander mehrfach; dennoch ergab die pathologisch-anatomische Untersuchung der mit O—AB+-Blut behandelten und verstorbenen Säuglinge etwas mehr hämorrhagische Erscheinungen.

Die obligatorische Untersuchung der Thrombozytenzahl in den ersten beiden Pflagetagen führten wir erst gegen Ende der Untersuchungsperiode ein, weshalb wir einstweilen über keine genügenden Angaben über die zeitliche Entwicklung der Blutplättchenzahl verfügen. Einen beachtens-

werten Unterschied zwischen den beiden Präparaten haben wir bisher nicht beobachtet. Jedenfalls kommt es selten vor, daß die Thrombozytenzahl nach dem Blutaustausch den vor der Austauschtransfusion ermittelten Wert erreicht oder übersteigt.

ANÄMIE

Die Anämisierung der Frühgeborenen im ersten Trimenon kann man meistens kaum als physiologisch bezeichnen; besonders der Hämoglobinswert fällt steil ab. Die größere Stabilität der beim Blutaustausch zugeführ-

Leider konnten wir viele der mit Austauschtransfusion behandelten Frühgeborenen nicht bis zum Ende des ersten Trimenons beobachten, weil ein großer Teil der Säuglinge vor Ablauf des 2. Monats die Anstalt verließ (Tabelle XIII).

Ungeachtet dessen versuchten wir, die Frage der Anämie klarzustellen, einerseits indem wir die Ergebnisse im Prozentsatz der in der fraglichen Periode noch unter Pflege stehenden Patienten angeben, andererseits auf Grund der Zahl der nötig gewordenen Transfusionen, in der Hoffnung, daß wir auf diese Weise ein Bild mit guter

TABELLE XIII

Pflegedauer der 2 Wochen überlebenden Säuglinge

Zeitpunkt der Entlassung	Standard-Blut		O-AB+-Blut	
	Anstausch	%	Anstausch	%
Bis zum 30. Tage	24	29	16	57
Bis zum 60. Tage	35	42	9	32
Innerhalb von 60 Tagen		71		89
Bis zum 90. Tage	19	23	2	7,4
Später	5	6	1	3,6
	83	(hiervon 8 späte Todesfälle)	28	(hiervon 1 später Exitus)

ten Erwachsenen-Erythrozyten wird durch die bereits erwähnte Ionenverschiebung, durch die Wirkungen der Konservierung und nicht zuletzt durch die Zurückdrängung der eigenen Hämatopoese des Patienten beeinträchtigt. Infolgedessen gleicht die Blutbildkurve der mittels Austauschtransfusion Behandelten im großen und ganzen der der anderen Frühgeborenen.

Annäherung gewinnen (Tabelle XIV).

Selbstverständlich sind einzelne Fälle auch mehrere Monate lang in verschiedenen Gruppen berücksichtigt. Wie Tabelle XIV zeigt, tritt die Senkung der Erythrozytenzahl weniger ausgeprägt zutage als die des Hämoglobinspiegels (in unserem Material rechnen im allgemeinen jeweils die 3 einander entsprechende Tabellenrubriken

der Erythrozytenzahl und des Hämoglobinwertes als normochrom).

Bei den mit dem Standardpräparat behandelten Neugeborenen verlief die Blutbildverschiebung weniger progressiv, die Verhältniszahl wächst

bildungsstörungen anzutreffen. Derartige Störungen aber treten bei einer ziemlich beträchtlichen Zahl der mittels Austauschtransfusion Behandelten in Erscheinung.

Dasselbe zeigt die Aufteilung der

TABELLE XIV

Blutbildbefunde bei den im fraglichen Alter noch unter Pflege stehenden Säuglingen

Präparat	Zeitperiode	Erythrozytenzahl (Millionen)			Zusammen	Pflegerlinge %
		unter 2,5 M (%)	2,5—3,0 M (%)	3,0—3,5 M (%)		
Standard	1. Monat	3 (3,5)	12 (14,5)	25 (30,0)	40	48
	2. Monat	5 (8,7)	13 (22,3)	10 (17,0)	28	48
	3. Monat	2 (8,5)	3 (12,5)	7 (29,0)	12	50
O—AB+	1. Monat	1 (3,6)	3 (10,7)	3 (10,7)	7	25
	2. Monat	1 (8,5)	3 (25,0)	4 (33,5)	8	67
	3. Monat	— (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)	3	100
Standard		H ä m o g l o b i n g %				
		unter 7	7—10	10—13		
	1. Monat	2 (2,5)	21 (25,5)	40 (48)	63	76
	2. Monat	2 (3,5)	21 (35,5)	19 (32)	42	71
	3. Monat	2 (9,0)	8 (33,0)	8 (33)	18	75
O—AB+	1. Monat	1 (3,6)	1 (3,6)	15 (54,0)	17	61
	2. Monat	1 (8,5)	3 (25,0)	4 (33,5)	8	67
	3. Monat	— (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)	3	100

kaum mit der Zeit. Von den mit dem Präparat O—AB+ behandelten und im dritten Monat noch unter Pflege stehenden Säuglingen waren alle anämisch (unter 3,5 Millionen bzw. 13 g%). — Fälle mit extrem niedrigen Werten kommen in beiden Gruppen ungefähr im gleichen Verhältnis vor, ein Unterschied ist somit eher unter den als mäßig qualifizierbaren Blut-

notwendig gewordenen Blutersatztransfusionen; von den diagnostizierten anämischen Fällen wurden 40% durch zwei oder drei Transfusionen normalisiert (Tabelle XV). Dagegen mußten nahezu $\frac{4}{5}$ der mit Blutaustausch Behandelten eine Transfusion bekommen. Nach den mit Standardblut vorgenommenen Austauschtransfusionen ergab sich die Notwendigkeit

TABELLE XV

Anzahl der nach Blutaustausch notwendig gewordenen Transfusionen

Präparat	Blutersatz wurde nötig				
	1-3mal (%)	4-6mal (%)	mehr als 6mal (%)	Blut-austausch insgesamt	% der Austausch-behandelten
Standard	31 (30)	30 (29)	16 (15)	77	74
O-AB+	21 (62)	9 (26)	— (0)	30	88
Insgesamt	52 (37,5)	39 (28,5)	16 (12)	107	78

des Blutersatzes durchschnittlich 4mal, nach Anwendung von O-AB+ durchschnittlich 3mal.

INFEKTIONSGEFAHR

Legen wir den Mittelwert zugrunde, so ist nahezu die Hälfte der Austauschtransfundierten von einer Infektion bedroht (Tabelle XVI), während eine solche, auch pathologisch-anatomisch bestätigte Diagnose bei $\frac{2}{3}$ der letal ausgegangenen Fälle vorkam.

Die geschwächte Abwehr Infektionen gegenüber läßt sich mit dem Eingriff bzw. der Zufuhr von Fremdblut allein nicht eindeutig erklären, ob schon der von der Mutter erworbene, wegen der Verdünnung verminderte Schutz daran aller Wahrscheinlichkeit nach beteiligt ist.

Von dem bis zu einem gewissen Grade gemischtes Plasma enthaltenden, somit immunologisch als aktiver zu betrachtenden Präparat O-AB+ erwarteten wir in dieser Hinsicht eine bessere Wirkung. Wir mußten indessen einsehen, daß sich der vom Mischplasma gebotene Schutzstoff bei unseren Frühgeborenen (bei denen zumeist

die an und für sich saprophytären oder fakultativen Krankheitserreger aggressiv auftreten) weniger verwerten läßt und den unspezifischen Anteil des Widerstandsvermögens kaum steigert.

Unter den Infektionen spielte in der Untersuchungsperiode die Enteritis die wichtigste Rolle: sie war die Ursache bei 59% der Infektionen. Die Enteritis trat entweder allein oder in Kombination mit anderen infektiösen Erkrankungen in Erscheinung; die von Klebsiella und E. coli hervorgerufenen Enteritiden waren für 16% der Infektionen verantwortlich.

Von Atemwegserkrankungen (als alleiniger Krankheitsursache oder in Kombination mit anderen Krankheiten) wurden insgesamt 31% unserer Patienten befallen; die Pneumonie macht 18% sämtlicher Infektionskrankheiten in unserem Material aus.

Vom Anfang des 5. Halbjahres der Untersuchungsperiode führten wir die Austauschtransfusionen überwiegend durch die Nabelgefäße aus. Die septische Mortalitätskomponente betrug in dieser Periode 50% gegenüber dem Durchschnittswert von 67% (Tabelle XVI und XII), was in bezug auf die

Asepsis des Verfahrens als beruhigend angesehen werden kann.

Hinsichtlich der Spätinfektionen können wir angesichts des geringen

sehr komplexen Frage zu finden (Rebound-Phänomen, Isoimmunisierung, Austauschdauer, Quotient der erforderlichen und in Abhängigkeit vom

TABELLE XVI

Häufigkeit einer Infektion oder septischen Erkrankung im Prozentsatz der austauschtransfundierten Neugeborenen

Präparat	Infektionen			
	unter sämtlichen Austauschtransfundierten		unter den nach dem Austausch Verstorbenen	
	Fälle	%	Fälle	%
Standard	52	50	18	62
O—AB+	16	47	6	86
	68	49	24	67

Unterschiedes zwischen den beiden Blutpräparaten kein Urteil aussprechen.

klinischen Zustand tatsächlich angewendeten Blutmenge usw.).

SCHLUSSFOLGERUNGEN

DIE FRAGE DER WIRKSAMKEIT

Wollen wir die beiden Blutkonservenformen aus dem Gesichtswinkel der Ergebnisse des Blutaustausches beurteilen, so können wir auf Grund der Zahl der nötig gewordenen Wiederholungen folgendes feststellen:

Nach dem ersten Blutaustausch mit dem Standardpräparat wurde in 12,5% der Fälle eine neue Austauschtransfusion vorgenommen, bei Anwendung des Präparates O—AB+ in 11,7% der Fälle, also nahezu ebenso häufig.

Die Relativität des als Maßstab gewählten Kriteriums müssen wir anerkennen, indessen vermochten wir keinen besseren Anhaltspunkt in dieser dem Mortalitätsproblem ähnlichen

Der ganze Fragenkomplex gestattete folgende Feststellungen:

1. Die ABO-Inkompatibilität bzw. -Isoimmunisierung ist diejenige Indikation, bei der das Blutpräparat O—AB+ offensichtlich vorteilhafter angewendet werden kann.

2. Als sehr frisches und universal verabreichbares Blutpräparat vermag die Konserve O—AB+ bei der Behandlung und Prophylaxe der frühen, steil ansteigenden hämolytischen Krankheit Hilfe zu bieten, wenn die Blutgruppen- und Isoimmunisierungsuntersuchungen nicht sogleich ausgeführt werden können.

3. Der Mortalitätsindex gestaltete sich, obwohl er mit der Zunahme der Transfusionen zweifellos stieg, nach

Anwendung des Blutpräparates O—AB+ günstiger als nach Gebrauch der Standard-Blutkonserven.

4. Blutungen bzw. Gerinnungsstörungen sowie Infektionen kamen unter den mit dem Präparat O—AB+ austauschbehandelten verstorbenen Säuglingen häufiger vor, während das Verhältnis unter den Lebenden hinsichtlich beider Faktoren annähernd übereinstimmt, was uns zu vorsichtiger Stellungnahme und ausgedehnterer Fortsetzung der Untersuchungen veranlaßt.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird darauf hingewiesen, daß für die Behandlung und Prophylaxe der hämolytischen Krankheit im Neugeborenenalter ein neues Präparat zur Verfügung steht, dessen Indikationsgebiet gut umrissen werden kann und das in einzelnen Bereichen bessere Resultate zeitigt und in anderen die vom Standard-Konservenblut gebotenen Möglichkeiten ebenfalls erreicht.

In verschiedener Beziehung, so hinsichtlich der Blutung, Infektion, Thrombozytenzahl und späten Anämie läßt sich nur die bisher festgestellte Situation fixieren; um die relativen Nachteile beurteilen bzw. dementsprechende Vorsichtsmaßnahmen

ergreifen zu können, bedarf es noch der intensiveren Untersuchung einer größeren Zahl von Fällen.

*

Für die Überlassung der in AB Rh(D) positivem Konservenblutplasma suspendierten O Rh(D) negativen Erythrozytenpräparate und der einschlägigen Angaben sowie für die bei der Untersuchung der aufgetauchten Probleme gebotene weitgehende Hilfe und wertvollen Ratschläge danken wir den Mitarbeitern des Zentralforschungsinstituts des ungarischen Blutspendedienstes auch an dieser Stelle.

LITERATUR

1. VALLÓ, D., PERKEDI, J., HOLLÓ, T.: Újszülöttek haemolytikuss betegsége, Medicina, Budapest, 1961.
2. MATTHES, M.: Leitfaden der Bluttransfusion, Fischer, Leipzig, 1955.
3. KOGA, K., SHIRAKAWA, K., YAMADA, M., MORISHITA, Y.: Studies on Morbus Hemolyticus Neonatorum in our Clinic. Proc. 8th Congr. Int. Soc. Blood Transf., Ed. L. Holländer, Tokyo 1960, S. 287.
4. LEROUX, M. P., HAROUSSEAU, H., GUIMBRETIERE, J.: Exsanguino-transfusion du nouveau-né au moyen de sang hépariné. Proc. 8th Congr. Int. Soc. Blood Transf., Ed. L. Holländer, Tokyo 1960, S. 300.

Dr. I. SZMODIS

Knézits u. 14.

Budapest IX., Ungarn