

Physiologie und Pathophysiologie einer Therapie mit Erythrozyten

R. Zander

Einleitung

Die physiologische Hb-Konzentration (cHb, g/dl) des Menschen kann als Ergebnis eines evolutionären Kompromisses für die verschiedensten Lebenssituationen interpretiert werden, nämlich Umgebungsbedingungen (Fetalzeit, Höhengedächtnis), körperliche Aktivitäten (Ruhe, maximale Arbeit), Hormonstatus (Alter, Geschlecht, Schwangerschaft) und Störgrößen (z. B. Rauchen). Jede Anämie, Abnahme der cHb unter den physiologischen Wert von 13,9 g/dl (Frauen) und 15,3 g/dl (Männer) [11], löst physiologische Reaktionen aus, die die O₂-Versorgung aller Organe des Patienten in einem weiten Bereich sicherstellen.

Versuche, für die normovolämische Hämodilution ein Optimum der cHb (bzw. Hkt) unterhalb des physiologischen Wertes nachzuweisen, werden als gescheitert angesehen: Die mehrfach publizierte und vielfach zitierte Abbildung, das prozentuale O₂-Angebot zeigt ein Optimum bei einem Hämatokrit von 30 % [12, 23, 24], ist in den genannten Publikationen nicht belegt und hält einer wissenschaftlichen Nachprüfung nicht stand [15, 32].

Das heißt aber nicht, dass es nicht für spezielle Situationen andere Optima geben könnte. Als gutes Beispiel dafür kann gelten, dass an ca. 50.000 Geburtsprotokollen weißer und schwarzer Frauen der Nachweis gelungen ist [4], dass bezüglich des Geburtsergebnisses (lebend, termingerecht, Mindestgewicht 2.500 g, Apgarwert über 3, usw.) ein eindeutiges Optimum für die cHb der Mutter von 11 g/dl (schwarze) und 12 g/dl (weiße) besteht.

Somit kann die Fragestellung dieser Betrachtung wie folgt formuliert werden: Welche Kompensationsmechanismen können im Rahmen einer Anämie eingesetzt werden, limitiert für einen Patienten unter Freizeitumsatzbedingungen, mit normaler Körpertemperatur (Normothermie), Lungenfunktion (Normoxie) und Blutvolumen (Normovolämie)? Diese Festlegungen sind wichtig, weil jede Abweichung davon – Hyperthermie, Hypoxie, Hypovolämie – zusätzliche Überlegungen erfordern. Aus methodischen Gründen wird hier die cHb besprochen, auch wenn eigentlich die Sauerstoff-Konzentration (cO₂, ml/dl) der bessere Parameter wäre und häufig in der Klinik aufgrund praktischer Überlegungen der Hämatokrit (Hkt, %) verwendet wird.

Sicherstellung des O₂-Verbrauchs bei Abnahme der Hb-Konzentration

Der O₂-Verbrauch des Menschen, meistens als O₂-Aufnahme über die Lunge gemessen, macht in körperlicher Ruhe nur etwa ein Viertel des O₂-Angebotes aus, also nur ca. 250 ml/min. Schon diese Relation macht deutlich, dass das O₂-Angebot immer deutlich über dem O₂-Verbrauch eingestellt wird. Der O₂-Verbrauch ergibt sich aus dem Produkt von HZV und arterio-gemischtenvenöser O₂-Konzentrationsdifferenz.

Die O₂-Versorgung aller Organe hängt im wesentlichen von drei Mechanismen ab, nämlich einer ausreichenden Hämodynamik, d.h. Herzzeitvolumen und lokalen Perfusion, der arteriellen und damit kapillären O₂-Konzentration und der O₂-Utilisation in den Kapillaren, d.h. Ausschöpfung des arteriell angebotenen Sauerstoffs. Im Idealfalle wird der kapilläre O₂-Partialdruck als treibende Kraft für die O₂-Diffusion ins Gewebe möglichst hoch gehalten, was vor allem durch die S-förmige O₂-Bindungskurve des Blutes gewährleistet wird.

Prinzipiell kann eine Hypoxämie, d. h. Abnahme des arteriellen O₂-Gehalts (caO₂, ml/dl) durch eine Abnahme des O₂-Partial-

drucks (p_{aO_2} , Hypoxie, Lungenfunktionsstörung), der O_2 -Sättigung (s_{aO_2} , Hypoxygenation, Vorliegen von COHb oder MethHb) oder der Hb-Konzentration (cHb, Anämie) verursacht sein. Die letztgenannte, sogenannte anämische Hypoxämie, ist gekennzeichnet durch einen normalen arteriellen O_2 -Partialdruck und damit O_2 -Sättigung (Normoxie) und stellt bezüglich der kapillären O_2 -Utilisation einen besonders günstigen Sonderfall dar [30], weil im Gegensatz zu der hypoxischen und der toxischen Hypoxämie der kapilläre pO_2 normal bleibt. Ziel jeder Kompensation einer Änderung der cHb wird es sein, eben diesen O_2 -Verbrauch des Organismus sicherzustellen und damit konstant zu halten.

Eine hämodynamische Kompensation kann über eine Steigerung des Schlagvolumens oder eine Frequenzzunahme des Herzens erfolgen, eine utilisatorische Kompensation nimmt in Kauf, dass die gemischtvenöse O_2 -Konzentration mehr oder weniger deutlich abfällt. Bemerkenswert dabei ist, dass die genannten Mechanismen insofern in einer bestimmten Reihenfolge ablaufen, als primär eine Zunahme des Schlagvolumens beobachtet wird, erst sekundär eine Frequenzsteigerung und in Verbindung mit dieser hämodynamischen Kompensation tertiär eine vermehrte Utilisation des venösen bzw. kapillären Blutes. Schließlich kann unter „chronischen“ Bedingungen, wenn die Abnahme der cHb schon seit 12–24 Stunden besteht, eine quartäre Kompensation insofern erfolgen, als über eine Vermehrung der 2,3-DPG-Konzentration des Blutes eine Rechtsverlagerung der O_2 -Bindungskurve eingestellt wird mit dem Ziel, die O_2 -Abgabe vom Blut an das Gewebe über eine Erhöhung des kapillären pO_2 zu verbessern.

Für die tägliche klinische Praxis ist es zum Beispiel von besonderer Bedeutung, dass bis zu einer cHb von ca. 7,5 g/dl die hämodynamische Kompensation bei konstanter Herzfrequenz allein über eine Zunahme des Schlagvolumens erfolgt.

Hämodynamische Kompensation

Die hämodynamische Kompensation wird unter Extrembedingungen mit Sicherheit vom Myokard limitiert, da dieses Organ mit 12 ml/dl die größte arteriovenöse O_2 -Konzentrationsdifferenz aufweist, also eine O_2 -Utilisation von ca. 60 %. Die Problematik besteht darin, dass das Herz einerseits im Dienste des Gesamtorganismus das HZV steigern muss, also mehr O_2 verbraucht, andererseits seine eigene Koronardurchblutung anpassen muß, um die O_2 -Utilisation möglichst zu verkleinern statt zu vergrößern.

Dies kann, zumindest anhand von Tierversuchen, für eine isovolämische Hämodilution von 15 auf 7,5 g/dl cHb grob quantifiziert werden [34]: Das HZV nimmt um ca. 50 % zu, die Koronardurchblutung wird verdoppelt (Zunahme um 100 %) und der myokardiale O_2 -Verbrauch steigt um nur ca. 25 %. Daraus ergibt sich eine Abnahme der arteriovenösen O_2 -Gehaltsdifferenz von 12 auf 5 ml/dl [30]) mit der Folge, dass der koronarvenöse O_2 -Gehalt zwar deutlich abnimmt (von 8 auf 5 ml/dl), die zugehörige O_2 -Sättigung und damit der für die Gewebersversorgung entscheidende pO_2 aber sogar leicht zunimmt. Dabei muss die Annahme einer Verdoppelung der Myokarddurchblutung in Relation zur sogenannten physiologischen Koronarreserve von immerhin 400 bis maximal 500 % betrachtet werden; und es bleibt ungeklärt, inwieweit diese Mehrdurchblutung eine Vasodilatation erforderlich macht und nicht teilweise durch die Viskositätsabnahme bedingt ist. Also stellt das (intakte) Myokard bis zu einer cHb von 7,5 g/dl mit Sicherheit keine zusätzliche Limitierung der hämodynamischen Kompensation dar [30].

Entscheidend hierbei ist die Frage, in welchem Ausmaß das Myokard seinen eigenen O_2 -Verbrauch im Dienste des Gesamtorganismus (Steigerung des HZV) steigern muss. Literaturdaten aus Tierversuchen [30, 34] zeigen, dass bei einer Hämodilution auf ca. 7,5 g/dl bei gleichzeitiger Zunahme

des HZV um 50 % eine O₂-Verbrauchszunahme von nur 0 bis 37 % (im Mittel etwa 25 %) erfolgt. Der „Nachweis“ einer Abnahme des myokardialen O₂-Verbrauchs um ca. 10 % bei Steigerung des HZV um ca. 30 % unter vergleichbaren Bedingungen [5, 6] wird angezweifelt [31, 34]. Somit bleibt festzuhalten, dass das intakte Myokard mit intakten Koronarien als limitierendes Organ ohne Schwierigkeiten eine Senkung der cHb auf ca. 7,5 g/dl durch Steigerung des HZV kompensieren kann.

Utilisatorische Kompensation

Grundsätzlich können alle Organe, mit zwei Ausnahmen bei unterschiedlicher Begründung, den mit dem arteriellen Blut angebotenen Sauerstoff praktisch vollständig nutzen. Wegen seiner speziellen O₂-Versorgungsbedingungen benötigt das Gehirn zumindest zum Erhalt des Bewusstseins einen venösen pO₂ von 20 mmHg [14] und die Nieren haben wegen ihrer sehr großen Durchblutung keine Möglichkeit, den angebotenen Sauerstoff vollständig zu verbrauchen. Für alle anderen Organe aber gilt diese Aussage, insbesondere für das Myokard, für das der minimale pvO₂ am Menschen mit etwa 5 mmHg bestimmt wurde, auch für die Leber, die im Tierversuch eine Utilisation von 97–100 % erreichen kann [28].

Wenn im Tierexperiment und bei Patienten mit Anämie deutlich zu erkennen ist, dass zuerst die hämodynamische Kompensation erfolgt, während die gemischtvenöse O₂-Sättigung noch praktisch unverändert bleibt, dann gewinnt man den Eindruck, als ob diese „venöse Reserve“ möglichst lange unangetastet bleiben sollte. Das heißt aber nicht, dass diese Reserve nicht genutzt werden könnte.

Wenn Dialyse-Patienten (keine Nierendurchblutung) körperliche Arbeit leisten, unterscheidet sich die maximale Steigerung von Herzfrequenz und Schlagvolumen bis zu einer cHb von ca. 7,5 g/dl praktisch nicht von der von Normalpersonen, Leistung und

O₂-Aufnahme hingegen sind deutlich reduziert. Besonders eindrucksvoll ist die maximale utilisatorische Kompensationsfähigkeit [2, 22, 27]: Die gemischtvenöse sO₂ geht bis auf ca. 10 % zurück, also ein pO₂ von nur noch ca. 10 mmHg. Somit kann die gemischtvenöse O₂-Reserve bis auf einen O₂-Gehalt von ca. 1 ml/dl (normal ca. 15 ml/dl in körperlicher Ruhe) genutzt werden. Setzt man Probanden unter simulierten Höhenbedingungen (4.600 m, arterielle Hypoxie) körperlicher Belastung aus, sinkt die gemischtvenöse sO₂ unter 10 % [25].

Ähnliche Ergebnisse haben sich auch in acht Tierversuchs-Reihen unter isovolämischer Hämodilution nachweisen lassen [30]: Die O₂-Aufnahme der Tiere bleibt mit ± 10 % bis zu einer cHb von ca. 3 g/dl konstant. Erst ab dieser cHb unterschreitet der gemischtvenöse pO₂ die möglicherweise kritische Grenze von 25–35 mmHg. Offensichtlich wird der venöse pO₂ möglichst lange hoch gehalten, auch wenn der O₂-Gehalt auf minimale Werte zurückgeht.

Wenn trotz dieser Befunde für Computersimulationen einer Hämodilution ein kritischer gemischtvenöser pO₂ von 35 mmHg [9] oder eine sO₂ von mindestens 70 % [7] als limitierender Faktor eingesetzt wird, kann dem nicht gefolgt werden: Die Annahme, eine kapilläre O₂-Utilisation sei unterhalb eines venösen pO₂ von 35 mmHg oder einer venösen sO₂ von 70 % nicht mehr möglich – die ungenutzte venöse O₂-Reserve würde am hypoxischen Gewebe vorbeifließen – ist nicht haltbar.

Die bereits oben erwähnte quartäre Kompensation, also Vermehrung der 2,3-DPG-Konzentration des Blutes mit Rechtsverlagerung der O₂-Bindungskurve, belegt den sinnvollen pathophysiologischen Mechanismus, die O₂-Abgabe vom Blut an das Gewebe über eine Erhöhung des kapillären pO₂ zu verbessern.

Leider weisen die heutigen Blutprodukte unter diesem Gesichtspunkt keine optimalen Eigenschaften auf. Gelagertes Vollblut oder Erythrozytenkonzentrate zeigen aufgrund des unphysiologisch sauren Milieus

der Stabilisatorlösungen bereits direkt nach der Abnahme beim Spender einen pH-Wert zwischen 6,6 und 6,8 auf [36]. Diese Azidose führt innerhalb weniger Tage Lagerung zu einem drastischen 2,3-DPG-Verlust der Erythrozyten mit der Folge einer deutlichen Linksverlagerung der O_2 -Bindungskurve, die dann nach Transfusion beim Patienten zum Tragen kommt: Nachdem die Erythrozyten im Patienten sofort bezüglich ihrer Azidose normalisiert werden, bleibt die Linksverlagerung der O_2 -Bindungskurve noch für Stunden erhalten, bis die 2,3-DPG-Konzentration wieder normalisiert worden ist. Stammt das Blut von einem Raucher mit z. B. 10 % COHb, wird dieser Effekt der Linksverlagerung noch verstärkt, d.h. der Halbsättigungsdruck fällt von 26 auf 18 mmHg (2,3-DPG-Verlust) und zusätzlich weiter auf 14 mmHg (10 % COHb) ab [29]. Dieser Halbsättigungsdruck entspricht in etwa dem einer Blutprobe mit 50 % COHb, was beim Patienten mit CO-Intoxikation in etwa letal wäre. Für einige Indikationen, z. B. Pädiatrie, wird daher immer Frischblut eingesetzt werden müssen.

Diagnostik der Anämie

Die Diagnostik der Anämie erfolgt üblicherweise anhand der cHb (g/dl), ersatzweise des Hkt (%). Von Ausnahmen abgesehen sind die heute zur Verfügung stehenden Geräte in der Lage, die cHb unter Laborbedingungen (!) mit einer Genauigkeit von 2 %, also 0,3 bei 15 g/dl, zu bestimmen [33], bei einer möglichen Transfusionsgrenze von 7,0 g/dl aber, sind fast alle Geräte dazu nicht mehr in der Lage (0,14 bei 7 g/dl). Präanalytische Fehler sind dafür verantwortlich, dass die cHb unter klinischen Bedingungen nur mit einer Genauigkeit von etwa 5 % bestimmt werden kann: Zum Beispiel führt die Blutentnahme aus dem nicht hyperämisierten Ohrläppchen in ca. 80 % der Fälle zu einer Überschätzung der cHb um mehr als 5 %, verglichen mit der „wahren“ cHb aus der Kubitalvene [35].

Unter diesen Gesichtspunkten ist die Forderung gemäß „Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ aus dem Jahre 2001 vollkommen überzogen [37]: Wider eindeutige Stellungnahmen von Fachleuten wird für die cHb eine Genauigkeit (RiliBÄK Unrichtigkeit) von 2 % verlangt, die weder gerechtfertigt noch haltbar noch praktikabel ist [37]. Nicht gerechtfertigt, weil ein Ery-Konzentrat (s. u.) beim Patienten die cHb von 7,0 auf 7,8 g/dl erhöht und damit eine Differenzierung zwischen 7,0 und 7,14 g/dl (also 2 %) überflüssig ist. Nicht haltbar, weil schon die Qualitätskontrollmaterialien je nach Hersteller im Mittel Abweichungen vom Sollwert zwischen $-3,8$ und $+7,2$ % aufweisen [33]. Nicht praktikabel, weil die prozentuale Angabe von 2 % nicht erreichbar ist, nicht unter klinischen Bedingungen mit z. B. 0,1 bei 5 g/dl. Die Bundesärztekammer, auf die Diskrepanz zwischen Möglichkeiten eines Zentrallabors und täglicher klinischer Praxis hingewiesen [37], sieht trotzdem zur Zeit keinen Handlungsbedarf für die geforderten Nachbesserungen.

Therapeutische Grenzwerte der Anämie

Für die tägliche klinische Praxis können die pathophysiologischen Kompensations-Mechanismen einer Anämie mit einem Richtwert für die tolerable cHb eines Patienten beschrieben werden, wobei diese Angaben nur für einen Patienten unter Normothermie, Normoxie und Normovolämie ohne koronare Herzkrankheit und größere körperliche Aktivitäten gelten können.

Neben einer in Ausnahmefällen mit dem Leben vereinbaren cHb von 3,0 g/dl [30] existiert die Empfehlung des amerikanischen NIH aus dem Jahre 1989 [13], oberhalb einer cHb von 7,0 g/dl kein Blut oder Erythrozyten zu transfundieren, es sei denn, Symptome eines O_2 -Mangels seien nachweisbar (EKG-Veränderungen, Zu-

nahme der Herzfrequenz, des negativen Base Excess oder der Laktat-Konzentration). Diese Empfehlung deckt sich in etwa mit der der American Task Force on Blood Component Therapy [1]: Sie definiert als Transfusionstrigger für Erythrozyten einen Hb-Gehalt zwischen 6 g/dl („fast immer Transfusion“) und 10 g/dl („fast nie Transfusion“).

Es gibt keinen Anlass, für den geriatrischen Patienten oder Kinder ab dem 6. Lebensmonat Ausnahmen von diesen Werten zu empfehlen. Mit den Daten der Abbildung 1 sollen für die genannten Patienten-Kollektive die notwendigen Belege geliefert werden: Die prozentuale O₂-Aufnahme (O₂-Verbrauch) bleibt bis zu einer cHb von 3 g/dl praktisch konstant, eine Zunahme von max. 20 % charakterisiert, neben der methodischen Streuung, die Steigerung des myokardialen O₂-Verbrauchs. Die Laktatkonzentration als Hypoxiemarker bleibt im Normalbereich (ca. 1 mmol/l), es sei denn, Kinder müssen sich einer Leber-Resektion unterziehen [19], d. h. die vorübergehend ausgeschaltete Leberfunktion im Sinne des Laktat-Abbaus kann die normale (normoxische) periphere Laktat-Freisetzung nicht kompensieren. Es besteht kein Unterschied zwischen Männern und Frauen, zwischen Kindern [3, 8, 17, 18, 19] und Erwachsenen [10, 20, 21, 26], auch deutlich ältere Patienten von 65 ± 13 Jahren [20] oder 76 ± 2 Jahren [21] zeigen keine Besonderheiten.

Insbesondere während einer akuten Anämie kann kurzfristig über eine Hyperoxie (FIO₂ 1,0 bzw. 100 % O₂) mit dem erhöhten Anteil von physikalisch gelöstem O₂ von 2 ml/dl ein Hb-Defizit von 1,5 g/dl ersetzt werden, da Hb den gleichen Betrag an O₂ transportieren kann. Dies entspricht beim Erwachsenen gerade der Gabe von zwei Erythrozytenkonzentraten von je 350 ml (cHb 19 g/dl), die nach Transfusion die cHb von 7,0 auf 8,5 g/dl erhöhen würden. Damit wird die Hyperoxie kurzfristig zum Instrument der Diagnostik und der Therapie: Fragliche Symptome eines O₂-Mangels können kurzfristig ausgeschlossen werden oder nicht, bleiben die Symptome bestehen, kann die Hyperoxie sofort therapeutisch genutzt werden, bis die notwendigen Erythrozytenkonzentrate bereitstehen.

Empfehlung

Eine Halbierung der Hb-Konzentration allein ist für den kardial nicht vorgeschädigten Patienten bei normaler körperlicher Aktivität keine Indikation zur Transfusion von Erythrozyten, solange Normovolämie, Normoxie und Normothermie gegeben sind. Eine Transfusion oberhalb einer cHb von 6–7 g/dl erfordert im Sinne einer forensischen Rechtfertigung den Nachweis von Hypoxie-Zeichen zur Indikation einer Transfu-

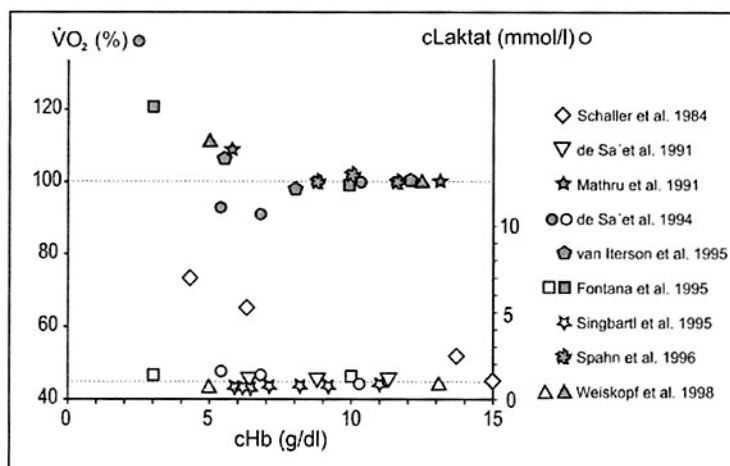


Abb. 1: Sauerstoff-Aufnahme (VO₂, %) und Laktatkonzentration (cLaktat, mmol/l) von Patienten unter normovolämischer Hämodilution in Abhängigkeit von der Hämoglobinkonzentration (cHb, g/dl) nach verschiedenen Autoren: Es ist offensichtlich, dass bis zu einer cHb von etwa 5 g/dl keine Änderung von globaler Sauerstoff-Aufnahme einerseits und Laktatkonzentration im Sinne eines Hypoxie-Markers andererseits erfolgt (Ausnahme: Kinder während Leber-Resektion bei Schaller et al. 1984).

sion (EKG: Frequenz, ST-Strecke; Anstieg der cLaktat, neg. Base Excess), was unterhalb 6 g/dl prinzipiell entfällt. Unklare Hypoxie-Zeichen können kurzfristig durch Gabe von 100 % O₂ diagnostiziert und vorübergehend therapiert werden.

Literatur

1. American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy: Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 1996; 84: 732-747
2. Böhlen L, Lange H: Untersuchung der Ausdauerleistung von Dialysepatienten und nierentransplantierten Patienten. *Nieren- und Hochdruckkrh* 1987; 16: 225-232
3. Fontana JL, Welborn L, Mongan PD et al.: Oxygen consumption and cardiovascular function in children during profound intraoperative normovolemic hemodilution. *Anesth Analg* 1995; 80: 219-225
4. Garn SM, Ridella SA, Petzold AS, Falkner F: Maternal hematologic levels and pregnancy outcomes. *Seminars in Perinatology* 1981; 5: 155-162
5. Habler OP, Kleen MS, Podtschaske AH, Hutter, JW, Tiede M, Kemming GI, Welte, MV, Corso CO, Messmer KF: The effect of acute normovolemic hemodilution (ANH) on myocardial contractility in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1996; 83: 451-458
6. Habler O, Kleen M, Podtschaske A, Hutter J, Tiede M, Kemming G, Meßmer K: Akute normovolämische Hämodilution (ANH). Effekte der ANH auf die diastolische Funktion des linken Ventrikels. *Anaesthesist* 2000; 49: 939-948
7. Hoefft A, Wietasch JKG, Sonntag H, Kettler D: Theoretische Grenzen einer „permissiven Anämie“. *Zentralbl Chir* 1995; 120: 604-613
8. Iterson van M, Waart van der FJM, Erdmann W, Trouwborst A: Systemic hemodynamics and oxygenation during haemodilution in children. *Lancet* 1995; 346: 1127-1129
9. Lundsgaard-Hansen P, Doran JE, Blauhut B: Is there a generally valid, minimum acceptable hemoglobin level? *Infusionsther* 1989; 16: 167-175
10. Mathru M, Kleinman B, Blakeman B, Dries D, Zecca A, Rao T: Cardiovascular adjustments and gas exchange during extreme hemodilution in humans. *Crit Care Med* 1991; 19: 700-703
11. Mertzluft F: Normal values for hemoglobin concentration. In: *The oxygen status of arterial blood* (Zander R, Mertzluft F, eds.), Karger, Basel 1991
12. Messmer K, Sunder-Plassmann L, Klövekorn WP, Holper K: Circulatory significance of hemodilution: Rheological changes and limitations. *Advanc Microcirc* 1972; 4: 1-77
13. NIH Publication 1989; 89-2974a
14. Nunn JF: *Nunn's Applied Respiratory Physiology* (4th ed.). Butterworth-Heinemann, Oxford 1993
15. Restorff v. W, Höfling B, Holtz J, Bassenge E: Effect of increased blood fluidity through hemodilution on general circulation at rest and during exercise in dogs. *Pflügers Arch* 1975; 357: 25-34
16. Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen vom 24.08.2001. *Dtsch Ärztebl* 2001; 42: 2356-2367
17. de Sa´ PV, Békassy AN, Schou H et al.: Haemodilution during bone marrow harvesting in children. *Anesth Analg* 1991; 72: 645-650
18. de Sa´ PV, Békassy AN, Schou H et al.: Bone marrow harvesting in children managed without allogenic blood. *Pediatr Anaesth* 1994; 4: 375-381
19. Schaller RT, Schaller JJ, Furman EB: The advantages of hemodilution anaesthesia for major liver resection in children. *J Pediatr Surg* 1984; 19: 705-710
20. Singbartl G, Doßmann H, Frankenberg C, Schleinzler W: Dilutionsazidose unter klinischen Bedingungen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1995; 30, Sonderheft 1: S 58-S 61
21. Spahn DR, Zollinger A, Schlumpf RB et al.: Hemodilution tolerance in elderly patients without known cardiac disease. *Anesth Analg* 1996; 82: 681-686
22. Sproule BJ, Mitchell JH, Miller WF: Cardiopulmonary physiological responses to heavy exercise in patients with anemia. *J Clin Invest* 1960; 39: 378-388
23. Sunder-Plassmann L, Klövekorn WP, Holper K, Hase U, Messmer K: The physiological significance of acutely induced hemodilution. In: Ditzel, Lewis: *Proc. 6th European Congress of Microcirculation*, Aalborg 1970, pp 23-28. Karger, Basel 1971
24. Sunder-Plassmann L, Klövekorn WP, Meßmer K: Präoperative Hämodilution: Grundlagen, Adaptationsmechanismen und Grenzen klinischer Anwendung. *Anaesthesist* 1976; 25: 124-130

25. Wagner PD, Gale GE, Moon RE, Torre-Bueno JR, Stolp BW, Saltzman HA: Pulmonary gas exchange in humans exercising at sea level and simulated altitude. *J Appl Physiol* 1986; 61: 260-270
26. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, et al.: Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998; 279: 217-221
27. Woodson RD, Wills RE, Lenfant C: Effect of acute and established anemia on O₂ transport at rest, submaximal and maximal work. *J Appl Physiol Respirat Environ Exercise Physiol* 1978; 44: 36-43
28. Zander R: Zur Beteiligung potentieller Blut-Ersatzlösungen mit Sauerstoffträgereigenschaften und deren Einsatzmöglichkeiten. *Infusionsther* 1981; 8: 274-286
29. Zander R: Klinik der O₂-Bindungskurve am Beispiel von Rauchern und gelagertem Blut. *Anaesthesist* 1988; 37 (Suppl.): 95
30. Zander R: Sauerstoff-Versorgung und Säure-Basen-Status bei extremer Anämie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1996; 31: 492-494
31. Zander R: Does normovolemic hemodilution decrease myocardial oxygen consumption despite increased heart work ? (Letter). *Anesth Analg* 1997; 85: 227
32. Zander R: Optimaler Hämatokrit 30 %: Abschied von einer Illusion. *Infusionsther Transfusionsmed* 1999; 26: 186-190
33. Zander R, Wolf H-U: Geräte zur Messung der Hämoglobinkonzentration: 14 Geräte unterschiedlicher Bauweise von 10 Herstellern. *QualiTest* 1997; 2: 2-8
34. Zander R, v. Bormann B: Myokardiale Mehrarbeit mit Abnahme des O₂-Verbrauchs: Abschied von einer Illusion (Leserbrief). *Anaesthesist* 2001; 50: 713-714
35. Zander R, Chaban K, Kunz-Kostomanolakis M, Hitzler WE: Correct determination of hemoglobin concentration before blood donation. *Infus Ther Transfus Med.* 2001; 28 (Suppl. 1): 4
36. Zander R, Sumpelmann R: Säure-Basen-Status gelagerter und gewaschener Erythrozyten *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001; 36 (Suppl. 1): 25-30
37. Zander R: Editorial. *QualiTest* 2002; 7: 1