

Intraoperative hypotension – update on pathophysiology and clinical implications

A. Weyland¹ · F. Grüne²

Intraoperative Hypotension – Pathophysiologie und Konsequenzen

Zertifizierte Fortbildung **3**
CME online

Zur kostenfreien Teilnahme an der CME-zertifizierten Online-Fortbildung müssen Sie den Kurs zum o.a. Thema unter www.mybda.com mit folgender PIN-Nr. buchen: **449513**

- 1 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Klinikum Oldenburg gGmbH, (Direktor: Prof. Dr. A. Weyland)
- 2 Afdeling Anesthesiologie, Erasmus Universitair Medisch Centrum, Rotterdam, Niederlande (Afdelingshoofd: Prof. Dr. R. J. Stolker)

Zusammenfassung

Die Inzidenz einer intraoperativen Hypotension ist hoch. Es existiert jedoch bis heute keine allgemein anerkannte Definition einer intraoperativen Hypotension. Die wichtigsten Risikofaktoren umfassen das Patientenalter, eine ASA-Klasse ≥ 3 , die Kombination von Allgemein- und Regionalanästhesie, die Dauer und eine Notfallindikation der Operation. Die Bedeutung einer intraoperativen Hypotension ergibt sich aus der Tatsache, dass die zerebrale, renale und myokardiale Durchblutung sowie deren Autoregulation in besonderer Weise vom Perfusionsdruck abhängen. Unter pathophysiologischen Aspekten eignet sich der mittlere arterielle Druck (MAP) besser zur hämodynamischen Steuerung als der systolische arterielle Druck (SAP), da der Pulsdruck und der SAP stark vom Schlagvolumen und der arteriellen Elastance beeinflusst werden. Ein unterer MAP-Grenzwert von 60 mm Hg wird aufgrund physiologischer Erwägungen und auf Basis von Observationsstudien für Patienten ohne spezifische Risikofaktoren meist als ausreichend erachtet. Insbesondere bei erhöhten arteriellen Ausgangswerten im Rahmen einer vorbestehenden Hypertonie ist jedoch bereits eine relative Abnahme des MAP $>30\%$ als Grenzwert anzunehmen. Auch Störungen der Autoregulation, relevante Gefäßstenosen und die spezifischen Probleme einer halbseitigen Lagerung unter Allgemeinanästhesie verschieben den unteren, für eine ausreichende Organdurchblutung erforderlichen MAP-

Grenzwert nach oben. Verschiedene retrospektive Untersuchungen an sehr großen Patientenkollektiven legen einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer intraoperativen Hypotension und der postoperativen Ein-Jahres-Mortalität nahe. Eine direkte Kausalität kann aufgrund der vorliegenden Daten jedoch bislang nicht als gesichert gelten. Interventionen zur Therapie einer intraoperativen Hypotension dürfen nicht unkritisch mittels Vasokonstriktoren erfolgen, sondern sollen primär auf die zugrunde liegenden Ursachen abzielen, die neben einem verminderten peripheren Widerstand auch eine Hypovolämie und/oder eine Beeinträchtigung der kardialen Pumpfunktion umfassen können.

Summary

The incidence of intraoperative hypotension is high. An evidence-based definition of intraoperative hypotension, however, is still a matter of debate. Major risk factors include patient age, an ASA physical status 3 or higher, a given combination of regional and general anaesthesia, the duration of surgery, and the emergency status. The haemodynamic significance of intraoperative hypotension is related to the fact that the cerebral, renal and the myocardial blood flow and its autoregulation depend on perfusion pressure. The mean arterial pressure (MAP) seems more appropriate for intraoperative haemodynamic control than the systolic arterial pressure (SAP), since pulse pressure and SAP strongly depend on stroke volume and arterial elastance. Based on physiological con-

Schlüsselwörter

Hypotension – Perfusionsdruck – Hirnischämie – Koronarischämie – Arterieller Mitteldruck

Keywords

Hypotension – Perfusion Pressure – Cerebral Ischaemia – Myocardial Ischaemia – Mean Arterial Pressure

siderations and several observational studies, a lower limit of 60 mm Hg is generally accepted in patients without risk factors. However, in patients with arterial hypertension a relative decrease in MAP by >30% should be assumed as the lower threshold limit for haemodynamic intervention. Similarly, impaired autoregulation, a significant arterial stenosis or specific problems associated with intraoperative beach-chair position increase the lower limit of MAP which is necessary to ensure an adequate organ blood flow. Several retrospective studies comprising large patient cohorts demonstrated that intraoperative hypotension is associated with an increased 1-year mortality. A causal relationship, however, has not yet been verified. Treatment of intraoperative hypotension should not only rely on vasoactive agents to control the decreased systemic vascular resistance, but should also focus on other causes, which may include hypovolaemia, a redistribution of the blood volume, or impaired myocardial performance.

Einleitung

Der arterielle Druck ist seit Jahrzehnten ein unverzichtbarer Basisparameter in der perioperativen Überwachung des Kreislaufs. Dies ist nicht zuletzt darin begründet, dass der Blutdruck – gemessen nach Riva-Rocci, mittels Oszillometrie oder elektromechanischem Druckwandler – einen vergleichsweise einfach quantifizierbaren Parameter des Kreislaufsystems darstellt.

Der arterielle Druck ist jedoch ein nur unvollständiger Indikator eines ausreichenden Sauerstoffangebots (DO_2 ; delivery O_2), da der mittlere arterielle Druck (MAP; mean arterial pressure) nicht nur vom Herzzeitvolumen (HZV) – als wichtigster Determinante der DO_2 – sondern auch vom peripheren Gefäßwiderstand (SVR; systemic vascular resistance) abhängt. Insbesondere bei der perioperativen Optimierung von Risikopatienten und der Betreuung kritisch Kranker wurde in jüngerer Zeit zunehmende Aufmerksamkeit auf fluss- und volumenbezogene Parameter

gerichtet, die eine direktere Beurteilung der kardialen Funktion und des O_2 -Angebots erlauben. Hierbei darf jedoch nicht vernachlässigt werden, dass dem arteriellen Druck in verschiedener Hinsicht entscheidende physiologische und klinische Bedeutung zukommt.

Physiologische Aspekte

Das Gesetz nach Darcy

Der Zusammenhang zwischen dem Perfusionsdruck (PP; perfusion pressure), dem Fluss (Q) und dem Widerstand (R) wird durch das Gesetz nach Darcy beschrieben, das eine Analogie des Ohmschen Gesetzes für strömende Flüssigkeiten darstellt:

$$PP = R \cdot Q$$

Für den systemischen Perfusionsdruck (MAP - ZVD; ZVD = zentraler Venendruck), das HZV und die SVR gilt analog

$$MAP - ZVD = SVR \cdot HZV/80,$$

wobei der Faktor 80 aus der Angleichung der Dimensionen resultiert (Umrechnung des Drucks von mm Hg in $\text{dyn} \cdot \text{cm}^{-2}$; Umrechnung des HZV von $\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$ in $\text{cm}^3 \cdot \text{sec}^{-1}$). Unter Vernachlässigung des ZVD gilt dann:

$$\begin{aligned} MAP &\sim HZV \cdot SVR \\ HZV &\sim MAP/SVR \end{aligned}$$

Der MAP ist somit direkt proportional zum HZV und zur SVR. Umgekehrt ist das HZV (bei vorgegebenem ZVD) direkt proportional zum MAP und umgekehrt proportional zur SVR. Dieser Zusammenhang gilt analog auch für die Durchblutung einzelner Organe und den jeweiligen regionalen Gefäßwiderstand.

Fluss, Druck und Widerstand sind jedoch keine voneinander unabhängigen Größen, sondern im Rahmen verschiedener physiologischer Regelkreise miteinander verknüpft.

Bedeutung des arteriellen Drucks für die Organperfusion

Allgemeines

Der MAP ist die wichtigste Determinante des Perfusionsdrucks und insofern es-

senziell für die Organdurchblutung, als Schwankungen des MAP organspezifisch nur begrenzt durch reaktive Änderungen des Gefäßwiderstands kompensiert werden können, um den Blutfluss konstant zu halten:

„If each local tissue is to control its own blood flow by dilating and constricting its blood vessels, then it is essential that the arterial pressure be maintained at a pressure high enough to supply the blood demanded by the tissue“ [1].

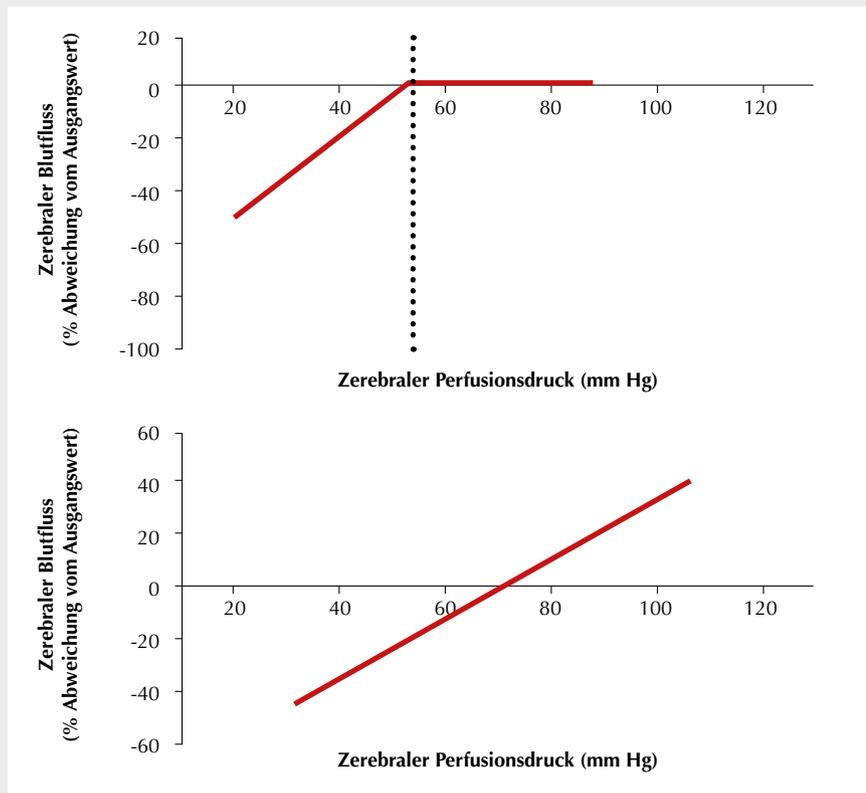
Hirndurchblutung

Aufgrund der sehr hohen oxidativen Stoffwechselaktivität, des hohen resultierenden O_2 -Bedarfs und der geringen Ischämietoleranz ist das Gehirn in besonderem Maße auf einen ausreichenden zerebralen Perfusionsdruck (CPP; cerebral perfusion pressure) angewiesen. Unter physiologischen Bedingungen weist die Durchblutung des Gehirns eine effektive Autoregulation auf – der zerebrale Blutfluss wird in einem Bereich des MAP zwischen ca. 60-160 mm Hg durch zerebrale Vasodilatation bzw. Vasokonstriktion konstant gehalten (Abb. 1).

Fällt der MAP beim Gesunden unter 50-60 mm Hg ab, kommt es zu einem steilen Abfall der Hirndurchblutung und konsekutiver Reduktion des zerebralen O_2 -Angebots, die nur in engen Grenzen durch eine vermehrte O_2 -Extraktion kompensiert werden kann.

Eine weitere Reduktion des MAP resultiert in einer Unterschreitung des kritischen zerebralen O_2 -Angebots mit konsekutivem Funktionsverlust und strukturellen neuronalen Schäden. Hierbei ist zu beachten, dass ein ausreichend hohes HZV zwar eine wichtige Voraussetzung für das globale O_2 -Angebot darstellt, aufgrund der limitierten regionalen Autoregulation jedoch kein Garant für eine ausreichende Organdurchblutung ist. So findet sich eine kritische Abnahme der Hirndurchblutung bei einer kritischen Reduktion des MAP auch dann, wenn das HZV konstant gehalten wird oder infolge eines stark erniedrigten peripheren Widerstands sogar erhöht ist [2]. Dies ist

Abbildung 1



Abhängigkeit der Hirndurchblutung vom zerebralen Perfusionsdruck bei intakter (oben) und aufgehobener Autoregulation (unten). Die gepunktete Linie kennzeichnet die untere Grenze der Autoregulation. Nach Lewis et al. [2].

unter klinischen Bedingungen insofern schwierig zu verifizieren, als beim Patienten ein Abfall des MAP – u.a. aufgrund einer veränderten Nachlast – oft auch mit Änderungen des HZV gekoppelt ist. Untersuchungen während extrakorporaler Zirkulation zeigen jedoch deutlich, dass der zerebrale Blutfluss unter kardiopulmonalem Bypass auch bei konstantem und ausreichend hohem Pumpvolumen (HZV) parallel zum MAP abfällt, wenn ein kritischer Perfusionsdruck unterschritten wird.

Nierendurchblutung

Für die Durchblutung der Niere existiert ebenfalls ein Autoregulationsmechanismus, der beim Gesunden dazu führt, dass in einem Bereich des MAP von ca. 60-150 mm Hg die Nierendurchblutung und die glomeruläre Filtration konstant bleiben. Die renale Durchblutung beträgt ca. 20% des HZV. Der größte Anteil

hiervon versorgt die Nierenrinde, wobei die hohe Durchblutungsrate im Wesentlichen für die Ultrafiltration erforderlich ist; nur 10% des Blutflusses sind aus metabolischen Erfordernissen notwendig. Eine Minderperfusion führt aufgrund der besonderen funktionellen Anatomie jedoch schnell zu einem ischämischen Tubulusschaden.

Die Niere ist das einzige Organ mit zwei in Serie geschalteten Kapillarbetten – einem glomerulären und einem peritubulären. Kommt es zu einem Abfall des arteriellen Drucks mit Erschöpfung des Autoregulationsbereichs, kontrahieren die Vasa efferentes deutlich stärker als die Vasa afferentes, so dass das peritubuläre Gefäßbett besonders ischämiegefährdet ist.

Koronardurchblutung

Auch für eine suffiziente Koronardurchblutung ist ein ausreichender Perfusionsdruck erforderlich. Der koronare Perfusionsdruck wird jedoch maßgeblich durch den mittleren **diastolischen** Druck (DAP; diastolic arterial pressure) in der Aorta bestimmt. Beim Abfall des Perfusionsdrucks kommt es autoregulatorisch zu einer Abnahme des koronaren Gefäßwiderstands, so dass die Myokarddurchblutung unter normalen Umständen konstant bleibt. Es existiert jedoch ein kritischer koronarer Perfusionsdruck, bei dessen Unterschreitung es zur Erschöpfung der Koronarreserve und Abnahme der Koronardurchblutung kommt.

Anders als bei der Autoregulation der Hirn- und Nierendurchblutung ist der kritische Perfusionsdruck beim Herzen in Abhängigkeit von der Herzarbeit und der Herzfrequenz variabel.

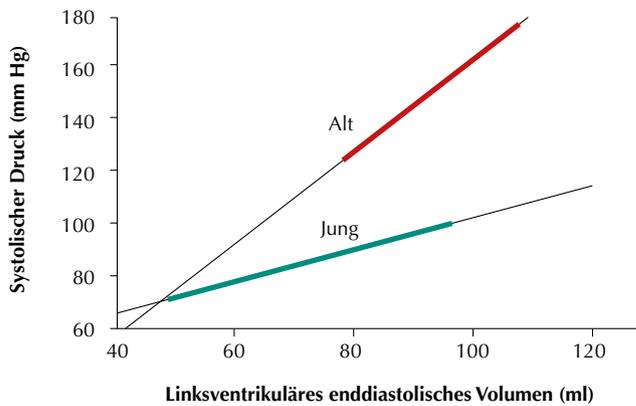
Bedeutung des systolischen arteriellen Drucks

Der systolische arterielle Druck (SAP; systolic arterial pressure) ist im Unterschied zum MAP nicht nur vom HZV und SVR abhängig, sondern maßgeblich von der arteriellen Elastance (E_A) und dem Schlagvolumen (SV; stroke volume), wobei die arterielle Elastance wiederum durch das Zusammenspiel von Impedanz, Compliance und Widerstand bestimmt wird.

Insbesondere durch die fortschreitende Abnahme der Compliance des Gefäßsystems kommt es im Alter zu einer Zunahme des Pulsdrucks – als der Differenz zwischen systolischem und diastolischem Druck.

Der Pulsdruck steigt beim alten Menschen mit zunehmendem SV aufgrund der erhöhten Elastance im Gegensatz zum jungen Patienten überdurchschnittlich an (Abb. 2) und darf unter diesen Bedingungen nicht von der Bedeutung des MAP (bzw. des mittleren DAP) für die Perfusion der abhängigen Organe ablenken [3].

Abbildung 2



Abhängigkeit des systolischen arteriellen Drucks von der Vorlast (linksventrikuläres enddiastolisches Volumen als Determinante des Schlagvolumens). Ältere Patienten zeigen u.a. aufgrund der reduzierten arteriellen Compliance eine deutlich steilere Abhängigkeit des SAP von der Vorlast als jüngere. Nach Chen et al. [3].

Dies hat zur Folge, dass bei betroffenen Patienten – ggf. auch in Abhängigkeit von der Kollateralversorgung – bereits ein geringer Abfall des MAP zu einer kritischen Einschränkung der Organdurchblutung und O₂-Versorgung führen kann. Im Bereich der Hirnzirkulation hängt das Ausmaß der Perfusionseinschränkung aufgrund des Circulus Willisi jedoch stark von der individuellen Kompensation durch andere hirnersorgende Gefäße ab.

Bei einer experimentellen Koronarstenose fällt poststenotisch der subendokardiale Blutfluss bei sinkendem Perfusionsdruck früher ab als der subepikardiale – der subendokardiale Autoregulationsbereich ist damit geringer als der subepikardiale.

Folglich sind bei niedrigem Perfusionsdruck hauptsächlich die subendokardialen Myokardbezirke von einer mangelnden O₂-Versorgung betroffen, da die intramyokardialen Drücke hier höher sind als in subepikardialen Bereichen und so der erhöhte Abflussdruck (siehe unten) den Perfusionsdruck zusätzlich reduziert.

Besondere Bedeutung kommt in diesem Zusammenhang auch höhergradigen Aortenklappenstenosen zu, da Patienten mit einer Aortenklappenstenose in mehrfacher Hinsicht durch eine Hypotension gefährdet sind.

Da bei Vorliegen einer Aortenklappenstenose das SV durch den behinderten Auswurf des linken Ventrikels weitgehend fixiert ist, kann ein Abfall der SVR nicht durch eine Steigerung des HZV kompensiert werden.

Der resultierende Abfall des arteriellen Drucks führt infolge der Myokardhypertrophie und des erhöhten enddiastolischen Ventrikeldrucks wiederum zu einer kritischen Abnahme der Koronardurchblutung – und durch die konsekutive Beeinträchtigung der Ventrikelfunktion und weiterem Abfall des MAP zu einem Circulus vitiosus.

Pathophysiologische Aspekte

Beeinträchtigung der Autoregulationsmechanismen

Insbesondere der Autoregulationsmechanismus des Gehirns kann durch verschiedene akute und chronische Störungen der Homöostase beeinträchtigt werden.

Generell gilt, dass starke zerebrale Vasodilatoren die Fähigkeit des Gehirns zur Kompensation von Druckschwankungen empfindlich stören und somit eine druckpassive Ab- oder Zunahme der Hirndurchblutung bedingen können.

So führt eine ausgeprägte Hyperkapnie oder eine Hypoxie mit konsekutiver zerebraler Vasodilatation zu einer Aufhebung der zerebralen Autoregulation [4]. Auch Inhalationsanästhetika können in höheren Konzentrationen infolge einer zerebralen Vasodilatation zu einer Beeinträchtigung der Autoregulation führen. Eine zerebrale Ischämie und ein schwereres Schädelhirntrauma gehen ebenfalls mit einer Störung der Autoregulation einher, so dass die Hirndurchblutung bei abnehmendem MAP passiv in Relation zum Perfusionsdruck fällt.

Eine chronische arterielle Hypertonie verschiebt die Autoregulationsgrenzen im Druck-Fluss-Diagramm nach rechts. Daher muss davon ausgegangen werden, dass Blutdruckabfälle bei Patienten mit Hypertonie eine Abnahme der Hirndurchblutung schon bei Blutdruckwerten verursachen, die von Gesunden gut kompensiert werden.

Auch die Niere ist bei Patienten mit Hypertonie von einer analogen Verschiebung der unteren und oberen Autoregulationsgrenzen betroffen.

Bedeutung von Gefäß- und Herzklappenstenosen

Stenosen der zuführenden Gefäße bedingen für die nachgeschaltete Zirkulation der Organe in Abhängigkeit vom Ausmaß der Stenose einen Abfall des Perfusionsdrucks, so dass trotz normaler systemischer Drücke der effektive arterielle Druck vor den Arteriolen bereits kritisch reduziert ist und die Autoregulationschwelle somit unterschritten werden kann.

Bedeutung des „downstream pressure“

Der Perfusionsdruck im systemischen und in regionalen Blutkreisläufen errechnet sich – wie eingangs dargelegt – aus der Differenz zwischen dem stromaufwärts herrschenden arteriellen Druck (regelmäßig dem MAP) und dem stromabwärts herrschenden (postkapillären) Druck, von dem in der Regel angenommen wird, dass dieser durch den (zentral-)venösen Druck bestimmt wird (Abb. 3). Da der ZVD in Relation zum MAP deutlich kleiner ist und zudem geringeren Schwankungen unterliegt, wird der stromabwärts herrschende Druck bei der abschätzenden Beurteilung des Perfusionsdrucks oft ignoriert.

Dies trifft aufgrund der speziellen Anatomie des Schädelhöhle und der Kompressibilität der zerebralen Brückenvenen für die Hirnzirkulation bekanntermaßen nicht zu; der CPP wird daher als Differenz zwischen dem MAP und dem intrakraniellen Druck (ICP; intracranial pressure) errechnet, welcher den zentralvenösen Abflussdruck bereits unter normalen Bedingungen übersteigt und im Falle einer intrakraniellen Hypertension entscheidende Bedeutung erlangt.

Der effektive stromabwärts gerichtete Druck (EDP; effective downstream pressure) kann auch in anderen Organen unter bestimmten physiologischen und pathophysiologischen Voraussetzungen

den venösen Druck überschreiten, da ein kritischer Verschlussdruck (CCP; critical closing pressure) existiert, der vom Gefäßtonus und dem Gewebedruck determiniert wird. Insbesondere unter pathologischen Bedingungen (z.B. Kompartmentsyndrom, erhöhter intra-abdominaler Druck) ist daher zu berücksichtigen, dass der Perfusionsdruck durch die Differenz zwischen dem MAP und dem EDP bestimmt wird und somit insbesondere im Falle einer Hypotension deutlich geringer sein kann, als durch die vereinfachende Berechnung aus MAP und ZVD angenommen wird.

Klinische Aspekte

Definition und Inzidenz der intraoperativen Hypotension

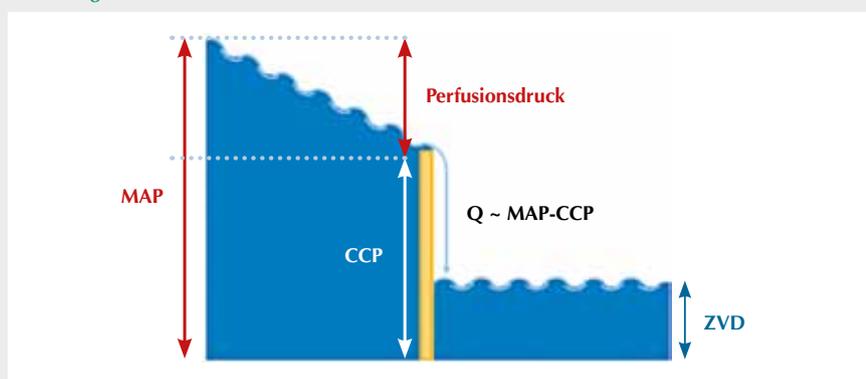
Eine intraoperative Hypotension kann durch verschiedene Bedingungen zustande kommen. Hierzu zählen das Anästhesieverfahren, die der OP-Indikation zugrunde liegende Pathologie, Komorbiditäten, pharmakologische Einflüsse, ein intraoperativer Blutverlust sowie potentielle Fehler in der anästhesiologischen Versorgung der Patienten.

Die in Observationsstudien berichtete Inzidenz der intra- und perioperativen Hypotension schwankt sehr stark. Dies

ist nicht nur unterschiedlichen Anästhesiekonzepten und Patientenkollektiven geschuldet, sondern auch durch die sehr uneinheitlichen und stark differierenden Definitionen der Hypotension bedingt.

Eine Auswertung von 147.000 Patienten aus der Schweizer Anästhesie-Datenbank, die Patienten aus 21 Krankenhäusern umfasste, zeigte trotz vorgegebener Definition (MAP-Abfall >30% für >10 min) eine erhebliche Variabilität in der Inzidenz der Hypotension zwischen unterschiedlichen Kliniken auf, die zwischen 0,6 und 5,2% schwankte [5]. Noch größer war der Einfluss der operativen Fachdisziplin mit einer Spannweite von 0,3-12%, wobei die höchsten Inzidenzen bei großen thorax-, gefäß- und allgemeinchirurgischen Eingriffen auftraten. Eine Literaturrecherche von Bijker et al. [6] zeigte in 130 verwertbaren Untersuchungen die Verwendung von über 100 unterschiedlichen, zum Teil erheblich variierenden Definitionen der Hypotension, wobei die am häufigsten benutzten Definitionen einen systolischen Druck <80 mm Hg, eine relative Abnahme des SAP um mehr als 20% sowie die Kombination eines SAP-Abfalls <100 mm Hg und/oder einer relativen Abnahme des SAP um mehr als 30% umfassten. Eine im Anschluss an diese Literaturrecherche durchgeführte Anwendung der unterschiedlichen Definitionen auf die elektronischen Anästhesieprotokolle von ca. 15.000 nicht-kardiologischen Patienten wies in Abhängigkeit von der gewählten Definition eine Schwankung der Inzidenz von 5-99% auf. Sehr ähnliche Ergebnisse zeigte eine systematische Untersuchung von Definitionen der Hypotension unter Spinalanästhesie, in der ebenfalls keine mehrheitlich akzeptierte Definition der Hypotension identifiziert werden konnte [7]. Auch eine Umfrage unter Mitgliedern der Society of Pediatric Anesthesia zeigte keinen Konsens hinsichtlich der Definition einer intraoperativen Hypotension bei Kindern [8]. Kompliziert wird die Definition einer Hypotension auch durch die zirkadianen Schwankungen und den physiologischen Abfall des arteriellen Drucks während des normalen Schlafs [9].

Abbildung 3



Der Wasserfall der systemischen Zirkulation. MAP = mean arterial pressure, mittlerer arterieller Druck; CCP = critical closing pressure, kritischer Verschlussdruck; Q = Blutfluss; ZVD = zentraler Venendruck.

Insbesondere bei älteren Patienten mit Arteriosklerose scheint ein ausgeprägter habitueller Abfall des nächtlichen MAP jedoch mit einem erhöhten zerebralen Ischämierisiko verknüpft zu sein [10].

Risikofaktoren und Prädiktoren einer Hypotension unter Allgemein-anästhesie

In einer umfangreichen Observationsstudie an mehr als 147.000 Patienten konnten folgende Risikofaktoren für eine intraoperative Hypotension identifiziert werden [5]:

- Alter (Odds ratio/OR 6,6 bei über 75 Jahren im Vergleich zu 18-25 Jahren),
- ASA-Klassifikation (OR 2,6 bei ASA 4 im Vergleich zu ASA 1),
- Kombination von Regional- und Allgemeinanästhesie (OR 1,7 im Vergleich zu Allgemeinanästhesie),
- Dauer der Operation (OR 10,6 bei >6 h im Vergleich zum Kurzeingriff von 15 min).

Obwohl auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen Notfalleingriffen und dem Auftreten einer Hypotension nachgewiesen werden konnte, war dieser Zusammenhang erstaunlicherweise deutlich geringer ausgeprägt (OR 1,14) als mit den o.g. Faktoren [5]. Eine ähnliche Observationsstudie an Kindern [8] zeigte an Hand multivariater logistischer Regressionsanalysen, dass das Risiko einer Hypotension bei pädiatrischen Patienten unter Allgemeinanästhesie in der Phase vor OP-Beginn durch folgende Faktoren signifikant erhöht wird:

- Vorbestehende Hypotension,
- ASA-Risikogruppe ≥ 3 ,
- Propofol-Induktion und
- Alter.

Grundsätzlich gilt, dass auch eine antihypertensive Vormedikation mit einer Zunahme der Hypotensionsinzidenz einhergeht. Auf die morgendliche präoperative Gabe von Diuretika und ACE (Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmern soll jedoch nicht verzichtet werden, wenn die Medikation primär zur Therapie einer Herzinsuffizienz erfolgt.

Allgemeiner Einfluss auf Morbidität und Mortalität

Von herausragender klinischer Bedeutung für die anästhesiologische Versorgung ist die Frage, inwieweit das Auftreten einer Hypotension mit einer Zunahme perioperativer Komplikationen und der Mortalität verknüpft ist.

Monk et al. [11] konnten in einer Untersuchung an über 1.000 nicht-kardiologischen Patienten zeigen, dass neben dem Einfluss der Komorbidität insbesondere das Auftreten und die Dauer einer intraoperativen Hypotension einen wesentlichen (unabhängigen) Prädiktor der Ein-Jahres-Mortalität nach operativen Eingriffen in Allgemeinanästhesie darstellt. So war bereits eine 10-minütige Hypotension (MAP <55 mm Hg, SAP <80 mm Hg) mit einem ca. 1,4-fach höheren Mortalitätsrisiko verknüpft. Dieser Zusammenhang zwischen der Dauer der intraoperativen Hypotension und der Ein-Jahres-Mortalität konnte in einer neueren Kohortenstudie zwar nicht global bestätigt werden, es zeigte sich jedoch auch hier eine Mortalitätszunahme bei älteren Patienten im Falle einer prolongierten Hypotension [12]. Auch die retrospektive Analyse der 147.000 Patienten aus der Schweizer Anästhesie-Datenbank konnte einen ausgeprägten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer intraoperativen Hypotension und der perioperativen Mortalität aufzeigen [5]. Insbesondere scheint auch eine Kombination von intraoperativer Hypotension, einem niedrigen Bispektral-Index (BIS) und einer niedrigen Inhalationsanästhetika-Konzentration (vermutlich als Ausdruck eines niedrigen Anästhetikabedarfs) mit einer erhöhten Mortalität einherzugehen [13].

Allen o.g. Observationsstudien ist jedoch gemeinsam, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Hypotension und der beobachteten Mortalitätszunahme letztlich nicht bewiesen werden kann, da trotz Korrektur der Daten hinsichtlich der sonstigen Risikofaktoren primär nicht auszuschließen

ist, dass eine intraoperative Hypotension nicht Ursache, sondern lediglich Indikator eines durch verschiedene andere Faktoren erhöhten perioperativen Risikos ist.

Alarmierend scheint jedoch in diesem Zusammenhang, dass in einer umfangreichen retrospektiven Untersuchung von über 17.000 Patienten die frühzeitige Intervention mit einem Vasopressor das Mortalitätsrisiko nahezu vollständig auf das Niveau nicht hypotensiver Patienten senken konnte und somit zumindest im Kontext einer tiefen Anästhesie und einer niedrigen Anästhetikakonzentration („triple low“) einen kausalen Zusammenhang nahelegt [14].

Demgegenüber konnte in einer randomisierten prospektiven Untersuchung zum Einfluss einer permissiven Hypotension während Periduralanästhesie bei 253 älteren Patienten weder für die postoperative Komplikationsrate noch für die Mortalität ein Zusammenhang mit der intraoperativen Hypotension (MAP 45-55 mm Hg) nachgewiesen werden [15]. Inwieweit die Ergebnisse dieser Studie spezifisch auf die Durchführung einer Regionalanästhesie zurückzuführen sind, ist – nicht zuletzt aufgrund der limitierten Patientenzahl – jedoch unklar, zumal in einigen der o.g. Observationsstudien auch Patienten unter Regionalanästhesie eingeschlossen waren.

Ein indirekter Zusammenhang zwischen einer perioperativen Hypotension und dem Auftreten zerebraler Ischämien ist auch aus den Ergebnissen der POISE-Studie [16] zum Einfluss einer hochdosierten perioperativen Beta-Blockade zu postulieren, da in der Gruppe der mit Metoprolol behandelten Patienten eine erhöhte Mortalität und eine erhöhte Inzidenz an Schlaganfällen u.a. mit einer deutlich höheren Häufigkeit hypotensiver Episoden einherging. Ein direkter kausaler Zusammenhang ist jedoch aufgrund des Studiendesigns in Anbetracht der komplexen pathophysiologischen Vorgänge im Rahmen perioperativer Myokard- und Hirninfarkte nicht abzuleiten.

Einfluss der intraoperativen Lagerung

Neurologische Risiken

Hinsichtlich der Inzidenz und der Konsequenzen einer intraoperativen Hypotension kommt einer operationsbedingten Oberkörperhochlagerung in mehrfacher Hinsicht besondere Bedeutung zu.

So wurde wiederholt über schwerste zerebrale Ischämien, Fälle von Visusverlust und Fälle von dissoziiertem Hirntod nach Operation in der sitzenden (Beachchair) Position im Rahmen schulterchirurgischer Eingriffe berichtet [17,18]. Dies ist umso alarmierender, als schwere neurologische Schäden auch bei jüngeren Patienten ohne erhöhtes zerebrovaskuläres Risiko auftraten. Mögliche Ursachen umfassen insbesondere eine kritische Reduktion der Hirndurchblutung infolge eines unzureichenden Perfusionsdrucks oder eine Kompression hirnversorgender Gefäße durch Überstreckung und/oder Rotation der Halswirbelsäule. Aktuelle Untersuchungen zu Veränderungen der regionalen zerebralen O₂-Sättigung (rSO₂) mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) konnten zeigen, dass eine halbsitzende Lagerung unter Allgemeinanästhesie mit einer signifikanten Reduktion der rSO₂ als Zeichen eines beeinträchtigten Gleichgewichts zwischen zerebralem O₂-Angebot und O₂-Bedarf einhergeht [19,20]. So trat in einer prospektiven Untersuchung an orthopädischen Patienten in 80% der Fälle ein relativer Abfall der rSO₂ um mehr als 20% auf [21]. Analog zeigten dopplersonographische Untersuchungen in der Beachchair-Position eine signifikante Reduktion der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit als Zeichen einer verminderten Hirndurchblutung [21]. Diese Veränderungen gingen mit zeitgleichen Beeinträchtigungen des MAP einher und implizieren eine Unterschreitung der zerebralen Autoregulationsschwelle.

Hämodynamische Besonderheiten

Verschiedene Gründe sind für die oft ausgeprägte Hypotension unter sitzen-

der Lagerung verantwortlich. Eine wesentliche Ursache ist die Umverteilung des Blutvolumens von zentralen in periphere Kompartimente mit konsekutivem Abfall der kardialen Vorlast. So zeigte sich bei Aufrichten des Patienten unter Allgemeinanästhesie eine Abnahme des intrathorakalen Blutvolumens um 15%, die in einer Abnahme des Herzindex von 2,4 auf 1,8 l/min/m² Körperoberfläche resultierte [22]. Darüber hinaus wird der Einfluss einer antihypertensiven Medikation durch die orthostatischen Effekte unter Allgemeinanästhesie verstärkt [23], und von den operativen Kollegen wird bei schulterarthroskopischen Eingriffen wegen der verbesserten Übersicht eine permissive Hypotension oftmals ausdrücklich gewünscht [24].

Dem MAP kommt in aufrechter/sitzender Position insofern zentrale Bedeutung zu, als der Einfluss des hydrostatischen Druckgefälles zwischen der zerebralen Strombahn und dem Herzen hinsichtlich seiner Auswirkungen auf den CPP nicht vollständig geklärt und wissenschaftlich stark umstritten ist. Im Wesentlichen konkurrieren zwei Hypothesen hinsichtlich der hämodynamischen Auswirkungen der hydrostatischen Druckdifferenz:

- Die „**Siphon-Hypothese**“ geht von einem kontinuierlichen geschlossenen Röhrensystem aus. Dies hat funktionell zur Folge, dass die Auswirkungen des hydrostatischen Drucks im zuführenden (arteriellen) Schenkel insofern irrelevant sind, als diese in gleicher Weise auf den abführenden (venösen) Schenkel einwirken und sich somit hinsichtlich des resultierenden Perfusionsdrucks aufheben. Vereinfacht ist dieses Modell mit einer laufenden Infusion zu vergleichen, deren Infusionsleitung in einer Schlaufe über das Niveau des Infusionsbeutels gehoben wird, was bekanntermaßen keine Auswirkungen auf die Fließgeschwindigkeit hat, solange der Austritt der Infusionsleitung deutlich unterhalb des Flüssigkeitsspiegels liegt. Hinsichtlich der praktischen Auswirkungen impliziert diese Hypothese, dass die Messwerte des arteriellen Drucks

auf Herzniveau auch im Sitzen für den CPP valide sind, ohne dass eine Korrektur des nichtinvasiv gemessenen Drucks oder eine Positionierung des Druckabnehmers bei invasiver Messung auf Schädelbasisebene durchgeführt werden muss [25].

- Die „**Wasserfall-Hypothese**“ geht dagegen von einer funktionellen Diskontinuität im arterio-venösen Gefäßsystem aus, z.B. infolge eines Starlingschen Widerstands und des damit verbundenen kritischen vaskulären Verschlussdrucks [26,27], durch eine Kompression der Gefäße von außen oder durch höhergradige Gefäßstenosen [28]. Die klinischen Konsequenzen dieser Theorie implizieren, dass der nichtinvasiv gemessene arterielle Druck hinsichtlich der hydrostatischen Effekte korrigiert werden muss bzw. der Druckaufnehmer bei invasiver Messung des arteriellen Drucks auf Höhe des äußeren Gehörgangs zu positionieren ist, um einen funktionell relevanten Perfusionsdruck zu ermitteln. Wenngleich eine angenommene hydrostatische Druckdifferenz von ca. 20 mm Hg bei normalem MAP nur geringe Relevanz zu haben scheint, so könnte bei einem auf Herzniveau gemessenen MAP von 55 mm Hg selbst bei Vernachlässigung eines relevanten Abflussdrucks der CPP bereits kritisch auf 35 mm Hg reduziert sein.

Unabhängig von der zunehmenden Evidenz der „Wasserfall-Hypothese“ [29] ist auch aufgrund der existierenden Fallberichte über schwere neurologische Schäden bei zerebrovaskulär gesunden Patienten und wegen der hämodynamischen Konsequenzen folgendes Vorgehen zu empfehlen:

In sitzender/halbsitzender Position soll der gemessenen MAP um die hydrostatische Druckdifferenz zwischen Vorhofniveau und Schädelbasis korrigiert werden und es ist Sorge zu tragen, dass dieser korrigierte Wert die untere Schwelle der zerebralen Autoregulation nicht unterschreitet. Dazu wird der nichtinvasiv

gemessene MAP um die hydrostatische Druckdifferenz zwischen äußerem Gehörgang und Vorhofniveau korrigiert bzw. der arterielle Druck aufnehmer auf Schädelbasisebene positioniert.

Praktische Konsequenzen und Empfehlungen

Auf Basis der vorliegenden retrospektiven und prospektiven Untersuchungen existiert trotz der immensen klinischen Bedeutung keine evidenzbasierte Empfehlung hinsichtlich einer sicheren Interventionsgrenze bei intraoperativer Hypotension. Diese Tatsache ist Ursache der in klinischen Studien sehr stark differierenden Definitionen einer Hypotension. Obwohl die am häufigsten verwendeten Definitionen – mutmaßlich aus historischen Gründen und Aspekten der Praktikabilität – sich auf den SAP beziehen, ist aus physiologischen Erwägungen und aufgrund der starken Altersabhängigkeit des Pulsdrucks grundsätzlich eher der MAP als Zielparameter zu empfehlen.

Für Patienten ohne spezifische Risikofaktoren ist ein MAP <60 mm Hg anstelle des häufig verwendeten SAP-Grenzwerts <80 mm Hg als unterste

Interventionsgrenze zu empfehlen. Insbesondere für Patienten mit Hypertonie gelten höhere Interventionsgrenzen, für die orientierend ein MAP-Abfall >30% als relativer Grenzwert gelten kann.

Unabhängig von der Frage der Kausalität zeigen neuere Analysen an großen Patientenkollektiven [12], dass der statistische Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer intraoperativen Hypotension und der postoperativen Mortalität deutlich von der Dauer und dem Ausmaß der Hypotension abhängt (Abb. 4).

Bei länger anhaltender Hypotension sind höhere interventionsbedürftige Grenzwerte des MAP einzuhalten als bei einem kurzzeitigen Blutdruckabfall.

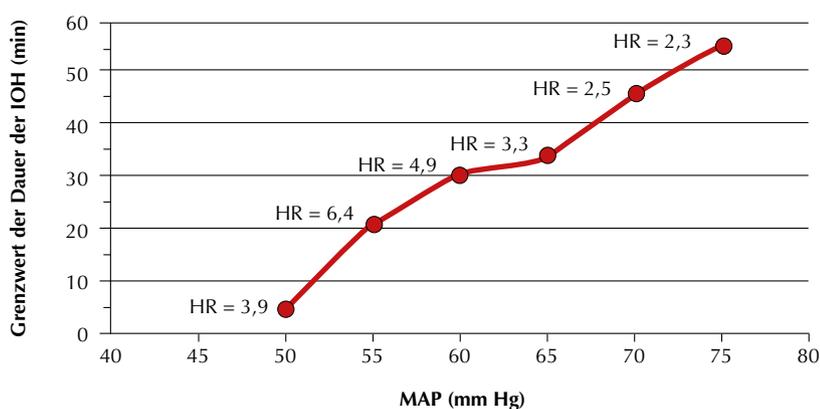
Da der Perfusionsdruck sich aus der Differenz zwischen MAP und dem stromabwärts gerichteten Druck errechnet, gelten diese Grenzwerte jedoch grundsätzlich nur für einen nicht pathologisch erhöhten ICP bzw. für einen normalen venösen Abflussdruck. Ferner sind im Fall hämodynamisch wirksamer Gefäßstenosen sowie bei beeinträchtigter zerebraler oder renaler Autoregulation ebenfalls höhere Grenzwerte zu beachten.

Hinsichtlich jeglicher therapeutischer Intervention zur Behandlung einer intraoperativen Hypotension gilt, dass korrigierende Maßnahmen der Ursache des arteriellen Druckabfalls möglichst direkt entgegenwirken sollen.

Daher ist primär zu differenzieren, ob die Hypotension durch einen überwiegenden Abfall des SVR oder durch eine pathologische Abnahme des HZV bedingt ist. Im Falle eines unzureichenden HZV gilt wiederum zu unterscheiden, inwieweit der hämodynamischen Beeinträchtigung eine Hypovolämie (mit konsekutivem Abfall der Vorlast) oder eine Beeinträchtigung der Kontraktilität zugrunde liegt.

Unabhängig von spezifischen Vorerkrankungen (z.B. stark beeinträchtigte Pumpfunktion des Herzens) oder eingriffsbedingten Störungen der Hämodynamik (z.B. Blutverlust, Behinderung des venösen Rückstroms) gilt, dass der Einfluss einer Allgemeinanästhesie Auswirkungen auf alle relevanten hämodynamischen Größen hat und in unterschiedlichem Ausmaß gleichzeitig die SVR, die Vorlast und die Pumpfunktion des Herzens beeinträchtigt.

Abbildung 4



Grenzwerte der Hypotensionsdauer in Abhängigkeit vom MAP und Hazard Ratio. Nach Bijker et al. [12]. MAP = mean arterial pressure, mittlerer arterieller Druck; IOH = intraoperative Hypotension.

Zusammenfassend ist festzuhalten:

- Der MAP wird im Wesentlichen durch das Produkt von HZV und SVR bestimmt. Das HZV hängt wiederum von Herzfrequenz, Vorlast, Inotropie und Nachlast ab. Alle diese Variablen können den MAP beeinflussen.
- Der Perfusionsdruck eines Organs errechnet sich aus der Differenz zwischen dem stromaufwärts herrschenden (arteriellen) und dem stromabwärts herrschenden (meist venösen) Druck.
- Es existiert ein kritischer Verschlussdruck der Zirkulation, der in Abhängigkeit vom Umgebungsdruck (z.B. dem ICP) und dem Gefäßtonus unter bestimmten Bedingungen an Stelle

des ZVD den stromabwärts gerichteten Druck bestimmen kann.

- Die autoregulative Durchblutung des Gehirns, der Niere und des Myokards sind in besonderer Weise vom Perfusionsdruck abhängig.
- Störungen der Autoregulation, vorbestehende Hypertonie und relevante Gefäßstenosen verschieben den unteren, für eine ausreichende Organdurchblutung relevanten MAP-Grenzwert nach oben.
- Es existiert keine allgemein anerkannte Definition einer intraoperativen Hypotension. Zur Bewertung eignet sich der MAP aufgrund des stark altersabhängigen Pulsdrucks besser als der SAP. Ein unterer Grenzwert von 60 mm Hg wird aufgrund physiologischer Erwägungen und auf Basis von Observationsstudien für den Patienten ohne spezifische Risikofaktoren meist als ausreichend erachtet. Insbesondere bei erhöhtem arteriellen Ausgangswerten gilt jedoch bereits eine relative Abnahme des MAP >30% als Grenzwert.
- Die Inzidenz einer intraoperativen Hypotension ist hoch. Die wichtigsten Risikofaktoren umfassen das Patientenalter, den ASA-Status, die Kombination von Allgemein- und Regionalanästhesie, die Dauer und eine Notfallindikation der Operation.
- Verschiedene retrospektive Untersuchungen an sehr großen Patientenkollektiven legen einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer intraoperativen Hypotension und der postoperativen Ein-Jahres-Mortalität nahe. Eine direkte Kausalität kann aufgrund der vorliegenden Daten jedoch nicht als gesichert gelten.
- Eine sitzende oder halbsitzende Lagerung unter Allgemeinanästhesie erfordert in mehrfacher Hinsicht besondere Aufmerksamkeit, dies insbesondere aufgrund jüngerer Fallberichte über schwere und katastrophale neurologische Schäden und aufgrund prospektiver Untersuchungen, die auf eine häufige Beeinträchtigung der Hirndurchblutung hinweisen. In Anbetracht unklarer physiologischer Evidenz ist aktuell zu empfehlen, den

nichtinvasiv gemessenen MAP um die hydrostatische Druckdifferenz zwischen äußerem Gehörgang und Vorhofniveau zu korrigieren bzw. den arteriellen Druckaufnehmer auf Schädelbasisniveau zu positionieren, um mit ausreichender Sicherheit einen zerebralen Perfusionsdruck über der unteren Autoregulationsgrenze einzustellen.

- Interventionen zur Therapie einer intraoperativen Hypotension dürfen nicht unkritisch mittels Vasokonstriktoren erfolgen, sondern sollen primär auf die zugrunde liegenden Ursachen abzielen, die neben einer verminderten SVR auch eine Hypovolämie und/oder eine Beeinträchtigung der kardialen Pumpfunktion umfassen können.

Literatur

1. Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: *Circulatory Physiology: Cardiac output and its regulation*. Philadelphia: Saunders Company; 1973
2. Lewis SB, Wong ML, Bannan PE, Piper IR, Reilly PL: Transcranial Doppler identification of changing autoregulatory thresholds after autoregulatory impairment. *Neurosurgery* 2001;48:369-375; discussion 375-376
3. Chen C-H, Nakayama M, Nevo E, Fetics BJ, Maughan WL, Kass DA: Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: Implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1221-1227
4. Harper AM, Glass HI: Effect of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial blood pressures. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1965;28:449-452
5. Taffé P, Sicard N, Pittet V, Pichard S, Burnand B, ADS study group: The occurrence of intra-operative hypotension varies between hospitals: Observational analysis of more than 147,000 anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53: 995-1005
6. Bijker JB, van Klei WA, Kappen TH, van Wolfswinkel L, Moons KGM, Kalkman CJ: Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: Literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology* 2007;107:213-220
7. Kiöhr S, Roth R, Hofmann T, Rossiant R, Heesen M: Definitions of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: Literature search and application to parturients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:909-921
8. Nafiu OO, Voepel-Lewis T, Morris M, Chimbira WT, Malviya S, Reynolds PI et al: How do pediatric anesthesiologists define intraoperative hypotension? *Paediatr Anaesth* 2009;19:1048-1053
9. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB: Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1978;311:795-797
10. Elliott WJ: Circadian variation in blood pressure: Implications for the elderly patient. *Am J Hypertens* 1999;12:435-49S
11. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC: Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005;100:4-10
12. Bijker JB, van Klei WA, Vergouwe Y, Eleveld DJ, van Wolfswinkel L, Moons KGM et al: Intraoperative hypotension and 1-year mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2009;111: 1217-1226
13. Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, Chamoun NG, Manberg PJ, Saager L, Kurz A, Greenwald SD: Hospital stay and mortality are increased in patients having a „triple low“ of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anaesthesia. *Anesthesiology* 2012;116: 1195-1203
14. Saager L, Greenwald SD, Kelley SD, Schubert A, Sessler DI: Vasopressors may reduce mortality associated with a „triple low“ of low blood pressure, BIS, and MAC. *ASA Abstracts* 2009, Oct. 18; A354
15. Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, et al: Randomized trial of hypotensive epidural anesthesia in older adults. *Anesthesiology* 1999;91:926-935
16. POISE Study Group, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, et al: Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371 (9627): 1839-1847
17. Pohl A, Cullen DJ: Cerebral ischemia during shoulder surgery in the upright position: A case series. *J Clin Anesth* 2005;17:463-469
18. Bhatti MT, Enneking FK: Visual loss and ophthalmoplegia after shoulder surgery. *Anesth Analg* 2003;96:899-902

19. Lee JH, Min KT, Chun YM, Kim EJ, Choi SH: Effects of beach-chair position and induced hypotension on cerebral oxygen saturation in patients undergoing arthroscopic shoulder surgery. *YJARS* 2011;27:889-894
20. Moerman AT, de Hert SG, Jacobs TF, De Wilde LF, Wouters PF: Cerebral oxygen desaturation during beach chair position. *Eur J Anaesthesiol* 2012;29:82-87
21. McCulloch TJ, Liyanagama K, Petchell J: Relative hypotension in the beach-chair position: Effects on middle cerebral artery blood velocity. *Anaesth Intensive Care* 2010;38:486-491
22. Buhre W, Weyland A, Buhre K, Kazmaier S, Mursch K, Schmidt M et al: Effects of the sitting position on the distribution of blood volume in patients undergoing neurosurgical procedures. *Br J Anaesth* 2000;84:354-357
23. Trentman TL, Fassett SL, Thomas JK, Noble BN, Renfree KJ, Hatstrup SJ: More hypotension in patients taking antihypertensives preoperatively during shoulder surgery in the beach chair position. *Can J Anaesth* 2011;58:993-1000
24. Morrison DS, Schaefer RK, Friedman RL. The relationship between subacromial space pressure, blood pressure, and visual clarity during arthroscopic subacromial decompression. *YJARS* 1995; 11:557-560
25. Hicks JW, Badeer HS. Gravity and the circulation: "Open" vs. "closed" systems. *Am J Physiol* 1992;262:R725-R732
26. Weyland A, Buhre W, Grund S, Ludwig H, Kazmaier S, Weyland W, et al: Cerebrovascular tone rather than intracranial pressure determines the effective downstream pressure of the cerebral circulation in the absence of intracranial hypertension. *J Neurosurg Anesthesiol* 2000;12:210-216
27. Pranevicius M, Pranevicius O: Modified calculation of the cerebral perfusion pressure in a sitting position: Jugular Starling resistor and related clinical implications. *APSF Newsletter* 2008; 23:32-33
28. Lanier WL: Cerebral perfusion: Err on the side of caution. *APSF Newsletter* 2009;24:1-4
29. Brøndum E, Hasenkam JM, Secher NH, Bertelsen MF, Grøndahl C, Petersen KK, et al: Jugular venous pooling during lowering of the head affects blood pressure of the anesthetized giraffe. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;297:R1058-1065.

Korrespondenz- adresse



**Prof. Dr. med.
Andreas Weyland**

Klinik für Anästhesiologie,
Intensivmedizin, Notfallmedizin
und Schmerztherapie
Klinikum Oldenburg gGmbH
Rahel-Straus-Straße 10
26133 Oldenburg, Deutschland
Tel.: 0441 403-2571
E-Mail: weyland.andreas@
klinikum-oldenburg.de

Alle wissenschaftlichen Beiträge seit März 1999
finden Sie online unter

www.ai-online.info

Zugangsdaten können Sie unter Angabe Ihrer Mitglieds- oder Abonummer anfordern
unter der E-Mail-Adresse: ai@aktiv-druck.de