

Hämodynamisches Nebenwirkungsspektrum einer Narkoseinduktion mittels Etomidat/Remifentanil und einer balancierten Anästhesie mittels Sevofluran/Remifentanil

Haemodynamic effects of anaesthesia induction with etomidate/remifentanil followed by sevoflurane/remifentanil balanced anaesthesia

M. Klarić¹ · A. Diers¹ · H. Klingler¹ · C. Bantel¹ · A. Weyland^{1,2}

► **Zitierweise:** Klarić M, Diers A, Klingler H, Bantel C, Weyland A: Hämodynamisches Nebenwirkungsspektrum einer Narkoseinduktion mittels Etomidat/Remifentanil und einer balancierten Anästhesie mittels Sevofluran/Remifentanil. *Anästh Intensivmed* 2021;62:474–485. DOI: 10.19224/ai2021.474

Zusammenfassung

Hintergrund: Hypotension ist eine häufige Nebenwirkung der Narkoseeinleitung, deren pathophysiologische Mechanismen nur unzureichend charakterisiert sind. Ziel dieser prospektiven Observationsstudie war es, die verschiedenen hämodynamischen Auswirkungen einer Narkoseeinleitung mit Etomidat/Remifentanil und der Anästhesiefortführung mit Sevofluran/Remifentanil zu quantifizieren.

Methode: Bei 18 Patienten, die im Rahmen eines größeren operativen Eingriffs ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mittels transpulmonaler Thermodilution erhielten, wurden neben den Basisparametern der Hämodynamik der Herzindex (HI), der globale enddiastolische Volumenindex (GEDI) sowie die maximale aortale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dPmx) und weitere Surrogat-Parameter der kardialen Kontraktilität erfasst. Dies erfolgte zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten: vor Narkoseeinleitung (T1), nach Narkoseeinleitung (T2) sowie unter Fortsetzung als balancierte Anästhesie (T3).

Ergebnisse: Nach Narkoseeinleitung kam es zu einem geringen, jedoch signifikanten Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) (-11 %), des HI (-11 %) und des GEDI (-7 %), der periphere Widerstand (SVRI), die Herzfrequenz (HF) und dPmx blieben unverändert. Unter Fortsetzung der Narkose mit Sevofluran/Remifentanil zeigte sich ein Abfall des MAD um zusätzliche 25 %.

Dabei wurden ein Abfall der HF (-15 %), des SVRI (-19 %) und der Kontraktilitätsparameter sowie ein weiterer Abfall des HI (-13 %) beobachtet.

Schlussfolgerung: Die Narkoseinduktion mittels Etomidat und Remifentanil zeichnete sich durch einen vergleichsweise geringen Abfall des MAD infolge einer geringen Abnahme des Herzindex und der Vorlast aus. Ein Fortführen der Narkose als balancierte Anästhesie mit Sevofluran/Remifentanil verursachte hingegen einen weiteren, ausgeprägten Abfall des MAD, der aus einer kombinierten Abnahme des Widerstands und der kardialen Pumpleistung resultierte, ohne die Vorlast weiter zu senken.

Summary

Background: Hypotension is a common side effect of induction of general anaesthesia, however, the pathophysiology and mechanisms of anaesthesia-induced hypotension are yet not fully understood. The aim of this prospective observational study was to investigate the different haemodynamic effects of induction of anaesthesia with etomidate/remifentanil and of continuation of anaesthesia with sevoflurane/remifentanil.

Methods: In 18 patients who underwent extended haemodynamic monitoring by means of the transpulmonary thermodilution method for major surgery, cardiac index (CI), global end-diastolic volume index (GEDI), maximum rate of aortic pressure increase (dPmx), and further surrogate parameters of cardiac con-

- 1 Universitätsklinik für Anästhesiologie/ Intensivmedizin/Notfallmedizin/Schmerztherapie, Klinikum Oldenburg AöR, Medizinischer Campus der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg (Komm. Direktor: Dr. H. Klingler)
- 2 Forschungszentrum Neurosensorik, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg (Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. K.-W. Koch)

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Etomidat – Sevofluran – Narkoseinduktion – Hypotension – kardiale Vorlast

Keywords

Etomidate – Sevoflurane – Anaesthesia Induction – Hypotension – Cardiac Preload

tractility were recorded in addition to basic haemodynamic parameters. Measurements were taken before induction of anaesthesia (T1), after induction (T2), and after addition of 0.7 MAC sevoflurane during balanced anaesthesia (T3).

Results: After induction of anaesthesia there was a small but significant decrease in mean arterial blood pressure (MAP) (-11 %), CI (-11 %) and GEDI (-7 %). Systemic vascular resistance (SVRI), heart rate (HR) and dPmx remained unchanged. Balanced anaesthesia with sevoflurane/remifentanyl was associated with an additional decrease of MAP by 25 %. A decrease in HR (-15 %), SVRI (-19 %), parameters of contractility, and a further decrease in CI (-13 %) were observed.

Conclusion: Induction of anaesthesia with etomidate/remifentanyl was associated with a comparatively small decrease in MAP due to a small decrease in cardiac index and preload. Continuation

of anaesthesia by a balanced anaesthesia technique with sevoflurane/remifentanyl, however, caused a further pronounced decrease in MAP resulting from a combined decrease in resistance and cardiac contractility, but not cardiac preload.

Einleitung

Bei der Einleitung einer Allgemeinanästhesie kommt es häufig zu hämodynamischen Veränderungen, die für das perioperative Outcome von Relevanz sein können [1]. So ist insbesondere die perioperative Hypotension mit einem erhöhten Risiko für akute Nieren- und Myokardschäden vergesellschaftet [2]. Ferner ist bei Unterschreiten des Mindestblutdrucks für die cerebrale Autoregulation in Abhängigkeit von der Dauer der Hypotension die Inzidenz neurologischer Komplikationen erhöht [3]. Dies wiederum ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert [4,5].

Die Ausprägung des Blutdruckabfalls variiert in Abhängigkeit vom verwendeten Hypnotikum/Anästhetikum [6]. Hinsichtlich der Pathogenese der Hypotension sind verschiedene Mechanismen wie die Änderungen des peripheren Widerstands, des Herzzeitvolumens, der kardialen Kontraktilität sowie der kardialen Vorlast zu berücksichtigen [7,8]. Zwar sind die Auswirkungen der Narkoseeinleitung auf den Blutdruck gut untersucht, allerdings existieren bisher unter klinischen Bedingungen nur wenig pathophysiologische Daten zu den Ursachen einer Anästhetika-induzierten Hypotension. Insbesondere der Effekt auf die kardiale Vorlast ist bislang nicht ausreichend untersucht.

Bei Patienten mit einer Beeinträchtigung der kardialen Pumpfunktion und/oder einer Hypovolämie wird zur Narkoseeinleitung oft Etomidat gewählt, das nach bisherigen Erkenntnissen eine vergleichsweise hohe kardiovaskuläre Stabilität aufweist [6,9]. Dennoch treten

auch bei Etomidat Hypotonien auf, ohne dass es bisher ausreichende Kenntnisse über deren Ursachen gibt. Ein Grund für einen Blutdruckabfall nach Etomidat-Applikation könnte neben Veränderungen der Kontraktilität und des peripheren Widerstands eine verminderte Vorlast in Folge einer Umverteilung des Blutvolumens in periphere Kompartimente sein.

Da die suppressiven Effekte von Etomidat auf die Nebennierenrinde hinreichend bekannt sind und es somit zur Narkoseaufrechterhaltung kontraindiziert ist, wird zur Aufrechterhaltung einer Anästhesie nach intravenöser Narkoseeinleitung häufig Sevofluran im Rahmen einer balancierten Anästhesie eingesetzt [10]. Der Grund für den Einsatz von Sevofluran insbesondere bei kardial eingeschränkten Patienten ist seine geringe sympathikolytische Aktivität zusammen mit einer möglichen kardioprotektiven Wirkung [11].

Primäres Ziel dieser prospektiven Observationsstudie war es, die verschiedenen hämodynamischen Effekte einer Narkoseeinleitung mit Etomidat/Remifentanyl (Eto/Remi) systematisch zu untersuchen. Insbesondere sollten die Auswirkungen auf die kardiale Vorlast als wichtige Determinante des Herzindex (HI) und somit auch des arteriellen Mitteldrucks (MAD) dargestellt werden. Als volumetrisches Maß für die Vorlast wurde der globale enddiastolische Volumenindex (GEDI) verwendet. Ferner sollten die kurzfristigen hämodynamischen Effekte einer anschließenden balancierten Anästhesie mittels Sevofluran/Remifentanyl (Sevo/Remi) untersucht werden.

Studiendesign und Untersuchungsmethoden

Patienten

Die Studie wurde durch die Medizinische Ethikkommission der Georg-August-Universität Göttingen genehmigt (7/12/13). Nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung wurden volljährige Patienten der ASA-Klassen II und III eingeschlossen, die sich einem ausgedehnten nicht-thoraxchirurgischen Eingriff mit höheren zu

erwartenden Volumenverschiebungen unterziehen mussten und bei denen daher primär ein erweitertes hämodynamisches Monitoring sowie die Anlage eines zentralen Venenkatheters vorgesehen waren [12].

Ausschlusskriterien waren eine Kontraindikation für die Verwendung des Monitorings mittels transpulmonaler Thermodilution unter Verwendung eines femoral-arteriellen Thermistorkatheters (Aortenaneurysma, kardiale Vitien, Z. n. Pneumektomie, vorherige Operation im Bereich der A. femoralis).

Messungen

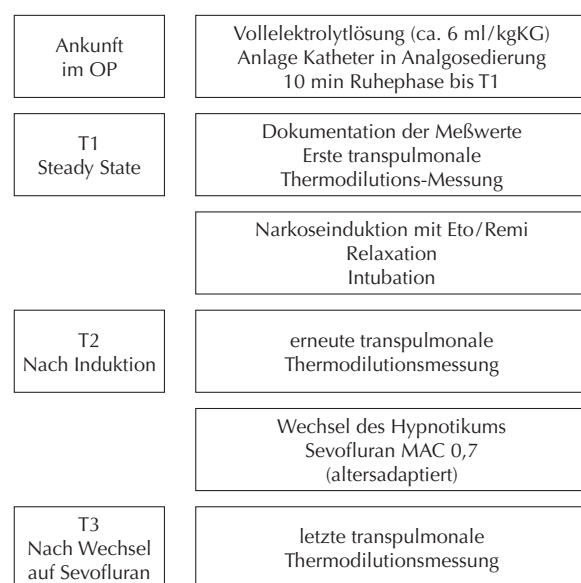
Nach Eintreffen des Patienten im Einleitungsraum erfolgte die Standardvorbereitung zur Durchführung einer Allgemeinanästhesie. Dazu wurde ein nicht-invasives Basis-Monitoring mittels eines S5-Monitoring-Systems (Fa. GE/Datex-Ohmeda, Boston, Ma, USA) durchgeführt und es wurden Blutdruck [mmHg], Herzfrequenz (HF [min^{-1}]), periphere Sauerstoffsättigung (SpO_2 [%]) sowie Bispektraler Index (BIS) und (nach Intubation) kapnographisch das endtidale CO_2 [mmHg] dokumentiert. Die Anlage eines femoralarteriellen Thermistor- und eines zentralvenösen Jugulariskatheters (ZVK) erfolgte in Lokalanästhesie und

milder bedarfsadaptierter Analgosedierung mittels Remifentanyl. Die Punktionen erfolgten ultraschallgestützt unter streng sterilen Kautelen. Nach erfolgter Kanülierung wurde die Analgosedierung beendet.

Mittels der transpulmonalen Thermodilution (TPTD) unter Verwendung eines PiCCO2-Monitors (Pulsion Medical System AG, München) wurden als weitere Kreislaufparameter der Herzindex (HI [$\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$]), als Vorlastparameter der globale enddiastolische Volumenindex (GEDI [$\text{ml}\cdot\text{m}^{-2}$]), als Kontraktilitätsparameter die maximale aortale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dP_{max} [$\text{mmHg}\cdot\text{s}^{-1}$]), die globale Ejektionsfraktion (GEF [%]) und der Cardiac Funktion Index (CFI [min^{-1}] (Quotient aus HI und GEDI) sowie als Nachlastparameter der periphere Widerstandsindex (SVRI [$\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^{-2}$]) bestimmt.

Die Messungen erfolgten zu folgenden Zeitpunkten: vor der Narkoseeinleitung im Steady State (T1), 5 min nach Narkoseeinleitung mit Etomidat/Remifentanyl und Intubation (T2) sowie unter Fortsetzung der Narkose als balancierte Anästhesie mit Sevofluran und Remifentanyl mindestens 8 min nach T2 (T3) (Abb. 1) [13]. Für die Thermodilutions-

Abbildung 1



Studienablauf.

KG: Körpergewicht;
MAC: minimale alveoläre
Konzentration.

messungen wurden Boli von jeweils 20 ml NaCl 0,9 % bei einer Temperatur von 4–7 °C verwendet. Zur Artefaktreduktion wurden pro Messung entsprechend der Herstellerempfehlung jeweils 3 Boli injiziert und der Mittelwert der Wiederholungsmessungen errechnet.

Narkoseverfahren

Am Tag der Operation wurden die Patienten mit Lorazepam 1,25 mg prämediziert. Vor Beginn der ersten Messung nach Abschluss der Kanülierung erfolgte eine Ruhepause von 10 min, um ein Steady State sicherzustellen. Bis zum Ende dieser Phase erhielten die Studienteilnehmer insgesamt 6 ml·kg⁻¹ einer Vollelektrolytlösung. Die Allgemeinanästhesie wurde mit 0,7 µg·kg⁻¹ Remifentanyl über 120 Sekunden und einer anschließenden langsamen Etomidat-Injektion bis zum Verlust des Lidreflexes und ausreichender Narkosetiefe (BIS 40–60) eingeleitet (0,19 mg·kg⁻¹ (±0,05 mg·kg⁻¹)). Nach Muskelrelaxation mit Rocuronium (0,6 mg·kg⁻¹) und Maskenbeatmung über zwei Minuten erfolgte die endotracheale Intubation mit einem an die Körpergröße angepassten Tubus ID 7,5–8,5 mm. Die Ventilation erfolgte mit einem Tidalvolumen von 7–8 ml·kg⁻¹ predicted body weight, einem PEEP von 5 mbar, einer Beatmungsfrequenz von 10–14 min⁻¹, bei einer inspiratorischen O₂-Konzentration von 80 % und mit dem Ziel einer Normoventilation. Nach Intubation und Messung T2 erfolgte in Ergänzung zur fortgeführten Remifentanyl-Gabe (0,2 µg·kg⁻¹·min⁻¹) die Anflutung von Sevofluran zur Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie. Als Zielwert wurde unter Kontrolle des BIS das 0,7-Fache des altersadaptierten MAC₅₀ angestrebt [14].

Obwohl bisher keine allgemeingültige Definition für die intraoperative Hypotension existiert, wurde in der vorliegenden Untersuchung in Übereinstimmung mit vorherigen Studien ein Abfall des MAD vom Ausgangswert (T1) >20 % als Hypotension definiert [15,16].

Statistische Auswertung

Die Stichprobenplanung erfolgte mit dem Ziel, klinisch relevante Änderungen

des GEDI detektieren zu können. Diese wurde als Abweichung von 10 % vom Ausgangswert definiert. Bei einem Fehler 1. Art in Höhe von 5 % und einer Power von 0,8 wurde auf Basis der in eigenen Voruntersuchungen ermittelten Streuung des GEDI eine Patientenzahl von n = 11 ermittelt. Um Ausfälle zu kompensieren, wurden insgesamt 22 Patienten eingeschlossen.

Alle Daten wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf das Vorliegen einer Normalverteilung sowie mittels Mauchly-Test auf Sphärizität untersucht. Anschließend erfolgte die Analyse der Veränderungen der Zielgrößen im Zeitverlauf (T1–T3) mittels ANOVA für Messwiederholungen. Dann erfolgte der paarweise Vergleich der Messzeitpunkte untereinander, wobei eine Bonferroni-Korrektur für wiederholte Messungen zum Einsatz kam. Für den Vergleich der Ausprägungen von Elementen zwischen den Gruppen kam der exakte Fisher-Test zum Einsatz. Die Berechnung von Korrelationen wurde bivariat mittels Pearson-Test durchgeführt.

Parametrische Daten wurden als Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD) dargestellt, ein p-Wert ≤0,05 wurde als statistisch signifikant angenommen. Die statistische Bearbeitung der Daten erfolgte mittels SPSS Version 26 (Fa. IBM, Armonk, NY, USA).

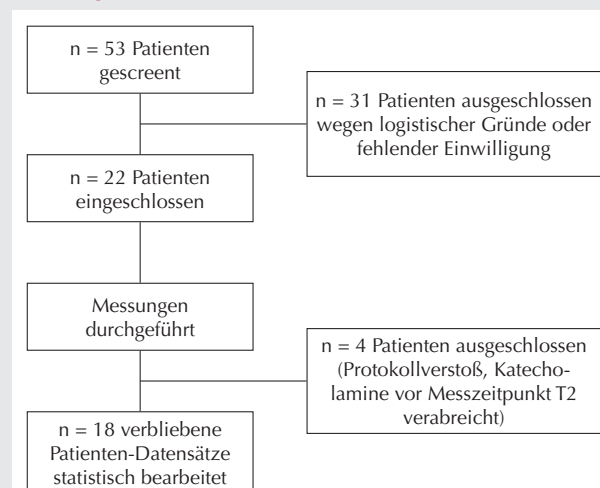
Ergebnisse

In die Untersuchung wurden insgesamt 22 Patienten eingeschlossen, davon mussten 4 von der Auswertung ausgeschlossen werden, da es im Verlauf der Messung einen Protokollverstoß gab. Ein mittlerer Blutdruck ≤60 mmHg bzw. ein systolischer Blutdruck ≤80 mmHg wurde als kritisch angenommen und führte gemäß klinischer Routine zur Intervention. Hierzu wurde Cafedrin/Theoadrenalin (Caf/Theo) in einer Dosierung von 40/2 mg verwendet. Patienten, bei denen eine Caf/Theo-Applikation aus Sicherheitsgründen bereits vor Abschluss des Messpunkts T2 notwendig wurde, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die übrigen n = 18 Patienten konnten wie vorgesehen ausgewertet werden (Abb. 2).

Die demografischen und anamnestischen Daten der Patienten sind in Tabelle 1 dargestellt, die hämodynamischen Parameter zu den Zeitpunkten T1–3 in Tabelle 2.

Nach Narkoseeinleitung mit Eto/Remi (T2) ließ sich im Vergleich zu T1 eine signifikante Senkung des MAD um im Durchschnitt 11 % (Abb. 3), des HI um 11 % (Abb. 4) und des GEDI um 7 % (Abb. 5) beobachten. Der ZVD stieg signifikant um 49 %. Die weiteren

Abbildung 2



Flussdiagramm zum Patienteneinschluss und zur Datenanalyse gemäß STROBE-Empfehlungen.

Tabelle 1

Basischarakteristika der Patientenpopulation. Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung oder als absolute Zahlen mit prozentualer Verteilung dargestellt.

Alle Patienten (n = 18)		
Biometrische / Demografische Daten		
Alter	Jahre	67,5 ± 10
Geschlecht (m)	n (%)	13 (72)
Körpergröße	cm	175,7 ± 12,3
Körpergewicht	kg	85,6 ± 18,6
BMI	kg/m ²	27,7 ± 5
ASA-Klassifikation ≥III	n (%)	11 (61)
Cafedrin/Theoadrenalin-Gabe vor T3	n (%)	11 (61)
Dauermedikation		
β-Blocker	n (%)	9 (50)
ACE-Hemmer	n (%)	7 (39)
Sartane	n (%)	4 (22)
Ca-Antagonisten	n (%)	2 (11)
Diuretika	n (%)	5 (28)
Statine	n (%)	4 (22)
Antikoagulantien	n (%)	6 (33)
Antiarrhythmika	n (%)	1 (6)
Vorerkrankungen		
arterieller Hypertonus	n (%)	12 (67)
Gefäßerkran-kungen	n (%)	3 (17)
Rhythmus-erkrankungen	n (%)	4 (22)
Herzklappen-erkrankungen	n (%)	5 (28)
Diabetes Mellitus	n (%)	3 (17)
Niereninsuffizienz	n (%)	2 (11)
Tumorerkrankung	n (%)	16 (89)
geplante Operation		
Colorektal	n (%)	3 (17)
Whipple	n (%)	4 (22)
Leber-/-seg-ment-Resektion	n (%)	6 (33)
Oberbauch (inklusive Oesophagus)	n (%)	4 (22)
Prothesenwechsel	n (%)	1 (6)
Operationsdauer		
Schnitt-Naht	min	226 ± 110

BMI: Body Mass Index; ASA: American Society of Anesthesiologists.

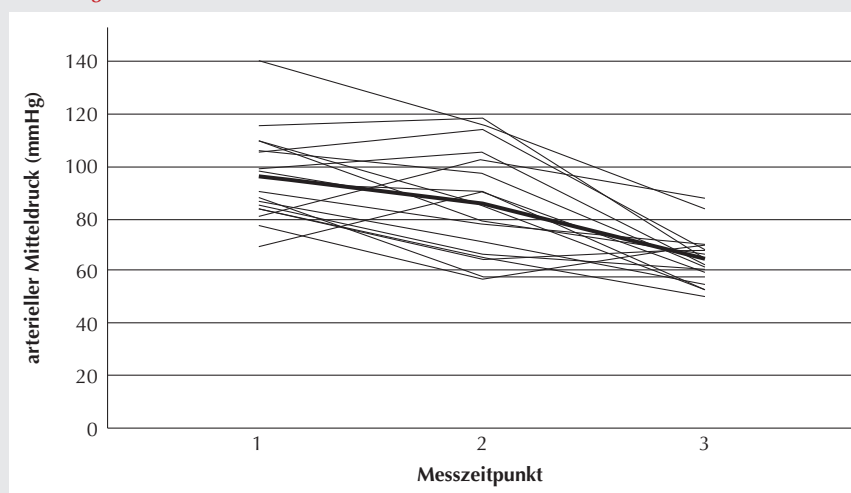
Tabelle 2

Hämodynamische Messwerte vor Narkoseeinleitung (T1), nach Induktion mit Etomidat/Remifentanil (T2), nach Anfluten von Sevofluran (T3). HF: Herzfrequenz; BIS: Bispektraler Index; MAD: mittlerer arterieller Druck; ZVD: zentralvenöser Druck; GEDI: globaler enddiastolischer Volumenindex; HI: Herzindex; dPmax: maximale aortale Druckanstiegsgeschwindigkeit; GEF: globale Ejektionsfraktion; CFI: cardiac function Index; SVRI: systemischer vaskulärer Widerstandsindex.

	T1		T2		T3	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
HF [min ⁻¹]	65	12	66	13	55*#	12
BIS	94	5,5	46*	8,8	44,5*	7,3
MAD [mmHg]	96	17	85,5*	20	64*#	10
ZVD [mmHg]	5,9	2,8	8,8*	3,3	9,8*	3,0
HI [l·min ⁻¹ ·m ⁻²]	3,3	0,5	2,9*	0,7	2,5*#	0,8
GEDI [ml·m ⁻²]	839	162	784*	154	794*	163
dPmax [mmHg·s ⁻¹]	1033	194	877	349	630*#	345
GEF [%]	26,6	4,6	26,3	5,4	25,4	6,2
CFI [min ⁻¹]	3,99	0,82	3,76	0,81	3,23*#	0,85
SVRI [dyn·s·cm ⁻⁵ ·m ²]	2248	508	2169	589	1818*#	549

*: p ≤ 0,05 vs. T1; #: p ≤ 0,05 vs. T2.

Abbildung 3



Zeitlicher Verlauf des arteriellen Mitteldrucks (MAD) der 18 Patienten. T1 vor Anästhesieeinleitung, T2 nach Etomidat/Remifentanil-Anästhesieeinleitung, T3 unter Sevofluran/Remifentanil-Anästhesie. Die fett gedruckte Linie markiert den Verlauf des Mittelwerts.

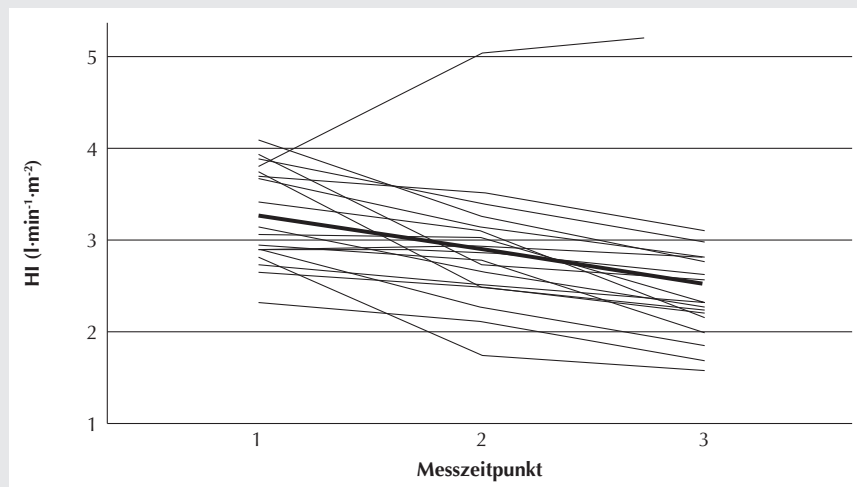
hämodynamischen Parameter zeigten keine signifikanten Veränderungen, insbesondere fand sich keine Reduktion des SVRI und der Surrogat-Parameter der kardialen Kontraktilität (CFI, GEF, dPmax).

Nach Anfluten des Sevoflurans (T3) unter fortgesetzter Remifentanilzufuhr zeigte sich trotz unveränderter Narko-

setiefe gemäß BIS ein weiterer Abfall des MAD. Dieser war sowohl im Vergleich zu T1 (-33 %) als auch zu T2 (-25 %) signifikant. Abbildung 6 verdeutlicht, dass auch die Anzahl der von einer Hypotension betroffenen Patienten von T2 zu T3 signifikant zunahm.

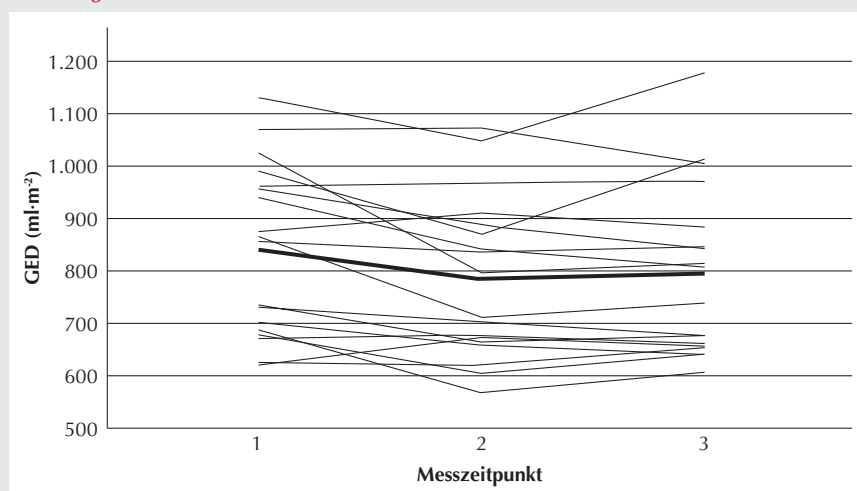
Ähnliche Veränderungen wie beim Abfall des MAD wies der HI auf. Bereits unter

Abbildung 4



Zeitlicher Verlauf des Herzindex (HI) der 18 Patienten. T1 vor Anästhesieeinleitung, T2 nach Etomidat/Remifentanyl-Anästhesieeinleitung, T3 unter Sevofluran/Remifentanyl-Anästhesie. Die fett gedruckte Linie markiert den Verlauf des Mittelwerts.

Abbildung 5



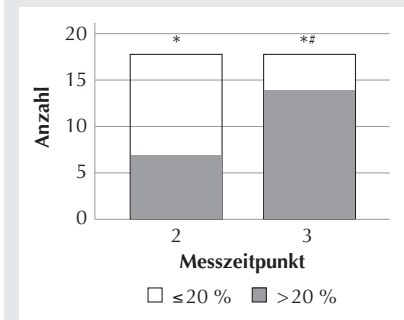
Zeitlicher Verlauf des globalen enddiastolischen Volumenindex (GED) der 18 Patienten. T1 vor Anästhesieeinleitung, T2 nach Etomidat/Remifentanyl-Anästhesieeinleitung, T3 unter Sevofluran/Remifentanyl-Anästhesie. Die fett gedruckte Linie markiert den Verlauf des Mittelwerts.

Etomidat (T2) fiel dieser leicht ab. Unter Sevofluranzufuhr (T3) trat ein darüber hinausgehender signifikanter Abfall um 13 % (zu T2) bzw. 23 % (zu T1) auf. Außerdem zeigte sich zum Messzeitpunkt T3 ein neu aufgetretener signifikanter Abfall von HF (17 %), dPmax (28 %), CFI (14 %) und SVRI (16 %) im Vergleich zu T2 (Tab. 2). Eine Änderung des GEDI und des ZVD war zwischen T2 und T3 nicht zu beobachten.

Diskussion

In der vorliegenden prospektiven klinischen Observationsstudie wurde der Effekt einer Narkoseinduktion mittels Etomidat/Remifentanyl auf die verschiedenen Determinanten der Hämodynamik untersucht. Das Hauptaugenmerk lag dabei auf Veränderungen der kardialen Vorlast und deren Auswirkungen auf den Blutdruck. Ergänzend wurden die

Abbildung 6



Häufigkeit eines Abfalls des arteriellen Mitteldrucks (MAD) >20 % zu den Zeitpunkten T2 (nach Etomidat/Remifentanyl-Anästhesieeinleitung) und T3 (unter Sevofluran/Remifentanyl-Anästhesie) im Vergleich zu T1 (vor Anästhesieeinleitung).

*: $p < 0,05$ vs. T1; #: $p < 0,05$ vs. T2.

hämodynamischen Auswirkungen einer Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie mittels Sevofluran/Remifentanyl untersucht.

Die wesentlichen Ergebnisse der Studie sind:

- Eine Narkoseinduktion mit Eto/Remi war mit einem leichten, jedoch signifikanten Abfall des MAD assoziiert, der durch einen Abfall des HI verursacht wurde, während der SVRI konstant blieb.
- Dieser Abfall des HI ist primär auf einen signifikanten Abfall des GEDI zurückzuführen, Surrogatparameter der Kontraktilität zeigten keine signifikante Veränderung.
- Die Fortführung der Allgemeinanästhesie mittels Sevo/Remi war sowohl mit einer weiteren Reduktion des HI als auch mit einem Abfall von HF, dPmax, CFI und SVRI assoziiert, woraus ein weiterer MAD-Abfall resultierte.

Hämodynamik nach Narkoseeinleitung mittels Etomidat/Remifentanyl (T2)

Die Dosierung von Etomidat in der vorliegenden Untersuchung erfolgte unter Steuerung durch den Bispektralen Index (Zielwert 40–60) und orientierte sich zusätzlich an klinischen Kriterien. In der diesbezüglichen Literatur werden Dosierungen zwischen 0,15 und 0,4 mg/kg

empfohlen. Die mittlere Dosierung in unserer Studie betrug 0,19 mg/kg und stimmt eng mit jüngeren klinischen Untersuchungen überein, die ebenfalls eine BIS-gesteuerte Dosierung wählten [17].

In der von uns untersuchten Patientengruppe zeigte sich nach Einleitung der Allgemeinanästhesie mit Eto/Remi nur ein vergleichsweise geringer Abfall des MAD um 11 %. Dies steht in enger Übereinstimmung mit Befunden aus bisherigen klinischen Untersuchungen. Bei dem Vergleich mit bisherigen Untersuchungen ist zu berücksichtigen, dass die Kombination von Etomidat mit unterschiedlichen Opioiden einen unterschiedlichen Dosisbedarf impliziert [18]. So fanden Möller Petrun et al. nach Narkoseeinleitung mit Etomidat/Fentanyl und Intubation einen MAD-Abfall von ca. 14 % [17]. Dieser war bei identischer Narkosetiefe bis zur 7. Minute nach Intubation signifikant geringer ausgeprägt als nach Propofol. Bendel et al. fanden einen geringgradig stärker ausgeprägten Abfall des MAD um 19 %, hierbei handelte es sich jedoch um kardiochirurgische Patienten mit hochgradiger Aortenstenose [9]. Auch in dieser klinischen Studie war der MAD-Abfall jedoch deutlich geringer ausgeprägt als nach Propofol.

In der vorliegenden Untersuchung fand sich ein nach Eto/Remi unveränderter SVRI. Da der MAD gemäß dem Gesetz nach Darcy in direkter Proportionalität durch den HI und den SVRI determiniert wird, ist der Abfall des MAD somit ausschließlich auf die Abnahme des HI (um 11 %) zurückzuführen. Der HI wiederum ist das Produkt aus HF und SVI. Bei unveränderter HF (und konstantem SVRI) ist eine Änderung des MAD also durch eine Änderung des SVI bedingt. Dieser wird durch die Vorlast, die Nachlast und die Kontraktilität determiniert. In den hier gewonnenen Daten zeigte sich, dass nach Eto/Remi von den genannten Parametern ausschließlich die Vorlast, in der vorliegenden Untersuchung quantifiziert als GEDI, signifikant verändert war, die Surrogatparameter der Kontraktilität (CFI, GEF, dPmax) sowie der Nachlast (SVRI) blieben konstant.

Daraus ergibt sich, dass die Veränderung des GEDI der maßgebliche Faktor für die Änderung des HI und damit auch der beobachteten Änderung des MAD nach Narkoseeinleitung mit Etomidat war. Zwischen dem relativen Abfall des MAD (in %) und dem relativen Abfall des GEDI (in %) bestand zudem eine lineare Korrelation (Pearson) von 0,546 ($p < 0,05$, zweiseitig).

Über den Einfluss von Etomidat auf die kardiale Vorlast existieren bislang keine validen Daten. Da es während des Untersuchungszeitraums bei den Patienten zu keinerlei Volumenverlusten kam, ist der beobachtete GEDI-Abfall primär durch Verschiebungen des Blutvolumens vom zentralen, intrathorakalen Kompartiment in periphere Kompartimente zu erklären. Dieses Phänomen wurde auch nach Einleitung einer Sufentanil/Flunitrazepam-Anästhesie von v. Spiegel et al. beschrieben und mittels einer Doppel-Indikator-Dilutionstechnik quantifiziert [19]. Eine Abnahme der kardialen Vorlast wurde von Dahlgren et al. mittels echokardiographischer Methoden auch für weitere Verfahren der Anästhesieinduktion beschrieben und vor wenigen Jahren mittels der TPTD auch für Propofol nachgewiesen [20]. Auch Yang et al. konnten in ihrer Arbeit nach wiederholter Gabe von Propofol mittels Echokardiographie einen Abfall der linksventrikulären Vorlast beobachten [21]. Allerdings wurden die genauen Beatmungsparameter der Patienten leider nicht veröffentlicht. Insofern ist zu diskutieren, inwieweit es sich bei der Reduktion des GEDI um einen substanzspezifischen Effekt handelt oder wie stark auch unspezifische Ursachen wie der Beginn der maschinellen Beatmung (IPPV) oder eine zentrale Reduktion der Sympathikusaktivität bei Bewusstseinsverlust hierzu beitragen. Gegen eine globale Reduktion des Sympathikotonus als primäre Ursache der Blutvolumenverteilung im Zusammenhang mit der Gabe von Eto/Remi spricht jedoch, dass in diesem Falle auch eine Reduktion der Kontraktilität und des peripheren Widerstands zu erwarten wäre; dPmax, GEF und SVRI blieben jedoch unverändert.

Zudem konnte mittels Mikroneurographie und Unterarm-Plethysmographie nachgewiesen werden, dass Etomidat in einer Dosierung von 0,3 mg/kg im Gegensatz zu Propofol zu keiner Beeinträchtigung der efferenten Sympathikusaktivität führt [22]. Dagegen erscheint es wahrscheinlich, dass im Rahmen der Narkoseeinleitung die volumenkontrollierte maschinelle Beatmung mit einem PEEP von 5 cmH₂O zu der Volumenverschiebung von intra- nach extrathorakal beigetragen hat, zumal auch die Mehrzahl diesbezüglicher Untersuchungen bei verschiedenen anderen Anästhesieinduktionsverfahren eine Abnahme der kardialen Vorlast gezeigt hat, wie auch eine tierexperimentelle Untersuchung den Einfluss hoher PEEP-Werte (15 cm H₂O) auf den GEDI aufgezeigt hat [23]. Allerdings konnten Dahlgren et al. nachweisen, dass eine hochdosierte Opioid-Narkoseeinleitung mittels 30 µg/kg Fentanyl trotz maschineller Beatmung nicht mit einer Vorlastreduktion einherging [24]. Dagegen konnten Brüssel et al. in einer vergleichenden tierexperimentellen Studie unter bereits etablierter maschineller Beatmung weder nach Propofol- noch nach Etomidate-Injektion eine Veränderung des pulmonalkapillären Wegedrucks aufzeigen. Aufgrund der Ketanest/Fentanyl/N₂O-Basisanästhesie in der tierexperimentellen Studie und der mangelnden Eignung von Füllungsdrücken als Vorlastparameter sind diese Ergebnisse jedoch nicht direkt mit unseren Daten vergleichbar [25].

Bei der Interpretation des GEDI-Abfalls ist auch zu berücksichtigen, dass dieser trotz eines moderaten kristalloiden Preloadings von ca. 6 ml/kg auftrat. Inwieweit die vorher infundierte Elektrolytlösung die Messungen hinsichtlich des Effekts von Eto/Remi beeinflusst hat, kann nicht beantwortet werden; es kann jedoch geschlossen werden, dass dieses Volumen des Preloadings offensichtlich nicht geeignet war, einen Abfall des GEDV mit konsekutiver Reduktion des HI völlig zu verhindern. Für eine passagere Erhöhung der kardialen Vorlast kann alternativ beispielsweise ein

„Passive leg raising“-Manöver oder etwa eine pneumatische Kompression der unteren Extremitäten durchgeführt werden [26,27].

Hämodynamik nach Anflutung von Sevofluran (T3)

Im Vergleich zu den zum Messzeitpunkt T2 erhobenen Daten zeigte sich zu T3 nach Anflutung von Sevofluran unter identischer Remifentanil-Dosierung ein sowohl in der Häufigkeit wie im Ausmaß ausgeprägterer MAD-Abfall als nach Narkoseeinleitung mittels Eto/Remi. Diese Abnahme des MAD um weitere 25 % ist das Resultat eines kombinierten Abfalls von Herzindex und systemischem Widerstand. Anders als nach Narkoseeinleitung mittels Eto/Remi blieb jedoch der GEDI unverändert, somit kann der Abfall des HI zum Messzeitpunkt T3 nicht auf Veränderungen der Vorlast zurückgeführt werden. Vielmehr zeigen die deutliche Abnahme von dPmax und CFI, dass der HI-Abfall primär auf eine Abnahme der myokardialen Kontraktilität zurückzuführen ist. Dies wird auch durch den Befund untermauert, dass nach Anflutung von Sevofluran der Herzindex abnahm, obwohl unter konstanter Vorlast der SVRI als Äquivalent der Nachlast sogar abnahm.

Bei der Interpretation der hämodynamischen Veränderungen unter 0,7 MAC Sevofluran ist zu berücksichtigen, dass bei ca. 40 % (7/18) der Patienten protokollgemäß bei Unterschreiten der MAD-Interventionsschwelle (MAD < 60 mmHg, SAD < 80 mmHg) noch vor der Durchführung der Messung T3 Cafedrin/Theodrenalin (Caf/Theo) in klinisch üblicher Dosierung verabreicht wurde. Weitzel et al. konnten in einer aktuellen klinischen Studie zeigen, dass Caf/Theo neben dem MAD auch den HI, den GEDI, die dPmax und den SVRI erhöht [28]. Die von uns erhobenen Messwerte zeigen dennoch einen deutlichen Abfall dieser genannten Variablen, auch im Vergleich zu T2. Es ist demnach davon auszugehen, dass ohne die bei einem Teil der Patienten klinisch notwendige Intervention mit Caf/Theo der Abfall von MAD, CI, SVRI und dPmax im Mittel noch ausgeprägter gewesen wäre.

Ältere experimentelle Untersuchungen zu den hämodynamischen Effekten von Sevofluran zeigten sowohl im Tierversuch als auch bei gesunden Probanden ebenfalls eine Reduktion der myokardialen Kontraktilität und des HI, jedoch keine oder eine nur geringe Abnahme des SVRI [29,30]. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass in den genannten Untersuchungen eine reine Inhalationsanästhesie und – anders als in der vorliegenden Untersuchung – keine Kombination mit Opioiden erfolgte. Eine Reduktion der Kontraktilität konnte bei kardiochirurgischen Patienten auch von De Hert et al. aufgezeigt werden [31].

In einer klinischen Untersuchung von Möller Petrun et al, in der nach Einleitung mit Etomidat/Fentanyl unter BIS-Kontrolle Sevofluran zur Anästhesieaufrechterhaltung zugeführt wurde und die insofern der von uns untersuchten Situation ähnelte, zeigte sich eine vergleichbare Abnahme des HI und des MAD, jedoch keine Abnahme des SVRI [17]. Obwohl in der vorliegenden Untersuchung die Remifentanil-Dosierung zu den Zeitpunkten T2 und T3 identisch war, ist der beobachtete Abfall des SVRI möglicherweise einer kombinierten Wirkung von Sevofluran und Remifentanil zuzuschreiben.

In keiner der bisherigen Untersuchungen zur balancierten Anästhesie mittels Sevofluran wurde bislang das Verhalten des GEDI als volumetrischer Parameter der Vorlast beschrieben. Aus den vorliegenden Daten kann gefolgert werden, dass Sevofluran in einer Dosierung < 1 MAC nicht mit einer Dilatation venöser Kapazitätsgefäße assoziiert ist und es somit – anders als während der Anästhesieeinleitung – zu keiner zusätzlichen Umverteilung von Blutvolumina in die Peripherie kommt.

Stärken und Limitationen der Studie

Die durchgeführten Messungen mittels transpulmonaler Thermodilution gelten heute als ein klinischer Standard des erweiterten hämodynamischen Monitorings. Dieses Verfahren ermöglicht neben validen Messungen des Herzzeitvo-

lumens insbesondere die volumetrische Bestimmung der globalen kardialen Vorlast.

Zusätzlich wird die klinische Relevanz der Studie durch das pragmatische, am klinischen Alltag ausgerichtete Vorgehen erhöht. Die Dosierung von Etomidat erfolgte zielorientiert unter BIS-Kontrolle. Dabei entsprechen die während der Untersuchung verabreichten Dosen an Etomidat den aus der Literatur vorbekannten und empfohlenen Dosierungen [32]. BIS-Monitoring wurde zwar ursprünglich nicht für die Messung der Narkosetiefe nach Induktion mit Etomidat validiert, jedoch zeigen pharmakodynamische Studien, dass es sich dennoch für diesen Zweck eignet [33].

Unsere Studie weist verschiedene Limitationen auf:

1. Bei der Verwendung verschiedener Hypnotika in relativ kurzer zeitlicher Abfolge sind Wirkverstärkungen bzw. Interaktionen nicht sicher auszuschließen. Dies war aufgrund des Observationscharakters der Studie nicht zu vermeiden. Da aber nach dem Anfluten von Sevofluran bis auf das 0,7-Fache eines altersadaptierten MAC₅₀ keine signifikanten Änderungen des BIS beobachtet wurden, kann angenommen werden, dass es sich bei den im Zusammenhang mit Sevofluran beobachteten hämodynamischen Effekten nicht um Auswirkungen einer zu tiefen Narkose handelt.

2. Da es das Hauptziel der Studie war, die hämodynamischen Differenzialeffekte von Eto/Remi zu erfassen, wurden 4 Patienten wegen vorzeitiger Katecholamin-Applikation (vor T2) von der Analyse ausgeschlossen. Dies war aufgrund von Sicherheitsaspekten und unter Berücksichtigung des Observationscharakters der Studie unvermeidbar. Da dieses Vorgehen („patients not missing at random“) jedoch möglicherweise die Aussagekraft zur hämodynamischen Stabilität unter Etomidat einschränken könnte, haben die Autoren zusätzlich zur oben beschriebenen statistischen Auswertung eine Intention-to-treat-Analyse durchgeführt, bei der auch die ausgeschlossenen Patienten berücksichtigt wurden. Für diese Patienten wurde

bei der Auswertung des MAD in der Intention-to-treat-Analyse die untere Interventionsgrenze als Messwert angenommen. Unter dieser Auswertung blieb die Entwicklung des MAD im Verlauf der Untersuchung grundsätzlich unverändert. Der MAD-Abfall war sowohl von T1 zu T2 als auch von T2 zu T3 signifikant. Für die anderen Zielgrößen, insbesondere den GEDI, konnte aufgrund des Abbruchs der TPTD-Messungen bei diesen 4 Patienten keine vergleichbare Intention-to-treat-Analyse durchgeführt werden.

3. Nach der Messung T2 wurden unter der balancierten Anästhesie im Falle einer relevanten Hypotension (MAD < 60 mmHg, SAP < 80 mm) gemäß klinischer Routine Caf/Theo-Boli verabreicht. Wie bereits diskutiert spiegeln die zum Zeitpunkt T3 erfassten Werte insofern bei einigen Patienten einen kombinierten Effekt der balancierten Anästhesie und der Caf/Theo-Gabe wider.

4. Ein vergleichendes Studiendesign hätte die Aussagekraft der Studie erhöhen können, da unsere Untersuchung jedoch als eine rein observationale (nicht-interventionelle) Prüfung geplant wurde, war dies nicht realisierbar. Hierdurch wird die Vergleichbarkeit der vorliegenden Ergebnisse mit den bekannten hämodynamischen Effekten einer Propofol-Induktion eingeschränkt [6,9,22].

Schlussfolgerung

Die Kombination von Etomidat/Remifentanyl zur Narkoseinduktion ist in Kombination mit einer maschinellen Beatmung mit einem moderaten, aber signifikanten MAD-Abfall assoziiert. Dieser ist geringer ausgeprägt als der weitere MAD-Abfall nach dem Wechsel des Hypnotikums auf Sevofluran.

Der mit Eto/Remi assoziierte MAD-Abfall wird primär durch einen Abfall des Herzindex verursacht, der wiederum aus dem Abfall der Vorlast (GEDI) resultiert, wobei der systemische Widerstand und die Kontraktibilität unverändert bleiben. Das nach der Anflutung von Sevofluran beobachtete weitere Absinken des

MAD wird nicht von Veränderungen der Vorlast, sondern von Veränderungen der Kontraktibilität und des systemischen Widerstands verursacht.

Als klinische Konsequenz ergibt sich, dass Etomidate/Remifentanyl in singulärer Anwendung zur Narkoseeinleitung bei besonders von Hypotonie bedrohten Patienten geeignet erscheint. Die vorliegenden Daten der physiologischen Zusammenhänge legen nahe, dass dem Abfall des MAD durch eine Optimierung der Vorlast entgegengewirkt und die hämodynamische Stabilität positiv beeinflusst werden kann. Dies kann neben einer Volumenzufuhr auch durch die Umverteilung des Blutvolumens von extra- nach intrathorakal erreicht werden.

Literatur

1. Reich DL, Hossain S, Krol M, Baez B, Patel P, Bernstein A, et al: Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesth Analg* 2005;101:622–628, table of contents
2. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, et al: Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology* 2013;119:507–515
3. Bijker JB, van Klei WA, Vergouwe Y, Eleveld DJ, van Wolfswinkel L, Moons KG, et al: Intraoperative hypotension and 1-year mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2009;111:1217–1226
4. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC: Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005;100:4–10
5. Weyland A, Grüne F: Intraoperative hypotension – update on pathophysiology and clinical implications. *Anesthesiologie und Intensivmedizin* 2013;54:381–390
6. McCollum JS, Dundee JW: Comparison of induction characteristics of four intravenous anaesthetic agents. *Anaesthesia* 1986;41:995–1000
7. Priebe HJ, Skarvan K (Hrsg.): *Anesthesia and the cardiovascular system*. London, UK: BMJ Publishing Group; 1995
8. Trekova NA, LAVOROVSKII AG, Flerov EV, Iumatov AE, Kovalevskaia OA, Asmangulian ET, et al: The effect of current methods of induction anesthesia on the systolic and diastolic functions of the left and right heart in patients with ischemic heart disease. *Anesteziol Reanimatol* 1999;4–9
9. Bendel S, Ruokonen E, Polonen P, Uusaro A: Propofol causes more hypotension than etomidate in patients with severe aortic stenosis: a double-blind, randomized study comparing propofol and etomidate. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:284–289
10. Ballester M, Llorens J, Garcia-de-la-Asuncion J, Perez-Griera J, Tebar E, Martinez-Leon J, et al: Myocardial oxidative stress protection by sevoflurane vs. propofol: a randomised controlled study in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:874–881
11. Landoni G, Turi S, Bignami E, Zangrillo A: Organ protection by volatile anesthetics in non-coronary artery bypass grafting surgery. *Future Cardiol* 2009;5:589–603
12. Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ: Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Crit Care* 2002;6:199–204
13. Chatrath V, Khetarpal R, Bansal D, Kaur H: Sevoflurane in low-flow anesthesia using „equilibration point“. *Anesth Essays Res* 2016;10:284–290
14. Mapleson WW: Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 1996;76:179–185
15. Bijker JB, van Klei WA, Kappen TH, van Wolfswinkel L, Moons KG, 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
16. Warner MA, Monk TG: The impact of lack of standardized definitions on the specialty. *Anesthesiology* 2007;107:198–199
17. Moller Petrun A, Kamenik M: Bispectral index-guided induction of general anaesthesia in patients undergoing major abdominal surgery using propofol or etomidate: a double-blind, randomized, clinical trial. *Br J Anaesth* 2013;110:388–396
18. Zhang GH, Sun L: Peri-intubation hemodynamic changes during low dose fentanyl, remifentanyl and sufentanil combined with etomidate for anesthetic induction. *Chin Med J (Engl)* 2009;122:2330–2334

19. Spiegel T von, Giannaris S, Schorn B, Scholz M, Wietasch GJ, Hoefft A: Effects of induction of anaesthesia with sufentanil and positive-pressure ventilation on the intra- to extrathoracic volume distribution. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:428–435
20. Dahlgren G, Settergren G, Ribeiro A, Brodin LA: Changes in left ventricular diameter during intravenous induction of anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;7:399–401
21. Yang HS, Song BG, Kim JY, Kim S-N, Kim T-Y: Impact of propofol anesthesia induction on cardiac function in low-risk patients as measured by intraoperative Doppler tissue imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2013;26:727–735
22. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP: Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology* 1992;76:725–733
23. Kubitz JC, Kemming GI, Schultheiss G, Starke J, Podtschaske A, Goetz AE, et al: The influence of PEEP and tidal volume on central blood volume. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:954–961
24. Dahlgren G, Brodin LA, Ohqvist G, Settergren G: Changes in ejection fraction during induction of anesthesia with two different i.v. techniques. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32:647–652
25. Brüssel T, Theissen JL, Vigfusson G, Lunkenheimer PP, van Aken H, Lawin P: Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol. *Anesth Analg* 1989;69:35–40
26. Boulain T, Achard JM, Teboul JL, Richard C, Perrotin D, Ginies G: Changes in BP induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients. *Chest* 2002;121:1245–1252
27. Kiefer N, Theis J, Putensen-Himmer G, Hoefft A, Zenker S: Peristaltic pneumatic compression of the legs reduces fluid demand and improves hemodynamic stability during surgery: a randomized, prospective study. *Anesthesiology* 2011;114:536–544
28. Weitzel M, Hammels P, Schorer C, Klingler H, Weyland A: Hemodynamic effects of cafedrine/theodrenaline on anesthesia-induced hypotension. *Anaesthesist* 2018;67:766–772
29. Harkin CP, Pagel PS, Kersten JR, Hettrick DA, Wartier DC: Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 1994;81:156–167
30. Malan TP Jr., DiNardo JA, Isner RJ, Frink EJ Jr, Goldberg M, Fenster PE, et al: Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology* 1995;83:918–928
31. Hert SG de, van der Linden PJ, Broecke PW ten, Vermeylen KT, Rodrigus IE, Stockman BA: Effects of desflurane and sevoflurane on length-dependent regulation of myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 2001;95:357–363
32. Fryer M: Intravenous induction agents. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 2004;5:317–321
33. Kaneda K, Yamashita S, Woo S, Han TH: Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of brief etomidate infusion in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2011;51:482–491.

Korrespondenzadresse

Mirko Klarić

Universitätsklinik für Anästhesiologie/Intensivmedizin/Notfallmedizin/Schmerztherapie
Klinikum Oldenburg AöR
Medizinischer Campus der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
Rahel-Straus-Straße 10
26133 Oldenburg, Deutschland
Tel.: 0441 403-0
E-Mail: mirko.klaric@uni-oldenburg.de
ORCID-ID: 0000-0003-0716-2152