

Handlungsempfehlung zur Anästhesie bei **Mitochondriopathien**

Erkrankung: Mitochondriale Zytopathie, mitochondriale Myopathie, mitochondriale Enzephalomyopathie

ICD 10: G71.3

Synonyme: Mitochondriopathien mit typischen Symptomkomplexen: Kearns-Sayre-Syndrom, progressive externe Ophthalmoplegie, Pearson-Syndrom, myoklonische Epilepsie mit zerlumpten roten Fasern (MERRF), mitochondriale Enzephalomyopathie mit Laktazidose und schlaganfallartigen Episoden (MELAS), Neuropathie mit Ataxie und Retinitis pigmentosa, mütterlich vererbtes Leigh-Syndrom, Lebersche hereditäre Optikusneuropathie, Morbus Leigh, POLG1-assoziierte Erkrankungen, mtDNA-Depletionssyndrome.

Während Mitochondrien eine Vielzahl Stoffwechselwege beherbergen, unter anderem den Tricarbonsäure-Zyklus, Harnstoffzyklus, sowie Fettsäureabbau durch β -Oxidation, umfasst ihre Hauptaufgabe die Produktion von Adenosintriphosphat durch aerobe Atmung. Mitochondriopathien sind eine genetisch und phänotypisch heterogene Gruppe mit einer Häufigkeit von 1 zu 4000. Dabei kann es zu Störungen einer der 13 durch mitochondriale DNA-kodierten Protein-Untereinheiten der Atmungskettenkomplexe I, III, IV und V, der 22 tRNA und zwei rRNA (mitochondrial kodierte Mitochondriopathie) oder einer der ca. 1000 im Zellkern kodierten Proteine die für die mitochondriale Struktur und Funktion wichtig sind, kommen.

Medizinisches Wissen entwickelt sich kontinuierlich weiter. Neue Erkenntnisse sind in diesem Text eventuell nicht abgebildet.



Empfehlungen sind keine Regeln oder Gesetze; sie stellen das Rahmenwerk der klinischen Entscheidungsfindung dar.

Jeder Patient ist einzigartig; die klinische Betreuung muss sich nach den individuellen Gegebenheiten richten.

Die Diagnose könnte falsch sein; wo Zweifel bestehen, sollte sie nochmals überprüft werden.



Mehr über die Erkrankung, Referenzzentren und Patientenorganisationen finden Sie auf Orphanet: www.orpha.net

Übersicht

Mitochondrial kodierte Mitochondriopathien werden mütterlich vererbt, während zellkernkodierte Typen nach den klassischen Mendelschen Regeln vererbt werden (X-chromosomal rezessiver, autosomal rezessiver oder autosomal dominanter Erbgang). Die schwersten hereditären Mitochondriopathien, von denen viele fatal sind, manifestieren sich bereits im Säuglingsalter klinisch. Auch ein späteres Auftreten im jungen Erwachsenenalter ist beschrieben worden. Im Falle der durch mitochondriale DNA kodierten Störungen bestehen mutierte und normale mitochondriale DNA nebeneinander. Der Begriff „Heteroplasmie“ beschreibt die zufällig auftretenden Unterschiede im Verhältnis von mutiertem zu normalem DNA im Zielgewebe während der Embryogenese, und erklärt teilweise die erhebliche Variabilität der klinischen Manifestationen.

Üblicherweise sind Mitochondriopathien systemübergreifende Erkrankungen, wenngleich Manifestationen in Bezug auf ein einzelnes Organ oder spezifische Symptome überwiegen können. Betroffen sind typischerweise Organe mit hohem Energieumsatz, wie z.B. das zentrale Nervensystem, Muskeln, Herz, Leber und Nieren. Eine gestörte renale Bioenergetik führt zur tubulären Azidose, und Anomalitäten der Skelettmuskulatur, die sich überwiegend in einer Dystonie äußern. Dysphagie, Pseudoobstruktion und Obstipation deuten auf eine gastrointestinale Beteiligung hin. Das Sehvermögen und das Gehör können eingeschränkt sein. Die Beteiligung endokriner Organe, die zu Diabetes mellitus, Hypoparathyreoidismus, Hypothyreose und Versagen der Gonaden führt, ist beschrieben worden. Im Zusammenhang mit der myoklonischen Epilepsie mit zerlumpte roten Fasern (MERRF) kommt es zu Krampfanfällen und Ataxie. Enzephalopathie ist ein Symptom des Leigh-Syndroms, das mit nekrotisierenden Läsionen im Hirn, insbesondere im Mittelhirn und Hirnstamm, eine kennzeichnende Pathologie aufweist. Klinisch definiert sich das Syndrom, das sich überwiegend im ersten Lebensjahr manifestiert, durch Dysphagie, epileptische Anfälle, Muskelhypotonie, Dystonie, Ataxie, Ophthalmoparese, Kardiomyopathie und schließlich respiratorischem Versagen. Demenz und schlaganfallartige Symptome sind wesentliche Merkmale der mitochondrialen Enzephalopathie mit Laktazidose und schlaganfallartigen Episoden (MELAS). Zudem ist auch das periphere Nervensystem betroffen, sodass es zur sensorischen axonalen Neuropathie kommt. Im Rahmen kardialer Manifestation kommt es u.a. zur hypertrophen Kardiomyopathie (im Rahmen der MELAS und des Leigh-Syndroms) oder Blockbildern, dilatative Kardiomyopathie und Präexzitationssyndromen.

Im Erwachsenenalter auftretende Formen bieten anfangs typischerweise progressive Schwäche und Belastungsintoleranz der Haltungsmuskulatur, sensorineuraler Hörverlust, Ptosis, Ophthalmoparese, Versagen der Farb- oder Nachtsicht sowie zunehmende Ataxie. Leberinsuffizienz und Nierenbeteiligung sind typische Komponenten des De-Toni-Debré-Fanconi-Syndroms (überwiegend bei Kindern).

Typische operative Eingriffe

Schrittmacherimplantation, Kataraktchirurgie, Implantation von Cochlearprothesen, Muskel- und Hautbiopsien, orthopädische und abdominalchirurgische Eingriffe.

Anästhesieverfahren

Das anästhesiologische Management von Patienten mit Mitochondriopathien ist eine Herausforderung. Obwohl es anekdotische Berichte über die Anwendung verschiedener

anästhesiologischer Verfahren ohne Komplikationen gibt, bleibt es unklar, welche Art der Anästhesie zu bevorzugen ist. So bleibt die Wahl des Anästhesieverfahrens von der Art des Eingriffs, den Komorbiditäten und anderen Faktoren abhängig.

Aus den zur Verfügung stehenden Daten geht kein Hinweis auf eine Assoziation mit der malignen Hyperthermie, die auf einen veränderten zellulären Kalziummetabolismus zurückzuführen ist, hervor. Nichtsdestotrotz könnten Narkosemedikamente metabolische Veränderungen auslösen, die zu MH-artigen Ereignissen führen könnten. Allerdings sind solche Ereignisse selten, und in den meisten Fällen ohne Bezug zur Narkose.

Spinalanästhesien unter Anwendung von Bupivacain und Tetracain sind sicher und ohne bleibende neuromuskuläre Anomalitäten durchgeführt worden. Epiduralanästhesien können ggf. lebensbedrohliche Laktazidosen unter der Entbindung verhindern. Aufgrund der möglichen Abnahme der mitochondrialen ATP-Synthese und reduzierter Enzymaktivität der Atmungskette sollten Lokalanästhetika allerdings nur unter Vorsicht eingesetzt werden. Schlussendlich ist die Regionalanästhesie nicht kontraindiziert. Es ist allerdings von großer Bedeutung, die spezifischen Risiken und Vorteile mit dem Patienten und seinen Behandlern zu erörtern.

Allgemeinanästhesien unter Anwendung intravenöser und inhalativer Anästhetika sowie nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien sind als sicher beschrieben worden. Dennoch weisen die meisten Anästhetika einen dämpfenden Effekt auf die mitochondriale Funktion auf. Länger-dauernde Narkosen (> 48 Stunden) und Propofoldosierung über 4 mg/kg/h [66 µg/kg/h] erhöhen das Risiko einer mitochondrialen Dysfunktion, sodass die Überwachung des Serumlaktats dringend empfohlen wird. Bei anfälligen Individuen kann es auch schon bei kürzeren Narkosen zur Dysfunktion kommen. Benzodiazepine sind im Rahmen Einzelfallberichte als sicher beschrieben worden. Eine Vielzahl Patienten nimmt über Jahrzehnte Benzodiazepine zur Prophylaxe epileptischer Anfälle ein ohne, dass es dabei zu Komplikationen kommen würde. Allerdings sollten Benzodiazepine aufgrund ihrer möglichen negativen Wirkung auf die Leberleistung spärlich dosiert werden. Eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Sedativa, Hypnotika, und Opioiden ist beschrieben worden. Für kleinere Eingriffe stellt Ketamin eine gute Alternative dar.

Es lassen sich keine Berichte über den Einsatz der (Analgo-) Sedierung finden. Bei Patienten in den fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung (kardiopulmonale Beteiligung, Muskelschwäche, Ketose) sollte die (Analgo-) Sedierung nur nach vorsichtiger Bewertung des individuellen Risikos, insbesondere in Bezug auf respiratorisches Versagen und Aspiration, durchgeführt werden.

Notwendige ergänzende Diagnostik (neben der Regelversorgung)

Die Bestimmung der Glukose- und Laktatspiegel, Elektrolyte, Leberenzyme und Creatinkinase sind spezifische Untersuchungen die präoperativ bei Mitochondriopathien durchgeführt werden. Biotinidasespiegel sind im Rahmen von Infektionen erniedrigt, sodass die Biotinsubstitution erforderlich sein kann.

Eine Beurteilung des Ausmaßes der muskuloskelettalen und neurologischen Einschränkungen, inklusive der respiratorischen Funktion und des Schluckaktes sollte erfolgen.

Die Bestimmung der Oxygenierungsreaktion der Unterarmmuskulatur während und nach Arterienverschluss stellt ein einfach durchzuführendes Screening auf eine eingeschränkte Sauerstoffverwertung dar. Während und nach eines Arterienverschlusses, der mit einem

Tourniquet bewerkstelligt werden kann, werden deoxy[Hb+Mb] und oxy[Hb+Mb] gemessen. Patienten mit einer mitochondrialen Myopathie weisen veränderte Oxygenierungsreaktionen während und nach dem Arterienverschluss auf; diese Veränderungen könnten helfen, die individuelle Einschränkung des Patienten zu beurteilen.

Lungenfunktionstests (Spirometrie, MIP, MEP) und die Blutgasanalyse helfen, die Lungenfunktion zu beurteilen.

Ein 12-Kanal-EKG sollte zum Ausschluss von Präexzitationssyndromen und Leitungsdefekten (insbesondere Wolff-Parkinson-White) erfasst werden.

Die Leberfunktion sowie das mitochondriale Redoxpotential der Leber können durch die Messung des Verhältnisses der arteriellen zu den venösen Ketonkörpern, hier das Verhältnis von Acetoacetat zu 3-Hydroxybutyrat, bestimmt werden. Die metabolische Dysfunktion aufgrund der Leberbeteiligung kann zu Veränderungen des Glukose-, Laktat- und Proteinstoffwechsels führen (z.B. Diabetes mellitus).

Die präoperative Bestimmung der Ausgangslage kann bei der Beurteilung der Schwere postoperativ erhöhter Werte helfen.

Besondere Vorbereitung des Atemwegsmanagements

Bislang stehen keine Berichte über schwierige Atemwege in Patienten mit Mitochondriopathien zur Verfügung. Prophylaktische Antazida werden empfohlen.

Besondere Vorbereitungen für Transfusionen oder Gabe von Blutprodukten

Der überwiegende Teil der Patienten weist keine Koagulopathie auf. Allerdings kann eine Leberbeteiligung mit einer Veränderung des INR einhergehen. Auch wurden in seltenen Fällen Thrombozytopenie und Thrombozytopathie bei Patienten mit Mitochondriopathien beschrieben.

Obwohl die Anwendung relativ kontraindiziert ist, nehmen einige Patienten mit Mitochondriopathien Valproinsäure ein, welches einen Einfluss auf die Blutgerinnung haben und die Blutungszeit verlängern kann.

Besondere Vorbereitungen bezüglich der Antikoagulation

Keine Evidenz deutet auf die Notwendigkeit einer routinemäßigen Antikoagulation hin. Bei Immobilisierung aufgrund von Muskelschwäche kann eine Thromboseprophylaxe erforderlich sein.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Lagerung, Transport und Mobilisierung

Patienten mit Mitochondriopathien leiden häufig unter generalisierter Muskelschwäche mit eingeschränkter kardiopulmonaler Kapazität. Aufgrund der eingeschränkten Energieversorgung sind periphere Nerven besonders anfällig für Lagerungsschäden.

Interaktion von chronischer Erkrankung und Anästhetika

Eine Kausalbehandlung der Mitochondriopathien existiert bislang nicht.

Kortikoide können eine Muskelschwäche verstärken (Steroidmyopathie) – möglicherweise im Zusammenhang mit steroidinduzierter Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies und Apoptose.

Valproinsäure sollte vermieden werden, da es OXPHOS und Histon-Deacetylase blockiert. Phenytoin inhibiert die mitochondriale ATPase. Obwohl relativ kontraindiziert nehmen einige Patienten Valproinsäure ein, um epileptische Anfälle zu verhindern. Bei POLG1-Patienten ist Valproinsäure allerdings absolut kontraindiziert.

Medikamente die Bradykardien hervorrufen können, also z.B. Amiodaron und Betablocker, müssen mit größter Vorsicht eingesetzt werden. Überdies ist berichtet worden, dass Carvedilol (Atmungsketten-) Komplex 1 inhibiert und Amiodaron sowie Tetrazykline die β -Oxydierung inhibieren.

Atmungskettenkomplex 1 wird zudem auch durch Biguanide, Thiazolidinedione, Fibrate, Statine, Haloperidol, Chlorpromazin, Quetiapin, Risperidon und Chloramphenicol inhibiert.

Anästhesiologisches Vorgehen

Da die Magenentleerung verzögert ist und die bulbären Reflexe reduziert sind, wird eine modifizierte Ileuseinleitung ohne Anwendung von Succinylcholin empfohlen. Bei elektiven Eingriffen sollte die Gabe von H₂-Antagonisten oder Protonpumpenhemmer vor einer Narkose in Erwägung gezogen werden.

Aufgrund der höheren Empfindlichkeit sollten Hypnotika und Opioide spärlich dosiert werden. Propofol ist bei einer großen Anzahl Patienten sicher angewandt worden. Allerdings sollte die prolongierte Gabe (> 48 Stunden) vermieden werden. Volatile Anästhetika sind eingesetzt worden. Der sichere Einsatz von Sevofluran bei Patienten mit myoklonischer Epilepsie mit zerlumpten roten Fasern ist berichtet worden. Bei einem Patienten mit Leigh-Syndrom mit vorbestehenden respiratorischen Anomalien führte die Einleitung mit Propofol und Aufrechterhaltung mit Desfluran zu erfolglosem Weanung und dem Tod des Patienten. Einem Zusammenspiel des vorbestehenden Defektes der oxydativen Phosphorylierung und der postoperativ erhöhten Entzündungsmediatoren, die eine inhibitorische Wirkung auf den mitochondrialen Elektronentransport haben, wurde eine wesentliche Rolle im fatalen Ausgang in diesem Fall zugeschrieben.

Depolarisierende Muskelrelaxanzien sind streng kontraindiziert, da es ein Risiko des hyperkaliämischen Herzstillstandes gibt. Niedrig dosiertes Atracurium oder Vecuronium mit Train-of-Four-Überwachung sollte bevorzugt werden. Einige Fallberichte legen eine erhöhte Empfindlichkeit betroffener Muskeln gegenüber Mivacurium nahe.

Alle mitochondrialen Myopathien machen eine stringente perioperative Zuckereinstellung erforderlich, um Hypo- und Hyperglykämien – wobei letztere zur Laktazidose führt – zu vermeiden. Ein ausgeglichener Elektrolythaushalt sollte sichergestellt werden.

Exzessive präoperative Nüchternheit, metabolischer Stress und Schmerzen sollten minimiert werden.

Eine akute Laktazidose kann durch die intravenöse Gabe von Dichloroacetat, welches zur Stimulation der Pyruvatdehydrogenase mit Umwandlung von Laktat in Pyruvat führt, reduziert werden. Aufgrund der Nebenwirkungen mit Entstehung einer peripheren Neuropathie kann die Anwendung zur Behandlung der chronischen Laktazidose allerdings nicht empfohlen werden.

Besonderes oder zusätzliches Monitoring

Die engmaschige Regulierung der Körpertemperatur wird dringend empfohlen. Die autonome Regulation, auch der Temperatur, ist bei Mitochondriopathien häufig eingeschränkt. Post-operatives Zittern erhöht den Energiebedarf. Alle Flüssigkeiten sollten körperwarm vorgewärmt werden.

Neuromuskuläres Monitoring wird bei Einsatz von Muskelrelaxanzien dringend empfohlen. Die Bestimmung der Ausgangswerte vor Gabe von Muskelrelaxanzien ist dabei wichtig.

Da ein erhöhtes Risiko kardialer Leitungsstörungen besteht, sollte der Anschluss an einen externen Schrittmacher/Defibrillator in Erwägung gezogen werden. Ein Defibrillator/ Schrittmacher sollte unverzüglich zur Verfügung stehen.

Engmaschiges Monitoring der Laktatwerte wird dringend empfohlen. Die Creatinkinase sollte regelmäßig bestimmt werden.

In Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung und des durchzuführenden Eingriffs sind erweiterte Maßnahmen, so z.B. die arterielle Kanülierung, Überwachung der Schlagvolumenvariation und ösophageale Doppler-Sonographie, oder zentrale Venenkatheterisierung zu empfehlen. Bei Kardiomyopathie sollte ein Kardiologe einbezogen werden. TEE oder PA-Katheter sollten bei diesen Patienten in Erwägung gezogen werden.

Mögliche Komplikationen

Patienten mit Mitochondriopathien haben aufgrund der Muskelschwäche ein hohes Risiko für Atemversagen und Aspiration.

Succinylcholin sollte aufgrund des Risikos einer Hyperkaliämie vermieden werden.

Die Wirkdauer nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien ist verlängert.

Patienten mit Mitochondriopathien reagieren höchst empfindlich auf Hypnotika, Opiode und Sedativa. Gerade bei spontanatmenden Patienten wird zur Vorsicht bei der Opiatgabe geraten, da eine weitere Einschränkung der Atemsteuerung zur respiratorischen Azidose und Zunahme der vorbestehenden metabolischen Azidose führen kann.

Patienten sollten postoperativ auf einer Intensivstation überwacht werden. Die Entlassung kann verzögert sein.

Postoperative Versorgung

Das Ausmaß der postoperativen Überwachung ist vom chirurgischen Eingriff sowie vom präoperativen Gesundheitszustand abhängig.

Die postoperative Aufnahme auf eine Intensivstation sollte vorab geplant werden. Eine Überwachung über 24 Stunden wird empfohlen.

Eine längere Immobilisation sollte vermeiden werden.

Wenn eine postoperative Beatmung erforderlich ist, sollte aggressives Weaning eingeleitet und nicht-invasive Beatmung bevorzugt werden. Die wachsame Überwachung der Atmungsfunktion ist essentiell.

Die arterielle Blutgasanalyse sollte engmaschig erfolgen und notwendige Anpassungen durchgeführt werden.

Geringe hepatische mitochondriale Aktivität, Abnahme der Phagozytose durch Kupferzellen sowie der Aktivität des retikuloendothelialen Systems machen eine postoperative Infektion wahrscheinlich.

Krankheitsassoziierte Notfälle und Auswirkungen auf Anästhesie und Erholung

Unter allen Umständen ist die suffiziente Oxygenierung kritisch wichtig, da eine Hypoxie zu einer Verschlechterung einer vorbestehenden metabolischen Azidose führen könnte.

Ambulante Anästhesie

Die ambulante Anästhesie sollte vermieden werden, wenn die notwendige verlängerte postoperative Überwachung nicht gewährleistet werden kann.

Geburtshilfliche Anästhesie

Die Regionalanästhesie könnte den Sauerstoffverbrauch unter der Geburt um 25 % reduzieren. Für die Epiduralanästhesie wurde eine Reduktion des Serumlaktatspiegels unter der Sectio caesarea berichtet. Allerdings mag eine elektive Sectio caesarea für Patienten, die schon bei geringer Belastung Atemnot erfahren sowie bei dekompensierter Laktazidose, indiziert sein.

Literatur

1. Shipton EA, Prosser DO. Mitochondrial myopathies and anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21:173-178
2. Klingler W, Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Complications of anaesthesia in neuromuscular disorder. *Neuromuscul Disord* 2005;15:195-206
3. Niezgodna J, Morgan PG. Anesthetic considerations in patients with mitochondrial defects. *Pediatr Anaesth* 2013; 23:785-793
4. Finsterer J, Segall L. Drugs interfering with mitochondrial disorder. *Drug Chem Toxicol* 2010; 33(2):138-151
5. Muravchick S. Clinical implications of mitochondrial disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2008;60:1553-1560
6. Sasano N, Fujita Y, So M, Sobue K, et al. Anesthetic management of a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) during laparotomy. *J Anesth* 2007;21:72-75
7. Maurtua M, Torres A, Ibarra V, et al. Anesthetic management of an obstetric patient with MELAS syndrome: case report and literature review. *Int J Obstet Anaesth* 2009;17:370-373
8. Muravchick S, Levy RJ. Clinical implications of mitochondrial dysfunction. *Anesthesiology* 2006; 105:819-837
9. Foolitt EJ, Sinha MD, Raiman JAJ, et al. Mitochondrial disorders and general anaesthesia: a case series and review. *Br J Anaesth* 2008
10. Driessen JJ. Neuromuscular and mitochondrial disorders: what is relevant to the anaesthesiologist? *Curr Opin Anaesth* 2008; 21:350-355
11. Gurrieri C, Kivela JE, Bojanic K, et al. Anesthetic considerations in mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke like episodes syndrome: a case series. *Can J Anesth* 2011;58:751-763
12. Nielsen TH, Bindselev TT, Pedersen SM, et al. Cerebral energy metabolism during induced mitochondrial dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:229-235
13. Kotzailias N, Finsterer J, Zellner M, Marsik C, Dukic T, Jilma B. Platelet function in mitochondriopathy with stroke and stroke like episodes. *Thromb Haemost* 2004;91:544-552
14. Abdallah C. Considerations in perioperative assessment of valproic acid coagulopathy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2014;10:7-9
15. Ibanez C, Fernandez-Gonzalez H. Emergency anesthesia in a woman with mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2011;58(9):585-587
16. Boone J, Celie B, Dumortier J, et al. Forearm muscle oxygenation responses during and following arterial occlusion in patients with mitochondrial myopathy. *Respir Physiol Neurobiol* 2014;190:70-75
17. Grattan-Smith PJ, Shield LK, Collins KJ. Acute respiratory failure precipitated by general anesthesia in Leigh's syndrome. *J Child Neurol* 1990;5:137-141
18. Casta A, Quackenbush EJ, Houck C, et al: Perioperative white matter degeneration and death in a patient with a defect in mitochondrial oxidative phosphorylation. *Anesthesiology* 1997;87:420-425.

Letzte Änderung: März 2015

Diese Handlungsempfehlung wurde erstellt von:

Autor

Kerstin Hoppe, Anästhesiologin, Universitätsklinikum Frankfurt, Deutschland
hoppekerstinmed@t-online.de

Co-Autoren

Rainer Plunien, Anästhesiologe, University Hospital Ulm, Deutschland

F. Lehmann-Horn, Sektion Neurophysiologie, Universitätsklinikum Ulm, Deutschland

Karin Jurkat-Rott, Sektion Neurophysiologie, Universitätsklinikum Ulm, Deutschland

Michael Gösele, Abteilung Neuroanästhesie, Universitätsklinikum Ulm Standort Günzburg, Deutschland

Werner Klingler, Abteilung Neuroanästhesie, Universitätsklinikum Ulm Standort Günzburg, Deutschland

Erklärung zu Interessenkonflikten: Der/die Autor/en erklärt hiermit, keine finanziellen oder anderweitige Interessenkonflikte zu haben. Die Handlungsempfehlung wurde nicht gesponsort.

Reviews erfolgten durch:

Peer-Review 1

Elizabeth Frost, Anästhesiologe, Mount Sinai Medical Center, New York, USA
elzfrost@aol.com

Peer-Review 2

Mark Tarnopolsky, Sektion Neurologie, Abteilung für Pädiatrie und Innere Medizin,
McMaster University Medical Centre, Ontario, Canada
tarnopol@mcmaster.ca

Erklärung zu Interessenkonflikten: Die Reviewer erklären hiermit, keine finanziellen oder anderweitige Interessenkonflikte zu haben. Die Handlungsempfehlung wurde nicht gesponsort.