Nachrichten aus der internationalen Fachliteratur

Postzosterneuralgie: transkranielle Magnetstimulation

Ma SM, Ni JX, Li XY et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation reduces pain in postherpetic neuralgia. *Pain Med* 2015; 16: 2162–2170

S Beim Postzosterschmerz kann die transkranielle Magnetstimulation die Schmerzbelastung im VAS-Score (VAS=visuelle Analogskala) um bis zu 17% reduzieren. Dies belegt die Pilotstudie von Shu-Min Ma et al.

Besonders bei älteren Patienten hinterlässt die Herpes-Zoster-Infektion häufig eine massive Schmerzbelastung. Diese ist medikamentös kaum zu beherrschen und deshalb mit massiven Einschränkungen der Lebensqualität verbunden. In der Literatur wird auf die Möglichkeit hingewiesen, in dieser Situation durch eine Serienanwendung der transkraniellen Magnetstimulation die Schmerzsituation zu verbessern. Appliziert wird im Bereich des primären motorischen Kortex.

Ma et al. untersuchten 49 Patienten mit schwerer Postzosterneuralgie. Randomisiert applizierten die Forscher entweder

- ▶ eine Serie von 10 transkraniellen Magnetstimulationen oder
- ▶ Placeboanwendungen.

In der Nachbeobachtungsphase von 3 Monaten wurde regelmäßig die Schmerzbelastung geprüft. Eine effektive Schmerzreduktion definierten die Autoren als kontinuierliche VAS-Score-Reduzierung um mind. 25%. Zusätzlich interessierte, ob dies einen günstigen Effekt auf die Lebensqualität (sf-MPQ=Short-Form McGill Pain Questionnaire) und eventuell bestehende depressive Verstimmungen (SDS=self-rating depression scale) ausübt. Im Weiteren wurden der Schmerzmittelbedarf und die Schlafqualität überprüft. Die subjektive Wirkungsbewertung (patient global impression of change; PGIC) komplettierte die Erhebung.

Durch die Magnettechnik konnte die Schmerzbelastung anhaltend reduziert werden – im Mittel um 17%. Der Effekt war bereits nach der 2. Anwendung nachweisbar. Die Effektivitätsrate lag bei hoher Schmerz-

belastung (>7 VAS-Score-Punkte) bei 52%. Bei geringerer Schmerzbelastung (<7 VAS-Score-Punkte) betrug sie 30%. Keiner der psychosozialen Parameter zeigte eine anhaltende Veränderung. Bei der subjektiven Einschätzung der Wirkung dagegen ergab sich ein über den Beobachtungszeitraum andauernder positiver Eindruck. Einige Patienten klagten postinterventionell über Nacken- und Kopfschmerzen. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten nicht auf.

Fazit Bei der schweren Postzosterneuralgie kann der Einsatz der transkraniellen Magnetstimulation erwogen werden. Bereits nach den ersten Therapiesitzungen ist mit einer Reduktion der Schmerzlaster zu rechnen. Psychische Komorbidität und Lebensqualität dagegen bleiben weitgehend unverändert.

Dr. med. Horst Gross, Berlin

Mikrovaskulärer Blutfluss bei Sepsis

Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez WF et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Med* 2016; 42: 211–221

I In der Frühphase des septischen Schocks kann die gemischtvenös-arterielle CO₂-Differenz (Pv-aCO₂) Hinweise auf den mikrovaskulären Blutfluss geben. Dies haben Gustavo Ospina-Tascón und Kollegen der Universität del Valle in Cali, Kolumbien, mittels einer prospektiven Beobachtungsstudie auf einer interdisziplinären Intensivstation untersucht.

Sie rekrutierten insgesamt 75 neu aufgenommene Patienten, welche die diagnostischen Kriterien des septischen Schocks erfüllten und innerhalb der ersten 6h einen pulmonalarteriellen Katheter erhielten. Die Behandlung der Patienten erfolgte nach lokalen Standards in Anlehnung an die Protokolle der Surviving Sepsis Campaign,

wobei die Kliniker dynamischen Parametern der Volumenreagibilität den Vorzug gaben. Hydroxyethylstärke-hältige Präparate kamen nicht zum Einsatz.

Probenentnahmen erfolgten an Zeitpunkt T0 (Platzierung des Pulmonalkatheters) und T6 nach 6h. Die Mikrozirkulation evaluierten die Untersucher durch Dunkelfeld-Mikroskopie der lateralen Zunge mithilfe des Sidestream-Dark-Field-Geräts (SDF).

Als primäres Outcome definierten die Forscher die Korrelation zwischen dem Prozentsatz der kleinen perfundierten Gefäße (PPV) und dem Pv-aCO₂, als sekundäres Outcome die Verhältnisse von Pv-aCO₂ und hämodynamischen Variablen, Veränderung im Herzindex und Änderungen des PPV. Außerdem untersuchten sie diese Variablen in 3 prädefinierten Gruppen:

- ▶ Pv-aCO₂ < 6 mmHg
- ▶ Pv-aCO₂ = 6–9,9 mmHg
- ▶ Pv-aCO₂ ≥ 10 mmHg

Die Forscher beobachteten mit zunehmender Pv-aCO₂-Differenz ebenfalls eine Abnahme der PPV und der funktionellen Kapillardichte (FCD) sowie eine Zunahme des Heterogenitätsindex (HI) an T0 und T6 als

Die Therapie des septischen Schocks zielt u. a. auf die Wiederherstellung der mikrozirkulatorischen Dysfunktion. Die gemischtvenös-arterielle CO₂-Differenz ist ein guter Prädiktor für diese Störung.

Bildnachweis: psdesign1 / Fotolia

Zeichen abnehmender Mikrozirkulation. Der mikrozirkulatorische Blutflussindex (MFI) war ebenfalls erniedrigt. Die Gesamt-Kapillardichte war nur normal, wenn auch der korrespondierende Pv-aCO₂ im Normbereich lag. Sie konnten eine signifikante Korrelation zwischen Pv-aCO₂ und PPV an beiden Untersuchungszeitpunkten zeigen (T0: R²=0,61; p>0,001 und T6 R²=0,55; p>0,001). Zwischen PPV und Herzindex bestand keine Korrelation; ebenso wenig zwischen Parametern der Mikrozirkulation und MAP bzw. SvCO₂. Eine Veränderung der PPV war ebenfalls mit einer Veränderung der Pv-aCO₂ verbunden; jedoch nicht mit einer Veränderung des Herzindex.

Die gleichen Zusammenhänge konnten festgestellt werden, wenn anstelle der gemischtvenösen-arteriellen Partialdruckdifferenz die Differenz des CO₂-Gehalts bestimmt wurde. Die Korrelation zwischen PPV und Pv-aCO₂ blieb auch bestehen, wenn sie durch lineare Regression in Abhängigkeit ihrer gemischtvenösen O₂-Sättigung (> bzw. <65%) betrachtet wurden. Zum Zeitpunkt T6 fanden die Forscher eine Tendenz zu niedrigerem MAP und Herzindex bei Patienten mit höherer Pv-aCO₂, ohne jedoch ein signifikantes Level zu erreichen.

Fazit Die Autoren betrachten die Pv-aCO₂ als guten Prädiktor für mikrozirkulatorische Dysfunktion im Rahmen des septischen Schocks. Sie sehen Limitationen u. a. darin, dass vor Studienbeginn kein rigoroser statistischer Plan bestand und dass durch die gemischtvenöse Probengewinnung die Daten nicht unbedingt generalisierbar sind.

Dr. med. Johannes Achenbach, Hannover

Intraoperative EEG-Suppression assoziiert mit späterem Delir

Fritz BA, Kalarickal PL, Maybrier HR et al. *Intraoperative electroencephalogram suppression predicts postoperative delirium*. *Anesth Analg* 2016; 122: 234–242

A In einer beobachtenden Kohortenstudie untersuchten Bradley A. Fritz und Kollegen der Washington University School of Medicine in St. Louis, Missouri, die Korrelation zwischen vermehrten Suppressions-EEG intraoperativ und der Entwicklung eines postoperativen Delirs. Dabei zeigte sich, dass ein Suppressions-EEG ein unabhängiger Risikofaktor für das Delir ist.

Patienten, die während einer OP eine EEG-Suppression erleiden, haben ein höheres Risiko, postoperativ ein Delir zu entwickeln. Das fanden Forscher der Washington University School of Medicine in St. Louis in einer Kohortenstudie heraus.

Die Autoren untersuchten erwachsene Patienten, die sich einem operativen Eingriff in Narkose mit geplanter postoperativer Intensivtherapie unterzogen, mit intraoperativem EEG-Monitoring (BIS-Quatro). Die Patienten erhielten eine i.v. Einleitung mit Propofol, die Narkose wurde mit einem volatilen Anästhetikum mit oder ohne Lachgas aufrechterhalten. Die Suppression des EEG wurde mittels BIS-Quatro-Sensor über einen einzelnen Kanal FP1–F7 kontinuierlich während der OP ermittelt. Die Suppressionsrate beschreibt den Anteil von elektrisch supprimiertem EEG über die vorherigen 63 s. Diese werden minütlich errechnet. Bei Signalproblemen wurden vorhandene Messungen über die nächsten 4 min als konstant angenommen. Waren >50 % der Zeit keine Daten zu eruieren, wurde der Datensatz nicht verwendet. Die Gesamtmenge der Suppressionsanteile wurde dann in Minuten kalkuliert.

Als Teil der Routinepflege auf der Intensivstation erfolgte mittels Confusion Assessment Method for Intensive Care Units (CAM-ICU) 2-mal täglich ein Delir-Screening bis zur Entlassung von der Intensivstation. Postoperatives Delir war definiert als ≥1 positive CAM-ICU-Ergebnisse in den ersten 5 postoperativen Tagen.

Je nach RASS-Score (RASS = Richmond Agitation Sedation Scale) wurde das Delir klassifiziert als

- hypoaktiv (RASS ≤ 0),
- hyperaktiv (RASS > 0) oder
- gemischt (RASS zu verschiedenen Zeitpunkten > und < 0).

Die Lebensqualität wurde mittels dem Veterans-RAND-12-item-Test (VR-12-Test) gemessen. Funktionelle Unabhängigkeit wurde mit dem Barthels-Index ermittelt und die kognitiven Fähigkeiten über den PROMIS v 1.0-Applied Cognition-Abilities-Short Form 4a getestet. Diese Tests wurden am 30. postoperativen Tag durchgeführt.

Intraoperative Opioidmedikation wurde in Morphinäquivalente umgerechnet, die volatilen Anästhetika jeweils in Einheiten des altersangepassten MAC-Werts angegeben. Die untersuchte Kohorte beinhaltete 727 vorwiegend männliche Patienten höheren Alters. Die mediane Dauer einer EEG-Suppression lag bei 4,5 min (IQR 0,7–17,4), der mediane Anteil von BIS <20 betrug 11 min (IQR 5–31). Von den 727 Patienten lagen bei 619 Daten zum Delir-Screening vor. 162 dieser Patienten (26%; 95% CI 22–30%) entwickelten ein postoperatives Delir. Von diesen erlebten

- 119 (73%) Patienten ein hypoaktives und
- 43 (27%) ein gemischtes Delir.

Fälle von rein hyperaktivem Delir traten nicht auf. Bei Patienten ohne EEG-Suppression stieg im Vergleich zu Patienten mit steigendem Anteil an EEG-Suppression während der OP die Wahrscheinlichkeit für ein postoperatives Delir mit steigender Suppressionsdauer. Diese Korrelation konnte auch bei steigender Dauer von BIS-Werten <20 festgestellt werden, wobei die Beziehung in diesem Fall nicht linear war. Längere Phasen der EEG-Suppression erhöhten das Risiko eines postoperativen Delirs (Odds Ratio für log der minimalen Suppression: 1,22; 99% CI 1,06–1,40; p=0,0002).

Die am 30. postoperativen Tag durchgeführten Tests zur Lebensqualität (VR-12) und Denkfähigkeit (PROMIS) ergaben keine signifikante Korrelation mit der Dauer der intraoperativen EEG-Suppression. Patienten, die ein Delir entwickelten, hatten niedrigere Barthels-Index-Werte (Median, 95; ISR, 85–100) als Patienten ohne Delir (Median, 95; 95–100).

Fazit Die Autoren schließen, dass die Dauer der EEG-Suppression während einer Narkose ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines postoperativen Delirs ist. Prädiktoren für eine EEG-Suppression waren niedrigere Opioiddosen während der OP (Odds Ratio 0,5 pro Morphinäquivalent/kg-Steigerung; 95% CI 0,4–0,6) und höhere endtidale MAC-Werte des verwendeten volatilen Anästhetikums (Odds Ratio 1,5; 95% CI 1,5–1,6).

Dr. med. Alexander Raymann, Hannover

MikroRNA im septischen Schock verändert

Goodwin AJ, Guo C, Fan H et al. Plasma levels of microRNA are altered with the development of shock in human sepsis: an observational study. *Crit Care* 2015; 19: 440

I Goodwin und Mitarbeiter vermuteten, dass eine gesteigerte Expression von MikroRNA (miRNA) bei der Sepsis die endotheliale Integrität reduziert und einen Schock provoziert. miRNA sind kurze, nicht kodierende Nukleotidketten mit genregulatorischer Wirkung. Sie modulieren u. a. die Endothelfunktion und inflammatorische Signalwege. Die Expression der miRNA könnte bei der schweren Sepsis entscheidende prognostische Bedeutung haben.

Die Wissenschaftler verglichen die miRNA-Expression von

- ▶ 29 Patienten mit Sepsis / Schock,
- ▶ 33 Patienten mit Sepsis / kein Schock und
- ▶ 32 gesunden Kontrollpersonen.

Die Expression verschiedener MicroRNAs ist nach einem septischen Schock verändert. Diese Erkenntnis könnte die Prognose der Sepsis beeinflussen.

Bildnachweis: : molekuul.be / Fotolia

Sie analysierten 13 miRNA-Typen mithilfe von real-time-PCR (RT-PCR). Patienten mit einem Schock waren häufiger männlich. Das Alter, die Ethnie, das Infektionsspektrum sowie die Häufigkeiten einer maschinellen Beatmung von ARDS und Nierenversagen unterschieden sich in den beiden Patientengruppen nicht. Verglichen mit den Kontrollprobanden wiesen die Patienten mit einer Sepsis eine signifikant höhere miRNA-Expression auf ($p < 0,05$). Ausnahmen waren miR-150 und miR-486. Doch auch zwischen den septischen Patienten bestanden Unterschiede. Ein septischer Schock war mit signifikanten miRNA-Alterationen assoziiert:

- ▶ miR-15a unterexprimiert ($p = 0,0062$)
- ▶ miR-27a unterexprimiert ($p = 0,03$)
- ▶ miR-34a überexprimiert ($p = 0,03$)

miR-15a eignete sich am besten für die Differenzierung von septischen Patienten mit und ohne Schock (area under the curve 0,70; 95% CI 0,57–0,84). Die Ärzte überprüften in weiteren Analysen Zusammenhänge zwischen miRNA und spezifischem Organversagen. Ähnlich wie bei den Schockpatienten wiesen Patienten mit einem akuten Nierenversagen vermindert miR-15a im Plasma auf ($p < 0,0001$). Eine signifikante Assoziation zwischen miRNA und ARDS sowie der APACHE-II-Einstufung bestand nicht.

Ein spezielles Computerprogramm ermöglichte in einer Simulation die Identifizierung von Signalwegen mit miRNA-Zielgenen, die bei der Sepsis pathophysiologisch relevant sind. miR15a, miR-27a und miR-34a modulieren demnach die Endothelfunktion über die Zellzyklus-Regulation, Apoptose, Integrität der Zellgrenze, Lipopolysaccharid-vermittelte Kaskaden und den Transkriptionsfaktor NFκB.

Fazit Die Plasmaspiegel der MikroRNA sind bei Patienten mit einem septischen Schock verändert. Die Autoren sind der Ansicht, dies könnte nicht nur das pathophysiologische Verständnis erweitern, sondern darüber hinaus für die Vorhersage eines ungünstigen Sepsisverlaufs bedeutsam sein.

Dr. med. Susanne Krome, Melle

Schlaganfallbehandlung: schneller vor Ort als im Krankenhaus?

Itrat A, Taqui A, Cerejo R et al. Telemedicine in prehospital stroke evaluation and thrombolysis: taking stroke treatment to the doorstep. *JAMA Neurol* 2016; 73: 162–168

N Mittels einer mobilen Schlaganfallereinheit (MSE) und einer telemedizinisch-neurologischen Anbindung ist bereits eine präklinische Diagnostik und Behandlung des ischämischen Schlaganfalls möglich. Dies ist das Resultat einer Untersuchung, die die Cleveland Prehospital Stroke Group der Cleveland Clinic (Cleveland, Ohio, USA) durchgeführt hat.

Die Arbeitsgruppe etablierte für den Stadtbereich Cleveland eine MSE. Dieses Fahrzeug ist ausgestattet mit einem Computertomografen (CereTom), einem Telemedizin-Arbeitsplatz und der Möglichkeit, Laborparameter (International Normalized Ratio [INR], Glukose, Elektrolyte, Hämoglobin, Thrombo- und Leukozyten) zu bestimmen. Die MSE ging am 18.07.2014 in Betrieb und ist 7 Tage die Woche von 8–20 Uhr abrufbar. Besetzt ist das Fahrzeug mit einer Krankenschwester, einem Paramedic, einem Emergency Medical Technician und einem radiologisch-technischen Assistenten. Der Patient wird telemedizinisch durch einen Neurologen und die CT-Bilder durch einen Radiologen beurteilt. Die Schlaganfallbehandlung findet mittels systemischer Lyse (Alteplase) im Fahrzeug vor Ort statt.

Im Untersuchungszeitraum vom 18.07.–01.11.2014 wurde die Einheit 317-mal alarmiert. Das Team behandelte 100 Patienten, in den verbliebenen 217 Fällen wurde die Alarmierung wieder storniert.

Bei 33 Patienten (33,3%) bestand der Verdacht auf akuten, ischämischen Schlaganfall; hiervon wies das Team 28 in ein Schlaganfall-Zentrum mit der Möglichkeit der endovaskulären Therapie und 7 in ein Krankenhaus mit Schlaganfall-Basisversorgung ein.

99 Patienten konnten erfolgreich telemedizinisch versorgt werden, in einem Fall gelang dies aufgrund eines Bedienungsfehlers nicht.

Nach 11 min stand eine Videoverbindung, die dann durchschnittlich 20 min andauerte. 6-mal traten Unterbrechungen auf, die jedoch nie länger als 60 s anhielten und auch die Versorgung der Patienten nicht beeinträchtigten. Bedingt waren diese zumeist durch eine schlechte Datenverbindung. Bei 99 Patienten fertigten die Retter ein kraniales CT an; bei einem Patienten war dies wegen hämodynamischer Instabilität nicht möglich. Zuletzt erhielten dann 16 Patienten eine systemische i. v. Lyse. Die Forschungsgruppe verglich die in der MSE behandelten Patienten mit 56 Indexpatienten in Notaufnahmen der Krankenhäuser:

- Bei den Patienten der MSE verzeichneten sie eine kürzere Zeit bis
 - zur Fertigstellung des CT,
 - zum Erhalt der INR und
 - zum Verabreichen der Lyse.

Bei den Lysepflichtigen Patienten reduzierte der Einsatz des MSE-Teams den Lysebeginn um 26 min verglichen mit den Patienten der Notaufnahme (32 vs. 58 min; $p < 0,001$).

Fazit Die Untersuchung zeigt, dass eine telemedizinische Versorgung von Schlaganfallpatienten vor Ort technisch möglich ist. Eine hochtechnisierte präklinische Medizin ist in der heutigen Zeit realisierbar, ohne sehr fehleranfällig zu sein.

Dr. med. Marc-Michael Ventzke, Ulm

Kochsalzbolus nach Rocuronium verlängert Wirkdauer

Ishigaki S, Masui K, Kazama T. Saline flush after rocuronium bolus reduces onset time and prolongs duration of effect: a randomized clinical trial. *Anesth Analg* 2016; 122: 706–711

A Die Verabreichung eines 20 ml Kochsalzbolus nach Gabe von Rocuronium – ebenfalls als Bolus – verkürzt dessen Anschlagszeit, verlängert aber auch die klinische Wirkdauer und den Erholungsindex. Dies sind die Ergebnisse einer Untersuchungsreihe zum Einfluss eines Kochsalzbolus auf die pharmakodynamischen Effekte von Rocuronium, die Sayaka Ishigaki und Kollegen aus Saitama, Japan, durchführten.

Von Mai 2010 bis August 2014 nahmen sie 48 Patienten in ihre Studie auf. Die Hypothese war, dass die Verabreichung eines 20 ml-Kochsalzbolus die Anschlagszeit eines 10 ml-Rocuronium-Bolus verkürze, ohne das Erholungsprofil zu beeinflussen. Die Studiengröße wurde berechnet, um einen 30 s-Un-

Ein Kochsalzbolus nach Gabe von Rocuronium verkürzt die Anschlagszeit und verlängert die Wirkdauer des Muskelrelaxans.

terschied der Wirkzeiten zu detektieren bei einer Power von 0,9 und einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$.

Von den 48 Studienpatienten teilten sie je 24 randomisiert der Interventionsgruppe (20 ml Kochsalzbolus direkt nach Rocuronium 0,6 mg/kg in 10 ml) oder der Kontrollgruppe (nur Rocuronium 0,6 mg/kg in 10 ml) zu. Die neuromuskuläre Blockade ermittelten die Ärzte via Akzeleromyografie über dem M. adductor pollicis nach Reizung des N. ulnaris. Die Narkose wurde standardisiert eingeleitet und aufrecht erhalten (Propofol über „target-controlled infusion“-Pumpe und Remifentanyl über Spritzenpumpe). Nach Bewusstseinsverlust wurde der Akzelerograf zunächst für eine supramaximale Train-of-four-Stimulation (TOF-Stimulation) kalibriert, danach erfolgte die TOF-Messung alle 15 s. Erst nachdem für mind. 2 min die T1-Höhenvariation $< 5\%$ betrug, wurde das Muskelrelaxans verabreicht. Folgende Messergebnisse dienten den Wissenschaftlern als Vergleichsvariablen:

- latente Anschlagszeit: Zeit vom Beginn der Rocuronium-Injektion bis zur ersten Höhenabnahme von T1 des TOF um $\geq 5\%$
- Anschlagszeit: Zeit vom Beginn der Rocuronium-Injektion bis zur T1-Abnahme um $\geq 95\%$
- klinische Wirkdauer: Zeit vom Beginn der Rocuronium-Injektion bis T1 sich wieder auf $\geq 25\%$ erholt hat
- Erholungsindex: Zeit zwischen der Erholung von T1 von 25% auf $\geq 75\%$
- Erholungszeit: Zeit vom Beginn der Rocuronium-Injektion bis zu einer TOF-Ratio ($T4:T1$) $\geq 90\%$

So kamen die Autoren zu folgenden Ergebnissen:

- Die Interventionsgruppe hatte zu den Zeitpunkten 30 s, 45 s und 60 s nach Ver-

abreichen des Muskelrelaxans signifikant niedrigere Höhen von T1 im TOF als die Kontrollgruppe.

- Sowohl Anschlagszeit als auch latente Anschlagszeit waren in der Interventionsgruppe um 15 s kürzer als in der Kontrollgruppe ($p = 0,007$ bzw. $p = 0,017$)
- Die Erholungszeiten waren in der Interventionsgruppe signifikant verlängert und zwar die klinische Wirkdauer um 4,8 min ($p = 0,031$), der Erholungsindex um 2,3 min ($p = 0,018$) und die Erholungszeit um 8,8 min ($p = 0,047$)

Fazit Daraus schlossen die Wissenschaftler, dass die Verabreichung eines 20 ml-Kochsalzbolus nach Gabe von Rocuronium die Anschlagszeit des Muskelrelaxans verkürzt und die Wirkdauer verlängert. Sie erklären diesen Umstand mit der Verkürzung der Kreislaufzeit durch den nachfolgenden Kochsalzbolus, wodurch die Spitzenkonzentration am Erfolgsorgan zunimmt. Zu klären wären die Auswirkungen des Kochsalzbolus, wenn dieser im echten Einleitungssetting während der Narkoseinduktion gegeben wird. Eine weitere Schwäche der Studie ist die Tatsache, dass sich zeitliche Auswirkungen auf die untersuchten Zeiten nur im 15 s-Intervall ablesen ließen. Die Stärke der Studie war für einen 30 s-Unterschied berechnet worden.

Dr. med. Sina Pulz, Köln