

Kälteagglutinine in der Herzchirurgie: Literaturübersicht und Konsequenzen für das operative Management

ZUSAMMENFASSUNG

Kälteautoantikörper lassen sich in niedriger Konzentration im Blut vieler gesunder Menschen nachweisen und haben in der Regel keine klinische Bedeutung. Im Rahmen von Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine und Hypothermie können aber Komplikationen wie Hämolyse oder Autoagglutination mit nachfolgenden Organschäden auftreten. Bis heute haben zahlreiche Methoden zur Vermeidung von kälteagglutininbedingten Komplikationen bei Operationen am Herzen in Hypothermie unter Verwendung der extrakorporalen Zirkulation ihren Einsatz gefunden. Diese Arbeit gibt einen Überblick über die Bedeutung der Kälteagglutinine im Zusammenhang mit Operationen unter extrakorporaler Zirkulation und Empfehlungen zum operativen Management dieser Patienten.

SCHLÜSSELWÖRTER

Extrakorporale Zirkulation, Herzoperation, Hypothermie, Kälteagglutinine.

ABSTRACT

Although cold reactive antibodies are commonly found in healthy persons and rarely become clinically apparent, unsuspected complications such as hemolysis and intravascular coagulation resulting in end organ damage can occur during cardiovascular operations requiring hypothermia. Several techniques have been utilized to manage cold agglutininemia during open-heart surgery on cardiopulmonary bypass. This communication gives a review of the impact of cold agglutinins in operations with extracorporeal circulation as well as suggestions for the optional operative management of these patients.

KEY WORDS

Cold agglutinins, extracorporeal circulation, heart surgery, hypothermia.

EINLEITUNG

Im Jahr 2004 sind in Deutschland fast 100.000 Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine am offenen Herzen

durchgeführt worden. Bei diesen Eingriffen stellt die Anwendung der Hypothermie ein etabliertes Standardverfahren zur Reduktion des Sauerstoffmetabolismus während der extrakorporalen Zirkulation dar. Dennoch bleibt die Anwendung von Hypothermie bei Patienten mit kältereaktiven Antikörpern (Kälteagglutinine) aufgrund des Risikos von schwerwiegenden Komplikationen ein wichtiges Thema. Die Kälteagglutininkrankheit ist eine seltene autoimmunhämolytische Erkrankung, die infolge von kältewirksamen, gegen patienteneigene Kohlenhydratantigene auf der Erythrozytenoberfläche gerichteten Autoantikörpern ausgelöst wird. Die Ausprägung der Komplikationen reicht von intravasalen Hämolysen, Erythrozytenagglutination mit lokaler Durchblutungsstörung bis hin zu ischämischen Organschäden. Die erste Beschreibung einer durch hypotherme extrakorporale Zirkulation bedingten Hämolyse erfolgte im Jahr 1969 durch Wertlake et al. [24]. Die vorliegende Arbeit soll einen Überblick über die Bedeutung der Kälteagglutinine für kardiochirurgische Patienten geben.

KLASSIFIKATION DER KÄLTE-REAKTIVEN AUTOANTIKÖRPER

Nach dem klinischen Bild und den zugrunde liegenden Kälteautoantikörpern lässt sich die Kälteagglutininkrankheit in drei Kategorien einteilen:

(1) Bei der akuten reversiblen autoimmunhämolytischen Anämie handelt es sich um ein hämolytisches Syndrom, das als Folgeerkrankung nach Infektion, insbesondere Mykoplasmenpneumonie oder infektiöser Mononukleose, auftreten kann [20, 21]. Hierbei handelt es sich um kältewirksame, gegen Glykoproteine der Erythrozytenmembran (i- oder I-Antigene) gerichtete IgM-Autoantikörper von polyklonalem Ursprung, die bei starker Kälteexposition (<30 °C) zur intravasalen Hämolyse, Erythrozytenagglutination mit Verlegung der Kapillaren und Gewebnekrosen führen können.

(2) Die chronisch irreversible autoimmunhämolytische Anämie wird ausgelöst durch monoklonale IgM-Antikörper, die

idiopathisch oder symptomatisch infolge von malignen lymphoproliferativen Erkrankungen auftreten können. Die idiopathische Form macht ca. die Hälfte aller Fälle aus und tritt in der Regel im Erwachsenenalter jenseits des 50. Lebensjahres auf.

(3) Die seltene paroxysmale Kältehämoglobinurie stellt eine Sonderform der Kälteagglutininkrankheit dar, die gekennzeichnet ist durch ein akutes intravasales hämolytisches Syndrom nach Kälteexposition bei Temperaturen meist unter 30 °C. Die Hämolyse wird verursacht durch bithermische und komplementaktivierende Kälteautoantikörper (Donath-Landsteiner-Antikörper) der Klasse IgG mit anti-P-Spezifität, die sich bei Kälte an Erythrozyten binden, diese jedoch erst nach Wiedereintritt in wärmere Kreislaufabschnitte intravasal lysieren. Früher wurde die paroxysmale Kältehämoglobinurie als Begleiterkrankung bei Patienten mit angeborener oder erworbener Syphilis im dritten Stadium beobachtet. Heute kommt die rasch reversible Erkrankung fast ausschließlich bei Kleinkindern nach viralen Infektionen vor.

Aus Gründen der Vollständigkeit sollen an dieser Stelle zwei weitere Kälteproteine Erwähnung finden. Streng von den Kälteagglutininen zu trennen sind die Kryoglobuline, bei denen es sich um Immunglobuline unterschiedlichen Typs (IgG, IgM oder Komplexe aus beiden) handelt. Diese Antikörper binden sich bei niedrigen Temperaturen (oft schon unter 30 °C) aneinander (nicht an Erythrozyten) und führen zu einer abnormen Viskositätssteigerung und Präzipitatbildung. Kryoglobuline kommen hauptsächlich bei lymphoproliferativen Erkrankungen (M. Waldström), bei Autoimmunerkrankungen (SLE, chronische Polyarthrit) und auch bei bestimmten Infektionen (Virus-Hepatitis, infektiöse Mononukleose) vor.

Auch für Fibrinogen (auch Kryofibrinogen genannt) wurden Kryoglobulineigenschaften wie Präzipitation mit entsprechender Durchblutungsstörung in den betreffenden Körperbereichen mit Temperaturen <37 °C beschrieben.

NACHWEIS VON KÄLTEAGGLUTININEN
Kälteagglutinine sind natürlich vorkommende Kälteautoantikörper, die sich in niedriger Konzentration (<1:64) bei fast jedem Menschen nachweisen lassen. Die Diagnose einer Agglutininkrankheit stützt sich serologisch v. a. auf 2 Kriterien: Zum einen ist der Kälteagglutinititer über den Normalbereich hinaus deutlich erhöht, und zum anderen nähert sich die Temperaturamplitude dem physiologischen Bereich. Entscheidend für die klinische Bedeutung ist jedoch die Temperaturamplitude und weniger ihre Konzentration im Serum.

Der Nachweis der (freien) Kälteagglutinine im Plasma erfolgt im Labor am einfachsten mit Hilfe des indirekten Coombs-Tests. Zur Differenzierung von Kälteagglutininen verschiedener Blutgruppensysteme (z. B. I, i, Pr, Gd, Mu usw.) wird Warmblut des Patienten benötigt. Entnahme, Transport und Zentrifugation sollten bei 37 °C erfolgen, um die Bindung der vermuteten Kälteagglutinine an die Erythrozyten zu verhindern.

In den meisten Fällen handelt es sich um Kälteautoantikörper der Spezifität Anti-I, seltener findet man Anti-i, Anti-Pr usw. Die Differenzierung erfolgt mittels Antikörpertiter und speziell aufbereiteter Zellen. Als Probenmaterial dienen native und enzymatisierte 0-Erwachsenenerythrozyten, Nabelschnurzellen und Patientenerythrozyten zum Nachweis des Autoantikörpercharakters.

Zur Ermittlung der Titerhöhe ist die Herstellung einer geometrischen Verdünnungsreihe erforderlich. 0,5 ml physiologische NaCl-Lösung wird in jedes Röhrchen, z. B. bis Titerhöhe 1048, vorgelegt. 0,5 ml Patientenserum wird überpipettiert. Aus dieser Verdünnungsreihe werden entsprechend dem Differenzierungsschema neue Verdünnungsreihen getropft. Das Patientenserum der jeweiligen Verdünnung wird mit einer 3- bis 5%igen Erythrozytensuspension (native und enzymatisierte 0-Erwachsenenerythrozyten, Nabelschnurzellen und Patientenerythrozyten) für 1 Stunde parallel bei verschiedenen Temperaturen (z. B. 4 °C, 25 °C, 30 °C) inkubiert. Anschließend erfolgt die Zentrifugation der Röhrchen und die Ablesung der Titerstufe, bei der gerade noch eine Agglutination der Erythrozyten makroskopisch über einem Lichtkasten erkennbar ist (Abb. 1).

Antikörper der Spezifität Anti-I reagieren mit Erwachsenenerythrozyten stärker als mit Neugeborenenerythrozyten. Bei Antikörpern der Spezifität i verhält es sich umgekehrt. Beiden Antikörperspezi-

fitäten ist gemeinsam, dass sie durch Enzymbehandlung verstärkt werden. Für die verschiedenen Pr-Antikörper gilt, dass sie gleich stark mit Erwachsenen- und Neugeborenen-Zellen reagieren, jedoch kaum oder gar nicht mit enzymbehandelten Zellen.

Anti-I lässt sich vorwiegend bei Autoimmunhämolyse vom Kältetyp nachweisen. Durch eine breite Temperaturamplitude (>30 °C) kann Anti-I das Komplement aktivieren, welches sich im Kältehämolysintest nachweisen lässt. Anti-i-Antikörper werden wesentlich seltener nachgewiesen. Anti-i wird vermehrt bei infektiöser Mononukleose, alkoholbedingter Leberzirrhose, Retikulose und myeloischer Leukämie nachgewiesen.

KÄLTEAGGLUTININE IN DER KARDIOCHIRURGIE

Spuren von Kälteautoantikörpern sind im Blut vieler Menschen nachweisbar. In der Regel führen sie aufgrund des niedrigen Antikörper-Serum-Titers, der niedrigen Komplementbindungsfähigkeit und der agglutinierenden Wirkung der Kälteagglutinine bei sehr niedrigen Temperaturen (4 °C) nur in Einzelfällen zu klinischen Komplikationen. Dennoch können bei einigen Patienten hämolytische Krisen, Akrozyanosen, aber auch Nekrosen an den Akren als Folge von Durchblutungsstörungen bei Kälteexposition auftreten.

Herzchirurgische Eingriffe am kardiopulmonalen Bypass werden in der Regel in Hypothermie durchgeführt, um den Organismus durch Reduktion des O₂-Stoffwechsels vor einem ischämischen Schaden zu bewahren. Während die Anwendung der systemischen Abkühlung bei kardiopulmonalem Bypass und kalter Kardioplegielö-

sung (ca. 4–10 °C) das Verfahren der Wahl darstellt, nimmt das Risiko für Autoagglutination und konsekutive Hämolyse bei Patienten mit der Kälteagglutininkrankheit mit zunehmendem Temperaturabfall zu.

INZIDENZ DER KÄLTEAGGLUTINATION

Seit der Erstbeschreibung einer Hämolyse als Folge eines hypothermen kardiopulmonalen Bypasses im Jahre 1969 [24] haben bis heute zahlreiche Herzchirurgen ihre Erfahrungen mit diesem Krankheitsbild veröffentlicht. Dennoch schwanken in der Literatur die Angaben zur Häufigkeit der Erkrankung sehr, da es sich bei den meisten Berichten um anekdotische Fallbeispiele ohne Inzidenzangaben handelt und vermutlich ein großer Anteil der Fälle unerkannt bleibt. Die einzige Übersichtsarbeit von Agarwal et al. [1] berichtet über 50 bis dahin veröffentlichte Fälle mit einer Inzidenz der Kälteagglutination von 0,4 bis 0,8 %. Eine noch niedrigere Inzidenz konnten wir in unserem herzchirurgischen Patientengut nachweisen. Im Rahmen einer Studie zum präoperativen Antikörpernachweis bei 2.294 herzchirurgischen Patienten betrug die Inzidenzrate für klinisch relevante Kälteantikörper (>1:64) mit 5 positiven Patienten 0,2 % [16].

KLINISCHE SYMPTOMATIK

Die klinische Symptomatik durch die Kälteagglutinine, die im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe beobachtet wird, kann unterschiedlich sein und wurde in mehreren Fallberichten dargestellt [3, 6, 12, 23, 24]. Izzat et al. [12] berichteten über Mikrothromben in Koronararterien eines Patienten eine Minute nach Applikation von 10 °C kalter Blutkardioplegie. Diaz et al. [6] beobachteten multiple Mikroembolien

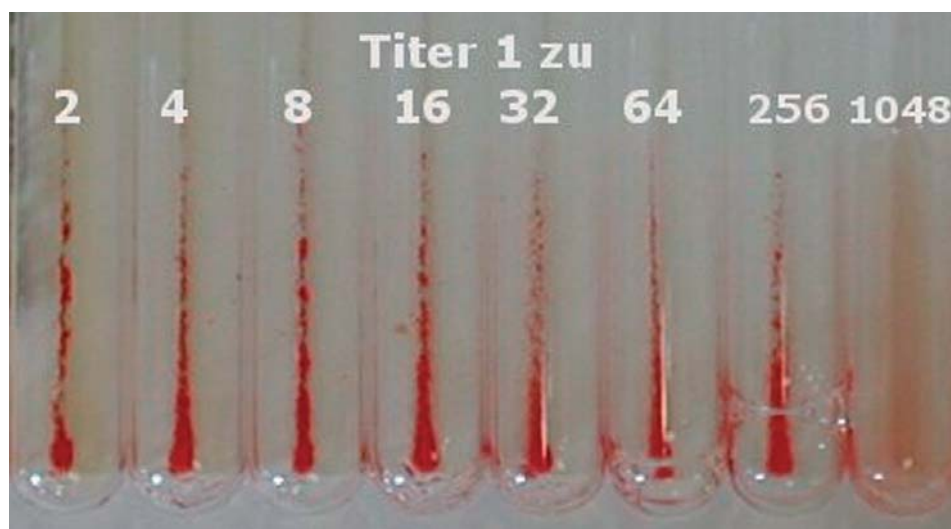


Abb. 1: Titration von Kälteagglutininen. Agglutination der Erythrozyten bis zu einer Titerstufe von 1:256 makroskopisch erkennbar: Ein Kälteagglutinititer >1:64 ist pathologisch erhöht.

nach Eröffnung einer Koronararterie bei einem Patienten mit einer Kernkörpertemperatur von 30 °C. Holman et al. [11] machten die gleiche Erfahrung bei einem 69-jährigen Mann, bei dem zur Stilllegung des Herzens 4 °C kalte Blutkardioplegie eingesetzt wurde. Obwohl sich die postoperativen Verläufe bei diesen Fällen problemlos gestalteten, sind auch letale Verläufe nach Erythrozytenagglutination berichtet worden. Im eigenen Patientenkollektiv verstarb eine 77-jährige Patientin am globalen Myokardinfarkt wenige Stunden nach der Operation. Nach Applikation von kalter Blutkardioplegie und lokaler Herzkühlung mit Eiswasser waren im Rahmen einer Bypassoperation Mikrothromben im Koronarsystem der Patientin gefunden worden [16].

MANAGEMENT DER PATIENTEN MIT KÄLTEAGGLUTININEN

Die klinische Relevanz der Kälteagglutinine ist aufgrund der geringen Fallzahl mit beschriebenen Komplikationen umstritten. Dennoch sind in der Literatur auch potenziell tödliche Gefahren der Kälteagglutination beschrieben worden. Einigkeit herrscht heute bei den meisten Autoren darüber, dass der Einsatz der Hypothermie in der extrakorporalen Zirkulation den zentralen Auslöser der Problematik darstellt. Somit besteht die wesentliche Therapie darin, einen Verzicht auf die Hypothermie zu erreichen. Alternativ wird insbesondere die Frage diskutiert, ob eine generelle präoperative Antikörpersuche bei allen herzchirurgischen Patienten indiziert ist [6, 7, 18, 22].

In den vergangenen Jahren wurde eine Vielzahl unterschiedlicher Strategien zur Vermeidung von Komplikationen bei kardiochirurgischen Patienten entwickelt und klinisch erfolgreich erprobt. Neben präoperativen Maßnahmen wie Plasmapherese [13, 19, 25] oder komplettem Blutaustausch [15], die mit großem apparativen und logistischen Aufwand verbunden waren, wurden im weiteren Verlauf hauptsächlich intraoperative Konzepte entwickelt. Dake et al. und Bracken et al. [3, 5] favorisierten die routinemäßige Kontrolle der Schlauchsysteme durch den Kardiotechniker zur Detektion von Autoagglutination vor Kardioplegiegabe und führten diese als Teil ihrer HLM-Checkliste ein. So war ihnen die rechtzeitige Erkennung von drei KA-positiven Patienten gelungen. Abhängig von der Temperaturamplitude der Kälteagglutinine empfahlen einige Autoren die Anwendung einer systemischen Normo- bzw. moderaten Hypothermie [13]. Als eine alternative Technik setzten Koppu-

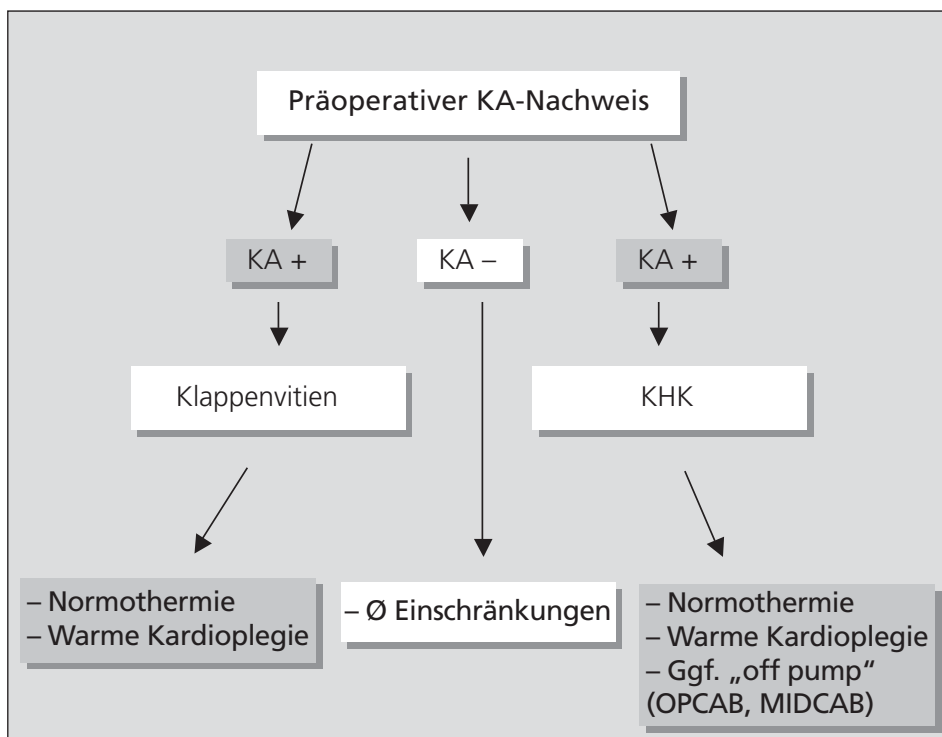


Abb. 2: Algorithmus der Differenzialtherapie von Patienten mit Kälteagglutininen in der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Friedrich-Schiller-Universität Jena.

KA: Kälteagglutinine; KHK: Koronare Herzkrankheit; OPCAB: Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting; MIDCAB: Minimal Invasive Direct Coronary Artery Bypass

la et al. [14] mit Erfolg intermittierendes Kammerflimmern ohne Kardioplegieeinsatz und Aortenklemmung in Normothermie bei ihren Patienten ein.

Aufgrund inadäquater Myokardprotektion basierend auf Erythrozytenverklumpung und koronarer Verstopfung nach Applikation von kalter Blutkardioplegie, haben sich einige Autoren für den Einsatz kristalloider retrograder Kardioplegie bei Nachweis von Kälteagglutininen ausgesprochen. Durch retrograde Applikation mittels eines in den Koronarsinus eingebrachten Ballonkatheters konnte das Blut aus den Koronarien herausgespült und eine Autoagglutination von Erythrozyten auch unter lokaler Herzkühlung vermieden werden.

Dennoch spielt der Verzicht auf Hypothermie die zentrale Rolle in der Therapie-strategie der KA-Patienten. Um die potenziellen Nebenwirkungen der systemischen Hypothermie wie kardiale Arrhythmien, Koagulopathien und Infektionen zu umgehen, gewinnen normotherme Herzoperationen seit einigen Jahren zunehmend an Bedeutung. Diese Entwicklung hat bisher viele Herzchirurgen veranlasst, die Applikation von kalten kristallinen oder Blutkardioplegielösungen zugunsten der warmen Blutkardioplegie aufzugeben [2, 4, 8, 9, 10, 17]. Ob allerdings Temperaturabfälle in verschiedenen Bereichen der Herz-Lungen-Maschine bei normothermer Perfusion – im

abgeklemmten Shunt, im Sauger- und Vent-schlauch sowie im Kardioplegieschlauch – für Patienten mit deutlich erhöhtem Kälteagglutinititer und Temperaturamplitude von Bedeutung sind, ist unklar.

Als eine viel versprechende Alternative haben sich in den letzten Jahren Off-Pump-Verfahren, wie MIDCAB- (Minimal Invasive Direct Coronary Artery Bypass) oder OPCAB-Operationen (Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting) unter Umgehung der extrakorporalen Zirkulation und des kardioplegischen Herzstillstands zu einer sicheren und etablierten Methode entwickelt. Besonders für ein ausgewähltes Patientenkollektiv mit relevanten kältereaktiven Antikörpern bieten diese Verfahren optimale Temperaturbedingungen, so dass herzchirurgische Eingriffe ohne zusätzliche Gefährdung dieser Patienten sowie stets ohne Notwendigkeit von kosten- und zeitintensiven präoperativen Nachweisuntersuchungen durchgeführt werden können (Abb. 2).

RESÜMEE

Kälteagglutinine werden in geringer Konzentration von fast allen Menschen im Laufe ihres Lebens gebildet. Klinische Bedeutung haben diese nur, wenn sie in erhöhter Konzentration im Blut vorkommen und/oder eine verbreiterte Temperaturamplitude besitzen. Der präoperative Nachweis von klinisch relevanten Kälteagglutininen

(hoher Titer, breite Temperaturamplitude) macht eine entsprechende Umstellung des Therapieplans bei Operationen in lokaler oder systemischer Hypothermie zwingend erforderlich. Neben der Anwendung von Verfahren wie Plasmapherese, moderate Hypothermie oder intermittierendes Kammerflimmern, gehen Herzchirurgen in den letzten Jahren zunehmend dazu über, Patienten mit Kälteagglutininen im normothermen Zustand mit warmer Blutkardioplegie oder unter Verzicht auf HLM am schlagen-den Herzen zu operieren.

LITERATUR

[1] Agarwal SK, Ghosh PK, Gupta D: Cardiac surgery and cold-reactive proteins. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1143–1150

[2] Ali IM, Kinley CE: The safety of intermittent warm blood cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8: 554–556

[3] Bracken CA, Gorkowski MA, Naples JJ, Smith H, Steinmann A, Samuel J et al: Cardiopulmonary bypass in two patients with previously undetected cold agglutinins. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7: 743–749

[4] Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A et al: Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 398–402

[5] Dake SB, Johnson MF, Brueggeman P, Barner HB: Detection of cold hemagglutination in a blood cardioplegia unit before systemic cooling of a patient with unsuspected cold agglutinin disease. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 914–915

[6] Diaz JH, Cooper ES, Ochsner JL: Cardiac surgery in patients with cold autoimmune diseases. *Anesth Analg* 1984; 63: 349–352

[7] Diaz JH, Cooper ES, Ochsner JL: Cold agglutinins and hypothermia. Reply [Letter]. *Arch Intern Med* 1985; 145: 579

[8] Franke U, Korsch S, Wittwer T, Albes JM, Wippermann J, Kaluza M et al: Intermittent antegrade warm myocardial protection compared to intermittent cold blood cardioplegia in elective coronary surgery – do we have to change? *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23(3): 341–346

[9] Gokhale AGK, Suhasini T, Saraswati V, Chandrasekhar N, Rajagopal P: Cold agglutinins and warm heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 557

[10] Hearnberger J, Ziomeck S, Tobler G et al: Management of cold agglutininemia with warm heart surgical intervention: a case report. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 756–757

[11] Holman WL, Smith SH, Edwards R, Huang ST: Agglutination of blood cardioplegia by cold-reacting autoantibodies. *Ann Thorac Surg*, 1991; 51: 833–835

[12] Izzat MB, Rajesh PB, Smith GH: Use of retrograde cold crystalloid cardioplegia in a patient with unexpected cold agglutination. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1395–1397

[13] Klein HG, Faltz LL, McIntosh CL, Appelbaum FR, Deisseroth AB, Holland PV: Surgical hypothermia in a patient with a cold agglutinin. Management by plasma exchange. *Transf* 1980; 20: 354–357

[14] Koppula AS, Jagannath BR, Kanhere AS, Das M, Gupta CM: Management of cold agglutininemia using normothermic intermittent fibrillatory arrest [Letter]. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1566

[15] Lee MC, Chang CH, Heish MJ: Use of a total wash-out method in an open-heart operation. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 57–58

[16] Madershahian N, Franke UFW, Jütte H, Wippermann J, Barz D, Wahlers Th: Cold agglutinins in on-pump cardiac procedures: a rare but lethal problem. *Internet Journal of Perfusionists* 2004, Vol. 2, Number 1 (ISSN:1531-3026), www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=journals/ijpf/vol2n1/cold.xml

[17] Mastrogiovanni G, Masiello P, Iesu S, Senese I, Di Benedetto G: Management of cold agglutininemia with intermittent warm

blood cardioplegia and normothermia. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 317

[18] Moore RA, Geller EA, Mathews ES, Botros SB, Joe AB, Clark DL: The effect of hypothermic cardiopulmonary bypass on patients with low titer, nonspecific cold agglutinins. *Ann Thorac Surg* 1984; 37: 233–238

[19] Park JV, Weiss CL: Cardiopulmonary bypass and myocardial protection: management problems in cardiac surgical patients with cold autoimmune disease [Review]. *Anesthesia & Analgesia* 1988; 67: 75–78

[20] Pruzanski W, Shumak KH: Biologic activity of cold-reacting autoantibodies. I. *N Engl J Med* 1977; 297: 538–542

[21] Pruzanski W, Shumak KH: Biologic activity of cold-reacting autoantibodies. II. *N Engl J Med* 1977; 297: 583–589

[22] Schmidt PJ: Cold agglutinins and hypothermia [Letter]. *Arch Intern Med* 1985; 145: 578–579

[23] Shahian DM, Wallach SR, Bern MM: Open-heart surgery in patients with cold-reactive proteins. *Surg Clin North Am* 1985; 65: 315–322

[24] Wertlake PT, McGinniss MH, Schmidt PJ: Cold antibody and persistent intravascular hemolysis after surgery under hypothermia. *Transfusion* 1969; 9: 70–73

[25] Zoppi M, Oppliger R, Althaus U, Nydegger U: Reduction of plasma cold agglutinin titers by means of plasmapheresis to prepare a patient for coronary bypass surgery. *Infusionsther Transfusionsmed* 1993; 20: 19–22

Dr. med. Navid Madershahian
Klinik für Herz-, Thorax- und
Gefäßchirurgie
Friedrich-Schiller-Universität
Erlanger Allee 101
07740 Jena
E-Mail:
Navid.Madershahian@med.uni-jena.de