

Journal für **Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Kardioprotektive Mechanismen durch Training - klinische Bedeutung

Vonbank K, Gabriel H, Haber P

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology* 2005; 12
(7-8), 167-169

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Kardioprotektive Mechanismen durch Training – klinische Bedeutung

K. Vonbank, H. Gabriel, P. Haber

Kurzfassung: Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind in westlichen Ländern für 45 % und in Entwicklungsländern für 24,5 % der Gesamt mortalität verantwortlich [1]. Die koronare Herzkrankheit ist die führende Todesursache bei Frauen über dem 65. Lebensjahr und bei Männern ab dem 45. Lebensjahr.

Durch regelmäßige körperliche Bewegung, wie Gehen, Laufen, Schwimmen oder Radfahren, kommt es zu kardiovaskulären Adaptationsvorgängen, die Leistungsfähigkeit, Ausdauer und Muskelkraft verbessern. Prospektive epidemiologische Studien konnten eine Abnahme der Inzidenz hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse bei körperlich aktiven Personen mit Abnahme des Herzinfarktrisikos um bis zu 50 % [2] zeigen, wobei sich eine negative Korrelation zwischen Trainingszustand und kardiovaskulären Ereignissen fand. Neben einer Verbesserung von Risikofaktoren der koronaren

Herzerkrankung, wie arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Diabetes mellitus sowie Übergewicht, fand sich auch ein von diesen Faktoren unabhängiger positiver Effekt durch Adaptationsvorgänge der koronaren Zirkulation.

Abstract: Cardioprotective Mechanisms by Physical Training – Clinical Significance. Cardiovascular disease is the leading cause of death among women over 65 years and men over 45 years [1]. Regular physical activity using large muscle groups, such as walking, running, swimming, or cycling produces cardiovascular adaptations that increases exercise capacity and skeletal muscle strength. Prospective, epidemiologic studies of physical activity have documented

a reduced incidence of coronary artery disease in the more physically active and fit subjects. The most physically active subjects demonstrated coronary artery disease rates half of those of the most sedentary groups [2]. Present data demonstrate a graded relationship of decreasing coronary artery disease rates with increasing levels of activity.

Physical activity has a preventive effect and helps treating many established atherosclerotic risk factors, including elevated blood pressure, insulin resistance, and glucose intolerance, elevated LDL cholesterol concentrations, elevated triglyceride concentrations, and obesity. In many studies the lower frequency of coronary artery disease was independent of atherosclerotic risk factors, which implicate additional beneficial effects of exercise training-induced adaptations in the coronary circulation. **J Kardiol 2005; 12: 167–9.**

■ Einleitung

Körperliche Aktivität führt zu physiologischen Adaptationsvorgängen (Abb. 1). Bei maximaler Belastung kommt es zu einem 4–6fachen Anstieg des Herzminutenvolumens, einem 3fachen Herzfrequenzanstieg sowie einem Anstieg des Schlagvolumens um 30–40 %. Das erhöhte Schlagvolumen resultiert aus einer Erhöhung des venösen Rückstroms der arbeitenden Muskulatur sowie dem Anstieg der kardialen Kontraktilität unter Belastung. Vasodilatation und verminderte vaskuläre Resistenz in der arbeitenden Muskulatur führen zu einer Abnahme des peripheren Widerstandes. Unter Belastung kommt es zu einem Anstieg des systolischen und mittleren Blutdruckwertes sowie zu einem leichten Abfall des diastolischen Blutdruckwertes. Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) einer untrainierten Person kann bei maximaler Belastung bis auf das 10–12fache des Ruhewertes ansteigen.

Regelmäßige körperliche Aktivität führt zu morphologischen Adaptationsvorgängen. Der beste Indikator für die maximale Kapazität des kardiovaskulären Systems ist die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}). Bei gesunden untrainierten Personen zeigt sich eine VO_{2max} bei Frauen von 32–34 ml/kg/Min., bei Männern von 40–42 ml/kg/Min. Durch jahrelanges Training mit Trainingsumfängen bis zu 15 Stunden pro Woche und mehr kann eine VO_{2max} von 60–70 ml/kg/Min. bei Frauen sowie von 80–90 ml/kg/Min. bei Männern erreicht werden.

Die Abnahme der Herzfrequenz in Ruhe sowie unter submaximaler Belastung ist einer der ersten kardiovaskulären Adaptationsvorgänge nach Training infolge eines Anstiegs des Parasympathikotonus. Bei trainierten Personen findet sich

eine Abnahme der zirkulierenden Katecholamine. Aufgrund einer verbesserten oxidativen Kapazität infolge einer Vermehrung der Mitochondrienmasse und Vergrößerung des Gefäßquerschnittes der großen muskulären Arterien kommt es zu einer Erhöhung des Herzminutenvolumens durch Steigerung des Schlagvolumens. Der Anstieg der arteriell-venösen Sauerstoffdifferenz wird durch eine vermehrte Enzymmasse sowie vermehrte Kapillardichte bedingt.

Training über mehrere Jahre führt auch zu morphologischen Veränderungen des Herzmuskels im Sinne einer physiologischen Hypertrophie und regulativen Dilatation (Sportherz).

■ Beeinflussung der atherosklerotischen Risikofaktoren durch Training

Regelmäßige Bewegung hat nicht nur eine präventive Wirkung, sondern zeigt auch eine positive Beeinflussung bei be-

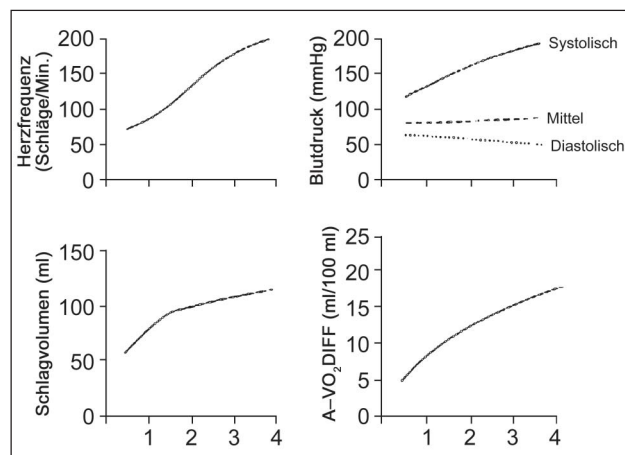


Abbildung 1: Verhältnis von Herzfrequenz, Schlagvolumen, Blutdruck und arterio-venöser Sauerstoffdifferenz zur Sauerstoffaufnahme unter progressiver dynamischer Belastung. Mod. nach: Steigemann J. Leistungsphysiologie – physiologische Grundlage der Arbeit und des Sports. Thieme Verlag, Stuttgart, 1971; 113.

Eingelangt am 24. Jänner 2005; angenommen am 28. Jänner 2005.
Aus der Abteilung für Pulmologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin IV, Wien
Korrespondenzadresse: Dr. med. Karin Vonbank, Abteilung für Pulmologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin IV, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20;
E-Mail: karin.vonbank@meduniwien.ac.at

reits bestehenden atherosklerotischen Risikofaktoren, wie der arteriellen Hypertonie, der Insulinresistenz und Glukoseintoleranz, erhöhten Triglyzeridkonzentrationen, niedrigen HDL- (high density lipoprotein-) sowie erhöhten LDL- (low density lipoprotein-) Konzentrationen und Übergewicht. Training in Zusammenhang mit Gewichtsreduktion senkt erhöhte LDL-Konzentrationen und stoppt eine Reduktion des HDL in Verbindung mit einer Änderung der Ernährungsgewohnheiten [3].

Das Ausmaß der Beeinflussung ist in erster Linie von der Zunahme der $\text{VO}_{2\text{max}}$ abhängig, das heißt, vom Umfang des qualitativ richtig durchgeführten Trainings. Da unabhängig vom Training auch eine Reduktion des Körperfettanteils die atherosklerotischen Risikofaktoren positiv beeinflusst, zeigt sich bei Kombination von Training und Gewichtsabnahme, wobei dabei nur die Abnahme des Körperfettanteiles entscheidend ist, eine synergistische Wirkung.

In der HEalth, RIsk factors, exercise Training, And GEnetics- (HERITAGE-) Studie [4] wurden 675 normolipämische Personen eingeschlossen, die an einem Trainingsprogramm über einen Zeitraum von 5 Monaten teilnahmen. Bei den Männern stieg die HDL-Konzentration um 3 %, während sich Triglyzeride und LDL-Konzentrationen um 2,7 % bzw. 0,8 % verringerten. Bei den Frauen kam es zu einem Anstieg des HDL um 3 % und zu einem Abfall der Triglyzeride und des LDL um 0,6 % bzw. 4 %. Einen größeren Anstieg des HDL zeigten Personen mit einer bestehenden Hypertriglyzeridämie [5], das heißt, je größer die Abweichung von der Norm, desto effektiver ist das Training.

Mehrere randomisiert kontrollierte Studien haben den Effekt von Training auf den Blutdruck in Ruhe untersucht [6]. Eine durchschnittliche Senkung des systolischen und des diastolischen Blutdrucks um 3,4 mmHg und 2,4 mmHg konnte gezeigt werden, wobei der Ruheblutdruck vor Training eine entscheidende Rolle spielt, da bei Patienten mit arterieller Hypertonie eine wesentlich höhere Senkung durch Training erzielt werden konnte (durchschnittliche Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks um 7,4 mmHg und 5,8 mmHg).

Körperliche Bewegung reduziert auch die Insulinresistenz und die Glukosetoleranz sowie die postprandiale Hyperglyk-

ämie. Eine durchschnittliche Reduktion des HbA1c von 0,5–1 % konnte anhand insgesamt 9 Studien mit 337 eingeschlossenen Patienten gezeigt werden, wobei dies den absoluten Wert sicher unterschätzt, da es auch zu einer gleichzeitigen Abnahme der benötigten antidiabetischen Medikation kam [7]. Hinsichtlich des präventiven Effekts von regelmäßiger körperlicher Bewegung auf das Auftreten eines Diabetes mellitus Typ II konnte eine Abnahme von 57 % dokumentiert werden [8]. Im Vergleich dazu zeigte sich unter Metformin eine Reduktion von 31 %, woraus geschlossen werden kann, daß Training hinsichtlich der Prävalenz des Diabetes mellitus Typ II nahezu doppelt so wirksam ist wie eine entsprechende Therapie.

Unterstützend kann regelmäßige Bewegung auch hinsichtlich der Gewichtsabnahme sein, in bezug auf das Rauchverhalten gibt es bis dato aufgrund fehlender Metaanalysen sowie einer relativ kleinen Probandenzahl bislang noch keine eindeutigen Ergebnisse.

■ Beeinflussung der kardialen Ereignisse durch Training bei Patienten mit KHK

Körperliche Bewegung senkt die Mortalität bei Patienten nach Myokardinfarkt [9, 10]. Bei insgesamt 8440 Patienten wurde ein Trainingsprogramm mit einem Rehabilitationsprogramm verglichen, welches neben Training auch eine psychosoziale Schulung beinhaltete [11]. In der Trainingsgruppe und Gruppe der psychosozialen Schulung konnte eine Reduktion der Mortalität um 27 % bzw. 31 % gezeigt werden (Tab. 1), keine signifikante Verbesserung fand sich hinsichtlich der Ereignisse der nicht schwerwiegenden Myokardinfarkte in beiden Gruppen mit einer Reduktion von 4 % bzw. 12 %.

Training führt auch zu einer Verbesserung der klinischen Beschwerden unter Belastung für Patienten mit Angina pectoris, wobei dies früher vorwiegend auf eine Verbesserung der Herzfrequenzregulation sowie des Blutdruckes unter Belastung zurückgeführt wurde [12]. Rezente Studien konnten allerdings auch eine Verbesserung der vasomotorischen Antwort unter Belastung nach Training bei Patienten mit Angina pectoris anhand von Veränderungen des EKG [13] sowie anhand von Durchblutungsanalysen mittels nuklearmedizinischer Verfahren bzw. der Positronenemissionstomographie (PET) [14, 15] aufzeigen. Nach Training konnte sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit KHK eine verbesserte fibrinolytische Aktivität und eine erniedrigte Koagulationsbereitschaft beschrieben werden [16].

■ Einfluß von Training auf Adaptationen im Bereich der koronaren Zirkulation

Neben diesen physiologischen Vorgängen, die eine Verbesserung der myokardialen Durchblutung bewirken, wurden in den letzten Jahren auch Mechanismen untersucht, die einen direkten Einfluß auf die endotheliale Dysfunktion, auf Veränderungen im Bereich der glatten Muskulatur sowie auf mögliche morphologische Veränderungen der atherosklerotischen Plaques zeigen.

Tabelle 1: Wirkung einer trainingsinduzierten kardiologischen Rehabilitation bei kardialen Ereignissen (mod. nach [11])

Outcome	Differenz	95 %-KI	Statistisch signifikant?
Nur Training			
• Gesamtmortalität	-27 %	-2 % bis -40 %	Ja
• Kardiale Mortalität	-31 %	-6 % bis -49 %	Ja
• Nicht schwerwiegender Myokardinfarkt	-4 %	-31 % bis 35 %	Nein
Training und psychosoziale Schulung			
• Gesamtmortalität	-13 %	-29 % bis 5 %	Nein
• Kardiale Mortalität	26 %	4 % bis 43 %	Ja
• Nicht schwerwiegender Myokardinfarkt	-12 %	-30 % bis 12 %	Nein

KI = Konfidenzintervall; KI die nicht „0“ einschließen, sind statistisch signifikant

Die koronare Durchblutung wird durch den Perfusionsdruck, durch extravaskuläre Mechanismen der myokardialen Kontraktilität sowie durch den koronaren Gefäßwiderstand beeinflusst [17]. Die wichtigsten Kontrollsysteme der koronaren Durchblutung lassen sich in metabolische, myogene und Endothel-medierte Systeme unterteilen. Der Anteil dieser Systeme an der Regulation der Durchblutung ist abhängig vom Durchmesser der koronaren Gefäße. Daß die koronare Durchblutung durch eine regelmäßige körperliche Aktivität verbessert werden kann, ist schon seit längerem bekannt. Inwieweit und durch welche Vorgänge die einzelnen Kontrollsysteme an diesem Effekt beteiligt sind, ist noch nicht geklärt.

Die endotheliale Dysfunktion scheint bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung eine bedeutende Rolle zu spielen [18]. Beeinflussung der Rezeptoren an der Endothelzelle durch verschiedenste Substanzen führt zu einer Vasodilatation. Zu den wichtigsten vasodilatatorischen Substanzen zählen Prostaglandin (PGI₂), Stickstoffmonoxid (NO) sowie „endothelium-derived hyperpolarising factor“ (EDHF). Ein Anstieg des intrazellulären Kalziums führt zur Freisetzung von PGI₂ und NO. Die intrazelluläre Kalziumkonzentration wird einerseits durch Veränderungen der koronaren Durchblutung („shear stress“) und andererseits durch verschiedenste Rezeptor/Signaltransduktionswege beeinflusst. Körperliche Aktivität erhöht die koronare Durchblutung, was zu erhöhten Scherkräften an der Oberfläche des Endothels führt. Endothelzellen setzen in Antwort NO und PGI₂ frei.

Nach mehrwöchigem Training konnte sowohl eine Erhöhung von NO als auch eine erhöhte Expression der NO-freisetzenden Synthase (eNOS) gezeigt werden [19, 20]. NO beeinflusst inflammatorische Vorgänge im Bereich der Gefäßwand, reguliert die NO-abhängige Vasodilatation in den Koronar- und Widerstandsgefäßen und verbessert damit die koronare Durchblutung.

Neben dem Endothel scheinen auch Veränderungen in der glatten Gefäßmuskulatur im besonderen durch Veränderung der intrazellulären Kalziumregulation nach regelmäßiger Bewegung stattzufinden [21].

Bezüglich eines möglichen direkten Einflusses von Training auf die Progression der atherosklerotischen Veränderungen gibt es bislang noch widersprüchliche Aussagen.

■ Das effektive Training

Alltagsbewegungen führen nicht zu den oben angeführten Adaptationsvorgängen, sondern nur ein strukturiertes regelmäßiges Training mit angemessener Intensität (Tab. 2). Unter regelmäßigem Training versteht man die Durchführung an mindestens drei Tagen der Woche, über 52 Wochen, Jahr für Jahr, das heißt ohne Unterbrechung. Begonnen werden sollte bei untrainierten Personen mit je 20 Minuten pro Trainingseinheit (3 × 20 Minuten), wobei alle 6 Wochen eine Steigerung von 5 Minuten pro Trainingseinheit möglich ist. Angestrebt werden sollte ein Trainingsumfang von 4 × 40–60 Minuten. Die entsprechende Intensität wird anhand der Trainingsherzfrequenz festgelegt, wobei diese mittels ergometrischer Untersuchung berechnet werden kann.

Tabelle 2: Kriterien eines effektiven Ausdauertrainings

Frequenz	3–5 × pro Woche
Dauer	Mindestdauer 10 Minuten
Intensität	50–70 % der Herzfrequenzreserve ($Hf_R + [Hf_{max} - Hf_R] \times 0,6$)

Hf_R = Ruheherzfrequenz; Hf_{max} = maximale Herzfrequenz

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, daß eine regelmäßige körperliche Bewegung hinsichtlich der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen und der Symptomatik und Mortalität bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung eine wichtige Rolle spielt. Auch konnte der positive Einfluß von Training auf bekannte Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung dargestellt werden. Welche Bedeutung eine regelmäßige Bewegung unabhängig von diesen Faktoren hinsichtlich der Beeinflussung der verschiedenen Kontrollsysteme der koronaren Durchblutung sowie der atherosklerotischen Veränderungen hat, muß in den nächsten Jahren sicher noch belegt werden.

Literatur:

1. Rieder A. Epidemiologie der Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *J Kardiologie* 2004; 11 (Suppl D): 3–4.
2. Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, Kendrick JS. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Ann Rev Pub Health* 1987; 8: 253–87.
3. Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, Ellsworth N, Haskell WL, Wood PD. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med* 1998; 339: 12–20.
4. Leon AS, Rice T, Mandel S, Despres JP, Bergeron J, Gagnon J, Rao D, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C. Blood lipid response to 20 weeks of supervised exercise in a large biracial population: the HERITAGE Family Study. *Metabolism* 2000; 49: 513–20.
5. Couillard C, Despres JP, Lamarche B, Bergeron J, Gagnon J, Leon AS, Rao D, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C. Effects of endurance exercise on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides: evidence from men of the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1226–32.
6. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33 (6 Suppl): S484–92.
7. Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B, Kelley D, Moyna N, Pescatello L. The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33 (6 Suppl): S438–45.
8. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction of the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
9. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenberger RS Jr, Hennekens CH. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 234–44.
10. Oldridge NB, Gyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction: combined experience of randomized clinical trials. *J Am Med Assoc* 1988; 260: 945–50.
11. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD001800.
12. Clausen JP, Trap-Jensen J. Heart rate and arterial blood pressure during exercise in patients with angina pectoris: effects of training and of nitroglycerine. *Circulation* 1976; 53: 436–42.
13. Ehsani AA, Martin WH, Heath GW, Coyle EF. Cardiac effects of prolonged and intense exercise training in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1982; 50: 246–54.
14. Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, Hauer K, Marburger C, Kalberer B, Weiss C, von Hoderberg E, Schlierf G, Schuler G, Zimmermann R, Kubler W. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. *Circulation* 1997; 96: 2534–41.
15. Gould KL, Ornish D, Kirkeide R, Brown S, Stuart Y, Buchi M, Billings J, Armstrong W, Ports T, Scherwitz L. Improved stenosis geometry by quantitative coronary arteriography after vigorous risk factor modification. *Am J Cardiol* 1992; 69: 845–53.
16. Womack CJ, Nagelkirk PR, Coughlin AM. Exercise-induced changes in coagulation and fibrinolysis in healthy populations and patients with cardiovascular disease. *Sports Med* 2003; 33: 795–807.
17. Laughlin MH, Olman CL, Bowles DK. Exercise-training-induced adaptations in the coronary circulation. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: 352–60.
18. Laughlin MH, McAllister RM, Jasperse JL, Crader SE, Williams DA, Huxley VH. Endothelium-mediated control of the coronary circulation. *Sports Med* 1996; 22: 228–50.
19. Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res* 1994; 74: 349–53.
20. Hambrecht R, Wolf A, Gienl S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 454–60.
21. Muller JM, Myers PR, Laughlin MH. Exercise training alters myogenic responses in porcine coronary resistance arteries. *J Appl Physiol* 1993; 75: 2677–82.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)