Journal für
Kardiologie
Austrian Journal of Cardiology
Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauferkrankungen

Frauen und Herz - Gibt es Geschlechtsunterschiede in Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz?

Podczeck-Schweighofer A, Dornaus C

Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2006; 13 (11-12), 352-354

Homepage:
www.kup.at/kardiologie
Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

ÖKG Österreichische Kardiologische Gesellschaft
Offizielles Partnerjournal der ÖKG

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®
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,–

Journal für
Kardiologie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal
Journal für Kardiologie

- ✔ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✔ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✔ ist jederzeit abrufbar
- ✔ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✔ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✔ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✔ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/kardiologie

Frauen und Herz – Gibt es Geschlechtsunterschiede in Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz?

A. Podczeck-Schweighofer[1], C. Dornaus[2]

Kurzfassung: Genderspezifische Aspekte bei kardiovaskulären Erkrankungen haben in den vergangenen Jahren zunehmend das wissenschaftliche Interesse in der kardiologischen Community erweckt. Zum Thema Herzinsuffizienz liegen allerdings weniger Daten vor: Unterschiede zwischen Männern und Frauen finden sich in der altersabhängigen Prävalenzrate. Hauptrisikofaktoren bei Frauen sind viel häufiger Hypertonie und Diabetes mellitus, aber auch nach Myokardinfarkt und Bypass-OP werden Frauen öfter herzinsuffizient.

Entscheidend für die Interpretation klinischer Studien ist, daß viele auch der großen Untersuchungen mit den relevanten Medikamenten der Herzinsuffizienztherapie vorwiegend an männlichen Populationen durchgeführt wurden. Soweit geschlechtsspezifische Analysen zulässig sind, ergibt sich für Frauen ein wesentlich weniger gesicherter Benefit dieser Therapien, ganz besonders für die ACE-Hemmer, tendenziell auch für die β-Rezeptorblocker. Bekannt ist auch der negative Trend von Digitalis besonders bei Frauen.

Mit Sicherheit sind weitere Analysen bestehender Studien bzw. neuer Untersuchungen im Hinblick auf geschlechtsspezifische Unterschiede interessant und notwendig.

Abstract: Gender-Specific Aspects Among Heart Failure Patients – Are There Differences With Respect to Diagnostic and Therapeutic Management? There is growing interest in gender-specific aspects of cardiovascular manifestations, but less data are available for patients with heart failure. The global prevalence is age-dependent. Main risk factors for the development of heart failure are hypertension and diabetes among women, but the probability for female patients to develop heart failure after myocardial infarction and after bypass surgery is also increased.

What is really relevant is that the majority of studies analysing the effect of pharmacologic heart failure therapy were performed mainly among male patients. Analyses with respect to gender differences show a much less pronounced beneficial effect of ACE inhibitors as well as beta-blocking agents for females, whereas the potentially deleterious effect of digitalis for women is proven. **J Kardiol 2006; 13: 352–4.**

Einleitung

In den vergangenen Jahren hat das Interesse an möglichen oder tatsächlichen Unterschieden in Pathophysiologie, Klinik und Prognose zwischen Männern und Frauen in verschiedenen Manifestationsformen von Herzerkrankungen breites wissenschaftliches Interesse gefunden. Dem liegen tatsächliche Kenntnisse in unterschiedlichen Zusammenhängen bei Frauen und Männern zugrunde, andererseits auch die Erkenntnis, daß vieles in der Forschung, besonders in der Evaluation des Benefits von Medikamenten, vorwiegend oder ausschließlich in männlichen Patientenkollektiven durchgeführt wurde.

Während bereits zahlreiche Aktivitäten in der Erforschung dieser Fragestellung bei der koronaren Herzerkrankung durchgeführt werden, liegen zu Geschlechtsunterschieden in der Entität „Herzinsuffizienz" weniger Daten vor.

Epidemiologie

Die globale Prävalenzrate der Herzinsuffizienz ist altersabhängig. Sie beträgt bei den 45–50jährigen 1–2 %, bei den 65–75jährigen 2–5 % und bei den über 80jährigen ca. 10 %. Sie ist bei Frauen und Männern etwa gleich hoch, ab dem 80. Lebensjahr bei Frauen höher [1].

Insgesamt sind Männer von Herzinsuffizienz häufiger betroffen als gleichaltrige Frauen, wobei die Ratio 1,5 : 1 beträgt. Wichtig ist insgesamt die Zunahme der Herzinsuffizienz in den letzten Jahrzehnten mit ebenfalls prognostizierter massiver Zunahme in den nächsten Jahrzehnten. Beobachtungen aus der Framingham Heart Study ergeben eine geringere 5-Jahres-Mortalität bei Diagnosestellung Herzinsuffizienz für Frauen (62 %) gegenüber Männern (75 %) mit einer mittleren Überlebenszeit von 1,7 Jahren für Männer und 3,2 Jahren für Frauen nach Diagnosestellung, wobei diese Daten die letzten Herzinsuffizienztherapien noch nicht berücksichtigen [2, 3].

Ätiologie, Risikofaktoren und Begleiterkrankungen

Die zwei relevanten Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz sind bei Frauen die Hypertonie sowie der Diabetes mellitus, der besonders bei jüngeren Frauen zu einer 8 × häufigeren Wahrscheinlichkeit im Hinblick auf die Entwicklung einer Herzinsuffizienz führt (im Vergleich zu Männern mit etwa 4 × höherer Herzinsuffizienz-Entwicklung). Auch nach Myokardinfarkt und nach aortokoronarer Bypaß-OP werden Frauen häufiger herzinsuffizient, Adipositas mit erhöhtem BMI ist ein unabhängiger Risikofaktor und bei Frauen stärker ausgeprägt als bei Männern [4].

Pathophysiologisch ist die Rolle der Östrogene und damit die häufigere Manifestationsform kardiovaskulärer Erkrankungen (Hypertonie und KHK) nach der Menopause gesichert. Nach dem 75. Lebensjahr beträgt die Prävalenz für Hypertonie bei Frauen etwa 60 %.

Seltene Formen von Herzinsuffizienz sind die Peripartum-Kardiomyopathie, die sich im letzten Monat der Schwangerschaft sowie in den ersten Monaten nach der Geburt manifestiert. In ungefähr 50 % findet sich gutes Ansprechen auf medikamentöse Therapie mit Normalisierung der Linksventrikelfunktion. Das Risiko, im Rahmen einer Zweitschwangerschaft neuerlich eine Peripartum-Kardiomyopathie zu entwickeln, ist hoch. Durch Chemotherapie bei Mammakarzinom kann vor allen Dingen Anthracyclin zur Entwicklung einer Kardiomyopathie führen. In den letzten Jahren wurden wiederholt Fälle der sogenannten „reversiblen Streß-Kardiomyopathie" [5], auch Takotsubo-Kardiomyopathie genannt, berichtet, von

Eingelangt am 18. April 2006; angenommen am 19. September 2006.
Aus der [1]5. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie, Sozialmedizinisches Zentrum Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital und der [2]2. Medizinischen Abteilung, Hanuschkrankenhaus, Wien
Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Doz. Dr. med. Andrea Podczeck-Schweighofer, 5. Medizinische Abteilung mit Kardiologie, Sozialmedizinisches Zentrum Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital, A-1100 Wien, Kundratstraße 3;
E-Mail: andrea.podczeck-schweighofer@wienkav.at

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

der fast ausschließlich Frauen betroffen sind und die sich in einer akuten, reversiblen Herzinsuffizienz bei massiver linksventrikulärer Funktionsstörung äußert. Hier werden verschiedene pathophysiologische Mechanismen wie z. B. Katecholamin-induzierte mikrovaskuläre Spasmen angeschuldet.

Wie aus europäischen und amerikanischen Surveys [2, 6, 7] hervorgeht, sind Frauen mit Herzinsuffizienz älter und leiden häufiger an einer arteriellen Hypertonie, Diabetes mellitus, Anämie, Schilddrüsen- und Klappenerkrankung. Frauen haben häufiger eine erhaltene systolische Linksventrikelfunktion und häufiger eine diastolische Funktionsstörung. Im Vergleich dazu leiden Männer häufiger an einer koronaren Herzerkrankung, einer Niereninsuffizienz und sind häufiger Raucher mit COPD. Bei Männern mit Herzinsuffizienz wird häufiger eine systolische linksventrikuläre Dysfunktion beschrieben.

Bei beiden Geschlechtern ist KHK die Hauptbegleiterkrankung.

■ Klinische Manifestation, Symptomatik und Diagnostik

Im Prinzip sind die bei manifester Herzinsuffizienz erwarteten Symptome bei Frauen und Männern identisch, wobei berichtet wird, daß Frauen mehr symptomatisch seien im Sinne von Kurzatmigkeit, Knöchelödemen sowie eingeschränkter Belastbarkeit. Frauen werden häufiger hospitalisiert, erfahren eine ausgeprägtere Reduktion ihrer Lebensqualität und entwickeln häufiger eine Depression im Vergleich zu Männern [6, 7].

Eine rezente Untersuchung [8] hat gezeigt, daß in der Routinediagnostik keine relevanten Unterschiede zwischen Frauen und Männern bestehen, daß jedoch echokardiographische Untersuchungen bei Frauen signifikant seltener durchgeführt werden. Eine invasive Abklärung mittels Koronarangiographie erfolgt nach wie vor, aber vor allem bei älteren Frauen mit Herzinsuffizienz seltener. Bezüglich neuer Biomarker wie etwa dem pro-NT-BNP liegen Daten vor, daß bei Frauen höhere Normalwerte gemessen werden, der BNP-Spiegel bei vergleichbarer Herzinsuffizienz bei Männern jedoch höher sei als bei Frauen [9].

■ Datenlage aus klinischen Studien

Ein ganz entscheidender Unterschied besteht in der Datenlage von durchgeführten pharmakologischen Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz (Abb. 1). In diesen Studien sind Frauen immer und zum Teil gravierend unterrepräsentiert, sodaß immer häufiger Spekulationen erfolgen, ob die vorliegenden Studienergebnisse „unkritisch“ auf einen möglichen Benefit bei Frauen übertragen werden können.

Der 2003 publizierte Euro Heart Failure Survey, in dem über insgesamt 10.700 Patienten berichtet wurde, inkludierte einen Männeranteil von 53 % und einen Frauenanteil von 47 %. Das durchschnittliche Alter betrug bei Männern 68 und bei Frauen 75 Jahre. Sämtliche untersuchte Medikamente wie ACE-Hemmer, β-Blocker, Digitalis und Diuretika wurden bei Männern und Frauen in unterschiedlichem Prozentsatz eingesetzt: ACE-Hemmer und β-Blocker signifikant häufiger bei Männern, Digitalis und Diuretika tendenziell häufiger bei Frauen.

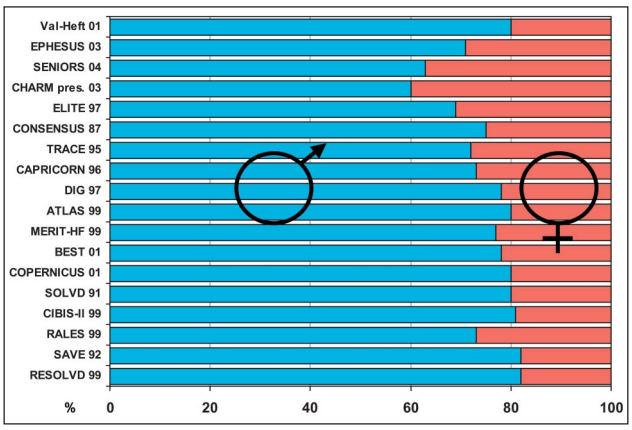

Abbildung 1: Geschlechterverteilung (%) in klinischen Studien zur HI

Auch ergab dieser Survey, daß insgesamt bei nur 66 % aller Patienten (Frauen signifikant seltener als Männer) eine echokardiographische Erfassung der Linksventrikelfunktion erfolgte. Hervorzuheben ist, daß eine eingeschränkte systolische Linksventrikelfunktion (LVSD < 40 %) bei 51 % der Männer, aber nur bei 28 % der Frauen mit Herzinsuffizienz vorlag.

Weiters wurde in diesem Survey bei Frauen weniger häufig invasive Diagnostik durchgeführt und weniger häufig leitlinienkonforme Therapie eingesetzt.

Analysiert man den potentiell unterschiedlichen Effekt etwa der ACE-Hemmertherapie bei Herzinsuffizienz in bezug auf das Geschlecht, so sind in den einzelnen Studien durchaus relevante Unterschiede im Hinblick auf Benefit oder Risiko der eingesetzten Therapien zu beobachten (Abb. 2) [10–12], kombiniert ergibt sich insgesamt ein höherer Benefit der ACE-Hemmertherapie für Männer als dies für Frauen dokumentiert werden konnte. Die Autoren schlußfolgern entsprechend einen wahrscheinlichen Benefit für Frauen bei symptomatischer linksventrikulärer Funktionseinschränkung, möglicherweise aber fehlenden Mortalitätsvorteil bei asymptomatischer linksventrikulärer systolischer Dysfunktion. Insgesamt werden unerwünschte Nebenwirkungen durch die ACE-Hemmertherapie wie Husten, Nierenfunktionsverschlechterung, Geschmacksstörungen und Hautausschläge bei Frauen häufiger beobachtet.

Bei Angiotensinrezeptorblockern fanden sich in den bisherigen Studien zwischen Frauen und Männern keine signifikanten pharmakokinetischen Unterschiede. Die beiden großen Studien ValHeft [13] und CHARM [14] mit einem Frauenanteil bis 40 % (CHARM-preserved) [15] erbrachten positive Studienergebnisse sowohl im Hinblick auf Mortalität als auch Morbidität.

Für β-Blocker [10, 12] besteht sehr wohl eine unterschiedliche Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei Frauen im Vergleich zu Männern. Für Metoprolol etwa wurden für

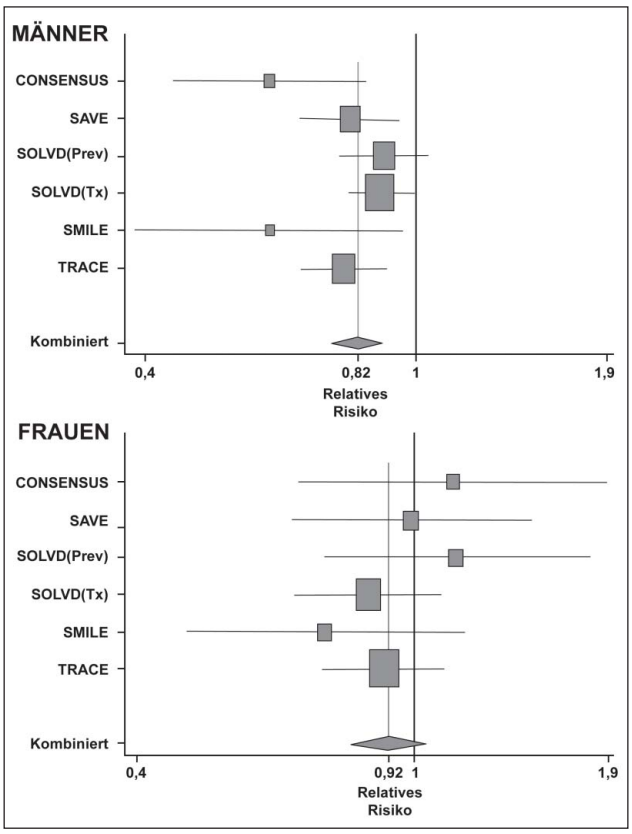

Abbildung 2: HI-Geschlechtsunterschiede bezüglich ACE-Hemmer – Reduktion des relativen Mortalitätsrisikos Männer vs. Frauen: p = 0,07 (Modifiziert nach [10])

Frauen signifikant höhere Plasmaspiegel gemessen. Insgesamt ergibt sich aus den großen Studien weder für Metoprolol noch für Carvedilol eine signifikante Mortalitätsreduktion, auch wenn für Frauen wie für Männer der kombinierte Endpunkt positiv war. Bisoprolol führt bei Frauen zu einer signifikanten Mortalitätsreduktion. Dies gilt auch für Nebivolol. In den Metaanalysen ergibt sich dann doch ein eindeutig positiver Effekt für Betablocker auch für Frauen.

Sowohl in der RALES- [16] als auch der EPHESUS-Studie [17] mit einem Frauenanteil von jeweils knapp 30 % konnte durch den Einsatz von Aldosteron-Rezeptorantagonisten ein Überlebensbenefit für Frauen beobachtet werden.

Bezüglich Diuretika findet sich eine häufigere Verwendung bei Frauen, wobei über vermehrt auftretende unerwünschte Nebenwirkungen berichtet wird.

Die Rolle von Digitalis in der Behandlung von Herzinsuffizienz ist nach wie vor kontrovers beurteilt [18]. Eine *Post-hoc*-Subgruppenanalyse der DIG-Studie [19] hat für Frauen mit reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion und Digitalis ein erhöhtes Mortalitätsrisiko ergeben, wobei spekulativ sowohl erhöhte Plasmaspiegel als auch die Kombination mit Hormonersatztherapie als Ursache dieses Unterschiedes vermutet werden. Insgesamt ist für Frauen eine strengere Indikationsstellung für die Digitalis-Gabe erstrebenswert, wobei Plasmaspiegel im unteren therapeutischen Bereich gewählt werden sollen.

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend darf bezüglich potentieller sowie tatsächlicher Geschlechtsunterschiede in der Krankheitsentität „Herzinsuffizienz“ folgendes festgestellt werden: Neben Defiziten in der Wahrnehmung des klinischen Problems bestehen mit Sicherheit auch noch Defizite in der Exaktheit und dem Umfang der Diagnosestellung, auch Defizite für Therapiestrategien sind aus der Literatur erkennbar. Ebenso werden die von den nationalen und internationalen kardiologischen Gesellschaften etablierten Guidelines bei Frauen in geringerem Maße konsequent eingesetzt. Die Studienlage läßt nicht unbedingt Rückschlüsse auf den Benefit von Therapien für Frauen zu, da viele dieser Studien, wie inzwischen bekannt, vorwiegend oder ausschließlich an männlichen Kollektiven durchgeführt wurden.

Literatur:

1. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. J Am Coll Cardiol 1993; 22 (Suppl A): 6A–13A.

2. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. N Engl J Med 2002; 347: 1397–402.

3. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. Circulation 1993; 88: 107–15.

4. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med 2002; 347: 305–13.

5. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, Maron MS, Lindberg J, Longe TF, Maron BJ. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. Circulation 2005; 111: 472–9.

6. Opasich C, De Feo S, Ambrosio GA, Bellis P, Di Lenarda A, Di Tano G, Fico D, Gonzini L, Lavecchia R, Tomasi C, Maggioni AP; TEMISTOCLE Investigators. The 'real' woman with heart failure. Impact of sex on current in-hospital management of heart failure by cardiologists and internists. Eur J Heart Fail 2004; 6: 769–79.

7. Ekman I, Boman K, Olofsson M, Aires N, Swedberg K. Gender makes a difference in the description of dyspnoea in patients with chronic heart failure. Eur J Cardiovasc Nurs 2005; 4: 117–21.

8. The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J 2003; 24: 442–63.

9. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jocobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 976–82.

10. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steimle A, Warner Stevenson L. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1529–38.

11. Kostis JB, Shelton B, Gosselin G, Goulet C, Hood WB Jr, Kohn RM, Kubo SH, Schron E, Weiss MB, Willis PW 3rd, Young JB, Probstfield J; SOLVD Investigators. Adverse effects of enalapril in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Am Heart J 1996; 131: 350–5.

12. Ghali JK, Pina IL, Gottlieb SS, Wikstrand JC; on behalf of the MERIT-HF Study Group. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure. Analysis of the experience in metoprolol extended-release randomized intervention trial in heart failure (MERIT-HF). Circulation 2002; 105: 1585–91.

13. Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 345: 1667–75.

14. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, Olofsson B, Östergren J, Yusuf S, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet 2003; 362: 759–66.

15. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, Olofsson B, Östergren J, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. Lancet 2003; 362: 777–81.

16. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341: 709–17.

17. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M, for The Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348: 1309–21.

18. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997; 336: 525–33.

19. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. N Engl J Med 2002; 347: 1403–11.

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**