

Journal für

# Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

## **Androgene und Androgentherapie bei der Frau**

Fischl F

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2001; 8 (Sonderheft*

*1) (Ausgabe für Österreich), 16-20*

Homepage:

[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

F. Fischl

# ANDROGENE UND ANDROGEN- THERAPIE BEI DER FRAU

## Summary: Androgens and androgen therapy in women

Testosterone and androstendione are the androgens which are produced in ovaries not only during the fertile period, but also in the postmenopause up to the 6<sup>th</sup> decade of life. In the climacteric the production of androgens can increase or decrease. During an increase a lot of side effects like hirsutism, effluvium, acne, gain weight etc. can be found, while the decrease is often

combined with loss of libido and power. All these symptoms are a challenge for a useful and individual androgen treatment under hormonal control. There are several androgen therapies which can be used for loss of libido, weight problems etc. The ovarian hormonal competence during many years in the postmenopause is today a main cause to be restrictive with routinely ovariectomy combined with indicated hysterectomy to prevent future ovarian cancer.

Hypoandrogenämie entwickeln können. Gewöhnlich sind die Testosteronspiegel in der frühen Postmenopause im Vergleich zur Prämenopause etwas vermindert. Das Ovar bleibt also postmenopausal weiterhin endokrin kompetent, wenn auch die Androgenproduktion um bis zu 50 % reduziert sein kann [3]. Es wurde bereits vor Jahren nachgewiesen, daß eine bilaterale Ovariectomie in der Postmenopause zum Abfall der Androgene führt und somit das postmenopausale Ovar, wie schon erwähnt, noch weiterhin Androgene sezerniert [4, 5].

## EINLEITUNG

Nicht nur der Mann, auch die Frau benötigt die Produktion männlicher Hormone, vor allem von Testosteron und DHEA-S. Das Ovar produziert 3 verschiedene Steroide, nämlich die C18-Steroide, zu denen das Östradiol und Östron gehört, die C21-Steroide, als deren Hauptvertreter das Progesteron zu sehen ist, und die C19-Steroide, die durch das Androstendion und Testosteron vertreten sind.

Die klinisch relevanten Androgene der Frau sind also Androstendion, DHEA, DHEAS und Testosteron. Testosteron ist ein relativ stark wirksames Androgen und stellt die Vorstufe für Dihydrotestosteron dar. Während der Geschlechtsreife stammen jeweils 25 % des Testosterons aus dem Ovar und aus der Nebennierenrinde sowie 50 % aus peripherer Konversion. Die Bildung des Testosterons wird vom hypophysären LH gesteuert, der Abbau erfolgt zu 80 % in der Leber, die Ausscheidung über die Nieren [1].

## DIE ANDROGENPRODUKTION IN DER POSTMENOPAUSE

Die Testosteronproduktion in Ovar und Nebennierenrinde sowie die periphere Konversion bleiben bis weit in das 6. Lebensjahrzehnt bestehen und sind ebenso lange nachweisbar. In der Postmenopause stellt das Ovar jedoch die wichtigste Quelle der Androgenproduktion dar, somit wird das Testosteron in der Postmenopause das physiologisch vorherrschende Androgen. Es wird in den Thekazellen des ovariellen Gewebes gebildet. Die Androgensynthese im Ovar wird durch LH stimuliert. Postmenopausal hohe LH-Spiegel stimulieren die Androgenbildung in den Hilus- und luteinisierten Stromazellen des Ovars. Über diesen Mechanismus sezerniert das postmenopausale Ovar möglicherweise mehr Testosteron als prämenopausal [2]. Das Vorkommen von Thekazellen in den Ovarien variiert jedoch sehr individuell, so daß postmenopausale Frauen einerseits eine Hyperandrogenämie, andererseits aber auch eine

Der Östrogenmangel in der Postmenopause führt andererseits zu einer Abnahme der SHBG-Bildung in der Leber. Das Testosteron besitzt eine hohe Affinität zu SHBG, d. h. mit abnehmender SHBG-Konzentration wird weniger Testosteron an SHBG gebunden und die freie Testosteronmenge im Blut nimmt zu. Eine relative Hyperandrogenämie ist die Folge. Dieser Mechanismus ist wahrscheinlich die Hauptursache für die in der Postmenopause beobachteten Androgenisierungserscheinungen, z. B. in Form eines Hirsutismus, Akne im Gesicht und/oder Effluvium der Kopfhare. Andererseits bedingt die niedrigere SHBG-Konzentration eine höhere Clearance-Rate für Testosteron.

## DIE BEDEUTUNG DER ANDROGENE FÜR DIE FRAU

Inwieweit bei der Frau durch einen Androgenabfall behandlungsbedürftige Symptome auftreten, ist nicht immer leicht zu be-

antworten. Zu viele andere Komponenten können dabei hineinspielen. Die oftmals geäußerte Meinung, daß der postmenopausale Androgenhaushalt durch die Nebennierenrindenproduktion von DHEA und DHEA-S ausgeglichen werden kann, hat sich als nicht richtig herausgestellt. Es kommt in der Postmenopause meistens zu einem deutlichen Abfall des DHEA-S, das um das 6. Lebensjahrzehnt oftmals nur mehr halb so hoch ist wie um das 20. Lebensjahr. Das führt in einigen Ländern, besonders in den USA, dazu, DHEA zu substituieren, in Form von Kapseln zwischen 25 und 50 mg dosiert. Diese Substitution ist derzeit noch umstritten, erste klinische Studien an relativ kleinen Patientenkollektiven zeigen jedoch einen positiven Effekt, insbesondere bei Frauen.

Bei der Frau kommt dem Testosteron Bedeutung für die weibliche Sexualfunktion, der Libido, sowie für das allgemeine Wohlbefinden und die Leistungsfähigkeit zu [6]. Ebenso spielt der Androgenmangel bei der Fettverteilung und beim Abnehmen eine Rolle. Auch stehen die klinischen Zeichen der Hautalterung im Zusammenhang mit den Androgenen. Sie unterliegen neben anderen Faktoren auch endogenen metabolischen Einflüssen und unterscheiden sich von exogen bedingten Veränderungen. So wirkt sich auf die Kollagenproduktion auch der Androgenmangel negativ aus. Das heißt, neben den Östrogenen haben auch die Androgene auf die Kollagenbildung und auf die Epidermisdicke einen positiven Einfluß, sodaß die Entstehung von Falten verlangsamt wird.

## HYPERANDROGENÄMIE — INSULINRESISTENZ UND HYPERINSULINÄMIE

Mit zunehmendem Lebensalter kommt es zu einer Verschlechterung der Glukosetoleranz und damit zu einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines manifesten Diabetes. Bei ca. 20 % der 55- bis 65jährigen Frauen findet man eine gestörte Glukosetoleranz bzw. bereits einen Diabetes mellitus [7].

Die Insulinresistenz und reaktive Hyperinsulinämie sind für den insulinunabhängigen Diabetes mellitus Typ II typisch. Die physiologischen Insulinkonzentrationen reichen nicht mehr aus, um an der Zielzelle eine adäquate Antwort hervorzurufen, kompensatorisch wird daher vermehrt Insulin ausgeschüttet. Die Hyperinsulinämie stellt aber einen entscheidenden Risikofaktor für Fettstoffwechselstörungen, Herz-Kreislaufkrankungen wie Arteriosklerose, Myokardinfarkt, Hypertonus und Apoplexie dar. Ebenso besteht eine Korrelation zur Häufigkeit des Endometriumkarzinoms und der Entwicklung eines Diabetes Typ II. Mögliche Ursachen für die Entwicklung einer Insulinresistenz sind: Adipositas, chronischer Stress und Hyperandrogenämie.

### Welcher Zusammenhang besteht nun zwischen Insulinresistenz und Hyperandrogenämie?

Das Ovar verfügt über Rezeptoren für Insulin und insulinähnliche Wachstumsfaktoren (IGF-1). Bei der im übrigen Orga-

nismus entstehenden Insulinresistenz bleibt die Empfindlichkeit des Ovars gegenüber Insulin erhalten. Insulin verstärkt am Ovar die LH-Wirkung und stimuliert somit die hypophysäre LH-Sekretion. Hohe LH-Spiegel führen in der Folge zu einer Stimulation der Androgensynthese im Ovar [8]. Auch an anderen Organen zeigt die chronische Hyperinsulinämie Folgen:

- An der Haut- und an den Hautanhangsgebilden kommt es zur Stimulation der 5 $\alpha$ -Reduktaseaktivität (diese ist verantwortlich für die Umwandlung von Testosteron in 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron).
- In der Leber kommt es zu Fettstoffwechselstörungen, zu erhöhter Konzentration der Triglyzeride, VLDL- und LDL-Cholesterin sowie zu herabgesetzter Konzentration von HDL-Cholesterin und zur Hemmung der SHBG-Synthese.
- An der Nebenniere kommt es einerseits zur Stimulation der adrenalen Testosteron- und Androstendionsynthese, andererseits zur Suppression der adrenalen DHEA- und DHEAS-Sekretion [9].

Die Ursachen der Insulinresistenz sind teilweise noch immer ungeklärt. Genetische Ursachen scheinen hier eine Rolle zu spielen. Ebenso fördert chronischer Stress mit Freisetzung endogener Opiate die Insulinresistenz [10].

Hyperandrogenämie und Insulinresistenz bedingen sich gegenseitig. Wie vorher bereits beschrieben, kann die Insulinresistenz eine Hyperandrogenämie mit verursachen. Die Hyperandrogenämie selbst beeinflusst die Insulinresistenz negativ.

---

## ADIPOSITAS – HYPERANDRO- GENÄMIE UND INSULINRESISTENZ

---

Während der Menopause klagen die Frauen zunehmend über Gewichtszunahme, auch wenn sie keine Hormone einnehmen. Der Versuch, mit Disziplin, Diäten und Bewegung das Problem zu lösen, endet für viele Frauen frustan. Man weiß heute, daß die Sexualhormone hier eine nicht unwesentliche Rolle spielen. Neben den oftmals falschen Eßgewohnheiten sind dafür Veränderungen der Stoffwechsellage schuld. Das Versiegen von Hormonen wie das Wachstumshormon, das Nachlassen der Östrogenproduktion und schlußendlich auch das Versiegen der Androgene ist für eine Änderung im Fettstoffwechsel verantwortlich.

Bei der Adipositas unterscheidet man zwischen androidem (abdominalem) und gynäkoïdem (ubiquitärem, nicht zentralem) Typ der Fettverteilung. Die Definition beruht auf dem Quotienten zwischen Taillen- und Hüftumfang. Ist dieser  $> 0,8$ , spricht man von einem abdominalen Typ. Die abdominale Form der Adipositas reflektiert eine verstärkte viszerale Fettablagerung. Bei postmenopausalen Frauen wird häufig eine Verlagerung der Fettverteilung zum abdominalen Typ beobachtet. Zeitlich stehen diese Umverteilungsprozesse eher mit dem Zeitraum seit der Menopause als mit dem biologischen Alter in Zusammenhang [11].

Die androide Adipositas ist häufig mit einer Insulinresistenz und Folgeerscheinungen, wie Fettstoffwechselstörungen, Herz-

Kreislaufkrankungen (Arteriosklerose, Myokardinfarkt, Hypertonus, Apoplexie) sowie einer Hyperandrogenämie verbunden. Für Frauen mit „klassischer“ weiblicher Fettverteilung ist das Risiko für diese Erkrankungen geringer. Adipositas und Hyperandrogenämie stellen jedoch – wie schon erwähnt – zwei Faktoren dar, die zu einer Insulinresistenz prädisponieren.

Zwei Steuerungsmechanismen, welche die Gewichtszunahme unterschiedlich beeinflussen, werden endokrin moduliert, der Fettabbau und der Fettabbau. Die mit der Nahrung aufgenommenen bzw. die im Körper (endogen) synthetisierten Fette werden von einem Enzym, der Lipoproteinlipase, in den verschiedenen Körperteilen in unterschiedlichem Maße gespalten, wodurch den entsprechenden Geweben freie Fettsäuren, entweder als Energie-lieferant oder für die Fettspeicherung, zur Verfügung gestellt werden. Die Lipaseaktivität, die damit die Fettsäureversorgung gewährleistet, ist bei der Frau von Körperregion zu Körperregion verschieden und korrespondiert darüber hinaus mit den Sexualhormonen in unterschiedlicher Weise.

Dadurch kommt es auch zu Veränderungen der Körperproportionen. Die Taille, die Schultern und die obere Rückenpartie werden oft stärker und kräftiger, je nach Grundtyp. Abhängig davon, ob mehr Abdominalfett oder Glutealfett vorhanden ist, kann es auch zu Hüftbildung (Hüfte, Oberschenkel, Reithoseneffekt) oder zur Ausbildung eines Bauches kommen.

Die Sexualhormone haben also generell einen Einfluß auf das Körpergewicht. Abdominales und gluteales Fett werden hormonell unterschiedlich beeinflußt. Eine chronische Hyperandrogenämie führt zur abdominalen Form der Fettablagerung. Androgene besitzen über Erhöhung der Insulinresistenz eine lipogene Wirkung. Andererseits bedingt ein Mangel an Androgenen eine verminderte Lipolyse im gleichen Körperbereich und hat daher ebenfalls eine Zunahme des abdominalen Fettes zur Folge.

Übergewicht steht ebenfalls in einem direkten Zusammenhang mit der Sekretion von Androgenen aus der Nebennierenrinde. Gleichzeitig führen herabgesetzte SHBG-Spiegel zu einem höheren Anteil an freiem Testosteron.

---

## VERÄNDERUNG DER KÖRPER- FORM („BODY COMPOSITION“)

---

Prinzipiell unterscheidet man also – wie bereits erwähnt – bei der Frau zwei verschiedene Arten der Fettverteilung, nämlich das abdominale Fett und das gluteale Fett. Das gluteale Fett dient als Energiereservoir für die Stillzeit, ist durch Fasten nur schwer mobilisierbar und bildet sich vor allem in der hormonaktiven Phase. Die gluteale Lipase wird durch Sexualhormone stimuliert, vor allem durch das Progesteron, das als Schwangerschaftshormon damit die Stillzeit vorbereitet, sowie durch das Östradiol.

Bei der glutealen Fettverteilung ist eine Fastenkur meistens frustan, die Problemzonen, nämlich der

Hüft- und Gesäßbereich, widersetzen sich jeder größeren Volumsreduktion. Derzeit gibt es dafür noch keine befriedigenden Therapien, um auch hier sinnvoll Gewicht zu verlieren. In schweren Fällen, man nennt das auch „Reithosenphänomen“, ist nur eine chirurgische Intervention, die Fettabsaugung, als wirkungsvolle Therapie sinnvoll. In leichteren Fällen kann gezielt mit Lokalthérapien gemeinsam mit viel Bewegung zumindest eine Besserung erreicht werden.

Das abdominale Fett hingegen ist zumindest in jungen Jahren, der sogenannten fertilen Lebensphase, vorzugsweise durch die Nahrung bedingt. Die Lipaseaktivität im abdominalen Bereich steigert sich auf alimentäre Weise, ist also von der Nahrungsaufnahme abhängig und damit auch einer entsprechenden Diät zugänglich. Bei dem Typ, der mehr Abdominalfett hat, kann eine Hormonsubstitution gemeinsam mit einer Androgengabe unter entsprechender Änderung der Eßgewohnheiten, wie Streichen des Abendessens (Dinner cancelling), verbunden mit ausreichender Körperbewegung eine sinnvolle Gewichtsreduktion bewirken [12].

Man kann zwischen abdominalem und glutealem Fett mittels einer Ganzkörperfettvermessung genau unterscheiden. Diese Messung erfolgt ähnlich wie die Knochendichtemessung mittels Dual-Densitometrie. So kann mittels dieser Fettvermessung das Fett und das Muskelgewebe in Prozentsätzen bzw. der Grammanteil davon bestimmt und dokumentiert werden [13].

## MÖGLICHE THERAPIEANSÄTZE UND ANDROGENSUBSTITUTION

Für die Androgensubstitution stehen eine Reihe von Substanzen zur Verfügung, wobei die Kombination eines Androgens mit einem Östrogen hohe Effektivität und Verträglichkeit aufweist. Beim DHEA-Enanthat handelt es sich um ein schwach wirksames Androgen, welches sich – mit 4 mg Estradiolvalerat kombiniert – positiv auf die Libido auswirkt. Auf Grund der geringen androgenen Wirksamkeit kommt es unter dieser Therapie zu keiner Proliferationshemmung des Endometriums. Aus diesem Grund soll und muß zu dieser Therapie bei nicht hysterektomierten Frauen zusätzlich ein Gestagen appliziert werden. Wesentlich stärker wirkt Testosteron-Enanthat, das ebenfalls in Kombination mit Östrogenen verabreicht werden kann. Auf Grund seiner starken Androgenwirkung kann es unter dieser Therapie jedoch zu Virilisierung (Hirsutismus, Effluvium, Veränderung der Stimme) kommen. Weitere Therapiemöglichkeiten sind mit Testosteronimplantaten in Kombination mit Östradiolimplantaten gegeben. Eine neuere Möglichkeit ist die transdermale und vaginale Anwendung von Androgenen, ebenso steht eine orale Verabreichungsform zur Verfügung [14].

Die doch etwas aufwendige Therapie – oftmals Kombinationen von mehreren Hormonen, nämlich Östrogenen, Gestagenen und Androgenen, was die Einnahme von mehreren verschiedenen Tabletten oder Kombinationen von Tabletten, Pflaster und Scheidenzäpfchen erfordert – schreckt letztendlich noch viele Frauen, aber auch Ärzte von einer solchen Therapie ab. Nicht zu vergessen sind, wie schon erwähnt, die möglichen nicht immer unerheblichen Nebenwirkungen durch die Androgene, die eine sorgfältige Führung der Patientin erfordern. Es bietet sich jedoch hier eine breite Palette für eine differenzierte Behandlung bei Beschwerden wie Libidoverlust, Gewichtsprobleme, Hautalterung u.ä. mehr an.

## EINIGE ANDROGENPRÄPARATE

Androgenpräparate sind in Österreich noch relativ wenig im Handel, es gibt jedoch auch die Möglichkeit sie Magistraliter zu verschreiben und anfertigen zu lassen (Tab. 1).

## RISKEN EINER ANDROGENTHERAPIE

Die Frage der richtigen Dosierung stellt sich bei der Androgen-

Tabelle 1: Androgenpräparate

Andriol	40 mg Testosteron
Gynodian Dep. Amp.	4 mg Estradiolvalerat + 200 mg Prasteronenantat/ml
Primodian Dep. Amp.	4 mg Estradiolvalerianat + 65 mg Testosteron/ml
Testosteronkristall	100 mg Testosteron
Testosteron Supp.	20 mg Testosteron
DHEA-Kaps.	25 und 50 mg Testosteron

substitution stärker als bei einer Östrogen-Gestagenapplikation, bei der ebenfalls Überdosierungserscheinungen auftreten können, die aber andererseits weniger ausgeprägte Langzeitfolgen haben wie die Hyperandrogenämie. Die Folgen einer Androgen-Über-substitution sind bekannt: Tieferwerden der Stimme, Klitoris-hypertrophie, unreine Haut und Effluvium bzw. Hirsutismus. Aus diesem Grund soll bei einer Androgen-Substitution vorsichtig begonnen werden, zuerst die niedrigste Dosierung gewählt werden und zumindest am Anfang der Behandlung engmaschi-gte Kontrollen durchgeführt werden. Voraussetzung der An-drogen-Substitution ist es auch, vorher eine Hypothyreose und eine Hypoöstrogenämie auszuschließen: In beiden Fällen kommt es zu einer starken Ernied-rigung des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG), was die biologische Wirkung der Androgene verstärkt.

## ZUSAMMENFASSUNG

Testosteron und Androstendion sind die beiden androgenen Hormone, die im Ovar im fertilen Lebensalter produziert werden. Aber auch das postmenopausale Ovar bleibt weiterhin endokrin kompetent, d. h. die Androgene werden noch bis in das 6. Lebens-jahrzehnt produziert, wobei je-doch die Androstendionproduk-tion deutlich reduziert wird. Ebenso sinkt die Testosteronproduk-tion deutlich ab. Neben den führenden Symptomen des Kli-makteriums wie Leistungs-verlust und Libidoverlust, die

auch durch eine alleinige Östro-gensubstitution oft nicht ausrei-chend gebessert werden können, ergeben sich durch den auftretenden Androgenmangel weitere klinische Symptome. So treten während des Klimakteriums und in der Postmenopause bei vielen Frauen, die sonst keine Gewichts-probleme hatten, Figurprobleme und Übergewicht auf. Es kommt zu typischen Veränderungen der Körperform und Art der Fettver-teilung, denn durch den Andro-genmangel kommt es zu einer verminderten Lipolyse und damit zu einer Vergrößerung des abdo-minalen Fettes.

Aus diesem Grunde ist die pro-phy-laktische Ovariectomie bei einer nötigen Hysterektomie im vierten bis fünften Lebensjahr-zehnt genau zu überlegen und das Risiko einer malignen Entar-tung sowie möglichen Ausfallser-scheinungen durch das vorzeitige Entfernen der Ovarien abzuwä-gen und individuell in jedem einzelnen Fall mit der betroffenen Frau zu besprechen.

### Literatur:

1. Loncope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normale female. Clin Endocrinol Metab 1986; 15: 213–28.
2. Sluijmer AV, Heineman MJ, De Jong FH, Evers JL. Endocrine activity of the postmenopausal ovary: the effects of pituitary downregulation and oophorectomy. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 2163–7.
3. Huber JC. Die Bedeutung der Androgene in der menopausalen Substitutionstherapie. In: Fischl FH, Huber JC (eds). Menopause. Verlag Krause & Pachernegg 1995; 75–9.
4. Adashi EY. The climacteric ovary as a functional gonadotrophin-driven androgen-producing gland. Fertil Steril 1994; 62: 20.

5. Judd HI, Korenman SG. Aging and reproductive function in women. In: Korenman SG (ed). Endocrine aspects of aging. Elsevier Biomedical, New York, 1982; 169.
6. Redmond GP. Hormones and sexual function. Int J Fertil Women Med. 1999; 44: 193–7.
7. Gaspard UJ, Gottal JM, van den Brule FA. Postmenopausal changes of lipid and glucose metabolism: a review of their main aspects. Maturitas 1995; 21: 171–8.
8. Haffner SM. Sex hormone-binding protein, hyperinsulinemia, insulin resistance and noninsulin-dependent diabetes. Horm Res 1996; 45: 233–7.
9. Leidenberger FA. Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1997; 320.
10. Schoemaker J. Neuroendocrine control in polycystic ovary-like syndrome. Gynecol Endocrinol 1991; 5: 277.
11. Tremollières FA, Pouilles JM, Ribot CA. Relative influence of age and menopause on total and regional body composition changes in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 1594–600.
12. Reubinoff BE, Wurtmann J, Rojansky N, Adler D, Stein P, Schenker JG, Brzezinski. Effects of hormone replacement therapy on weight, body composition, fat distribution, and food intake in early postmenopausal women: a prospective study. Fertil Steril 1995; 64: 963–8.
13. Huber JC. Gewicht und Klimakterium. In: Fischl FH, Huber JC (eds). Menopause. Verlag Krause & Pachernegg 1995; 145–50.
14. Basson R. Androgen replacement for women. Can Fam Physician 1999; 45: 2100–7.

### Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof.  
Dr. med. Franz H. Fischl  
Universitätsklinik für Frauenheil-kunde, Abteilung f. gynäkologi-sche Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung  
A-1090 Wien,  
Währinger Gürtel 18–20  
e-mail:  
franz.fischl@akh-wien.ac.at

ANTWORTFAX

# JOURNAL FÜR UROLOGIE UND UROGYNÄKOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement  
(mindestens 4 Ausgaben) zum  
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2009)  
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

## Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,  
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

---

**Bücher & CDs**  
**Homepage: [www.kup.at/buch\\_cd.htm](http://www.kup.at/buch_cd.htm)**

---