

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Aktuelle Therapieansätze für das PCO-Syndrom bei Insulinresistenz

Ludwig M

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2005; 2 (3), 173-176

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

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

Aktuelle Therapieansätze für das PCO-Syndrom bei Insulinresistenz

M. Ludwig

Das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) ist die häufigste Form der ovarial hyperandrogenämisch bedingten Follikelreifungsstörungen. Es ist ferner eine Ausdrucksform der peripheren Insulinresistenz, die im späteren Leben zur Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 führen kann. Insofern müssen bei den Therapieansätzen die Kinderwunschklientin und die Klientin ohne Kinderwunsch unterschieden werden. Die Therapien mit Metformin, Clomifen, Gonadotropinen sowie dem laparoskopischen ovariellen Drilling werden hinsichtlich ihrer Indikationen und ihrer Erfolgsaussichten im direkten Vergleich nebeneinander diskutiert. Es wird ein Therapiekonzept vorgestellt, welches verdeutlicht, bei welchem Patientenbild welche Therapie als First-Line-Ansatz indiziert ist. Weitere prospektive, randomisierte Studien sind allerdings notwendig, um die Kosten-Nutzen-Abwägung für die einzelnen Wege gegeneinander zu vergleichen.

Schlüsselwörter: Metformin, polyzystisches Ovarsyndrom, Clomifenzitrat, periphere Insulinresistenz

Current Therapeutic Approaches in Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) and Insulin Resistancy. Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is the most frequent form of a disturbance in follicular growth and differentiation. Furthermore, it is one expression of insulin resistancy, which in later life can lead to the development of type 2 diabetes mellitus. Regarding the therapeutic approach one has to distinguish between patients with and without subfertility problems. The therapies with metformin, clomifen citrate, gonadotrophins and laparoscopic ovarian drilling are discussed regarding their indication and their success rates in direct comparison to each other. In this paper a therapeutic scheme is developed which might help as a first-line-approach in these patients. However, more prospective, randomised studies are needed to evaluate the cost-benefit ratio for the different approaches. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2005; 2 (3): 173–6.

Key words: metformin, polycystic ovarian syndrome, clomifen citrate, insulin resistancy

Das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) ist nach wie vor eine der häufigsten Ursachen der endokrinen Störungen der Frau. Es wird jedoch zunehmend deutlicher, daß es sich dabei um ein komplexes endokrines Krankheitsbild handelt, welches eine Schnittstelle in der interdisziplinären Endokrinologie darstellt. Dadurch haben sich in den vergangenen Jahren zunehmend therapeutische Ansätze mit dem Einsatz von oralen Antidiabetika, insbesondere Metformin, ergeben.

Die klinische Definition des PCOS ergibt sich aus dem Zusammentreffen von Oligo- und Amenorrhö einerseits und Hyperandrogenämie bzw. Hyperandrogenismus andererseits [1]. Dies wurde in den vergangenen Jahren durch eine internationale Konsensuskonferenz überarbeitet und soll gemäß den Rotterdam-Kriterien durch das Merkmal „polyzystisches Ovar“ ergänzt werden [2, 3]. Das Auftreten von zwei Merkmalen soll dann für die Diagnose hinreichend sein. Allerdings wird diese Auffassung nicht von allen geteilt [4]. Grund für das Festhalten an der älteren, strengeren Definition von 1992 ist v. a., daß nach den Rotterdam-Kriterien die diagnostischen Kriterien zum Teil zu unspezifisch sind und in ihren Kombinationsmöglichkeiten – theoretisch – zu häufig zur Diagnose eines „PCOS“ führen. Andere Probleme mit dieser Klassifikation wurden kürzlich in einem hervorragenden Editorial herausgearbeitet [4].

Die vorliegende Arbeit soll sich primär auf die Therapie der Kinderwunschklientin mit PCOS konzentrieren.

Therapie bei Patientinnen mit PCOS ohne Kinderwunsch

Bei den Therapieansätzen muß man zwischen Patientinnen mit Kinderwunsch und solchen mit einer rein kosmetischen Hautproblematik bzw. dem Hauptmerkmal eines gestörten Zyklusgeschehens unterscheiden. Dabei kann

es insbesondere bei Adipösen, bei denen es im Fettgewebe zu einer stärkeren Aromatisierung von Androgenen zu Estrogenen kommt, zusammen mit der Anovulation und dem daraus resultierenden Progesteronmangel zu einer über viele Jahre andauernden relativen Hyperestrogenisierung kommen mit dem Risiko von prä-malignen oder malignen Endometriumveränderungen. Deswegen wäre aus protektiver Sicht eventuell eine Zyklusregulierung sinnvoll.

Wenn auch zunehmend Studien publiziert werden, die aufgrund der Hemmung der Androgenbiosynthese durchaus einen positiven Effekt von Antidiabetika auch bei einer rein kosmetischen Problematik aufweisen [5–7], so bleibt doch momentan bei diesem Problembereich eine topische Therapie oder bei Zusammenkommen mehrerer Symptome ggf. auch ein orales Kontrazeptivum mit antiandrogen wirksamer gestagener Komponente die ideale Therapie. Dabei sind aber insbesondere bei diesem Risikokollektiv (z. B. Adipositas, Hypertonie etc.) Kontraindikationen gegen eine Hormontherapie zu berücksichtigen.

Das orale Kontrazeptivum dient der Ruhigstellung des Ovars und hilft damit, die ovarielle Hyperandrogenämie unter Therapie zu beheben. Ein Schutz des Ovars, wie häufig propagiert, vor dem Einfluß der Hyperandrogenämie auf die Follikel- und Eizellqualität bzw. zur Optimierung einer späteren Konzeptionschance ist derzeit nicht belegbar. Klinisch hat sich bisher nicht nachvollziehen lassen, daß ein orales Kontrazeptivum den dysmorphologischen Umbau des Ovars kurieren kann oder nachhaltig rückgängig zu machen vermag.

Therapie bei der Kinderwunschklientin mit PCOS

Bei der Kinderwunschklientin mit PCOS kommen grundsätzlich drei verschiedene Therapieansätze in Frage:

Eingegangen: 10.07.2005; akzeptiert nach Revision: 04.08.2005

Aus dem Endokrinologikum Hamburg, Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie
Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. med. M. Ludwig, Endokrinologikum Hamburg, Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie, D-22767 Hamburg, Lornsenstraße 4–6; E-Mail: michael.ludwig@endokrinologikum.com

- die im Falle einer nachgewiesenen peripheren Insulinresistenz kausalpathogenetisch ausgerichtete Therapie mit Metformin,
- die non-kausale, aber symptomatische Therapie durch eine ovarielle Stimulation mittels Clomifenzitrat (CC) oder Gonadotropinen,
- die zumindest teilweise kausale Therapie mittels eines laparoskopischen ovariellen Drillings (LOD) mittels Elektrokoagulation oder Laser.

Die Therapie mit Metformin ist immer dann indiziert, wenn eindeutig eine periphere Insulinresistenz nachweisbar ist. Die klinisch standardisiert und routinemäßig durchführbare Diagnostik besteht in einem oralen Glukosetoleranztest (OGTT) (mit 75 g Glukose) bei gleichzeitiger Messung von Insulin und Glukose (venös) zum Nüchternzeitpunkt (0 Minuten), sowie nach 60 und 120 Minuten. Zur Auswertung ist einerseits auf die Fragestellung eines manifesten Diabetes mellitus (Typ 2) zu achten, der bei einer Nüchternglukose von 126 mg/dl oder einer Glukose von ≥ 200 mg/dl zum Zeitpunkt 120 Minuten diagnostiziert werden kann. Eine Insulinresistenz kann diagnostiziert werden, wenn der Quotient aus Glukose (in mg/dl) und Insulin (in mU/l) die 4,5 unterschreitet – wenn also relativ zu viel Insulin für die vorhandene Glukose zur Verfügung gestellt werden muß. Ferner ergibt sich die Diagnose Insulinresistenz bei überschießender Insulinsekretion nach 1 Stunde bzw. mangelhaftem oder fehlendem Abfall der Insulinspiegel nach 2 Stunden.

Bei der Durchführung des OGTT ist auf Verwendung von Geräten zu achten, die eine Qualitätskontrolle erlauben.

Das Biguanid Metformin verbessert die Glukoseaufnahme in die Muskulatur, erschwert die Glukoseaufnahme aus dem Darm und hemmt die Glukoneogenese in der Leber. Ferner kommt es, wie bereits erwähnt, zu einer direkten Wirkung auf die CYP 17 im Rahmen der Steroidbiosynthese und damit zu einer Hemmung der Androgensynthese mit konsekutiver Eindämmung der vorhandenen Hyperandrogenämie [8].

Wichtig sind bei Einsatz von Metformin im Rahmen eines „off-label-use“ bei individuellem Heilversuch die o. g. ausführliche Diagnostik und die individuelle Indikationsstellung.

Die ovarielle Stimulation mit CC ist nach den vorliegenden Studiendaten noch immer Methode der 1. Wahl bei einer Kinderwunschpatientin mit PCOS. Es gibt bisher nur eine Studie, in der die Frage behandelt wurde, ob bei der First-Line-Therapie die CC-Stimulation einer Metformin-Therapie gleichwertig ist. Diese Untersuchung kam in einem prospektiven, randomisierten, doppelt-verblindeten und placebokontrollierten Studiendesign zu dem Schluß, daß die kumulative Schwangerschaftsrate unter Metformin-Therapie höher war als unter einer Clomifen-Stimulation [9]. Sicherlich ist die Gonadotropinstimulation aufgrund der häufigen multiplen Follikelreifung des Ovars mit entsprechendem Mehrlingsrisiko aufwendiger. Daher sollten Gonadotropine immer erst nach einer frustrierten CC-Stimulation eingesetzt werden. Beim Einsatz von Gonadotropinen wäre außerdem auf die Anwendung eines „Low-dose-Step-up“ oder eines „Step-down-Protokolls“ zu achten [10, 11].

Die LOD ist aus der Keilresektion des Ovars entwickelt worden und verfolgt denselben Therapieansatz: eine Ver-

minderung der Thekazellmasse und damit eine Minderung der ovariellen Hyperandrogenämie zur Verbesserung der Follikelreifung. Mittlerweile konnte belegt werden, daß die LOD einer CC ebenso wie einer Gonadotropinstimulation hinsichtlich der Erfolgchancen als gleichwertig anzusehen ist [12, 13]. Allerdings scheint zumindest in einer Studie das ovarielle Drilling einer Gonadotropinstimulation – bei allerdings höherer Invasivität – hinsichtlich der Kosteneffektivität überlegen [14].

Es konnte mittlerweile gezeigt werden, daß beim Vergleich einer First-Line-Therapie mit LOD mit einer solchen mit Metformin bei entsprechender Insulinresistenz und Clomifenresistenz der Kosten-Nutzen-Benefit aufseiten der Metformintherapie lag: Die Schwangerschaftsraten waren signifikant höher in der Metformintherapie. Diese Studie wurde prospektiv, randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert durchgeführt [15].

Offen und kontrovers diskutiert wird allerdings momentan die Frage, wie lange eine LOD hinsichtlich der Aufrechterhaltung ovulatorischer Zyklen vorhält. Auch deswegen, zusätzlich zu der Invasivität, hat die LOD ihren Platz eher als Therapie der zweiten oder dritten Wahl.

Welches Therapiekonzept für wen?

Wie sollte man eine Patientin mit einem PCOS und unerfülltem Kinderwunsch therapieren? Eine Übersicht hierzu zeigt Abbildung 1.

Insbesondere die adipöse Patientin mit deutlicher Hyperandrogenämie und Amenorrhö – also diejenige mit zu erwartender schlechter Response des Ovars auf CC – wird von einer Metformintherapie profitieren. Neben der Beratung zu Bewegung und kohlenhydratarmer („low carb“) sowie kalorienreduzierter Ernährung wird bei dieser Patientin das Metformin zudem einen deutlichen gewichtsreduzierenden Effekt in einem solchen Gesamtkonzept haben. Die zunehmende Gewichtsreduktion sowie die Therapie mit Metformin werden sich gleichzeitig positiv in ihrer Wirkung auf ein ovulatorisches Zyklusgeschehen verstärken [16, 17].

Die Patientin wird also im Falle eines positiven Ansprechens auf das Metformin mit ovulatorischen Zyklen nicht nur spontan, sie wird außerdem mit einem deutlich geminderten Risiko hinsichtlich Komplikationen bei Schwangerschaft und Geburt konzipieren können.

Relevant ist dabei noch der Hinweis, daß es sich beim Einsatz von Metformin um einen individuellen Behandlungsversuch handelt. Metformin ist für die Therapie der PCOS-Patientin nicht zugelassen, und muß daher über ein Privatrezept verschrieben werden. Eine entsprechende Beratung über mögliche Nebenwirkungen und Kontraindikationen bzw. Wechselwirkungen sollte sorgfältig erfolgen.

Aufgrund des individuellen Ansatzes und der ausschließlich retrospektiven Studienlage ist der Einsatz von Metformin in der Gravidität bei der PCOS-Patientin momentan noch nicht vertretbar. Zwar sprechen diese retrospektiven Studien für eine signifikante Reduktion des Abortrisikos und anderer Schwangerschaftskomplikationen wie möglicherweise auch eines Gestationsdiabetes – prospektive und v. a. randomisierte Daten dazu existieren

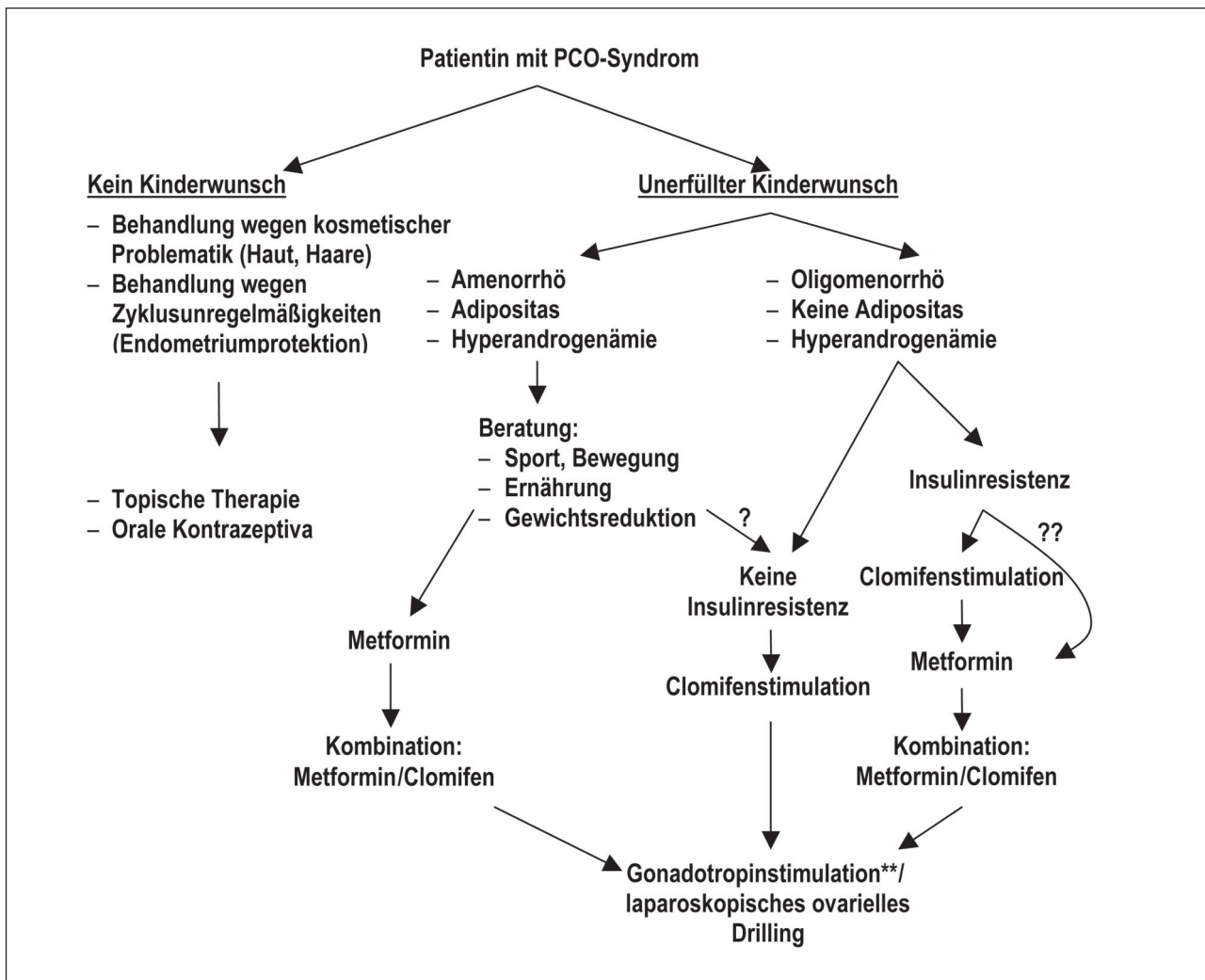


Abbildung 1: Therapiekonzepte aufgrund evidenzbasierter Daten zur Behandlung der Patientinnen mit PCOS mit und ohne bestehendem unerfülltem Kinderwunsch. An verschiedenen Stellen besteht weiterer Studienbedarf bzw. aktuell in jedem Falle Diskussionsbedarf hinsichtlich einer individuellen Entscheidungsfindung. Das Schema vereinfacht viele Zusammenhänge und versucht, Extrembeispiele darzustellen. Einzelfälle sind darin kaum berücksichtigt. Das „?“ soll die Frage verdeutlichen, inwieweit eine adipöse PCOS-Patientin keine Insulinresistenz haben kann, da alleine die Adipositas bzw. die vom Fettgewebe sezernierten Faktoren einen relevanten negativen Einfluß auf die Insulinsensitivität haben. Das „??“ verweist darauf, daß eine individuelle Diskussion mit dieser Patientin, welcher Weg eher akzeptabel wäre, sinnvoll ist. Für einen direkten Vergleich fehlt bisher die entsprechende Studienlage. (** Auch bei der Gonadotropinstimulation kann man durchaus eine Metformintherapie weiterführen, dies wäre bei Akzeptanz des pathogenetischen Mechanismus nur konsequent. Allerdings existieren für den Benefit einer solchen Therapie bislang keine überzeugenden Studien.)

aber nicht [18–20]. Eine Teratogenität der Medikation ist aufgrund der zunehmend guten Datenlage zwar eher unwahrscheinlich, kann aber andererseits auch nicht ausgeschlossen werden. Spätestens mit einem positiven Schwangerschaftstest sollte die Metformintherapie abgesetzt werden.

Der Einsatz von Metformin in der Schwangerschaft bei der PCOS-Patientin mit wiederholten Aborten (> 2?) und Insulinresistenz könnte nach entsprechender ausführlicher Aufklärung über die retrospektiven vielversprechenden Studienergebnisse befürwortet werden. Voraussetzung für den Einsatz in der Schwangerschaft ist dann jedoch der Ausschluß anderer Abortursachen (z. B. Chromosomenaberrationen, Fehlbildungen des Uterus, Antiphospholipidsyndrom, Gerinnungsstörungen).

In der Schwangerschaft ist ein wiederholter OGTT, einmal in jedem Trimenon, bei der PCOS-Patientin mit und ohne Metformintherapie zur frühzeitigen Erkennung eines

Gestationsdiabetes sowie dessen adäquater Behandlung dringend anzuraten.

Die schlanke PCOS-Patientin mit unerfülltem Kinderwunsch kann sicherlich bei nur mäßiger Hyperandrogenämie sowie Oligomenorrhö hinsichtlich einer First-Line-Therapie mit CC beraten werden. Hier gibt es bisher keine Evidenz dafür, daß Metformin der CC-Stimulation überlegen wäre. Allerdings ist es bei bewiesener Insulinresistenz in diesen Fällen wichtig, die Patientin über die Möglichkeiten einer Metforminbehandlung zu beraten. Viele wählen diese Möglichkeit als erste, da sie ihnen erlaubt, auf spontanem Weg ohne ovarielle Stimulation und ohne Mehrlingsrisiko zu konzipieren.

Ausblick

Weitere Studien müssen zeigen, inwieweit tatsächlich Metformin in jedem Falle einer Insulinresistenz – also

auch bei schlanken Patientinnen – als First-Line-Therapie überlegt werden sollte. Ferner ist der langfristige Effekt von Metformin bei von einer Insulinresistenz betroffenen jungen Patientinnen zu prüfen. Dies gilt nicht nur in Hinblick auf eine mögliche Gewichtsreduktion, sondern auch hinsichtlich der Möglichkeit einer Prävention des Diabetes mellitus Typ 2.

Literatur:

- Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovarian syndrome: towards a rationale approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F (eds). Polycystic ovary syndrome. Blackwell Scientific, Boston, 1992; 377–84.
- Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19–25.
- Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41–7.
- Geisthövel F. A comment on the European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine consensus of the polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2003; 7: 602–5.
- Elter K, Imir G, Durmusoglu F. Clinical, endocrine and metabolic effects of metformin added to ethinyl estradiol-cyproterone acetate in non-obese women with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled study. *Hum Reprod* 2002; 17: 1729–37.
- Ibanez L, De Zegher F. Ethinylestradiol-drospirenone, flutamide-metformin, or both for adolescents and women with hyperinsulinemic hyperandrogenism: opposite effects on adipocytokines and body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1592–7.
- Mitkov M, Pehlivanov B, Terzieva D. Combined use of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 118: 209–13.
- Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril* 2001; 76: 517–24.
- Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, Manguso F, Russo T, Cascella T, Tolino A, Carmina E, Colao A, Zullo F. Prospective parallel randomized double-blind double-dummy controlled trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in non-obese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, in press.
- Ludwig M. Gonadotropin regimens in the treatment of anovulation. In: Filicori M (ed). Fourth World Congress on ovulation induction 2004 – from anovulation to assisted reproduction. Aracne Proceedings, Rome, 2005; 53–68.
- Keck C, Geisthövel F. Long-term FSH-Therapie zur Behandlung der Sterilität beim „gonadotropin-hypersensitiven“ Ovar. *Geburtsh Frauenheilk* 1999; 59: 215–9.
- Bayram N, Van Wely M, Kaaijk EM, Bossuyt PM, Van der Veen F. Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial. *Br Med J* 2004; 328: 192.
- Farquhar C, Vandekerckhove P, Lilford R. Laparoscopic “drilling” by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* CD001122, 2001.
- Farquhar CM, Williamson K, Brown PM, Garland J. An economic evaluation of laparoscopic ovarian diathermy versus gonadotropin therapy for women with clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2004; 19: 1110–5.
- Palomba S, Orio F Jr, Nardo LG, Falbo A, Russo T, Corea D, Doldo P, Lombardi G, Tolino A, Colao A, Zullo F. Metformin administration versus laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: a prospective parallel randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4801–9.
- Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, Norman RJ. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995; 10: 2705–12.
- Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletly C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998; 13: 1502–5.
- Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 524–9.
- Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril* 2001; 75: 310–5.
- Vanky E, Salvesen KA, Heimstad R, Fougner KJ, Romundstad P, Carlsen SM. Metformin reduces pregnancy complications without affecting androgen levels in pregnant polycystic ovary syndrome women: results of a randomized study. *Hum Reprod* 2004; 19: 1734–40.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)