

Evidenzbasierte Handlungsempfehlungen bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen und antiresorptiver Therapie

Management von Risikopatienten in der Zahnarztpraxis

Ein Beitrag von Prof. Dr. Dr. Wolfgang J. Spitzer

Risikopatienten machen bis zu ca. zwölf Prozent der Patienten in einer Zahnarztpraxis aus.¹ Der Umgang mit ihnen ist Gegenstand zahlreicher Publikationen.²⁻⁵ Bei ihnen besteht grundsätzlich ein höheres Risiko für einen unerwünschten oder sogar vital gefährdenden Behandlungsverlauf. So berichtete Kempf⁶ über zwei Myokardinfarkte bei 134 Notarzteinsätzen. Allergien, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus und Schilddrüsenerkrankungen sind häufige Risikobefunde. Bei der Anwendung einer Lokalanästhesie gelten auch Kinder, Schwangere und Patienten mit einem Alter über 65 Jahren als Risikopatienten.⁷

Der ältere Patient

Exemplarisch für physiologische Altersveränderungen seien die Verminderung der Vitalkapazität, der Anzahl der Nierenglomeruli und der zerebralen Zirkulation genannt. So betragen im Vergleich zum 30. Lebensjahr mit 100 Prozent im 75. bis zum 80. Lebensjahr die Vitalkapazität noch 56 Prozent, die Anzahl der Nierenglomeruli 65 Prozent und die zerebrale Zirkulation 80 Prozent.⁸

In diesem Zusammenhang sei auf das Phänomen der Presbyphagie hingewiesen, welche auch dentogene Ursachen haben kann.⁹

Eine vollständige, aktuelle allgemeine Anamnese, einschließlich Medikationsplan zusammen mit klinischem Befund und spezifischen Laborbefunden sind Voraussetzung für eine korrekte Einschätzung der Behandlungsfähigkeit der Patienten. Fallweise ist auch ein ärztliches Konsil angezeigt. So sollte zum Beispiel bei der Einnahme von neuen oralen Antikoagulantien wie Dabigatran vor zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen eine Nierenfunktionseinschränkung abgefragt werden.¹⁰ In diesem Zusammenhang sei auf die häufige Einnahme von rezeptfreien oder Over-the-counter-(OTC)-Medikamenten, Nahrungsergänzungsmitteln, Phyto-

therapeutika und Vitamin-K-haltigen Nahrungsmitteln hingewiesen, welche zusammen mit Lebensstilfolgen, wie äthylicher Leberschädigung oder ärztlich verordneten Medikamenten, einen verstärkten negativen Einfluss auf die Blutgerinnung haben können.¹¹

Risikobeurteilung

Häufig erfolgt die Abschätzung der Behandlungsfähigkeit eines Patienten gemäß der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA)¹², wobei für eine ambulante Behandlung die ASA-Gruppen 1 bis 2 relevant sind. Nach Kempf¹³ gilt ein Patient mit ASA über 2 bereits als Risikopatient. Eine Patientin mit einem normalem Schwangerschaftsverlauf wird mit ASA 2 beurteilt. Bei Patienten mit einem stark reduzierten Allgemeinzustand (ASA-Klassen 3–5) sollten keine elektiven dentoalveolären Eingriffe in der Zahnarztpraxis durchgeführt werden.

Ein auch in der Zahnarztpraxis praktikabler Score zur Beurteilung der Belastbarkeit eines Patienten ist das metabolische Äquivalent.¹⁴ So bedeutet z. B. ein metabolisches Äquivalent von 4, dass der Patient leichte Hausarbeiten erledigen und Treppen steigen kann. In grober Annäherung kann dies mit ASA 2 bis 3 gleichgesetzt werden.

Eine vom Allgemeinzustand unabhängige, absolute Kontraindikation für zahnärztliche Behandlungsmaßnahmen besteht bei Verdacht auf eine Allergie gegenüber einer benötigten Wirksubstanz. Bei Lokalanästhetika auf Säureamidbasis sind hier das Adrenalin-Konservierungsmittel Natriumbisulfit und eventuelle Konservierungsmittel für den Wirkstoff vorrangig relevant.⁷ Es ist zu beachten, dass bei Asthmapatienten eine Allergie sowohl gegenüber Natriumbisulfit als auch gegen nichtsteroidale Antirheumatika häufiger auftreten kann. Beim Analgetika-Asthma-Syndrom (Aspirin Exacerbated Respiratory Disease – AERD) handelt es sich um einen Subtyp des intrinsischen Asthma bronchiale. Es besteht in diesem Fall eine Intoleranz gegenüber Aspirin und anderen Cox-1-Hemmern und verstärkt eine vorbestehende Schädigung der Atemwege.¹⁵

Ohne einer undifferenzierten Überweisungsstrategie das Wort reden zu wollen, möchte der Autor doch empfehlen, bei Risikobefunden mit nicht aufschiebbarer Interventionsnotwendigkeit rasch fachärztlichen Beistand einzuholen und/oder eine Überweisung vorzunehmen. Obgleich gegenwärtig eine Reihe von Leitlinien aktualisiert wird, werden diese in den nachfolgenden Ausführungen aufgrund ihrer weiteren Relevanz berücksichtigt.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HKE) stellen in Deutschland die häufigste Todesursache dar.¹⁶ Multiorganveränderungen, wie arterielle Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt, ischämischer Apoplex, Herzrhythmusstörungen, entzündliche Herzerkrankungen, Herzklappenerkrankungen, Herzinsuffizienz und eine multimodale Therapie mit Antihypertensiva, Antidiabetika, Antikoagulanzen, Antithrombotika, ACE-Hemmer, AT-II-Blocker, Angiotensin-Aldosteron-Antagonisten oder Cholesterinsynthesehemmer sind wesentliche Merkmale von Patienten mit HKE. Patienten mit einer Herzinsuffizienz können eine Vielzahl von Komorbiditäten wie z. B. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und koronare Herzkrankheit aufweisen.

Nach einer Analyse von Zwischenfällen, welche während zahnärztlicher Behandlungen auftraten, wurde evident, dass bei 33 Prozent der Patienten eine kardiale Vorerkrankung bestand.¹⁷ Für die zahnärztliche Behandlung besonders relevante Aspekte sind eine gesteigerte Sensitivität gegenüber Adrenalin, die häufige Einnahme von Antikoagulantien und Antithrombotika, die fallweise notwendige Endokarditisprophylaxe und das Vorhandensein von implantierten Herzschrittmachern.

Weniger als sechs Monate nach einem Herzinfarkt bzw. nach einem Apoplex, nach einem großen kardiochirurgischen Eingriff und bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom sollte kein elektiver zahnärztlicher Eingriff durchgeführt werden.¹⁸

Nach Cichon et al.¹⁹ sollten Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen während einer zahnärztlichen chirurgischen Behandlung mittels Pulsoxymeter, Messung des Blutdrucks und gegebenenfalls mithilfe eines EKG-Gerätes überwacht werden. Grundsätzlich besteht bei Patienten mit Herzschrittmacher zwar ein geringeres Risiko für kardiale Zwischenfälle als bei solchen ohne, es können jedoch Gerätestörungen durch elektromagnetische Interferenzen infolge der Ver-



Abb. 1: Angioödem nach Einnahme eines ACE-Hemmers.

wendung von Dentalgeräten auftreten. Nach Kempf¹³ muss individuell entschieden werden, ob entsprechende Geräte bei Schrittmacherpatienten eingesetzt werden können. Von Graetz et al.²⁰ wird sogar abgeraten, Instrumente mit möglicher elektromagnetischer Interaktion bei Patienten mit Herzschrittmachern oder implantierten Kardioverter-Defibrillatoren zu verwenden.

Bei Hypertoniepatienten nennt Kempf¹³ 140/90 mm/Hg als Grenzwert für eine elektive zahnärztliche Therapie. Blutdruckwerte über 140/90 führen zur Einordnung in ASA 3. Die Behandlung sollte möglichst nachmittags stattfinden. Des Weiteren sollten plötzliche Lagerungsveränderungen sowie flache Lagerung vermieden werden.¹³

Angioödem

Infolge der Einnahme von ACE-Inhibitoren können je nach Präparat bei 0,2 bis 0,7 Prozent der Patienten lebensbedrohliche Angioödeme auftreten, wobei Personen mit dunklerem Hauttyp dafür ein dreifach erhöhtes Risiko besitzen.²¹ Diese Angioödeme können auch durch zahnärztliche Behandlungen ausgelöst werden (Abb. 1).

Andere unerwünschte orale Arzneimittelwirkungen bei Herz-Kreislauf-Patienten sind Mundtrockenheit, welche generell

bei Patienten über 65 Jahren mit einer Häufigkeit von mehr als 40 Prozent auftritt,²² sowie durch Kalziumkanalblocker verursachte Gingivavermehrungen.^{23,24}

Medikamentöse Gerinnungshemmung

Bei Patienten mit HKE erfolgt häufig eine medikamentöse Antikoagulation bzw. Antithrombose. Das am häufigsten rezeptierte antithrombotische Mittel ist Acetylsalicylsäure (ASS), gefolgt von den Antikoagulantien Apixaban, Rivaroxaban und Phenprocoumon. In der S3-Leitlinie „Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung“ werden Handlungsempfehlungen für die Durchführung typischer akuter und elektiver zahnärztlich-chirurgischer Eingriffe, wie z. B. Zahnextraktionen (einfach und multipel), orale Lappenplastiken, kleine Weichgewebsingriffe, Osteotomien, Implantationen und Augmentationen gegeben.²⁵ Gerinnungsstörungen infolge anderer Genese sind nicht Gegenstand des vorliegenden Beitrages. Die getroffenen Empfehlungen beziehen sich auf die Komprimierbarkeit im OP-Gebiet wie z. B. bei einer Extraktionsalveole. Eingriffe im Bereich des Mundbodens, des Sinus maxillaris und des retromaxillären Raumes sind davon ausgeschlossen. Bei Eingriffen in diesen Bereichen oder bei infizierten Wunden oder Abszessen sollte die Behandlung



Abb. 2a: Freiliegender, nicht abheilender Knochen im Unterkiefer nach Zehnextraktionen.

durch Fachzahnärzte für Oralchirurgie, Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie bzw. durch Fachkliniken unter stationären Bedingungen erfolgen.

Grundsätzliche Empfehlungen umfassen eine gewebeschonende OP-Technik, die Entfernung von stark durchblutetem Granulationsgewebe, die präoperative Anfertigung einer Verbandsplatte, die Einlage diverser hämostyptisch wirkender Präparate, Adaptationswundnähte, Knochenbolzung sowie eine Mundspülung mit antifibrinolytisch wirksamer Tranexamsäure. Zudem ist es zu empfehlen, Injektionstechniken zu verwenden, welche kein oder nur ein geringes Risiko einer Gefäßverletzung mit nachfolgender Blutung aufweisen, wie die intraligamentäre Anästhesie unter Berücksichtigung ihrer Kontraindikation Endokarditisrisiko.^{26,27}

Auf Adrenalin in der zulässigen Dosierung muss nicht verzichtet werden. Die Schmerzmedikation kann mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) oder auch mit einem COX-2-Hemmer wie Etoricoxib durchgeführt werden. Bei gleichzeitiger längerfristiger Einnahme von ASS und Ibuprofen sollte zur Vermeidung kardiovaskulärer Komplikationen ASS mindestens eine halbe Stunde vor der Einnahme von Ibuprofen bzw. mindestens acht Stunden nach der letzten Gabe von Ibu-

profen eingenommen werden. Mathers und Schön²⁸ schlagen wegen der Hemmung des thrombozytären Serotoningehaltes und der Hemmung der Metabolisierung von NSAR vor, auf deren Gabe bei Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Selective Serotonine Reuptake Inhibitor – SSRI) zu verzichten und alternativ Metamizol zu verwenden. Von Halling et al.²⁹ wird wegen des geringeren Nebenwirkungsprofils vor allem bei älteren Patienten die Verwendung von Paracetamol unter Beachtung der Lebertoxizität empfohlen.

Thrombozytenaggregationshemmer

Nimmt der Patient Thrombozytenaggregationshemmer (Antithrombotika), wie Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Prasugrel, Ticlopidin oder Ticagrelor ein, ist eine laborchemische Untersuchung der Gerinnungsparameter vor zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen nicht sinnvoll.

Bei Eingriffen im komprimierbaren Bereich sollte eine niedrig dosierte Monotherapie fortgeführt werden. Während bei Eingriffen mit höherem Blutungsrisiko unter Monotherapie eine Behandlung durch Spezialisten oder eine Fachklinik zu erwägen ist. Bei einer dualen Antiaggregation bzw. Tripletherapie empfiehlt es

sich, elektive Eingriffe so lange zu verschieben, bis nur noch eine Monotherapie indiziert ist. Im Fall einer dringlichen Behandlungsnotwendigkeit ist bei Dual- bzw. Tripletherapie eine Behandlung durch Spezialisten oder Fachkliniken angezeigt.²⁵

Antikoagulantien

Antikoagulantien umfassen Cumarine wie Phenprocoumon und Warfarin sowie „Direkte Orale Antikoagulantien“ (DOAK) oder „Neue Orale Antikoagulantien“ (NOAK), dazu zählen Dabigatranetelixat, Argotroban zur Thrombinhemmung sowie Rivaroxaban (XareltoR), Apixaban (EliquisR), Edoxaban (LixianaR) zur Xa-Hemmung.

Bei der Einnahme von Cumarinen sollte ca. 24 bis 48 Stunden vor dem Eingriff eine präoperative Bestimmung des INR-Wertes erfolgen, fallweise auch in einem kürzeren Intervall. Bei typischen zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen im komprimierbaren Bereich kann die Therapie mit Cumarinen bei einem INR-Wert unterhalb 3,5 weitergeführt werden. Vor größeren Eingriffen, z. B. im Mundboden, Sinus maxillaris oder retromaxillären Raum, sollte ein Bridging mit Heparin in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten mit NOAK-Therapie ist eine spezielle laborchemische Untersuchung der Gerinnungsparameter hingegen nicht zielführend. Bei einfachen zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen im komprimierbaren Bereich sollte die Therapie mit Dabigatran sowie den Faktor-Xa-Inhibitoren weitergeführt werden. Dabei empfiehlt es sich, den Operationszeitpunkt in möglichst großem Abstand, d. h. kurz vor der nächsten regulären Medikamenteneinnahme, zu wählen. Elektive zahnärztlich-chirurgische Eingriffe mit höherem Blutungsrisiko sollten nicht früher als 12 bis 24 Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme erfolgen. Vor allem bei der Einnahme von Dabigatran sollte bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz ein längerer zeitlicher Abstand eingehalten werden.

Dringende zahnärztlich-chirurgische Eingriffe mit einem höheren Blutungsrisiko und zeitlichem Abstand, der unter 12 bis

24 Stunden nach der letzten Tabletten-einnahme liegt, sollten verschoben oder an Spezialisten bzw. an eine Fachklinik überwiesen werden.²⁵

Lokalanästhesie

Wegen der besonderen Relevanz der Lokalanästhesie bei HK-Patienten werden die wichtigsten Empfehlungen diesbezüglich zusammenfassend dargestellt. Dabei hat sich der Autor auf Articain und Adrenalin beschränkt.

Bei HK-Patienten besteht eine ca. fünf-fach höhere Empfindlichkeit gegenüber Katecholaminen. So beträgt die maximale Grenzdosis für einen 70 Kilogramm schweren HK-Patienten ca. 6,7 ml, während diese bei einem gesunden Patienten ca. 33,3 ml bei einer Adrenalin-Konzentration von 1:200.000 beträgt.⁷ Bei der Dosisberechnung ist eine zusätzlich verwendete Oberflächenanästhesie zu berücksichtigen, wobei ein Sprühstoß der 67 mg-Lösung 10,05 mg Lidocain enthält.

Vor allem bei einer Adrenalin-Konzentration von 1:100.000 wurde bei Risikopatienten eine größere Zahl systemischer Komplikationen beobachtet, die sich bei der Einnahme von mehr als zwei Medikamenten zusätzlich erhöhte.³⁰ Bezüglich Articain und Adrenalin gilt die bereits eingangs beschriebene Anwendungsbeschränkung bei Verdacht auf Allergien. Als weitere absolute Kontraindikationen für Adrenalin werden akutes Koronarsyndrom, Myocardinfarkt bzw. coronarer Bypass innerhalb der vorausgegangenen sechs Monate, ein unbehandelter Hypertonus mit Blutdruckwerten höher als 160/100 mm/Hg, unbehandelte Herzfehler, unbehandelte Tachyarrhythmie, Sulfitallergie, unbehandelte Hyperthyreose und unbehandeltes Engwinkelglaukom genannt.^{7,31,32}

Generell empfiehlt sich für die Lokalanästhesie bei HK-Patienten die zweifache Aspirationsprobe, die fraktionierte Lokalanästhesie, die intraligamentäre Anästhesie (Ausnahme bei Endokarditisrisiko) und die Verwendung von Adrenalin 1:200.000 oder 1:400.000.^{33,34} Besteht die Notwendigkeit, auf den Vasokonstriktor ganz zu verzichten, können nach

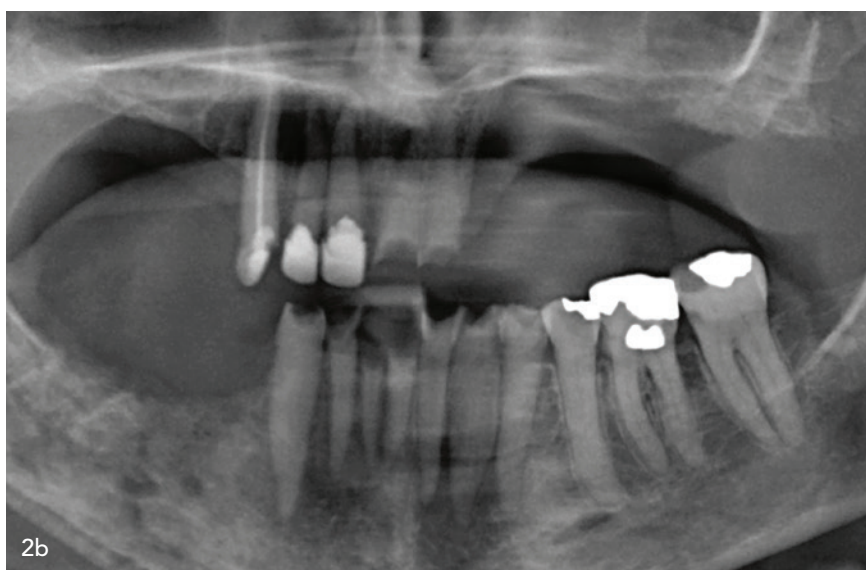


Abb. 2b: Panoramaschichtaufnahme mit multiplen Radiotransluzenzen im rechten Unterkieferkörper und reaktiver Radioopazität am rechten Unterkieferrand.

Kämmerer et al.³³ Mepivacain, Bupivacain sowie Articain ohne Adrenalin Anwendung finden.

Antibiotikaphylaxe

Bei Eingriffen mit hoher Bakteriämiegefahr ist bei Zustand nach prothetischem Ersatz einer Herzklappe, nach bereits durchgemachter infektiöser Endokarditis, bei einigen angeborenen Herzerkrankungen und bei Empfängern von Herztransplantaten mit einer nachfolgend sich entwickelnden Herzklappenproblematik eine Antibiotikaphylaxe angezeigt.³⁵ Nach Kunkel³⁶ lassen die deutschen Empfehlungen dem Anwender einen gewissen Rahmen für patientenindividuelle Entscheidungen.

Grundsätzlich wird eine Mundhöhlen-Antiseptik vor der zahnärztlichen Behandlung von Patienten mit einem erhöhten Infektionsrisiko, vor umfangreichen chirurgischen Eingriffen mit anschließendem speicheldichtem Wundverschluss und als ergänzende Maßnahme bei fehlender mechanischer Zahnreinigung empfohlen. Bei Patienten nach Organtransplantation bzw. mit starker Immunsuppression empfiehlt sich nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt eine Antibiotikaphylaxe. Bei Patienten mit Endoprothesen kann eine routinemäßige Prophylaxe mit

Antibiotika nicht gefordert werden. Fallweise kann sie aber nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt angezeigt sein.³⁵

Eine Antibiotikaphylaxe ist auch ohne Risikokonstellation grundsätzlich immer bei der Insertion von enossalen Implantaten und bei einer Knochenaugmentation notwendig. Eine aktuelle Untersuchung hat die Überlegenheit von Aminopenicillinen im Vergleich zu anderen Antibiotika im Rahmen einer Implantatinsertion gezeigt. So war die Misserfolgsrate in der Testgruppe, welche kein Aminopenicillin erhielt, mit 17 Prozent doppelt so hoch wie in der Aminopenicillingruppe mit nur acht Prozent.³⁷

Bei der Antibiotikaphylaxe handelt es sich in der Regel um eine kurzzeitige, meist einmalige Gabe eines Antibiotikums 30 bis 60 Minuten vor, oder in Ausnahmefällen während, des operativen Eingriffes. Bei einer Operationsdauer von weniger als zwei Stunden reicht dies für eine effektive Prophylaxe aus. Als Dosierung für Erwachsene werden 2.000 mg Amoxicillin oral angegeben. Alternativ kann auf eine orale Gabe von 600 mg Clindamycin z.B. im Fall einer Penicillinallergie zurückgegriffen werden. Halling et al.³⁸ weisen auf den Umstand hin, dass Amoxicillin mit Clavulansäure zusammen mit Marcumar ein nicht immer deklariertes, etwa doppelt

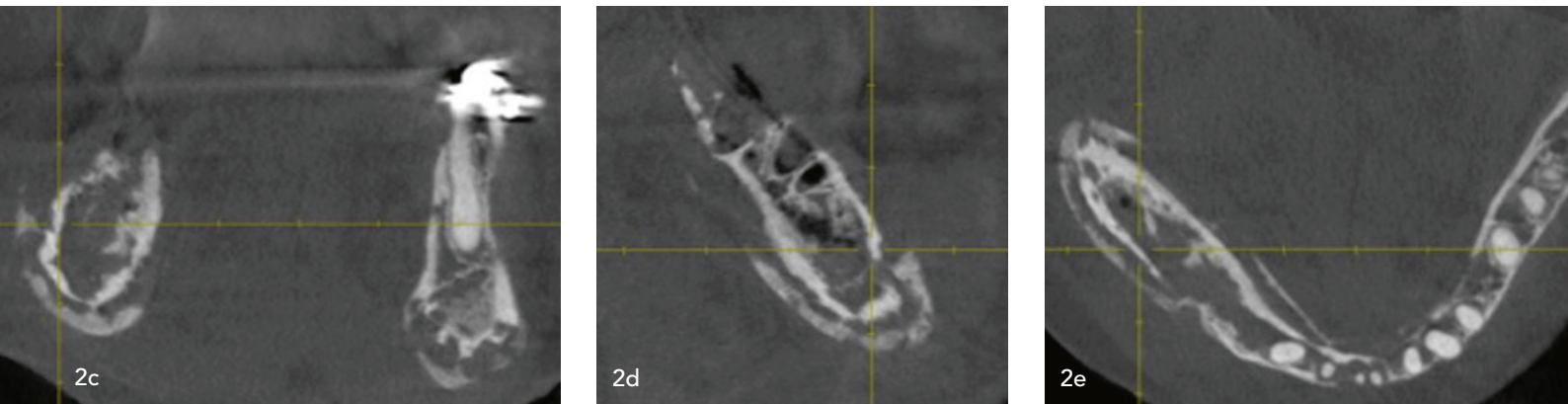


Abb. 2c–e: (c) frontale, (d) axiale und (e) laterale DVT-Schichtaufnahme mit Nachweis der Knochendestruktion und Knochenapposition.

so hohes Risiko für Blutungen aufweist. Bei der ausschließlichen Verwendung von Amoxicillin ist diese unerwünschte Arzneimittelwirkung etwas geringer. Auch bleibt zu beachten, dass Penicilline die Wirksamkeit von Kontrazeptiva verringern können.

Antiresorptive Therapie

Eine besondere Form der Antibiotikaphylaxe erfordern Patienten, welche Antiresorptiva einnehmen. Bisphosphonate, wie Zometa, Fosomax, Actonel sowie Denosumab, können eine Kiefernekrose hervorrufen.^{39,40} Häufige Indikationen für Antiresorptiva sind ein multiples Myelom, ossäre Metastasierung solider Tumore (insbesondere des Mamma- und Prostatakarzinoms), Osteoporose (primär und sekundär) und Morbus Paget.⁴¹ Das Ziel der Therapie liegt in diesen Fällen in der Verringerung des pathologischen Knochenabbaus.

Die in Abhängigkeit von Dosierung und Applikationsweise unterschiedlich stark ausgeprägte Knochennekrose wird klinisch als Infektion bei Zutritt von Bakterien zum Knochen apparent. Dies ist im Kieferbereich, aufgrund zahlreicher dentaler Eintrittspforten, einschließlich mechanischer Irritation infolge von tegumental getragenen Zahnersatz, leicht möglich (Abb. 2a–e).

Ein hohes Risikoprofil besteht bei therapeutischen onkologischen Indikationen (z. B. Knochenmetastasen) und monatlicher intravenöser Bisphosphonate-(BP)-

Medikation oder monatlicher subkutaner Denosumab-Medikation (120 mg). Zwischen Bisphosphonaten und Denosumab besteht der bedeutsame Unterschied, dass BP-Präparate im Knochen akkumulieren, wohingegen Denosumab keinen kumulativen Effekt besitzt. Somit verliert Denosumab sechs Monate nach dem Absetzen seine Wirkung. Zudem weisen Patienten, die mit Denosumab therapiert werden, bereits ab der ersten Injektion ein erhöhtes Risiko auf, eine Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (AR-ONJ) zu entwickeln.

Die Handlungsempfehlungen für operative Eingriffe umfassen eine „perioperative, systemische Antibiose in kg angepasster Dosierung (z. B. intravenös Ampicillin/Sulbactam 1/0,5 g 1-1-1 i.v.; oral Sultamicillin 375 mg 1-0-1, 1 g Amoxicillin 1-1-1 oder 0,6 g Clindamycin 1-1-1) ab dem Tag vor der Operation und bis zum Abklingen klinischer Zeichen einer Keimbelastung, die sorgfältige Abtragung scharfer Knochenkanten im Sinne einer modellierenden Osteotomie, ggf. mit Alveolotomie, die atraumatische Operation, die primär plastische Deckung mit spannungsfreier Naht und orale, flüssige oder pasierte Kost“.⁴¹ Vor einem operativen Eingriff kann eine Medikamentenpause von mindestens einer Gabe, eine sogenannte drug holiday, geplant werden, wenn die Grunderkrankung dies zulässt. Gesicherte Daten bezüglich deren Sinnhaftigkeit liegen jedoch hierzu noch nicht vor.

Eine Implantatinsertion ist auch bei bzw. nach antiresorptiver Therapie möglich,

wobei zwischen dem Risiko einer infizierten Osteonekrose infolge der Implantation und infolge eines tegumental getragenen Zahnersatzes abgewogen werden muss. Eine verlängerte Einheilzeit bis zur Belastung sollte jedoch in Erwägung gezogen werden.⁴²

Der Autor bestätigt, dass keine Interessenkonflikte bestehen.



PROF. DR. DR. WOLFGANG J. SPITZER

Grundigpark 7
90768 Fürth