



**UNIVERSITÄTS  
KLINIKUM** FREIBURG



# Belastete Schwangerschaft

Alkohol, Medikamente, Nikotin und Drogen

Regina Rasenack, Frauenärztin, Fachkunde Suchtmedizin, IBCLC

19.11.2013

# Drogen 1 Opiate

Heroin, Opium, Morphin, Codein

**Epidemiologie: ? 2-7%**

## chaotische Lebensumstände

- mit schlechter Ernährung und Wohnsituation
- Beschaffungs-Stress, Kriminalität, Prostitution
- späte Graviditäts-Diagnose, wenig Vorsorge
- geringe Verlässlichkeit
- kein geregelter Tagesplan
- Vorerkrankungen (auch geburtshilfliche)
- schwierige Familienverhältnisse, ebenfalls abhängiger Partner

## Co-Morbidität

- Infektionen (Hepatitis C, Hep B, HIV )
- psychiatrische Krankheiten

## Polytoxikomanie (Alkohol, Rauchen)

# **Drogen 2 Opiate**

Heroin, Opium, Morphin, Codein

**Akute Asphyxie / IUFT** bei intrauterinem Entzug

**vorzeitige Wehen** bei akutem Entzug

**erhöhte geburtshilfliche Risiken** (Präeklampsie,  
Blutungen, VBS, grünes FW)

**Mangelentwicklung (IUGR)** bei etwa 30%

**Frühgeburt** bei über 20%

**kein teratogenes Potential**

# **Drogen 3 Opiate**

Heroin, Opium, Morphin, Codein

## **postpartal Neonatales-Abstinenz-Syndrom**

NAS: Atemnotsyndrom, Hyperirritabilität, Tremor,  
Diarrhö, Erbrechen, Krampfanfälle

**neurologische und kognitive Entwicklung  
abhängig vom sozialen Umfeld**

**neurologische Spätschäden bei Mikrocephalie**

**ADHS** bei 67% der bei den Eltern betreuten,  
37% bei adoptierten Kindern

**erhöhtes Risiko für SIDS**

# **Drogen 4 Stimulantien**

Kokain, Amphetamine

**Epidemiologie: 4 bis 18% ?**

**Polytoxikomanie (Heroin, Methadon, Cannabis, Alkohol, Rauchen)**

**Vasokonstriktion** (daraus resultierende Minderdurchblutung mit mehr Aborten, IUFT, vorzeitiger Plazentalösung und perinataler Mortalität)

**mehr Frühgeburtlichkeit**

**IUGR und Mikrocephalie häufiger**

**Fehlbildungen im Urogenital-, Gastrointestinal-, Herz- und Skelett-System**

**Postpartal akute toxische Symptome und neurologische Auffälligkeiten**

**spätere Entwicklung von der Qualität der kindlichen Lebensbedingungen abhängig**

**Risiko für SIDS erhöht**

# **Drogen 6 Halluzinogene**

Marihuana, (LSD, Mescaline, etc.)

**Epidemiologie: 2 -17%**

**oft Polytoxikomanie** (Alkohol, Rauchen)

im Blut 5fach höhere CO-Konzentration, 3fach mehr Teer

**erhöhte perinatale Mortalität**

**Fehlbildungsrate nicht erhöht**

**beeinträchtigte Sprach- und Gedächtnisleistung**

**Risikoerhöhung für Leukämie**

# Drogen 7

Therapie-Optionen

**da der Gynäkologe in einer Schlüsselposition ist, muss bei jeder Frau mit Hinweisen gezielt gefragt und Hilfe angeboten werden**

**betroffene Frauen fühlen sich schuldig**

**häufig große Motivation, den Lebensstil zu ändern**

**möglichst objektive Information ist hilfreich**

**niederschwellige Hilfevermittlung**

- **frühzeitige Konflikt-Erkennung** und Bearbeitung
- Behandlung von Komplikationen unbedingt **interdisziplinär**
- Testung auf **STDs**, fetale Überwachung
- Betreuung durch **Netzwerk versch. Professionen** (Perinatal-Zentrum)
- psychosoziale Betreuung mit **Stärkung der Erziehungskompetenz**
- **möglichst Stillen** (kein Beigebrauch oder hohen Substitutionsdosen (>20 mg Meth.)
- **Supervision** für die Therapeuten

# Drogen 8

## Therapie-Optionen

### Suffiziente Substitutionsbehandlung

- Kontakt zum Medizinsystem bleibt erhalten, kein unkontrollierter Entzug
- Reduktion des Beikonsums, bessere Compliance, weniger Kriminalität
- bessere Therapie für das Kind, bessere psychosoziale Integration
- Risikoverringering für Infektionen, eventuell stationäre Behandlung
- **seit 30 Jahren mit Methadon**
  - Vorteile: oral applizierbar, kontrollierte Dosis, Verfügbarkeit, keine teratogene Wirkung
  - Nachteile: NAS, Obstipation, Schwitzen, Herz-Rhythmus-Störungen
- **alternativ mit Buprenorphin**
  - Vorteil: ev. weniger NAS, weniger RDS
  - Nachteil: ev. schwächer wirksam, keine Erfahrung mit Stillen



# Alkohol 1

## Epidemiologie:

2,4% Alkoholabhängig

4% Alkoholmissbrauch

nur 20% kein Alkohol

nur 10% der Abhängigen werden erkannt

FAS ist eine häufige Ursache geistiger Behinderung

Jedes 300. Neugeborene ist Alkohol geschädigt



## FAS (fetales Alkoholsyndrom)

IUGR, Gewicht↓, Länge↓, Kopfumfang↓

Kranio- Faziale- Dymorphien (Mikrocephalie, schmale Lidspalte, kurze Nase, flaches Mittel- Gesicht, schmales Lippenrot)

bleibende ZNS- Entwicklungs- Störung

unspezifische Fehlbildungen

FAS 10-50 % neuere Literatur ~10%

# Alkohol 2

FAE fetale Alkoholeffekte

ab 15 gr Äthanol/ Tag Beeinträchtigung der mentalen  
Entwicklung

Aborte↑ IUGR-Risiko↑

Auch bei Binge-drinking ist die ZNS-  
Entwicklung beeinträchtigt

Risikoerhöhung für Leukämie

Mutteraltereffekt

Suszeptibilität abhängig von Polymorphismus im  
Alkohol-dehydrogenase-Gen



# Alkohol 3

Metabolit Azetaldehyd wirkt als Zellgift

gestörte Proteinsynthese, Proteinmangel, Vitamin- B-  
Mangel, Blei-Kontamination

Äthanol ist teratogen, besonders in den ersten 8  
Wochen

negativer Effekt auf Fetalentwicklung während der  
gesamten Gravidität

ein sicherer Grenzwert ist nicht bekannt, auch  
geringere Exposition kann negative Auswirkungen  
haben

**FASD** Fetal Alcohol Spectrum Disorder: alle Formen von  
Schädigung durch Alkohol, Einteilung in FAS oder FAE ermöglicht  
keine sichere Abgrenzung von schwereren gegenüber leichteren  
Verläufen (Spohr 2005)

# Alkohol 4



**rechts IUGR, 34.SSW**

## Maßnahmen:

- aktives Ansprechen des Problems
- sofortige Abstinenz muss erreicht werden
- notfalls mit medikamentöser Unterstützung unter stationären Bedingungen
- Unterstützung durch Vertrauensperson

# Rauchen

ist der wichtigste  
reversible Risikofaktor für  
nicht erfolgreich  
verlaufende  
Schwangerschaften

Schädliche Wirkung durch:

Nikotin: psychotrop, Aktivierung des sympathischen Nervensystems, Vasokonstriktion

4000 andere toxische Substanzen, Gewebshypoxie durch CO-Hb-Bindung, Cadmium, Cyanid, Tabakteer, Plättchen-Aggregation, Mikrothromben



# Tabakabhängigkeit

Epidemiologie:

35% Raucher in Deutschland

39% der Männer,

31% der Frauen

(Kraus & Augustin 2001, Altersgruppe  
zwischen 18 und 59 Jahren)



## Anteil rauchender Schwangerer

62 % bei ledigen und geschiedenen Frauen

am höchsten bei unter 25-jährigen Frauen

42 % am Beginn der Schwangerschaft

26 % bei der Geburt

34 % 6 Monate später

Thyrian et al. 2005

# Tabakabhängigkeit

## Auswirkungen in der Geburtshilfe

**Eileiterschwangerschaften** bei Raucherinnen  
häufiger (OR 3,9)

erhöhtes Risiko für **Fehlgeburten**

Kein teratogener Effekt nachweisbar außer für **LKG-Spalten** (OR 1,5-2,8)

**Plazenta praevia** häufiger (OR 1,5-4,4)

**vorzeitige Plazentalösung** häufiger und  
schwerwiegender

# Tabakabhängigkeit

## Auswirkungen in der Geburtshilfe

**Gewichtsreduktion** um etwa 200 g

Risiko für Mangelentwicklung erhöht, 30-35% aller

Mangelkinder durch Rauchen (Frazer et al. 1961, usw.  
dabei ist die schädigende Wirkung abhängig von individuellen  
Eigenschaften wie CYP1A1 und GSTT1, Wang et al. 2002)

Trotz leichter Kinder mehr Kaiserschnitte und  
schlechtere NS-pH- und Apgar-Werte

Verminderter Blutfluss in der Plazenta und  
Minderdurchblutung aller Gewebe

Perinatale Mortalität um 30% erhöht



# Tabakabhängigkeit

## Auswirkungen in der Geburtshilfe

### Risiko für **Frühgeburt** bei Raucherinnen

**signifikant erhöht** Simpson 1957, Shiono et al. 1986, Pinette et al. 1989, Harlow et al. 1996, Shaw & Brocken 2000, Andres 2000, Habek et al. 2002, Burguet et al. 2004 (EPIPAGE study, VLB ), Nabet et al. 2005, Kyrklund-Blomberg et al. 2005, Chiolero et al. 2005, Raatikainen et al. 2006, Nabet et al. 2007 (EUROPOP study)

Rauchen ist verantwortlich für ~15% aller Frühgeburten, positive Relation zwischen Zigarettenzahl und cervicalen Interleukin-Konzentration, Dosis-Effekt für VWT mit sehr früher Frühgeburt, VBS und Blutungen in der späteren Schwangerschaft



# Passivrauchen während der Schwangerschaft (ETS)

- Frühgeburtsrisiko erhöht (7h/die)
- geringeres Neugeborenenengewicht
- histologisch nachweisbare Plazenta-Veränderungen
- Intrauteriner Fruchttod signifikant erhöht (OR 3,4)
- Risiko für plötzlichen Kindstod (SIDS) erhöht
- Störungen des Allgemeinbefindens (Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Schlaf- Konzentrations-Störungen)

# Passivrauchen im Fetalalter

Mehr Hospitalisationen im Kindes- und Jugendalter  
1,6 bis 3,8% der Hospitalisationen von Kindern 0 -5  
Jahre in Deutschland sind tabakassoziiert

Atemwegserkrankungen bei Kindern von  
Raucherinnen häufiger

Risiko für die Entwicklung und Verschlimmerung  
von Asthma

Tumorerkrankungen ? (Brooks et al. 2004)

# Passivrauchen im Fetalalter

Verhaltens- und Neurolog.-Auffälligkeiten (bes. ADHS)  
bei Kindern häufiger

Rauchen während der Schwangerschaft erhöht das  
Risiko für ADHS um den Faktor 4

Kinder rauchender Mütter zeigen bis zu 4mal häufiger  
Verhaltensauffälligkeiten wie Impulsivität,  
Hyperaktivität sowie einen niedrigeren  
Intelligenzquotienten

Intelligenz-Quotient mit Dosis-Effekt ( 6 bis 7 Punkte)  
und schlechtere Schulleistungen (OR 1,6 - 1,9) für in  
utero-Exposition

# Passivrauchen im Fetalalter

Übergewicht häufiger (OR 1,5-2,5)

Tabakabhängigkeit bis 5-fach häufiger

verzögerte Lautentwicklung

eingeschränkter Geruchssinn

mehr Karies an den Milchzähnen

häufiger Hirnhautentzündung

häufiger Narkosekomplikationen

**mehr Mittelohrentzündungen** (mütterliches Rauchen erhöht  
signifikant das Risiko für rezidivierende Otitis media nach Tympanostomie (OR 4,15))

# Passivrauchen im Säuglings- und Kindesalter

Neugeborene von Raucherinnen werden seltener und kürzer gestillt

Nikotin reduziert die Prolaktinausschüttung

Halbwertszeit von Nikotin in Muttermilch beträgt 90 min

Stillen reduziert das erhöhte Risiko für Tonsillitis und Otitis media bei Kindern von rauchenden Eltern

gestörte Lautentwicklung bei Kindern von Raucherinnen ist häufiger bei nur kurz gestillten Kindern

gestillte Kinder von Raucherinnen hatten im Alter von 9 Jahren signifikant bessere Schulleistungen als Flaschenkinder von Raucherinnen

# Raucherentwöhnung

## Ungünstige Bedingungen:

junges Alter, geringe Ausbildung

rauchender Partner, rauchende Umgebung

längerer und stärkerer Konsum

niedriger Sozialstatus, finanzielle Probleme, Single

psychiatrische Ko-Morbidität

Wisborg et al. 1998, Klesges et al. 2001, Lu et al. 2002, Acharya 2002, Kahn et al. 2002, Fagerström 2002

## Günstige Bedingungen:

Intervention so früh wie möglich

Intervention fraktioniert, häufig

Intervention multiprofessionell und multimodal

Einbeziehung von Partner und Umgebung

bei Bedarf soziale Unterstützung

eventuell Nikotin-Ersatz-Therapie

Dolan-Mullen et al. 1994, Mc Bride et al. 1999, Melvin et al. 2000

# Raucherentwöhnung

Übersicht über  
Schwangeren-  
Entwöhnungs-  
Programme (inklusive  
Nikotin-Ersatz-  
Therapie)

Walsh et al. 2001, Dempsey &  
Benowitz 2001, Lumley et al.  
Cochrane Analyse 2009





# Tabakabhängigkeit und Entwöhnung

eine Schwangerschaft ist der **ideale Zeitpunkt** zum Rauchstopp

eine **gute Vorbereitung** erhöht die Erfolgsrate

**Begleitung und Unterstützung** lässt sich mobilisieren

Alternativen müssen **eingeübt** werden

**Entzugserscheinungen** können auch durch Nikotinsubstitution gemildert werden

Kontakte im 1. Trimester unbedingt zur Abstinenz-Motivation nutzen!

Schwangere mit Abstinenz ab 15.SSW hatten kein erhöhtes Risiko für Mangelkinder, intrauterinen Fruchttod und perinatale Mortalität

Reduktion der IUFTs um 25% und der Mortalität um 20%  
durch Abstinenz ab 16.SSW

Wisborg, K. et al. 2001, Aarhus, Dänemark

# Zusammenfassung

**Die Folgen von Tabak-, Alkohol- und Drogen-Konsum schwangerer Frauen sind gravierend**

**Gemeinsame Anstrengungen aus verschiedenen Professionen** (Behördenmitarbeiter, Pädagogen, Ärzte, Hebammen, Psychologen, Pflegende, Sozialarbeiter, Sozialpädagogen) **erhöhen die Abstinenzrate und reduzieren negative Auswirkungen auf die Kinder**

**Die Kompetenz aller Ärzte für Suchtmedizin muss gefördert werden**

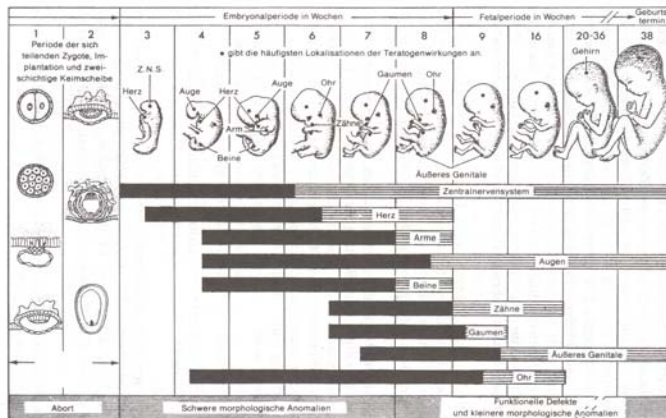
**süchtige Eltern brauchen Hilfe bei der Lebensbewältigung und Kinderbetreuung**

**Schwangere Frauen und ihre Kinder profitieren von einem Netzwerk verschiedener Professionen**

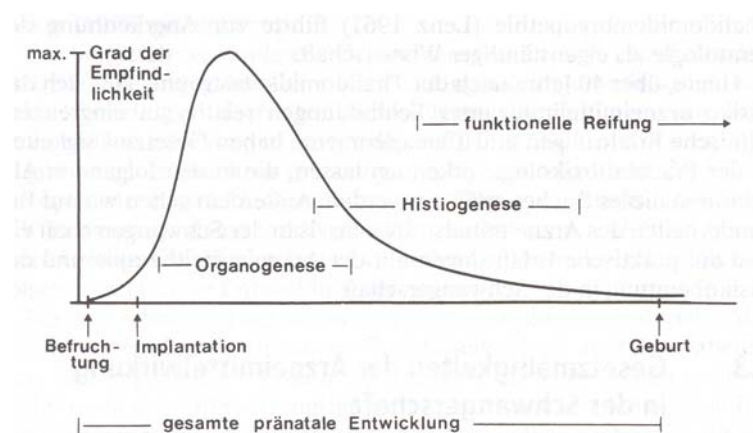
# Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

## 6 Gesetze der Arzneimittelwirkung in der Schwangerschaft nach Wilson (1977)

1. Die Empfindlichkeit des Embryo gegenüber toxischen Einflüssen hängt von seinem Genotyp ab (Spezies-Spezifität, individuelle Metabolismusenzymer)
2. Die Empfindlichkeit des Embryos gegenüber toxischen Einflüssen hängt von seinem Entwicklungsstadium ab.



besonders kritische Phasen – schwarz; weniger empfindliche Phasen – gestrichelt



# Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

3. Unterschiedliche embryotoxische Einflüsse wirken über relativ wenige spezifische Mechanismen auf die morphologische Entwicklung des Embryos ein.

z.B. Herzfehler durch Viruserkrankung (Röteln), Stoffwechsel-veränderung (Diabetes mellitus) oder Medikamenteneinfluß (Lithium)

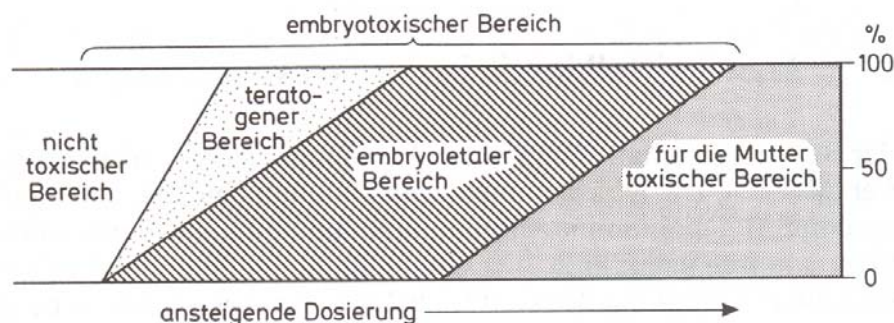
4. Es sind verschiedene Schädigungen möglich

- Normale Entwicklung nach Defektreparation
- Fehlgeburt nach Absterben des Embryos
- Fehlbildung von Organen
- Wachstumshemmung
- Gestörte Organfunktion ( ZNS, Immunkompetenz, Reproduktionsfähigkeit)
- Tumoren

# Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

- Die Art und Weise, in der toxische Einwirkungen den Embryo erreichen, hängt von deren chemischen und physikalischen Eigenschaften ab.
  - Passage durch die Plazenta
  - Veränderung kinetischer Parameter durch die Schwangerschaft
  - Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung beim Embryo
  - Rückresorption aus dem Fruchtwasser
- In der Pränataltoxikologie gelten Dosis- Wirkungs-Beziehungen wie auch sonst in der Pharmakologie.

Dosis-Wirkungs-Beziehung in der Pränataltoxikologie



# Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

Beratung der Schwangeren zum Arzneimittelrisiko:

- Planung einer Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft
- Frage nach vorliegender Schwangerschaft
- Bei Langezeitbehandlung zuverlässige Kontrazeption
- Wahl von seit langem als unbedenklich bekannten Wirkstoffen
- Möglichst Monotherapie
- Niedrigst wirksame Dosis
- Alternative Behandlungsmöglichkeit erwägen

# Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit

Risikoabschätzung nach bereits erfolgter Exposition während einer bestehenden Schwangerschaft:

Fundierte individuelle Risikoabschätzung durch qualifizierte Institution, ev. erweiterte Pränataldiagnostik

**Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie**  
14050 Berlin, Spandauer Damm 130, Haus 10

Tel.: (030) 30 30 81 11

E-mail: [mail@embryotox.de](mailto:mail@embryotox.de)

Fax: (030) 30 30 81 22

Internet: [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de)

**Institut für Reproduktionstoxikologie, Krankenhaus St. Elisabeth**  
88212 Ravensburg, Elisabethenstr. 17

Tel.: (0751) 87 27 99

E-mail: [paulus@reprotox.de](mailto:paulus@reprotox.de)

Fax: (0751) 87 27 98

Internet: [www.reprotox.de](http://www.reprotox.de)

# Spezielle Arzneimitteltherapie in Schwangerschaft und Stillzeit





# Spezielle Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft



Schwangerschaft	Stillzeit
<b>Analgetika/Antirheumatika</b>	
Paracetamol Ibuprofen (nicht ab 30. Woche)	Paracetamol Acetylsalicylsäure (Einzeldosen) Ibuprofen
<b>Migränemittel</b>	
Paracetamol (+Codein) Dihydroergotamin (oral in Einzeldosen, nicht beim wehenbereiten Uterus) Metoclopramid	Paracetamol (+Codein) Dihydroergotamin Metoclopramid
<b>Antihypertensiva</b>	
Metoprolol $\alpha$ -Methyldopa Dihydralazin (Nifedipin)	Metoprolol Oxprenolol Labetolol $\alpha$ -Methyldopa Dihydralazin Nifedipin
<b>Antiasthmatika</b>	
Cromoglicinsäure $\beta_2$ -Sympathikomimetika (Inhalation) Glucocorticoide (Inhalation, ggf. auch systemisch) Theophyllin	Cromoglicinsäure $\beta_2$ -Sympathikomimetika (Inhalation) Glucocorticoide Theophyllin
<b>Antitussiva</b>	
Codein Dextromethorphan	Codein (in Einzeldosen) Dextromethorphan
<b>Mukolytika</b>	
Acetylcystein	Acetylcystein

<b>Antiallergika</b>	
erprobte Antihistaminika wie Clemastin Dimetinden (Cetirizin)	Dimetinden Loratadin Cetirizin
<b>Antiemetika</b>	
Meclozin	Dimenhydrinat Meclozin
<b>Antibiotika</b>	
Penicilline Cephalosporine Erythromycin	Penicilline Cephalosporine Erythromycin Co-trimoxazol
<b>Malaria-Prophylaxe</b>	
Chloroquin Proguanil	Chloroquin Proguanil
<b>Sedativa</b>	
erprobte Antihistaminika wie Diphenhydramin Diazepam (kurzzeitig, cave sub partu)	Diphenhydramin Lormetazepam (kurzzeitig)
<b>Antacida</b>	
Magaldrat Hydrotalcit Sucralfat	Magaldrat Hydrotalcit Sucralfat
<b>Anthelminthika</b>	
Pyviniumberbonat Mebendazol Niclosamid	Pyviniumberbonat Mebendazol Niclosamid
<b>Läusemittel</b>	
Kokosöl Pyrethrumextrakt	Kokosöl Pyrethrumextrakt
<b>Mittel gegen Skabies (Krätze)</b>	
Benzylbenzoat	Benzylbenzoat

# Spezielle Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft



terato-  
gene  
Arznei-  
mittel

Medikament	Schädigung
<b>als teratogen eingestuft: Fehlbildungsrisiko 1:100-1:30 exponierte Embryonen</b>	
Aminglykoside (parenteral)	Oto-/Nephrotoxizität
Androgene	Maskulinisierung
Carbamazepin	vor allem Neuralrohrdefekte
Cumarinderivate	multiple Fehlbildungen
Ergotamin	Disruptionsanomalien
Leflunomid	Anophtalmie, Hydrocephalus, Skelettanomalien im Tierversuch bei moderaten Dosen, beim Menschen bislang keine Beurteilung möglich
Lithium	Herz-/Gefäßfehlbildung (nach neueren Publikationen nur gering erhöhtes Risiko)
Misoprostol	Hirnnervendefekte, Extremitätendefekte
Penicillamin	Bindegewebsschäden
Phenobarbital/Primidon/Phenytoin	Herzfehler, Gesichtsdysmorphien, Extremitätenfehlbildungen
Radiopharmaka	multiple Defekte, z. B. Herzfehler, ZNS-, Nierenfehlbildungen
Retinoide/Vitamin A mehr als 25.000 I.E./die	multiple Fehlbildungen, z. B. Herzfehler, ZNS-, Nierenfehlbildung
Thalidomid	Extremitätenfehlbildungen
Trimethadion	multiple Fehlbildungen
Valproinsäure	vor allem Neuralrohrverschlussstörungen
Zytostatika	multiple Fehlbildungen, z. B. Herzfehler, ZNS-, Nierenfehlbildungen
<b>als schwach teratogen eingestuft: Fehlbildungsrisiko <math>\leq</math> 1:1000 exponierte Embryonen</b>	
Glucocorticoide	Gaumenspalten
Methimazol	Choanalatresie, tracheoösophageale Fisteln, Aplasia cutis
Trimethoprim/co-trimoxazol	Neuralrohrdefekte

# Spezielle Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft



feto-  
toxische  
Arznei-  
mittel

Medikament	Schädigung
ACE-Hemmstoffe	Nierenschäden
Aminoglykoside (parenteral)	Oto-/Nephrotoxizität
Antiphlogistika (nicht steroidal)	Verschluss des Ductus arteriosus
Androgene	Maskulinisierung
Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten	Nierenschäden
Benzodiazepine	Anpassungsstörung, Atemdepression
Cumerinderivate	Hirnblutung
Ergotamine	Perfusionsstörung, intrauteriner Fruchttod
Glucocorticoide	Wachstumsretardierung
Immunsuppressiva	Knochenmarksdepression
Lithium	Hypotonie, Hypothermie, Hypothyreose
Opioide/Opiate	Entzugssymptome
Psychopharmaka	Anpassungsstörungen
Radiojod (in therapeutischer Dosis)	multiple Defekte, Leukämie, Schilddrüsenhypoplasie
Tetracycline (nach der 15. SSW)	Zahnverfärbungen, Schmelz- und Knochendefekte
Zytostatika	Knochenmarksdepression, Wachstumsretardierung, Immunsuppression

Fragen...?

Kommentare...?

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit**



**UNIVERSITÄTS  
KLINIKUM** FREIBURG

