Weissdorn (*Crataegus*) bei Herzinsuffizienz

Eine Übersicht

Jörg Melzer, Reinhard Saller

UniversitätsSpital Zürich, Departement Innere Medizin, Institut für Naturheilkunde, CH-Zürich

Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom mit meist linksventrikulärer Dysfunktion (systolisch, diastolisch, gemischt). Daraus resultierende pathophysiologische Veränderungen bedingen Symptome, wie etwa Tachykardie, Dyspnoe, periphere oder Lungenödeme und eine verminderte körperliche Belastbarkeit. Von den vielen möglichen Ursachen gehören in westlichen Industrienationen ischämische Herzkrankheit, Hypertension und idiopathisch dilatative Kardiomyopathie zu den häufigsten. Die geschätzte Inzidenz beträgt 20 bis 30 Erwachsene pro 1'000 Einwohner. Die gesamte Prävalenz beläuft sich auf ca. 1% und steigt mit dem Alter an, wobei sie 30% bei über 80-Jährigen erreicht [1].

Die klinischen Stadien der Herzinsuffizienz werden meist gemäss der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) nach dem Vorhandensein von Beschwerden in die Stadien I–IV eingeteilt: I. beschwerdefrei, normale körperliche Belastbarkeit; II. Beschwerden bei stärkerer und III. bei leichter körperlicher Belastung; IV. Beschwerden in Ruhe (alternativ, besonders zur besseren Differenzierung von NYHA I, existiert die Einteilung in die ABCD-Stadien der American Heart Association).

Die Diagnose der Herzinsuffizienz wird klinisch gestellt und vor allem durch bildgebende (Echokardiographie für Ejektionsfraktion (EF) und linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEDV)) und physiologische Verfahren (Fahrradergometer: Belastungstoleranz in Sekunden, maximale Arbeitsbelastung in Watt oder Druck-Frequenzprodukt) gesichert.

Neben den sich in den letzten 15 Jahren veränderten Behandlungsschemata zur Therapie der Herzinsuffizienz mit konventionellen Arzneimitteln gibt es eine lange Tradition für phytotherapeutische Zubereitungen aus Weissdorn. Die Evidenz für diesen komplementärmedizinischen Behandlungsansatz stellt sich, unterteilt nach den verwendeten Drogen, d.h. Pflanzenteilen, folgendermassen dar: Für die in der Moderne länger bekannten Arzneimittel aus Blüten und Blättern zeigt eine Meta-Analyse von 8 klinischen Studien die Wirksamkeit, z.B. gemessen an der signifikanten Zunahme der maximalen Arbeitsbelastung um 7 Watt. Die Medikation erfolgte je nach Studie und Indikation im Dosisbereich von 160–1'800 mg *Crataegus*-Extrakt pro Tag und die Studiendauer erstreckte sich von 3 bis 16 Wochen bei Patienten mit Herzinsuffizienz Grad I – III nach NYHA. Für *Crataegus*-Früchte liegt, neben einigen klinisch-pharmakologischen Studien, bislang eine randomisierte klinische Studie bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA II vor. Auch hier zeigte sich eine signifikante Zunahme der max. Arbeitsleistung um 8 Watt. Die Verträglichkeit der Arzneimittel wurde für beide Zubereitungsarten als gut eingestuft. Keine Interaktionen zeigten sich in einer pharmakokinetischen Studie mit Digoxin und eine Kombination mit konventionellen Herzmitteln ist möglich.

Schlüsselwörter: Weissdorn, *Crataegus*, Herzinsuffizienz, Meta-Analyse, systematischer Review

Hawthorn (*Crataegus*) in Heart Failure

A review

In addition to conventional treatment protocols for heart failure, which have undergone modifications in the last 15 years, there also exists a tradition for phytotherapeutic preparations from hawthorn. The evidence for this complementary treatment provides the following picture, categorized by the drugs made from different parts of the plant: In a meta-analysis of 8 clinical trials the nowadays more widely known medications from hawthorn leaves and flowers were shown to significantly increase the maximum working load by 7 watt. For patients with NYHA II, the daily dose varied between 160–1800 mg in the different studies and the duration of the studies was from 3–16 weeks. For hawthorn berries preparations, apart from clinical-pharmacological studies, there is one randomised trial of patients with NYHA II that, too, showed a significant increase of the maximum working load of about 8 watt. Tolerability was good for both types of herbal preparations from hawthorn. No adverse interactions have been found in a pharmacokinetic trial with digoxin and combined use with conventional heart medications is possible.

Key Words: Hawthorn, *Crataegus*, heart failure, meta-analysis, systematic review

Zur medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz werden konventionell je nach Symptom und Stadium mittlerweile Schleifendiuretika, ACE-Hemmer, Digitalis-Glykoside und β -Blocker

eingesetzt. Von komplementärmedizinischer Seite haben sich in der medikamentösen Therapie der Stadien I bis II und teilweise auch bis III Arzneimittel aus Weissdorn-Extrakten – teils

Abb. 1. *Crataegus* – Pflanze – Drogen – Zubereitungen.

ohne, teils mit Standardtherapie – bewährt.

Als Stammpflanzen für «Weissdorn» sind verschiedene Pflanzen zugelassen (z.B. *C. oxyacantha* L. – Synonym: *laevigata* D.C.; *C. monogyna*, *C. pentagyna*), wobei für die Herstellung von Arzneimitteln verschiedene Drogen (Abb. 1) von Weissdorn verwendet werden können. In den vergangenen Jahrzehnten wurden klinische Studien

v.a. mit Phytotherapeutika aus Blättern und Blüten von *Crataegus* durchgeführt (Abb. 2); zunehmend stehen dabei neu entwickelte Spezialextrakte im Vordergrund. Erst in den letzten Jahren folgten Studien mit Phytotherapeutika aus *Crataegus*-Beeren (Abb. 3). In der Schweiz sind phytotherapeutische Arzneimittel sowohl aus den Drogen Weissdornblätter mit Blüten wie auch Weissdornbeeren

zugelassen (Tab. 1). Daneben werden auch homöopathische bzw. spagyrische Urtinkturen aus Weissdorn verwendet.

Fragestellung der systematischen Übersicht

Seit 1965 lassen sich in Medline klinische Studien zu Weissdorn bei Herz-

Abb. 3. *Crataegus* Früchte und Blätter.

Abb. 2. *Crataegus* Blüten und Blätter.

Tab. 1. Arzneimittel aus *Crataegus*-Extrakten in der Schweiz (Monopräparate) [2]

Präparat	Arzneidroge	Pflanze	Firma
Cardiplant® 450 (in D als Crataegutt)	Blüten, Blätter	<i>C. oxyacantha</i> L. (synonym: <i>laevigata</i> D.C.) und <i>C. monogyna</i>	Schwabe
Crataegisan®	Beeren	<i>C. oxyacantha</i> L. und <i>C. monogyna</i> Jacq.	Bioforce
Crataegitan®	k. A.	<i>C. oxyacantha</i>	Amino
Crataegus Synpha	Blüten, Blätter	<i>C. oxyacantha</i>	Hänseler
Crataegus ø	frische Früchte	<i>C. oxyacantha</i> L. und <i>C. monogyna</i> Jacq.	Ceres
Faros® 300 (ebenso in D)	Blüten, Blätter	k. A.	Vifor Fribourg (D: Lichtwer)
Sidroga® Weissdorntee	Blätter, Blüten	<i>C. monogyna</i> , <i>C. laevigata</i> , <i>C. pentagyna</i> , <i>C. nigra</i> , <i>C. azarolus</i>	Sidroga

k. A. = keine Angaben

erkrankungen finden. Verschiedene Forschungsgruppen haben bislang Übersichten zu Studien bei Herzinsuffizienz erarbeitet [3–5], wobei in der vorliegenden Publikation kurz die Ergebnisse einer Meta-Analyse (Arzneimittel aus Blättern und Blüten) [6] und eines systematischen Reviews (Arzneimittel aus Beeren) [7] zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit *Crataegus* dargestellt werden. Es ist allerdings zu beachten, dass diese Vorgehensweise entsprechend der derzeit vorherrschenden Evidenz-basierenden Medizin (EBM) aus formalen Gründen nicht alle Studien in eine Analyse einbezieht und hier v.a. Anwendungsbeobachtungen und Phase 4-Studien unberücksichtigt lässt.

Ergebnisse

In der Meta-Analyse zu acht randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zeigte sich bei den gepoolten Daten von vier Studien eine Zunahme der primären Zielgrösse der maximalen Arbeitsbelastung um 9% (7 Watt; $P < 0.01$, $n = 310$ Patienten [95% KI 3–11]) (Tab. 2). Ausserdem reduzierte sich das Druck-Frequenz-produkt signifikant um minus 20 mmHg/min [95% KI -32 bis -8] in fünf Studien (P-value nicht angegeben, $n = 264$), aber für die Belastungstoleranz war nur ein Trend feststellbar

($n = 98$) [6]. Die Komedikation mit kardial wirksamen Medikamenten verteilte sich in den acht analysierten Studien folgendermassen: in zwei Studien waren sie nicht erlaubt, zwei Studien sind ohne Angaben, in zwei Studien wurden Diuretika und in einer zusätzlich «Blutdruckmittel» und in einer ACE-Hemmer und Calcium-Antagonisten eingesetzt.

Unerwünschte Wirkungen wurden in drei Studien nicht berichtet [8], traten in einer weiteren nicht auf [9] und waren in den anderen Studien gleich häufig unter Placebo und Verum, wobei Schwindel, Rückenschmerzen und gastrointestinale Beschwerden am häufigsten auftraten [9, 10]. Neben Weissdorn wurden in den Studien teilweise zusätzlich konventionelle Herzmittel eingesetzt.

In einem systematischen Review zum Einsatz von Medikamenten aus *Crataegus*-Beeren bei Herzerkrankungen zeigte sich, dass 2 von 5 Studien sich auf die Indikation NYHA II bezogen [7]. Eine Studie zeigte keine Signifikanz [11], aber ein GCP-konformes RCT war signifikant hinsichtlich der Belastungstoleranz (8.3 Watt; $P = 0.045$ ITT und 0.047 PP) [12] (Tab. 3). Milde bis mässiggradige unerwünschte Wirkungen (Spektrum s.o.) traten unter Verum und Placebo gleich häufig auf. Während der Studie waren Medikamente zur Standardtherapie der Herzinsuffizienz nicht erlaubt.

Weitere, hier nicht aufgeführte, klinisch-pharmakologische Studien mit Zubereitungen aus Weissdornbeeren wurden an Probanden zwecks Untersuchungen zur orthostatischen Dysregulation durchgeführt [7].

Auffallend bei den oben umrissenen Studien sind die unterschiedlichen Interventionen mit den Weissdornzubereitungen. Neben den unterschiedlichen Arzneidrogen (Blüten und Blätter oder Früchte) von Weissdorn variieren vor allem die bisher in klinischen Studien verwendeten Tagesdosen zwischen 160–1'800 mg Weissdorn-Extrakt; gleiches gilt für die Studiendauer, die zwischen 3 bis 16 Wochen liegt. Lange Zeit wurde ein Dosissbereich von 300–900 mg pro Tag empfohlen, wobei in den Studien der letzten Jahre sowohl Dosierung wie auch Anwendungsdauer zunahmen. Die Dosiserhöhung mag z.T. mit der Einbeziehung des Stadiums III der Herzinsuffizienz in Studien zusammenhängen. Auch hinsichtlich des Drogen-Extrakt-Verhältnisses gibt es Unterschiede zwischen den Präparaten und bei den vermuteten wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffen werden je nach Präparat verschiedene Stoffgruppen bzw. Mengen genannt (Tab. 4).

Bei den erwünschten Wirkungen zeigte sich, dass eine wahrnehmbare Wirksamkeit zumeist erst nach einer Therapie von 3–8 Wochen eintritt. Über die mögliche Dauer bis zum Wirkungseintritt müssen die Patienten daher aufgeklärt werden.

Zur Frage möglicher Interaktionen zwischen einem *Crataegus*-Extrakt mit synthetischen Arzneimitteln liegt bislang eine kleine pharmakokinetische cross-over-Studie mit Digoxin vor, einem Substrat des P-Glykoproteins. Bei gleichzeitiger Einnahme beider Medikamente (0.25 mg Digoxin und 900 mg Weissdornextrakt) traten keine signifikanten Änderungen der Pharmakokinetik auf [13]. In den oben genannten klinischen Studien wurden bei der Komedikation mit anderen indizierten synthetischen Arzneimitteln keine Auffälligkeiten berichtet. Anwendungsbeobachtungen an mehreren tausend Patienten bestätigen die gute Verträglichkeit von Weissdorn-Extrakten in der Alltagspraxis [4].

Tab. 2. Relevante Studien der Meta-Analyse zu *Crataegus* (Weissdornblätter mit Blüten) mit primärem Endpunkt max. Arbeitsbelastung (nach [6])

1. Autor/ Jahr	Dauer (Wochen)	Randomisierte/ Analysierte Patienten (n)	NYHA Grad	Medikament	Dosis pro Tag (mg)	Median (Watt) [KI]	Zusatztherapie
Tauchert 2002	16	209 / 139	III	WS 1442 (Cardiplant®)	1800 / 900	5 [-0.3 – 10] / 0.3 [-5 – 5]	Diuretika
Zapfe 2001	12	40 / 40	II	WS 1442	240	14 [2 – 26]	Glykoside, Diuretika, ACE-Hemmer
Bödigheimer 1994	4	85 / 73	II	LI 132 (Faros®)	300	7 [-9 – 22]	Diuretika
Hanak 1983	3	60 / 58	I – II	WS 1442	180	11 [-2 – 23]	nicht spezifiziert

KI = Konfidenzintervall

Tab. 3. Relevante Studie des systematischen Reviews zu *Crataegus* (Weissdornbeeren) mit primärem Endpunkt max. Arbeitsbelastung (nach [7])

1. Autor/ Jahr	Dauer (Wochen)	Randomisierte/ Analysierte Patienten (n)	NYHA Grad	Medikament	Dosis pro Tag (mg)	Median (Watt) [KI]	Zusatztherapie
Degenring 2003	8	143 / 140 ITT: Verum 69 / 67 Placebo 74 / 73	II (Ejektions- fraktion ≥45 %)	Crataegisan®	Verum 2.25 ml (= 3x30 Trpf)	8.3 [-16.3 – 0,3]	keine

Tab. 4. In den genannten Studien verwendete Arzneimittel aus *Crataegus*

Präparat	Drogen-Extrakt-Verhältnis	Extrakt	Tagesdosis	vermutete wirksamkeits- bestimmende Inhaltsstoffe
Cardiplant® 450*	4-6.6:1	Ethanol 45% -trocken-	1–2 Tabletten (450–900 mg Trockenextrakt)	18.75% Procyanidine (78–90.6 mg OPC) -standardisiert-
Faros® 300*	4-7:1	Methanol 70% -trocken-	3x1 Dragée (900 mg Trockenextrakt)	2.2 % Flavonoide -standardisiert-
Crataegisan®	1:3.2	Ethanol 49% -flüssig-	3 x 30 Tropfen (ca. 2.25 ml)	6.4 mg Procyanidine 12.7 mg Gesamtphenole

*Über die Spezialitätenliste erstattungsfähig.

Diskussion

Die Meta-Analyse mit 8 RCTs zur Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA I–III zeigt, dass unter der Behandlung mit *Crataegus*-Extrakt (Weissdornblätter mit Blüten) die maximale Arbeitsleistung um 7 Watt in vier Studien zunimmt, bzw. das Druck-Frequenzprodukt um minus 20 in fünf Studien signifikant abnimmt. Der

systematische Review über Präparate aus Weissdornbeeren zeigte eine signifikante Steigerung der Belastungstoleranz um 8 Watt in einem GCP-konformen RCT bei Patienten mit Herzinsuffizienz Stadium II. Entsprechend den Beurteilungskriterien der EBM erreichen Arzneimittel aus Weissdornblüten und -blättern bei NYHA I–III die Evidenzstufe 1 a (mindestens eine Meta-Analyse vorhanden). Für Arzneimittel

aus Weissdornbeeren liegt die Evidenzstufe 1 b vor (mindestens ein RCT vorhanden).

Ein direkter Vergleich mit der heutigen Standardtherapie ist schwer möglich, da für den hauptsächlich in der Meta-Analyse zu Weissdorn untersuchten Endpunkt (maximale Arbeitsbelastung in Watt) keine Meta-Analysen für Diuretika, ACE-Hemmer, Digoxin oder β -Blocker vorliegen – das

Gleiche gilt auch für das Druck-Frequenz-Produkt. Als Endpunkt für die konventionellen Herzmittel werden regelhaft (EF, LVEDV) untersucht. Eine Vergleichsstudie zwischen 37.5 mg des ACE-Hemmers Captopril und 900 mg *Crataegus*-Extrakt bei Patienten mit Herzinsuffizienz nach NYHA II zeigte eine signifikante Zunahme der max. Arbeitsbelastung in beiden Armen ohne signifikanten Unterschied zwischen den Therapien [14].

Im Vergleich zu synthetischen Herzmitteln liegen für die Weissdornextrakte zur Zeit keine Daten für die Langzeittherapie vor. 1998 wurde daher die SPICE-Studie (Survival and Prognosis Investigation of *Crataegus* Extract) begonnen. Primärer Endpunkt der 2-armigen Studie (900 mg *Crataegus*-Extrakt versus Placebo plus Standardtherapie) ist die Kombination von kardialen Tod, nicht tödlichem Herzinfarkt, und Hospitalisation wegen chronischer Herzinsuffizienz [15]. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.

Die in den Studien registrierte niedrige Inzidenz und Prävalenz unerwünschter Wirkungen entspricht dem niedrigen Risikopotential von Weissdornzubereitungen. So wurden insgesamt sehr selten über vorübergehende Übelkeit, Bauchschmerzen, Herzbeschwerden, Kopfschmerzen und Schwindel berichtet [16]. Eine Beeinflussung des Reaktionsvermögens (Kraftfahrer, Bedienung von Maschinen) durch *Crataegus*-Präparate ist bislang nicht bekannt. Hinweise auf physische und/oder psychische Abhängigkeit liegen nicht vor – das Sensibilisierungspotential von *Crataegus* scheint sehr gering zu sein (auch bei Hautkontakt).

Mit den hier abgehandelten Studien sind nur ausgewählte Aspekte der Anwendungsmöglichkeiten von Zubereitungen aus Weissdornroten aufgeführt [17, 18], v.a. entsprechend den Monografien der Kommission E, der ESCOP und der WHO, die sich auf nachlassende Leistungsfähigkeit des Herzens entsprechend Stadium II nach NYHA [19, 20] beziehen. Weissdornpräparate haben eine lange Geschichte als allgemeine Kräftigungsmittel («Tonika»). Nach der Erstbeschreibung des Herzens als «Pumpe» (1628 durch W. Harvey) wurden Weissdorn-

zubereitungen sukzessive auch als «Herzmittel» charakterisiert. Vor dieser Entdeckung wurde der Assoziationsbereich «Herz» als eine Art Reservoir für «Vitalkräfte» und als «Sitz für Gefühle» verstanden. Die weit gefasste Beschreibung von «Weissdorn» als Beruhigung von Herz und Seele stammt z.T. aus diesen Zeiten. Im 19. Jahrhundert wurden dann Weissdornzubereitungen auch als Mittel direkt gegen zahlreiche «Herzleiden» propagiert. Moderne Extrakte wurden erst ab den 40er Jahren des 20. Jahrhunderts entwickelt. Ein Teil der verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten finden sich in der traditionellen Verwendung wieder, wie sie z.B. in der Monografie der Kommission E zusammengefasst ist: «Die Droge sowie wässrige, wässrig-alkoholische, weinige Auszüge und Frischpflanzensäfte werden traditionell zur Stärkung u. Kräftigung (Unterstützung) der Herz-Kreislauf-Funktionen eingenommen, ausserdem bei nervösen Herzbeschwerden. Diese Angaben beruhen auf Überlieferung und langjähriger Erfahrung» [18]. Unter den Anwendungsmöglichkeiten wird verschiedentlich auf den Begriff «Altersherz» hingewiesen, darunter wird häufig eine Herzerkrankung entsprechend NYHA I und II in der 2. Lebenshälfte verstanden.

Literatur

- Coats AJS: The syndrome of heart failure; in Warrell DA, Cox TM and Firth JD (eds): Oxford Textbook of Medicine. Oxford, Oxford University Press, 2003, vol 2, pp 832–845.
- Weissdorn: Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. Basel, Documed, 2005, vol 2005.
- Kaul R: Der Weissdorn. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1998.
- Blumenthal M: The ABC Clinical Guide to Herbs. Austin, Stuttgart, ABC, Thieme, 2003.
- Dingermann T, Loew D: Phytopharmakologie: Experimentelle u. klinische Pharmakologie pflanzlicher Arzneimittel. Stuttgart, WVG, 2003.
- Pittler MH, Schmidt K, Ernst E: Hawthorn extract for treating chronic heart failure: meta-analysis of randomized trials. Am J Med 2003;114: 665–74.
- Melzer J, Iten F, Saller R: *Crataegus* berries: heart complaints, congestive heart failure NYHA I and II – a systematic review. Perfusion 2003;16: 358–362.
- Hanak T, Brückel MH: Behandlung von leichten stabilen Formen der Angina pectoris mit *Crataegutt* novo. Therapiewoche 1983;33: 4331–4333.
- Zapfe G: Clinical efficacy of *Crataegus* extract WS 1442 in congestive heart failure NYHA class II. Phytomedicine 2001;8: 262–266.
- Bödigher K, Chase D: Wirksamkeit von Weissdorn-Extrakt in der Dosierung 3 mal 100 mg täglich. Multizentrische Doppelblindstudie mit 85 herzinsuffizienten Patienten im Stadium NYHA II. Münch med Wschr. 1994;136: S7–S11.
- Rietbrock N, Hamel M, Hempel B, Mitrovic V, Schmidt T, Wolf GK: Wirksamkeit eines standardisierten Extraktes aus frischen *Crataegus*-Beeren auf Belastungstoleranz und Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II). Arzneimittelforschung 2001;51: 793–8.
- Degenring FH, Suter A, Weber M, Saller R: A randomised double blind placebo controlled clinical trial of a standardised extract of fresh *Crataegus* berries (*Crataegisan*) in the treatment of patients with congestive heart failure NYHA II. Phytomedicine 2003;10: 363–9.
- Tankanow R, Tamer HR, Streetman DS, Smith SG, Welton JL, Annesley T, Aaronson KD, Bleske BE: Interaction study between digoxin and a preparation of hawthorn (*Crataegus oxyacantha*). J Clin Pharmacol 2003;43: 637–42.
- Tauchert M, Ploch P, Hübner W-D: Wirksamkeit des Weissdornextraktes LI 132 im Vergleich zu Captopril. Multizentrische Doppelblindstudie bei 132 Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium II nach NYHA. Munch Med Wochenschr 1994;136 (Suppl 1): S27–S33.
- Holubarsch CJ, Colucci WS, Meinertz T, Gaus W, Tendera M: Survival and prognosis: investigation of *Crataegus* extract WS 1442 in congestive heart failure (SPICE) – rationale, study design and study protocol. Eur J Heart Fail 2000;2: 431–7.
- Mills S, Bone K: The essential guide to herbal safety. St. Louis, Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
- Saller R, Reichling J, Hellenbrecht D: Phytotherapie. Klinische, pharmakologische und pharmazeutische Grundlagen. Heidelberg, Haug, 1995.
- Wichtl M: Teedrogen und Phytopharmaka. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2002.
- ESCOP: ESCOP Monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products; in Phytotherapy ESCO (ed). Stuttgart, New York, Thieme, 2003.
- World-Health-Organization: WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva, WHO, 2002.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Jörg Melzer
Universitätsspital Zürich
Departement Innere Medizin
Institut für Naturheilkunde
Rämistr. 100, CH-8091 Zürich
Tel.: 0041-44-255-2460
Fax: 0041-44-255-4394
joerg.melzer@usz.ch