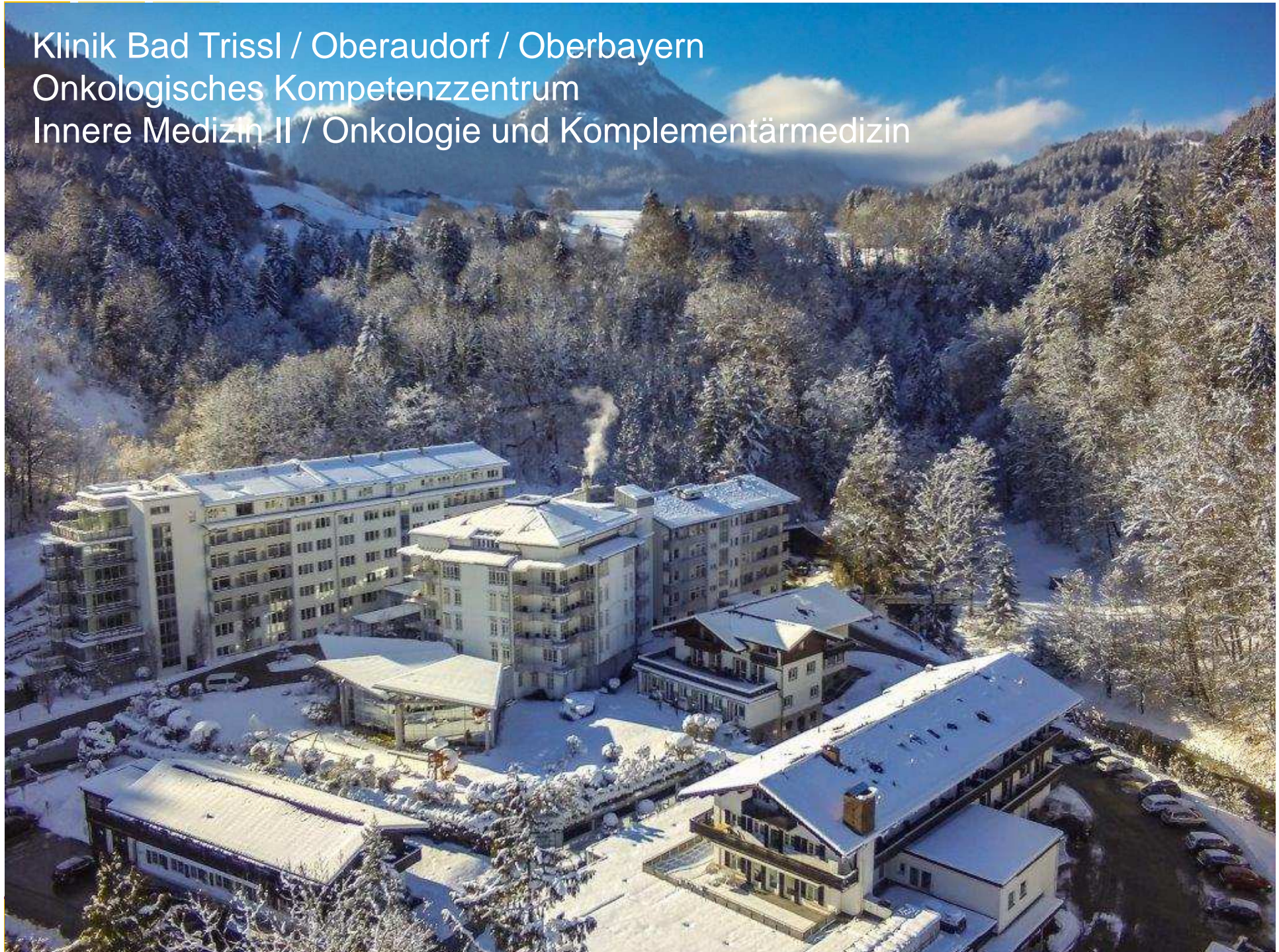




Komplementärmedizinische Maßnahmen in der Onkologie

Augsburger Onkologie Dialog für die Pflege
Fortbildungsveranstaltungen für Pflegekräfte
und medizinisches Personal in der Onkologie / 04.07.2020
Video-Konferenz

Klinik Bad Trissl / Oberaudorf / Oberbayern
Onkologisches Kompetenzzentrum
Innere Medizin II / Onkologie und Komplementärmedizin



Komplementärmedizin

Rationale / Patientensicht / Defizite

Interaktionen

Synergien

Nebenwirkungsmanagement

Mikronährstoffmangel

Zytoprotektion Strahlentherapie

Neurotoxizität

orale Mukositis

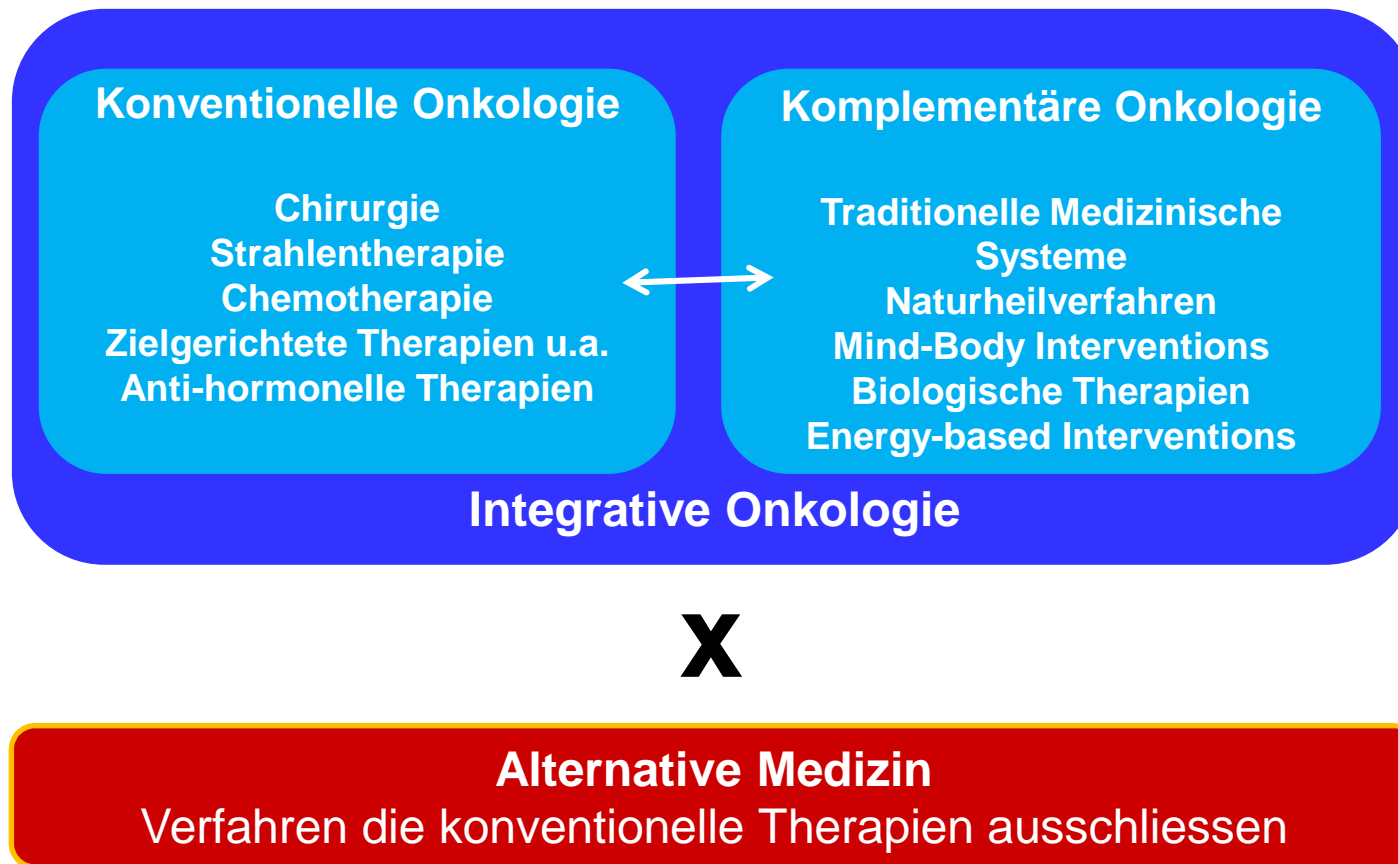
Hand-Fuß-Syndrom

Konventionelle gegen Komplementäre Medizin?



2 verschiedene Welten?

Integrative Onkologie versus Alternativmedizin



Hack, C.C., et al.: Integrative Medizin in der gynäkologischen Onkologie – Möglichkeiten und Grenzen
Teil 1. TumorDiagn. U. Ther. 35: 337 – 344 (2014)

Ärzte Zeitung online, 17.08.2018



Schlechtere Überlebenschancen

Wenn Komplementärmedizin für Krebskranke tödlich wird

Krebspatienten, die zusätzlich zu einer etablierten Therapie unbewiesene Heilverfahren nutzen, haben wohl schlechtere Überlebenschancen. Die Erklärung ist aber eher nicht in der Komplementärmedizin selbst zu suchen.

Von Beate Schumacher



Kommentieren (1)



???

Unklare Terminologie

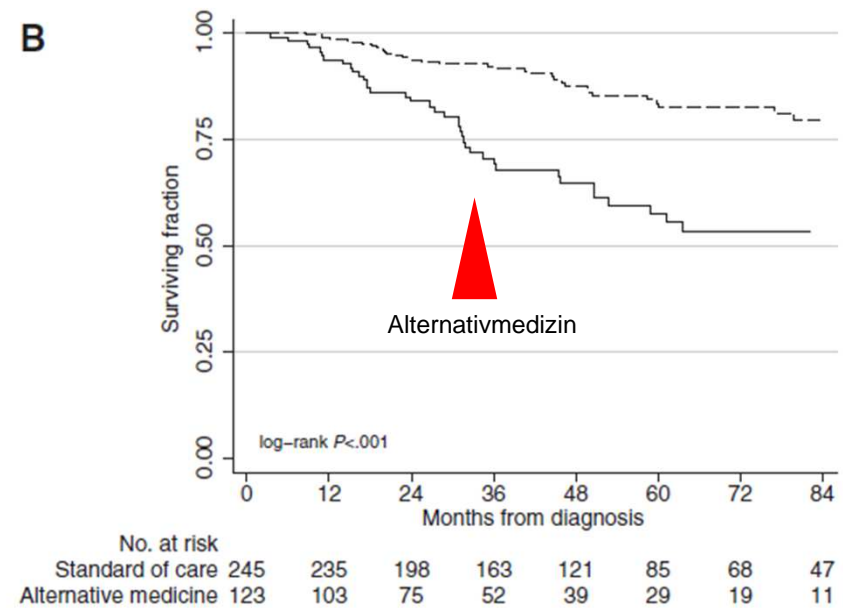
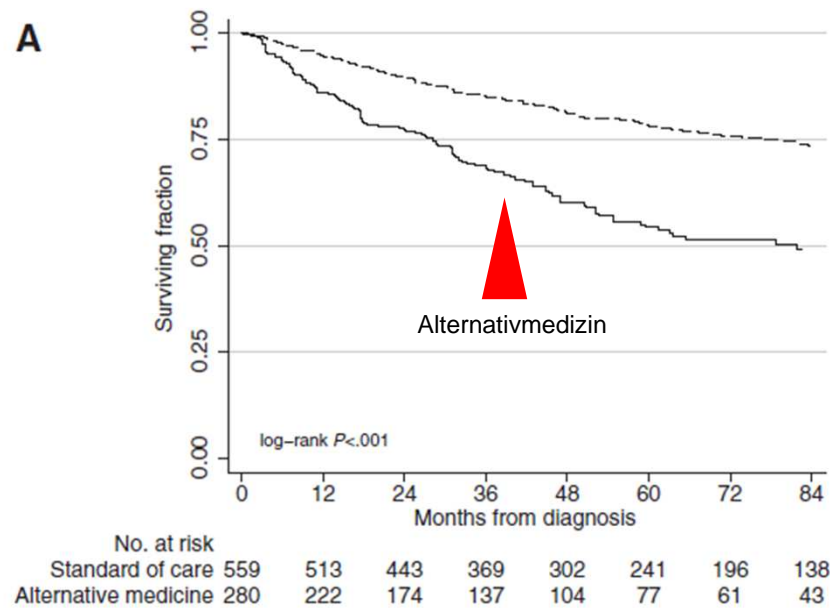
**Abgrenzung
zur
Alternativmedizin
erforderlich!**

**Komplementärmedizin
verstärkt Compliance**

**Komplementärmedizin
reine Supportivmedizin**

Nur Alternativmedizin = schlechtere Prognose

280 AM patients vs. 560 CCT patients. (A) All patients. (B) Breast cancer patients. Treatment of cancer patients **with only alternative medicine and without any conventional cancer therapy** is associated with **greater risk of death!**



Johnson, S.B., et al.: Use of alternative medicine for cancer and its impact for survival. JNCI J. Natl. Cancer Inst. 110(1): djx145 (2018)



Gründe für die Inanspruchnahme komplementärer Behandlungsmaßnahmen durch Patienten

konzeptuell unterschiedliche Auffassung der Begriffe

Krankheit

pathogenes Therapiekonzept

konventionelle Therapie

Heilung

salutogenes Therapiekonzept

eigene Ressourcen stärken

Sinnhaftigkeit
Verstehbarkeit
Handhabbarkeit
Bewältigung &
Auseinandersetzung
Patientenkompetenz

Erwartungen an Komplementärmedizin

		Evidenz ?
Patienten	Behandlungsalternative	--
Ärzte / Patienten	Therapieoptimierung	++
Ärzte / Patienten	Nebenwirkungsmanagement	++
Patienten	Rezidivprophylaxe	--
Ärzte / Patienten	Immunrestauration	+++
Ärzte / Patienten	Selbsthilfekzept Compliance	+++
Ärzte / Patienten	Beratungskompetenz / Pluralität	++

„Portfolio“ komplementärmedizinische Methoden in D



Homöopathie*
Naturheilverfahren**

* Besondere Therapierichtung AMG

** Bestandteil Schulmedizin

Was ist wichtig / was kann schädlich sein ?

Selen **Vitamin D** **L-Carnitin**

nutritiv
präventiv
supportiv
synergistisch
zytoprotektiv
antikanzerogen
antiinflammatorisch

nutritiv
präventiv
supportiv
synergistisch
zytoprotektiv
neuroprotektiv
antiinflammatorisch
Fatigue-Management

defizitäre Situation bei Tumorpatienten

Rayman MP; The importance of selenium to human health, Lancet 2000 Jul 15; 356(9225):233-41
Sachan DS, The serum carnitine status of cancer patients, J Am Coll Nutr. 1987 Apr;6(2):145-50

Was sind **kritische** Mikronährstoffe ?

Folsäure

Vitamin K

Vitamin C

Selen

Coenzym Q10

Zink

B - Vitamine

L-Carnitin

Vitamine B 1

Magnesium

Vitamine B 12

Vitamin D + A

Speicherkapazität ↓ Verbrauch ↑ geringe Aufnahme ↓

Ursachen für Mikronährstoff - Defizite

Mangelernährung bei Krebs

Mangelernährung oft schon bei Diagnosestellung

Makronährstoffmangel = Mikronährstoffmangel

Geringe Speicherkapazität z. B. wasserlöslicher Vitamine

Appetitlosigkeit / Übelkeit / Erbrechen / Durchfall

Vermehrte Ausscheidung von kritischen Mikronährstoffen

Wechselwirkungen mit Chemotherapeutika

Interaktionen / Störung der Biosynthese = L-Carnitin

Erhöhter Bedarf bei hohem Verbrauch = Selen

Komplementärmedizin

Rationale

Interaktionen / Sicherheit / „Safety“

Synergien

Nebenwirkungsmanagement

Mikronährstoffmangel

Zytoprotektion Strahlentherapie

Mukositis / Hand-Fuß-Syndrom

Neurotoxizität

Wichtige Zytostatika – Interaktionen mit Naturstoffen

Wirkstoff	interagierender Wirkstoff	Effekt	Mechanismus/Ursache
Etoposid	Grapefruit (saft)	Etoposid ↓	CYP3A4 Inhibition
Cyclophosphamid	Grapefruit (saft)	Cyclophosphamid ↓	CYP3A4 Inhibition
Cyclophosphamid	Johanniskraut	Cyclophosphamid ↑	CYP3A4 Induktion
Irinotecan	Johanniskraut	Irinotecan ↓	CYP3A4 Induktion
Capecitabin	Johanniskraut	Capecitabin ↓	CYP2C9 Induktion
Bortezomib (Velcade®)	Grüner Tee	Bortezomib ↓	Reaktion Diol - Boronsäure
Bortezomib (Velcade®)	Vitamin C 1g/d	Bortezomib ↓	Interaktion mit Boronsäure
Bortezomib (Velcade®)	Johanniskraut	Bortezomib ↓	CYP3A4 Induktion
Imatinib (Glivec®)	Johanniskraut	Imatinib ↓	CYP3A4 Induktion
Imatinib (Glivec®)	Grapefruitsaft	Imatinib ↑	CYP3A4 Inhibition

... nur eine kleine Auswahl
 aus: Holzauer, Gröber, Checkliste Komplementäre Onkologie

Wechselwirkungen zwischen medikamentöser Tumortherapie und Naturstoffe

Aronia = Apfelbeere / CYP3A4 Inhibition



hoher Gehalt an Vitaminen und Flavonoiden / in Russland und Polen häufig als Heilpflanze verwendet

Aber:

Wechselwirkungen mit Medikamenten, z.B. Zytostatika wie **YONDELIS® / Trabectedin**

Wirkmechanismus

Enzym-Inhibition des für den Stoffwechsel beider Substanzen notwendigen Enzyms = **CYP3A4** - Mechanismus wie bei Johanniskraut = **Induktion/Stimulation** = Wirkungsverlust und Grapefruitsaft = **Inhibition/Hemmung** = Wirkungsverstärkung

Strippoli S, BMC Complement Altern Med. 2013 Jul 30;13:199. doi: 10.1186/1472-6882-13-199, Herbal-drug interaction induced rhabdomyolysis in a liposarcoma patient receiving trabectedin.

Magdalena Kedzierska et al.: Effects of the commercial extract of aronia on oxidative stress in blood platelets isolated from breast cancer patients after the surgery and various phases of the chemotherapy. In: Fitoterapia, Volume 83, Issue 2, 2012, S. 310-317.

Wechselwirkungen zwischen medikamentöser Tumorthherapie und Mikronährstoffen

Ifosfamid und L-Carnitin

Taxanen und Vitamin D



Platinsubstanzen und L- Carnitin

Doxorubicin und L-Carnitin

pregnan X Rezeptor = PXR

Kernrezeptor / Aktivierung durch endogene und exogene Stoffe
DNA-Bindedomäne interagiert mit u.a. mit **CYP3A4**

Substrate des PXR sind u.a. **Taxane / Tamoxifen**

Eingriff in den Vitamin D-Stoffwechsel

Vitamin D Mangel mit entsprechenden Folgen

Erhöhte Haut / Schleimhaut - Toxizität

Arthralgien unter Aromatasehemmer (AI)

* Gröber U, Holick MF, Kisters K, Vitamin D and Drugs. MMP, 10:2011
J Kliewer SA. The nuclear pregnane X receptor regulates xenobiotic detoxification. Nutr. 2003 Jul;133
(7 Suppl), S. 2444–2447

Wechselwirkungen zwischen medikamentöser Tumorthherapie und Mikronährstoffen

EGF-Rezeptorblockade durch anti-EGFR-MAB



Magnesiummangel
auch Hypokaliämie / Hypocalcämie

Mechanismus

Mg⁺⁺ Rückresorption in der Niere via Ionenkanal TRPM6

EGF-Rezeptoren in der Niere vorhanden

EGFR-Blockade = verminderte Expression TRPM6

Magnesiumverlust / Mg-Wasting

Relevanz = verkürzte Überlebenszeit

Vickers M, Ann Oncol. 2013 Apr;24(4):953-60. doi: 10.1093/annonc/mds577. Epub 2012 Nov 8.
Association of hypomagnesemia with inferior survival in a phase III, randomized study of cetuximab plus best
supportive care versus best supportive care alone: NCIC CTG/AGITG CO.17.

Komplementärmedizin

Mikronährstoffe

Selen

Synergien

Therapie-Optimierung

Synergie Selen und Immuntherapie

Beispiel Trastuzumab

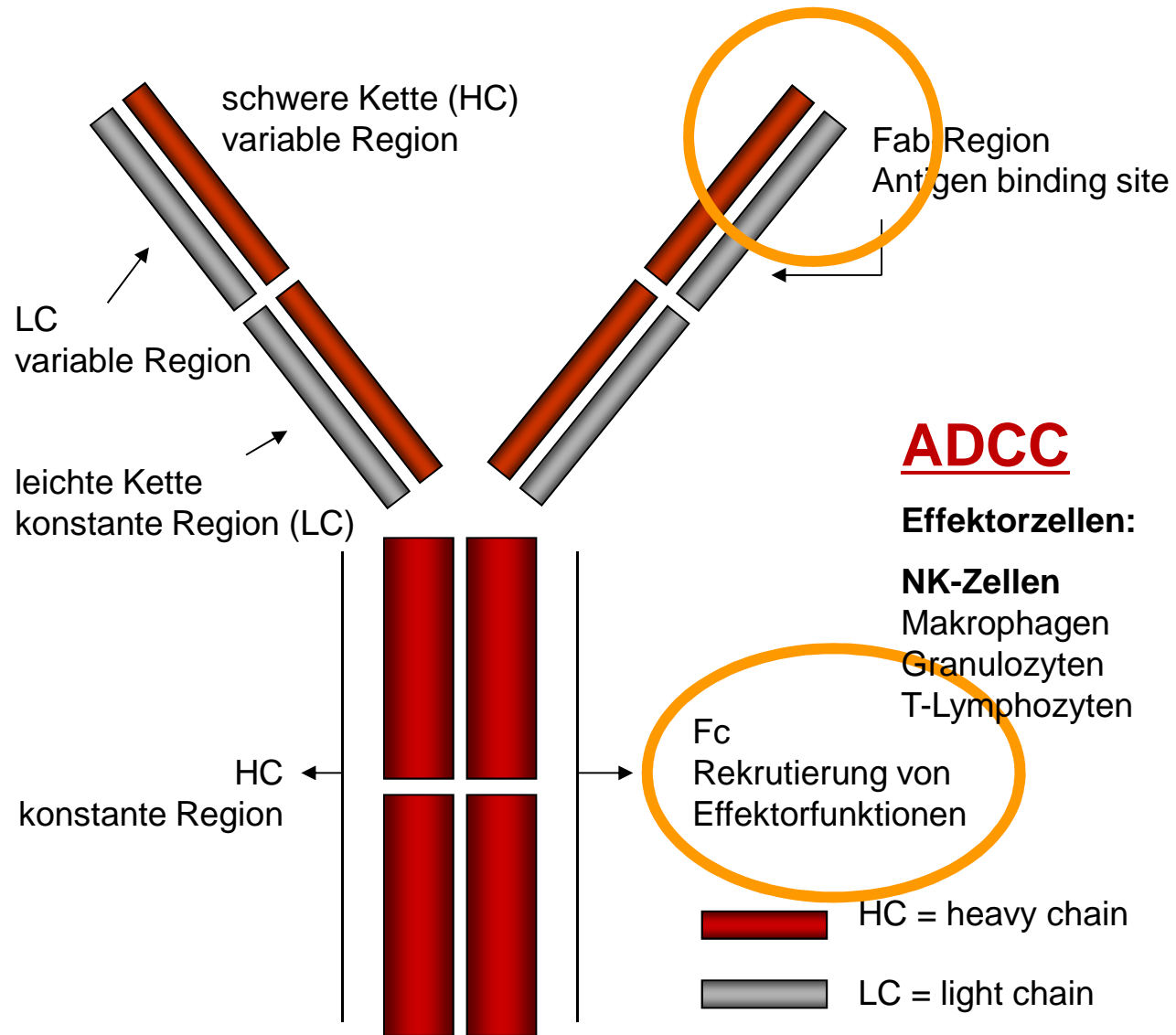
ADCC

antikörperabhängige
zellvermittelte
Zytotoxizität.

NK – Zellen

T-Lymphozyten
Makrophagen

Struktur von Antikörpern IG1 (z.B. anti-EGFR / anti HER2)



Selen und die Aktivität von Effektorzellen

Selen

T – Lymphozyten – Funktion via T - Zellrezeptor

Selen

NK – Zell - Funktion

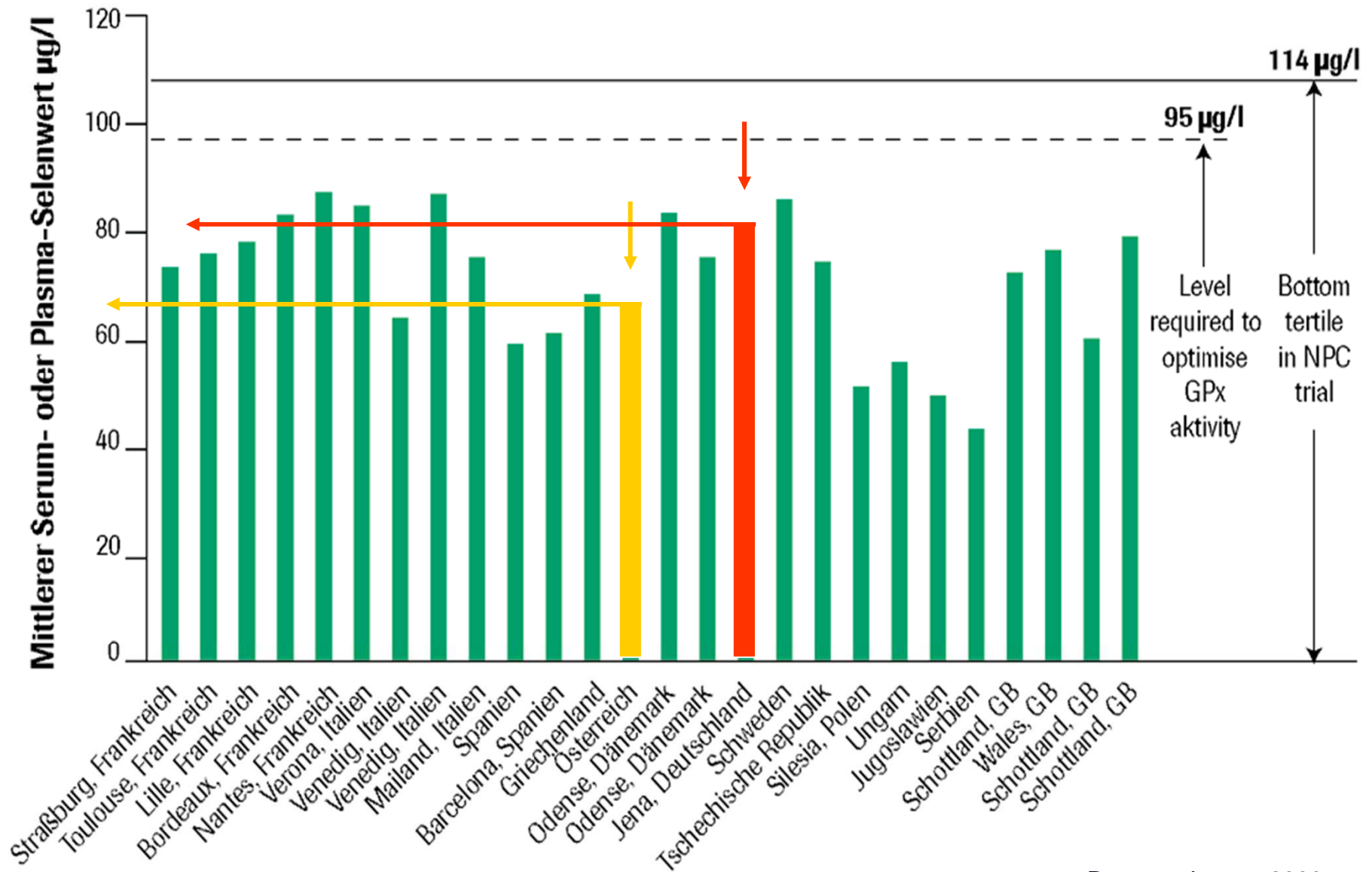
Selen

Makrophagen / Granulozyten - Funktion

Periodensystem
der Elemente
6. Hauptgruppe

	08 Sauerstoff 15,999	
	16 Schwefel 32,064	
24 Chrom 51,996	34 Selen 78.96	25 Mangan 54,938
	52 Tellur 127,66	
	84 Polonium 210	

Mittlere Serum- oder Plasma-Konzentrationen in Europa verglichen mit den Selenspiegeln aus der NPC-Studie (Clark et al. 1996) bzw. dem Level für eine optimale Aktivität der Plasma-Glutathionperoxidase



Selenmetaboliten und Oxidationsstufen

Selen	+/- 0
Natriumselenit 	+ IV
Natriumselenat	+ VI
Natriumselenid	- II
Hydroselenid	- II
Selenige Säure	+ IV
Selensäure	+ VI
Selenocystein	- II
Selenomethionin	- II
Selenodiglutathion	+/- 0
Selenmethylselenocystein	- II
Dimethylselenid	- II
Trimethylselenonium	- II

Beispiel: Selenspiegel unter Strahlentherapie bei Patientinnen mit Brustkrebs

Selenspiegel (S) vor RT

mean all pts. = 86,4 µg/L
n = 209 pts.

Selenspiegel (S) nach RT

mean all pts. = 47,8 µg/L
p=0,001

13,9% (n=29) = Werte
Normalbereich (75-120µg/L)

85,6% (n=179) = Werte
unter 75 µg/L
100 µg/L unterer Wert in D !

62,7% (n=131)

kritische Werte unter 40 µg/L !

Natriumselenit bei gynäkologischen Tumoren und Strahlentherapie

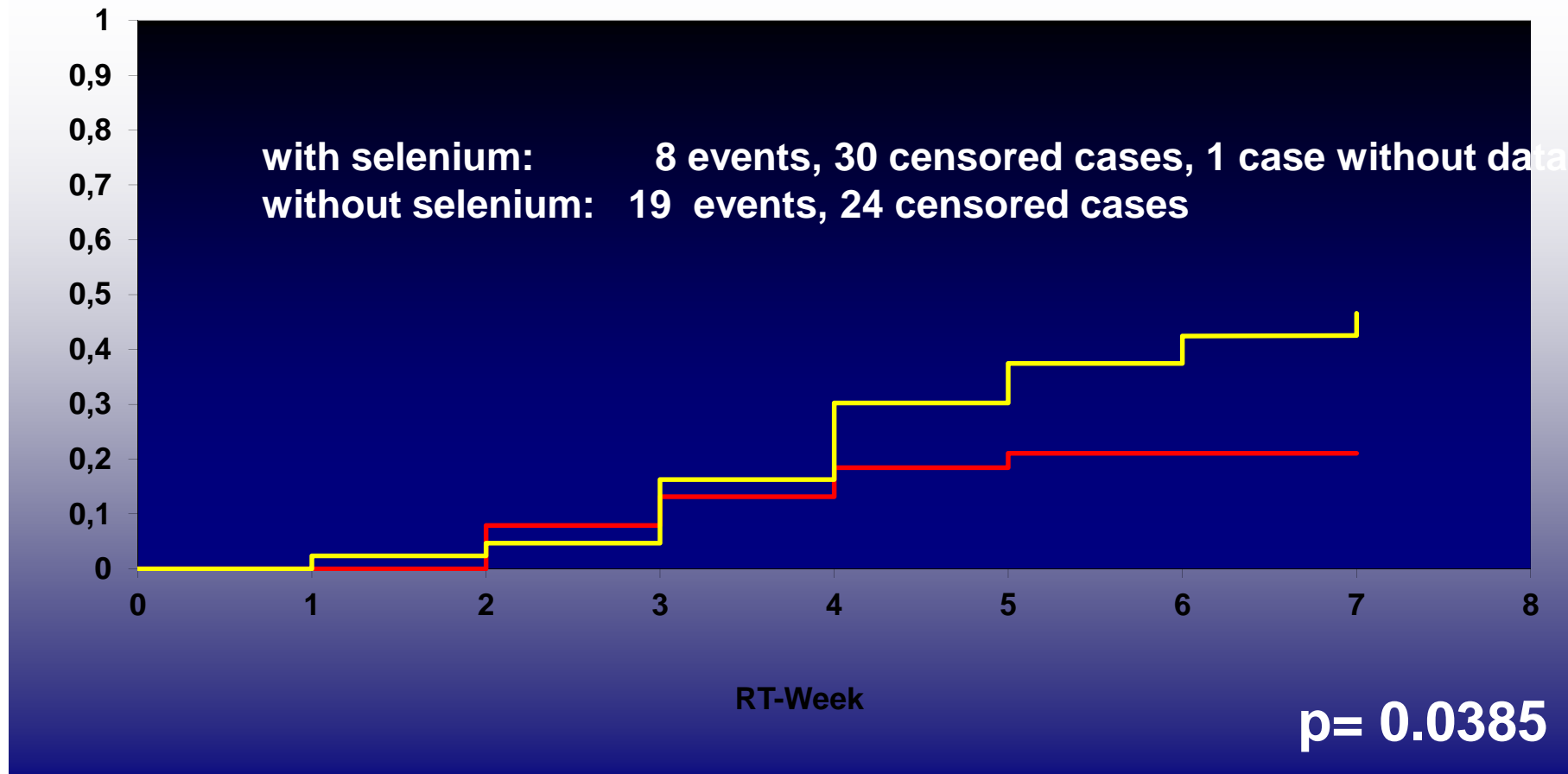
Selenwerte VB / Normbereich: 100-160 µg/l

	mit Selen	ohne Selen	p-Wert
vor RT	64,2 µg/l (39,6-86,6)	61,6 µg/l (36,9-83,6)	0,437
50% der RT-Dosis	91,0 µg/l (55,3-168,5)	63,5 µg/l (32,4-108,2)	0,0001
RT-Ende	91,9 µg/l (59,9-144,9)	60,5 µg/l (36,9-91,6)	0,0001

R. Muecke et al., phase-III study comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology (ASCO Abstract 2008)

Sodium Selenite in Gynecologic Radiation Oncology-Update 10/2007

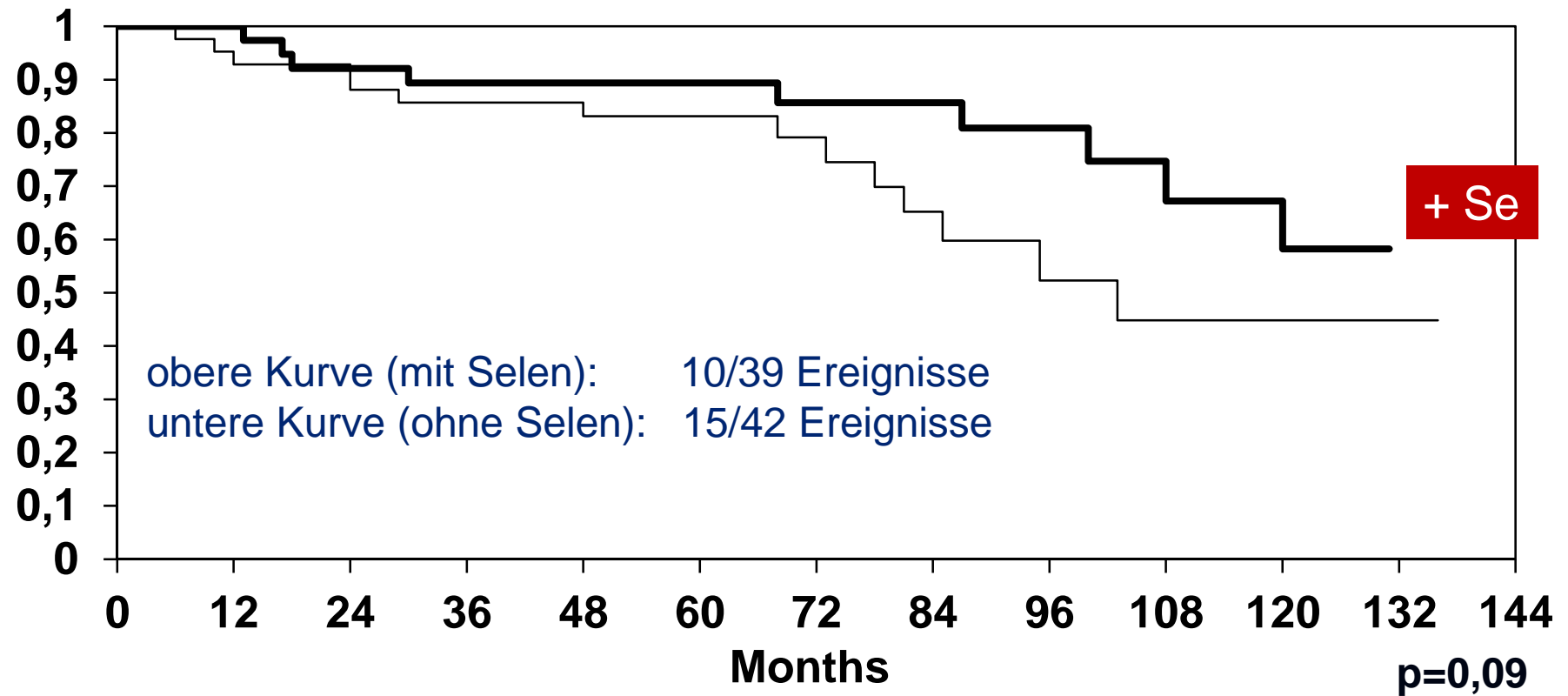
Incidence of at least diarrhea CTC 2



R. Muecke et al., phase-III study comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology (ASCO Abstract 2008)

Natriumselenit bei gynäkologischen Tumoren

Gesamtüberleben - Medianes Follow up 70 Monate (6-136)



LONG-TERM SURVIVAL FOLLOWING SUPPLEMENTATION OF SODIUM SELENITE DURING ADJUVANT RADIOTHERAPY (RT) IN PATIENTS WITH GYNECOLOGICAL CANCER

Ralph Muecke¹, O. Micke², L. Schomburg³, M. Glatzel⁴, D. Baaske⁵, R. Berndt-Skorka⁶, F.J. Prott⁷, B. Reichl⁸, G. Kundt⁹, K. Kisters¹⁰, U. Schaefer¹, I.A. Adamietz¹¹, H. Eich¹², J. Buentzel¹³

Conference: MASCC/ISOO 2012 International Symposium (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) - Abstract: A-445-0022-00075

FAZIT: Selenstatus / Supplementierung ?

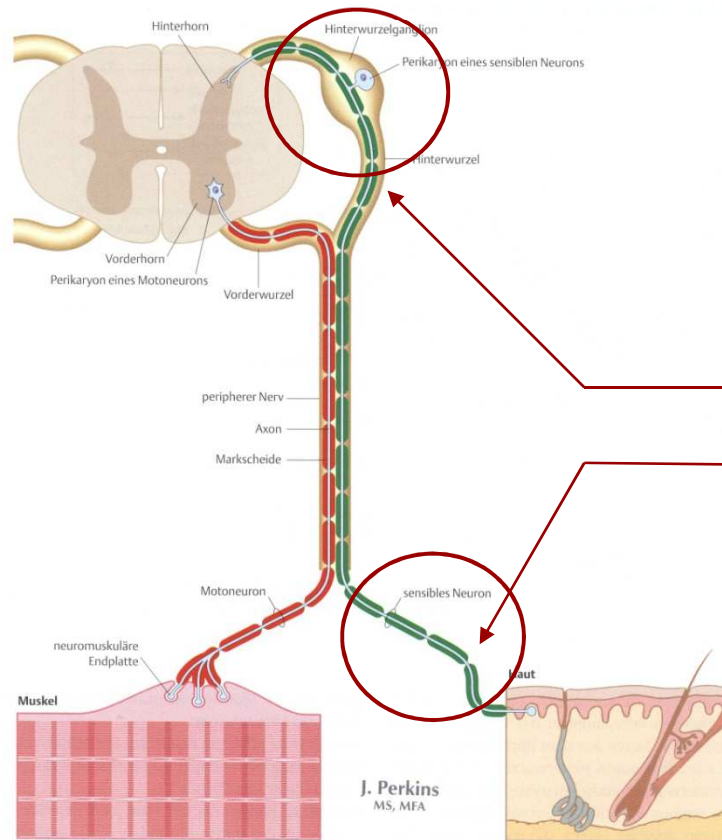
- ➔ der Selenspiegel im Vollblut
Optimum: 130 – 150 µg/L
- ➔ der Selenspiegel im Serum
Optimum: um 122 µg/L
- ➔ keine Supplementierung bei normalen
oder hochnormalen Werten
- ➔ Selenoprotein P = guter Indikator für
Selenstatus / bald kommerziell verfügbar!

NEUROTOXIZITÄT

durch medikamentöse Tumorthherapie

Missempfindungen
Gefühlsstörungen
Tiefensensibilität
Schmerzen

Rückenmark und somatische Nerven



Typisches Schema eines peripheren Nerven mit motorischer und sensibler Komponente. Die Perikaryen der Motoneurone liegen im Vorderhorn des Rückenmarks, Perikaryen sensibler

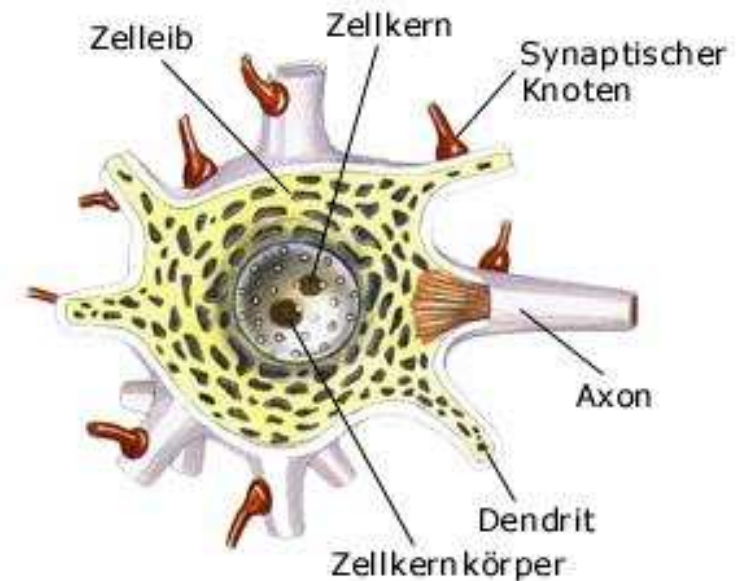
Neurone liegen im Hinterwurzelganglion. Fasern des autonomen Nervensystems sind hier nicht dargestellt.

- Missempfindungen
- Gefühlsstörungen
- Tiefensensibilität
- Schmerzen

Myelinscheide



- Axone mit Myelinscheide
- Axone ohne Myelinscheide



Neuroprotektiva aus dem Bereich Mikronährstoffe

Vitamin E

Verminderung klinischer und neurophysiologischer Parameter

Glutamin

signifikante Minderung peripherer Neuropathie

Glutathion

neuroprotektive Effekte bei 1500 mg/m² 15´ vor Cisplatin



L-Carnitin

Anstieg Nerve Growth Factor – potentestes Neuroprotektivum

alpha-Liponsäure

neuroprotektive Wirkung in Analogie zur diabetischen PNP

Ca⁺⁺/Mg⁺⁺

neuroprotektive Wirkung bei Gabe vor und nach Oxaliplatin

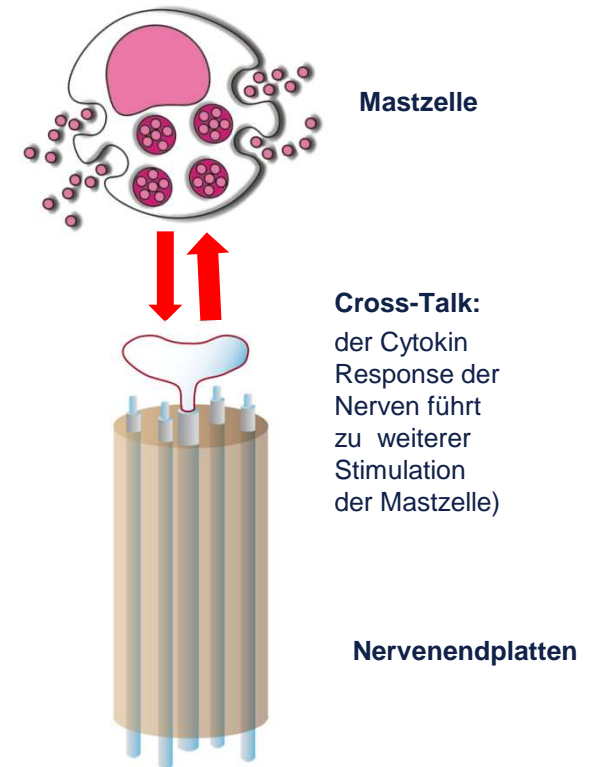
Gamelin E, Gamelin L, Bossi L, Quasthoff S., Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: Current management and development of preventive measures, Semin Oncol 2002;29:21-33. PM:12422305

Visovsky C et al.; Putting evidence into practice: evidence-based interventions for chemotherapy-induced peripheral neuropathy, 2007, Vol 11, No 6

Die Mastzelle als ein wesentlicher Vermittler der Nebenwirkungen

Da die Mastzellen vermehrt in der Nachbarschaft von Nervenzellen liegen, wirkt sich das auch auf das Schmerzempfinden aus.

Doch gerade bei **schwerwiegenden Eingriffen** wie Chemo-, Immun-, Hormontherapie oder Bestrahlungen **werden die Mastzellen massiv stimuliert** und kommen so aus dem Gleichgewicht.



Cannabinoid-Rezeptorsystem CB1/2

Modulatoren PEA / Adelmidrol / Hanföl

Cannabinoid-Rezeptor 1 (CB 1)

in Nervenzellen

Agonist = endogene Cannabinoide

PEA = Palmitoylethanolamid

oder Analogon = **Adelmidrol**

Cannabinoid-Rezeptor 2 (CB 2)

in Immunzellen / Mastzellen

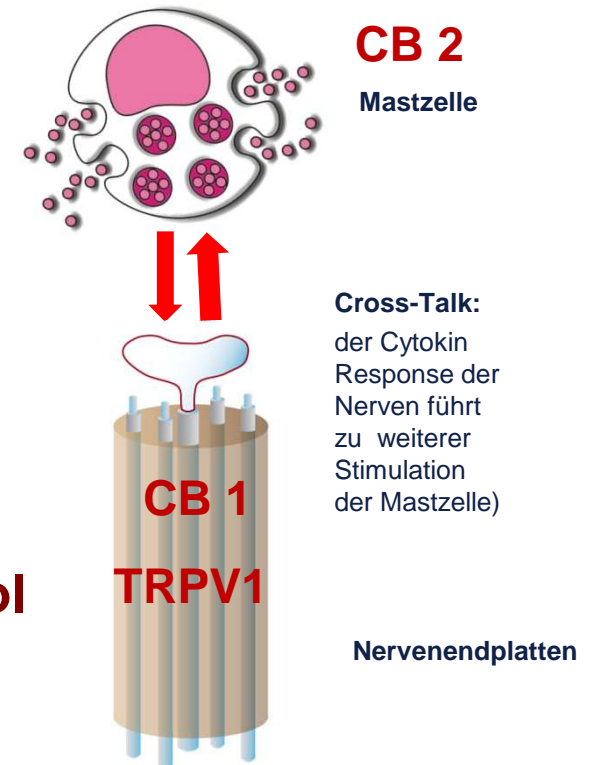
Hemmung Mastzell-Degranulation durch

endogene Cannabinoide = PEA / Adelmidrol

Vanilloid-Rezeptor = TRPV 1

an freien Nervenendigungen / Nozirezeptoren

Desensibilisierung durch endogene Cannabinoide



Nebenwirkungsprofile / Toxizitäten

während onkologische Standardtherapie

Gastrointestinale
Toxizität



Mukositis

Hand-Fuß
Syndrom

während
Medikamentöser
Tumorthherapie

Organtoxizität

Neuropathien

Chemotherapie induzierte Mukositis bei Brustkrebs

Inzidenz / Häufigkeit

40-50% konventionelle Dosierung
70% Hochdosis - Protokolle

Klinik / Beschwerden

Rötungen Schleimhaut
Ulzerationen / Schmerzen
Nahrungsaufnahme erschwert
Schweregrade ➡

NCI CTC – Kriterien orale Mukositis

Mukositis Grad I

Geringes Wundsein, Erytheme
oder schmerzlose Erosionen

Mukositis Grad II

Mäßig schmerzhafte Erytheme
Ödeme oder Erosionen, feste
Nahrung möglich

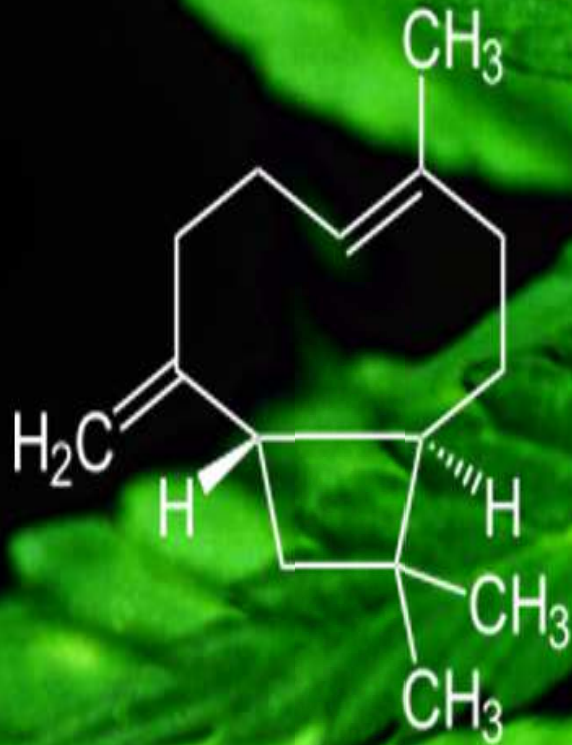
Mukositis Grad III

stark schmerzhafte Erytheme
Ödeme oder Ulzera, flüssige
Nahrung möglich

Mukositis Grad IV

Enterale oder pareneterale
Ernährung nötig

Beta-Caryophyllene



Hilfe durch
Komplementärmedizin

Mundspülungen mit OPC
Öl-Zieh-Kuren Hanföl

Verschiedene Präparate
geeignete Kombinationen

Mukositis = Entzündungshemmung
als Behandlungsprinzip

OPC-Extrakt

Indikationen / Mundspülungen

orale Mukositis

Extrakt aus Traubenkernen / Grape Seed Proanthocyanidin

lokale / topische Anwendung / Bäder + Mundspülungen
fördert die Wundheilung +++

Proanthocyanidin (GSPE) = Antioxidanz
entfaltet „milde“ pro-oxidative Wirkung in der Wunde !

Tenascin +++ **Marker für Wundheilung**
VEGF +++ **Wachstumsfaktor für kapillare Gefäße**

Khanna S, Free Radic Biol Med. 2002 Oct 15;33(8):1089-96. _

Dermal wound healing properties of redox-active grape seed proanthocyanidins.

Khanna S, Free Radic Biol Med. 2001 Jul 1;31(1):38-42.

Upregulation of oxidant-induced VEGF expression in cultured keratinocytes by a grape seed proanthocyanidin extract.

Komplementäre Therapie der Mukositis

Mundspülungen mit „Grape Seed Extract – Lösung“

OPC = Oligomere Proanthocyanidine aus Traubenkernen

Effekt in der Studie:

57 Patientinnen
Standardchemotherapie

Erwartete Mukositis III:

40 – 50 %

mit OPC Mundspülung

22,8 % Mukositis II

10,6 % Mukositis I

66,7 % kein Befund

Wirkungsweise

Anti-inflammatorisch
Entzündungshemmend

TNF alpha

Interleukin 8

Interleukin β 1

Lipidperoxidation



lokal pro-inflammatorisch
lokale VEGF Expression





Was mach ich
bei einem
**HAND-FUSS-
SYNDROM ?**

Das Hand-Fuß-Syndroms = PPE unter CTX



Schmerzhafte Rötung und Schwellungen der Handinnenflächen und/oder der Fußsohlen

Auch Mißempfindungen wie Kribbeln und Taubheit

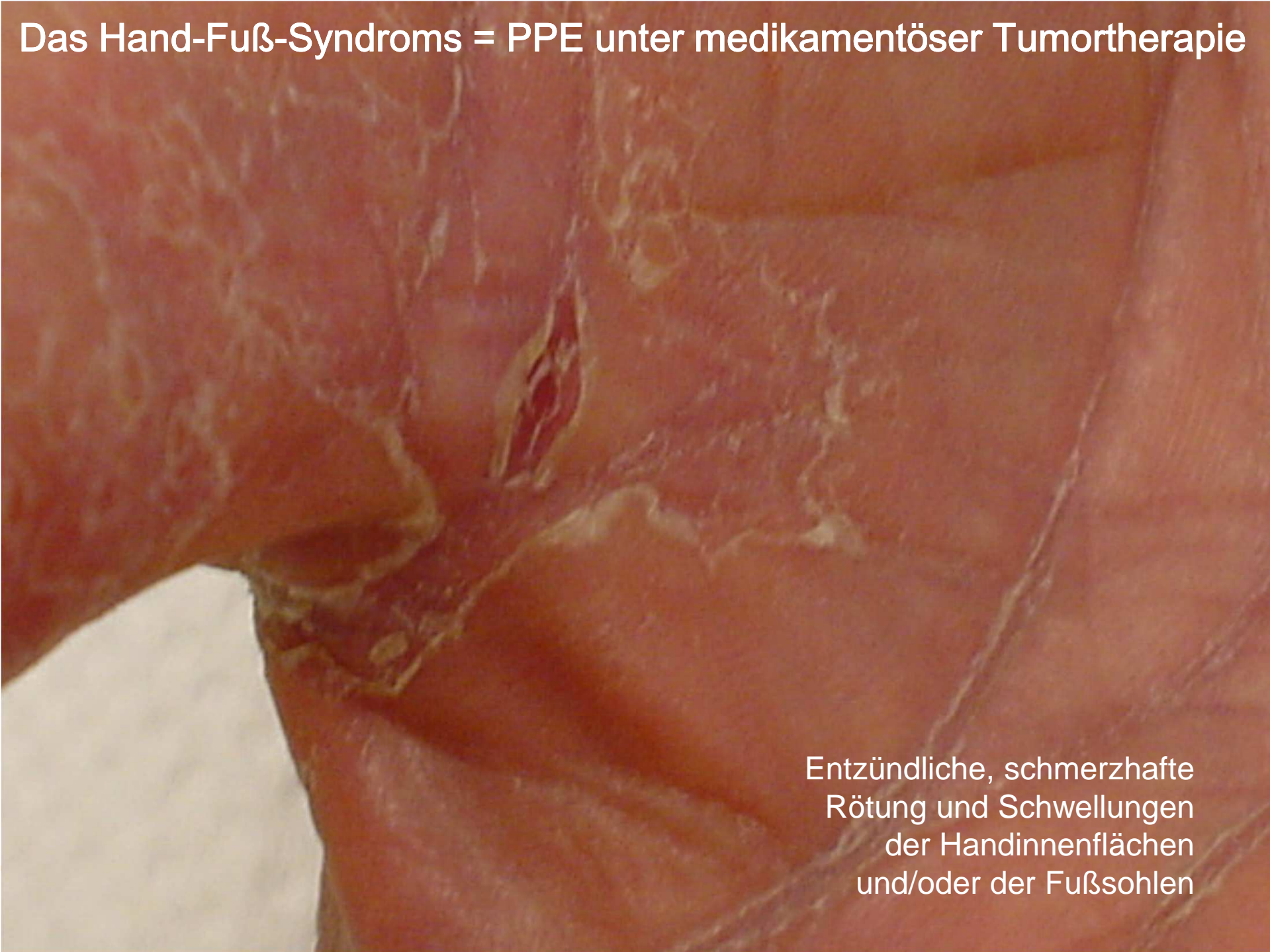
PPE
plantopalmare
Erythrodyästhesie

Grad I – III

Auftreten möglich bei
Chemotherapie mit:

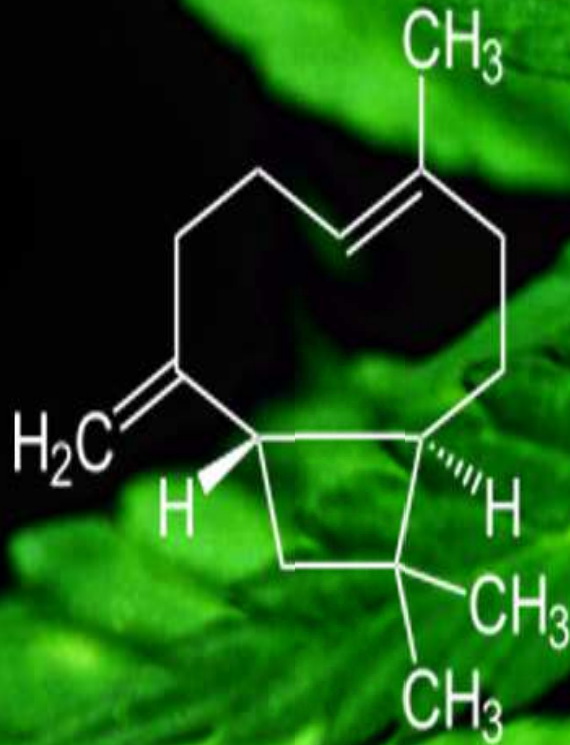
5-FU
Capecitabin
pegyliertes liposomales
Doxorubicin u.a.

Das Hand-Fuß-Syndroms = PPE unter medikamentöser Tumortherapie



Entzündliche, schmerzhafte
Rötung und Schwellungen
der Handinnenflächen
und/oder der Fußsohlen

Beta-Caryophyllene



Entzündungshemmung
als Behandlungsprinzip auch bei HFS / PPE

Hanföl bei Hand-Fuß-Syndrom

Caryophyllen = Cannabinoid-Rezeptor-Modulator

mehrfach ungesättigte Fettsäuren

alpha-Linolensäure

gamma-Linolensäure

N-6-Fettsäuren : n-3-Fettsäuren = 3 : 1

in der heutigen Nahrung oft 10 : 1

hoher Gehalt an Tocopherolen

ausgeprägte antioxidative Wirkung

OPC-Extrakt

Indikationen / topische Applikation
auch bei **Hand-Fuß-Syndrom (PPE)**

Extrakt aus Traubenkernen / Grape Seed Proanthocyanidin

lokale / topische Anwendung / Bäder Hände / Füße
fördert die Wundheilung +++

Proanthocyanidin (GSPE) = Antioxidanz
entfaltet „milde“ pro-oxidative Wirkung in der Wunde !

Tenascin +++ **Marker für Wundheilung**
VEGF +++ **Wachstumsfaktor für kapillare Gefäße**

Khanna S, Free Radic Biol Med. 2002 Oct 15;33(8):1089-96. _

Dermal wound healing properties of redox-active grape seed proanthocyanidins.

Khanna S, Free Radic Biol Med. 2001 Jul 1;31(1):38-42.

Upregulation of oxidant-induced VEGF expression in cultured keratinocytes by a grape seed proanthocyanidin extract.

Stellenwert von Mikronährstoffe bei viralen Infekten der Atemwege (auch) bei onkologischen Patienten

Influenza / SARS-CoV-2

Vitamin D

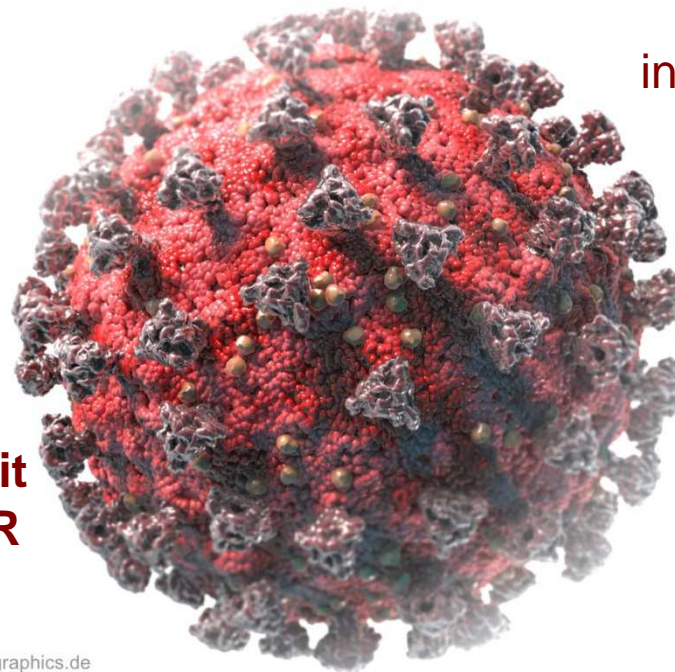
Anti-Inflammation
Cathelicidine und
Defensine = Mund-
Schleimhaut Schutz

Vitamin A

Mukosale Immunität
Respirationstrakt +++
**Synergie Vitamin D mit
Vitamin A an VDR/RXR**

Vitamin C

Immunstimulation
Aktivität der Neutrophilen
Granulozyten



Zink

Direkte antivirale Wirkung
in Nase, Mund und Rachen
Lutschtabletten!

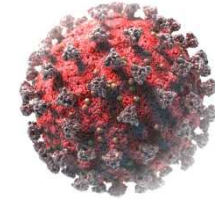
Omega-3-FA

Verminderte
Virusvermehrung
Infektionsmodulation
durch **Lipidmediatoren**
wie Protektin 1

Selen

Verminderte
Virusmutationsrate
antioxidative Effekte

Selen



Erhöhte **Mutationsrate** im Virusprotein M1 bei **Selenmangel**

Ursache: oxidativer Stress +++ = Schäden virale RNA

Selenmangel = **Pathogenität** und **Virulenz** erhöht +++

Beispiel: **Keshan Disease / Mandschurei / China 1962**

Literatur

Dietary Selenium in Adjuvant Therapy of Viral and Bacterial Infections,

Steinbrenner, H et al., Adv Nutr 2015 Jan; 6(1): 73–82.

Published online 2015 Jan 7. doi: 10.3945/an.114.007575

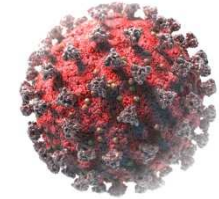
Review: Micronutrient Selenium Deficiency Influences Evolution of Some

Viral Infectious Diseases, Harthill M, Biol Trace Elem Res. 2011; 143(3):

1325–1336. Published online 2011 Feb 12. doi: 10.1007/s12011-011-8977-1

An original discovery: Selenium deficiency and Keshan disease (an endemic heart disease), Chen J., Asia Pacific J Clin Nutr. 2012;21:320–326

Vitamin D



Verbesserung der **angeborenen** und **erworbenen Immunität**

Steigerung der Produktion von antimikrobiellen Peptiden, wie **Defensine** und **Cathelicidine**

Dadurch antivirale Wirkung / **Senkung der Infektiosität** von Erkältungsviren

Literatur:

Grant, W, Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths, Nutrients. 2020 Apr; 12(4): 988. Published online 2020 Apr 2. doi: 10.3390/nu12040988

Gröber U, Kisters K, Holzhauer P, Corona, Influenza & Co – Stellenwert von Nährstoffen bei virusbedingten Atemwegserkrankungen, Erfahrungsheilkund, 2020;691-7



Vielen Dank

Bei Fragen

Klinik Bad Trissl

peter.holzhauser@klinik-bad-trissl.de

IOZ München, Nussbaumstrasse 12

info@ioz-muenchen.de

www.ioz-muenchen.de

© Dr. Peter Holzhauser, Klinik Bad Trissl, Oberaudorf / IOZ München