

Jahrgang 13	Nr. 8	28. April 1991
<b>Aluminium-Toxizität</b> (M. Beutler) .....		29
Aluminiumhaltige Phosphatbinder und nicht-aufbereitetes Dialysewasser können bei Nierenkranken zu Osteodystrophie, Enzephalopathie oder Anämie führen. Ob Aluminium auch als Ursache der Alzheimer-Krankheit in Frage kommt, ist noch völlig unbestimmt.		
<b>Festbeiträge</b> (E. Gysling) .....		32

## Übersicht

### Aluminium-Toxizität

M. Beutler

Manuskript durchgesehen von F. Frey & B. Holzer

Aluminium ist das in drittgrösster Menge vorkommende Element der Erdoberfläche. Es liegt in schwer wasserlöslichen Verbindungen vor, so dass der Mensch natürlicherweise nur sehr kleine Aluminiummengen aufnimmt. Mit der Verwendung von industriell hergestellten Nahrungsmitteln, Kosmetika und Medikamenten, mit der Arbeitsplatzbelastung in aluminiumverarbeitenden Betrieben und mit dem erhöhten Aluminiumgehalt des Trinkwassers (saurer Regen, Verwendung von Aluminiumsulfat zur Trinkwasseraufbereitung) kommt der menschliche Organismus mit steigenden Mengen von Aluminium in Kontakt. Aluminium wird in zahlreichen Medikamenten gebraucht. Wasserlösliche Verbindungen wie essigsäure Tonerde, Alaun, Aluminiumchlorid werden als Antiseptika, Adstringentia, Antihydrotika, Styptika und metallisches Aluminium zur Imprägnierung von Wundkompressen verwendet. Schwerlösliche Verbindungen wie Aluminiumhydroxid und Aluminiumglycinat sind als Phosphatbinder und Antazida in Gebrauch.

Erst in den letzten 15 Jahren wurde das in der Medizin verwendete Aluminium als mögliches toxisches Element erkannt und seine pathogenetische Rolle bei verschiedenen Erkrankungen genauer erforscht. Die Resultate und ihre Interpretationen werden im folgenden dargestellt.

#### Physiologie

Die Resorption von Aluminium durch Gastrointestinaltrakt, Haut und Lungen ist gering. Aufgenommene Mengen werden durch die Nieren effizient ausgeschieden.

Auch über die Galle kann Aluminium ausgeschieden werden. Im Blut wird das Element stark an Plasmaproteine, vor allem an Transferrin, gebunden. Dieser gebundene Teil kann nicht durch die Nieren filtriert und nicht dialysiert werden. Die Gefahr einer Akkumulation von Aluminium im Körper besteht vor allem dann, wenn die *Resorptionsbarrieren umgangen* werden, oder wenn die *Exkretion vermindert* ist. Diese zwei Situationen bestehen zum Beispiel, wenn Aluminium auf parenteralem Weg in den Körper gelangt und bei reduzierter Nierenfunktion. Bei Gesunden besteht eine natürliche Barriere zwischen Blut und Gewebe wie Knochen, Gehirn, Darm. Diese kann bei akuten Infektionen und verschiedenen chronischen Krankheiten durchbrochen sein.<sup>1,2</sup>

#### Aluminium-assoziierte Krankheitsbilder bei Niereninsuffizienz

Bei Nierenkranken mit oder ohne Dialyse werden im Zusammenhang mit erhöhten Aluminiumspiegeln drei verschiedene Krankheitsbilder beobachtet:

##### *Aluminium-assoziierte renale Osteodystrophie*

Die Symptome dieser Störung bestehen in Knochenschmerzen, häufigen Knochenbrüchen und proximalen Myopathien. Charakteristisch sind die Resistenz auf Vitamin D oder Calcitriol (Rocaltrol®), der histologische Befund einer Osteomalazie mit einem Überschuss an Osteoid und der histochemische Nachweis von Aluminium an der Mineralisationsfront. Letzterer dient als einziger spezifischer Test zur Abgrenzung gegen andere Formen der renalen Osteodystrophie, die sich als Folge der Nierenkrankheit entwickeln können.<sup>3,4</sup>

##### *Dialyse-Enzephalopathie*

Diese Form der Intoxikation beginnt meistens mit Sprach- und Bewusstseinsstörungen. Später kommen Halluzinationen, psychotische Episoden, Ataxie, Myoklonien, typische EEG-Veränderungen, Krämpfe und Demenz dazu. Die Krankheit endet, wenn sie nicht früh behandelt wird, einige Monate nach den ersten Symptomen tödlich.<sup>5</sup>

## Anämie

Als Ausdruck einer Aluminium-Vergiftung kann sich auch eine mikrozytäre hypochrome Anämie (ohne Eisendefizit) entwickeln.<sup>4</sup>

## Zusammenhang mit Aluminium

Patienten mit den erwähnten Krankheitsbildern haben erhöhte Aluminiumspiegel im Plasma sowie im Knochen- und Hirngewebe. Wird Aluminium in einem frühen Stadium abgesetzt oder ausgeschwemmt, sind die Störungen reversibel. Aufgrund dieser Tatsachen gilt als gesichert, dass Aluminium für die Entstehung dieser Erkrankungen mindestens teilweise verantwortlich ist.

Der molekulare Mechanismus der Aluminiumtoxizität bei Osteopathie und Enzephalopathie ist nicht bekannt. Bei der Anämie nimmt man an, dass das Metall die Hämsynthese hemmt.<sup>4</sup>

Die *Kontamination des Dialysewassers* und die zur Kontrolle des Phosphatspiegels verwendeten *aluminiumhaltigen Phosphatbinder* (Verhinderung der Phosphatresorption durch Bildung von unlöslichem Aluminiumphosphat im Darm) sind die häufigsten Ursachen der Aluminium-Intoxikation bei Personen mit Niereninsuffizienz.<sup>1,6</sup> Da in der Schweiz das Wasser vor der Dialyse mittels Umkehrosmose aufbereitet wird, sind hier praktisch keine Fälle von Dialyse-Enzephalopathie aufgetreten. Weitere Kontaminationsquellen sind: Albuminpräparate, Koagulationsfaktoren, parenterale Ernährungslösungen.<sup>7,8</sup> Bei Kleinkindern werden auch Impfstoffe und Säuglingsmilchen als zusätzliche Aluminiumbelastung verdächtigt.<sup>9,10</sup> Ein erhöhtes *Akkumulationsrisiko* haben Patienten mit langjähriger Dialyse, Parathyreoidektomie, urämische Diabetiker und insbesondere auch Frühgeborene mit unterentwickelter Nierenfunktion.<sup>11-13</sup>

Hinweise, dass Aluminium eine gesundheitsschädigende Wirkung haben kann, *ohne* dass sich diese *offensichtlich manifestiert*, zeigt eine Untersuchung bei 10'646 langjährigen Dialysepatienten. Patienten mit Plasmaaluminiumwerten zwischen 1,5 und 2,2 µmol/L hatten eine um 18% höhere Mortalitätsrate als jene mit niedrigeren Aluminiumwerten. Noch höhere Aluminiumwerte waren mit noch höherer Mortalität assoziiert.<sup>14</sup>

Bei 27 Langzeit-Dialysepatienten mit scheinbar normaler Hirnfunktion und mässig erhöhten Plasmaaluminiumwerten (Mittel: 2,2 µmol/L) wurden verschiedene psychomotorische Tests durchgeführt. Die Resultate waren signifikant schlechter als bei einer Kontrollgruppe mit gesunden Personen.<sup>15</sup>

Aluminiumhaltige Antazida beeinflussen den Phosphat- und Kalziumstoffwechsel; langfristige Einnahme von höheren Antazida-Dosen kann zu beträchtlichen Kalziumverlusten führen. In solchen Fällen muss auch bei *Personen mit normaler Nierenfunktion* mit Skelettveränderungen gerechnet werden.<sup>16</sup>

## Prophylaxe und Therapie

Als wichtigste Massnahme zur Verminderung des Intoxikationsrisikos ist die *Reduktion des Aluminiumangebotes*

zu nennen. Da die Akkumulation von der Dosis, der Dauer der Exposition und dem Zustand des Patienten abhängt, gibt es keine sichere Aluminiumdosis! Wenn der Aluminiumgehalt des Wassers, das zur Herstellung der *Dialyselösung* verwendet wird, auf 0,37 µmol/L (10 µg/L) gesenkt wurde, traten im allgemeinen keine Probleme mehr auf. Die zur Phosphatregulation verwendeten aluminiumhaltigen *Phosphatbinder* können bei Nierenpatienten auch in relativ kleinen Dosierungen eine progressive Aluminiumakkumulation bewirken.<sup>6</sup> Als teilweiser Ersatz werden Kalziumverbindungen erprobt,<sup>17</sup> wobei sich Citrat als ungeeignet erwiesen hat, da es die Aluminiumresorption fördert.

Die *Überwachung* von Risikopatienten ist bei längerdauernder Aluminiumexposition notwendig. Dazu werden Aluminium-Plasmaspiegel bestimmt. Ab 3,7 µmol/L (100 µg/L) sollen toxische Erscheinungen möglich sein. Leider ist die *Aussagekraft von Plasmawerten sehr begrenzt*, da diese Werte stark variieren und nichts über die Akkumulation von Aluminium im Gewebe aussagen. Wichtiger ist deshalb die Beachtung klinischer Symptome; ergänzend können eventuell Aluminiumbestimmungen im Knochen durchgeführt werden.<sup>3</sup>

Um Aluminium aus dem Gewebe zu mobilisieren und seine Ausscheidung zu beschleunigen, kann Deferoxamin (Desferal®), ein Chelator, der auch zur Bindung von Eisen dient, eingesetzt werden. Diese Behandlung ist noch im Versuchsstadium und mit verschiedenen Problemen behaftet: Eisenmangel, anaphylaktische Reaktionen, visuelle Störungen, Ototoxizität, erhöhtes Sepsisrisiko.<sup>2,18</sup>

## Morbus Alzheimer

Die Alzheimer-Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine schwere, progressive, globale Demenz mit morphologischen Veränderungen im Gehirn. In bestimmten Regionen des Kortex findet sich eine Atrophie mit Verlust von Neuronen. Charakteristisch ist auch die Bildung von *senilen Plaques* (Ansammlung von degenerierten Nervenzellen, in deren Zentrum sich lineare Amyloid-Filamente befinden) und von *neurofibrillären Knäueln* (pathologische Neuronen, deren Zytoplasma gefüllt ist mit submikroskopischen helikalen Filamenten). Zudem wird eine Amyloidose der Hirngefässe beobachtet.

## Epidemiologische Studien

Bewohner von Guam, einer Insel mit hohem Aluminiumgehalt im *Trinkwasser*, haben eine erhöhte Inzidenz einer neurodegenerativen Erkrankung, die zu Demenz führt und Aluminiumeinlagerungen in den geschädigten Neuronen aufweist. In verschiedenen klinischen und pathologischen Merkmalen unterscheidet sie sich jedoch von der Alzheimer-Krankheit.<sup>19</sup>

Bei Minenarbeitern, die früher zeitweise feinen *Aluminiumstaub eingeatmet* hatten, zeigten psychometrische Tests, dass sich ihre kognitiven Fähigkeiten umgekehrt proportional zur Aluminiumexposition verhielten.<sup>20</sup>

Auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Alzheimer-Krankheit und erhöhtem Aluminiumgehalt im *Trink-*

wasser wurde wiederholt hingewiesen. Eine kürzlich in Grossbritannien durchgeführte Studie fand in Gegenden mit einem Aluminiumgehalt des Trinkwassers von mehr als 0,37 µmol/L (10 µg/L) ein erhöhtes Alzheimer-Risiko.<sup>21</sup> Verschiedene Aspekte der Methodik (Erfassen und Diagnostik der Patienten, unzuverlässige Angaben des Aluminiumgehaltes im Wasser) wurden aber stark kritisiert. Es ist auch zu bedenken, dass selbst bei hohen Konzentrationen im Trinkwasser die tägliche Aluminium-Aufnahme aus dem Wasser höchstens etwa 0,5 mg betragen kann. Dagegen werden mit der Nahrung täglich 3 bis 10 mg und durch Nahrungsmittelzusätze bis zu 50 mg Aluminium pro Tag aufgenommen.<sup>19</sup>

Verschiedene Fachleute halten zudem *epidemiologische Studien* allgemein für *ungeeignet*, um den Ursachen der Alzheimer-Erkrankung auf die Spur zu kommen. Einerseits wird die Krankheit oft nicht oder falsch diagnostiziert, andererseits ist die Exposition der Bevölkerung vielseitig und unkontrollierbar. Sodann vermutet man, dass die Akkumulation des Metalls im Körper mehr von den individuellen Unterschieden der Resorption, des Transports und der Exkretion abhängen könnte als von der mit Nahrung oder Getränken zugeführten Menge.<sup>19</sup>

#### Andere Hinweise

Verschiedene Studien *in vitro* demonstrieren das toxische Potential von Aluminium, das durch Konkurrenz anderer Metallionen Bindungen an biologisch aktiven Molekülen besetzen kann. So ist denkbar, dass Aluminium in den Glukosemetabolismus und in die für den Energiestoffwechsel wichtigen Phosphorylierungs- und Dephosphorylierungsreaktionen oder in die Synthese eines für die Neurotransmittersynthese wichtigen Enzyms (Tetrahydropteridin-Reduktase) eingreift.<sup>4,15,22</sup>

In *Tierexperimenten* konnte man mit der intrazerebralen Applikation von Aluminium neurofibrilläre Degenerationen mit ähnlichen Fibrillenknäueln wie bei der Alzheimer-Krankheit erzeugen.<sup>23</sup> Zuverlässige Tiermodelle der Alzheimer-Erkrankung existieren jedoch noch nicht.

#### Untersuchungen bei Alzheimer-Patienten

In einigen Studien fand man eine deutlich *erhöhte Aluminiumkonzentration im Gehirn* von Alzheimer-Patienten, in anderen Untersuchungen wurden keine oder höchstens leicht erhöhte Werte festgestellt.<sup>23</sup> Übereinstimmend fand man Aluminium in den neurofibrillären Knäueln und Aluminiumsilikatablagerungen in den senilen Plaques. Es ist nicht bekannt, durch welchen Mechanismus Aluminium in diese Nervenstrukturen gelangt, oder wie Aluminium allenfalls die Nervenzellen schädigen könnte. Es bestehen nur Hypothesen, dass genetische Defekte oder bestimmte Krankheiten den Durchtritt von Aluminium durch die Blut-Hirnschranke erleichtern könnten. Solange diese Fragen offen sind, kann man nicht entscheiden, ob die Akkumulation von Aluminium in bestimmten Hirnstrukturen Ursache oder Konsequenz der Krankheit ist.

Die Vermutung, dass Dialyse-Enzephalopathie und Alzheimer-Krankheit eine *gemeinsame Ursache* haben

könnten, *überzeugt nicht*. Klinisch finden sich nämlich zahlreiche Unterschiede zwischen den beiden Krankheiten: Bei der Dialyse-Enzephalopathie stehen im Gegensatz zur Alzheimer-Erkrankung Bewegungsstörungen und Epilepsie mit typischen EEG-Veränderungen im Vordergrund, das Gehirn sieht morphologisch normal aus, senile Plaques fehlen, die neurofibrillären Bündel haben vorwiegend normale Strukturen. Zwar sind die Konzentrationen von verschiedenen Neurotransmittern (Acetylcholin, Serotonin, Noradrenalin) bei beiden Krankheiten erniedrigt, Somatostatin ist aber nur bei den Alzheimer-Patienten reduziert.<sup>23</sup>

Bei der Enzephalopathie der Dialysepatienten ist der Aluminiumgehalt in Plasma und Gewebe (auch im Gehirn) erhöht; Osteopathie und Anämie können dazukommen; zudem sind die Symptome bei früher Behandlung mit Aluminiumchelatoren reversibel. Bei der Alzheimer-Erkrankung ist Aluminium lediglich in bestimmten Hirnstrukturen angereichert, Anämie und Knochenveränderungen kommen normalerweise nicht vor. Die Krankheit ist immer progressiv. Bisher konnte erst eine Studie eine leichte Verlangsamung der Krankheitsentwicklung nach zweijähriger Behandlung mit Deferoxamin zeigen.<sup>24</sup>

#### Schlussfolgerungen

Die toxischen Auswirkungen von Aluminium auf Blut, Knochen und Gehirn sind erwiesen. Aluminium kann bei Nierenpatienten als ein kausaler Faktor für Enzephalopathie, Knochendystrophie und Anämie betrachtet werden. Dagegen liegen zu wenig Indizien vor, wonach Aluminium als direkte Ursache der Alzheimer-Erkrankung in Frage käme. Immerhin sind einige Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang vorhanden; deshalb sind weitere Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet gerechtfertigt.

#### Literatur

- 1 Monteagudo FSE et al. *Med Toxicol* 1989; 4: 1-16
- 2 Krueger GL et al. *CRC Crit Rev Toxicol* 1984; 13: 1-24
- 3 Ihle BU et al. *Kidney Int* 1986; 29 (Suppl 18): S80-6
- 4 Wills MR, Savory J. *Lancet* 1983; 2: 29-34
- 5 Alfrey AC. *Kidney Int* 1986; 29 (Suppl 18): S53-7
- 6 Salusky IB et al. *N Engl J Med* 1991; 324: 527-31
- 7 Fell GS et al. *Lancet* 1986; 1: 380
- 8 Maharaj D et al. *Br Med J* 1987; 295: 693-6
- 9 Lione A. *N Engl J Med* 1987; 314: 923
- 10 Bishop N et al. *Lancet* 1989; 1: 490
- 11 Sedman AB et al. *N Engl J Med* 1985; 312: 1337-43
- 12 Andreoli SP et al. *N Engl J Med* 1984; 310: 1079-84
- 13 Address DL et al. *N Engl J Med* 1987; 316: 292-6
- 14 Chazan JA et al. *Arch Intern Med* 1991; 151: 319-22
- 15 Altmann P et al. *Lancet* 1989; 2: 7-12
- 16 van Riel PLCM. In: Dukes MNG, ed. *Meyler's Side Effects of Drugs*. Amsterdam: Elsevier, 1988: 437-9
- 17 Slatopolsky et al. *N Engl J Med* 1986; 315: 157-61
- 18 Domingo JL. *Clin Toxicol* 1989; 27: 355-67
- 19 *Lancet* 1989; 1: 82-3
- 20 Martyn CN. *Lancet* 1990; 336: 430
- 21 Martyn CN et al. *Lancet* 1989; 1: 59-62
- 22 Joshi JG. *BioFactors* 1990; 2: 163-9
- 23 Hamdy RC. *Postgrad Med* 1990; 88 (No 5/Oct): 239-40
- 24 Crapper DR et al. *Lancet* 1991; 337: 1304-8

## Festbeträge

In der Schweiz wissen nicht viele, was Festbeträge sind. Festbeträge entsprechen einer Massnahme zur Kostendämpfung. Sie sind in den letzten Jahren in unserem nördlichen Nachbarland eingeführt worden und haben schon zu vielen Diskussionen Anlass gegeben. Während früher die deutschen Krankenkassen 100% der Kosten der allermeisten Medikamente übernahmen, bezahlen sie heute für mehrere wichtige Arzneimittel höchstens einen bestimmten Betrag, eben den Festbetrag. Bei Präparaten, deren Verkaufspreis über dem Festbetrag liegt, müssen Patientinnen und Patienten die Differenz selbst bezahlen. Festbeträge sind aber so angesetzt, dass mindestens eines der vorhandenen Präparate ohne Beitrag seitens der Kranken gekauft werden kann.

Gemäss der deutschen «Roten Liste» fielen am Anfang dieses Jahres 71 Präparate («Fertigarzneimittel») in zahlreichen Formen und Packungsgrössen unter die Festbetragsregelung. Ich fand es aufschlussreich, die Liste dieser Medikamente durchzusehen und auch ein paar Preisvergleiche anzustellen.

Es ist offensichtlich, dass bisher in erster Linie einige der in Deutschland am häufigsten verschriebenen Medikamente in die Liste aufgenommen worden sind. Präparate, die noch unter Patentschutz stehen und deshalb nur von einer Firma (bzw. deren Lizenznehmer) hergestellt werden, fehlen allerdings. In Deutschland stehen ja zu den Medikamenten recht zuverlässige Verkaufszahlen zur Verfügung. Ein Vergleich mit entsprechenden Verschreibungsdaten aus der Schweiz wäre instruktiv; leider wird diese Information nach wie vor «streng geheim» gehandelt. Zudem scheint die deutsche Festbetragsliste neben oft verordneten Präparaten wie Schmerzmitteln, Antibiotika und Herz-Kreislauf-Mitteln auch einige Medikamente zu enthalten, die möglicherweise nur wegen der Zweifel an ihrem Nutzen mit einem Festbetrag versehen wurden. So gehören z.B. Nicergolin (Sermion®), Piracetam (Nootropil®) und Vincamin (Cetal® u.a.) kaum zu den besonders häufig verschriebenen und erst recht nicht zu den besonders wichtigen Arzneimitteln.

Die Hersteller von Originalpräparaten haben die Einführung der Festbeträge als forschungsfeindlich und nutzlos gezeisselt. Der Einnahmehausfall ist zum Teil beträchtlich und kann für einzelne Firmen viele Millionen DM ausmachen; andererseits hält die Industrie die Ersparnis für die Krankenkassen für nicht relevant. Es fällt schwer, dieser Argumentation zu folgen. Wenn eine Million DM auf der einen Seite eine erhebliche Einbusse darstellt, so ist sie wohl auf der anderen Seite auch eine erhebliche Entlastung.

Bis vor kurzem waren die Medikamentenpreise in Deutschland annähernd so hoch wie in der Schweiz. Mit den Festbeträgen ist es nun in wichtigen Bereichen zu

Tabelle 1: Beispiele von Festbeträgen (in Deutschland) und Preisen von Originalpräparaten in der Schweiz

Medikament	Festbetrag*	Originalpräparat in der Schweiz*
<b>Allopurinol</b> 84 Retardtabl. zu 300 mg	25.-	85.80 (Zyloric®)
<b>Amoxicillin</b> 20 Tabl. zu 750 mg	40.-	88.50 (Clamoxy®)
<b>Cotrimoxazol</b> 20 Forte-Tabletten	17.90	34.50 (Bactrim®)
<b>Diclofenac</b> 30 Retardtabl. zu 100 mg	16.80	53.90 (Voltaren®)
<b>Glibenclamid</b> 100 Tabl. zu 5 mg	21.60	64.75 (Daonil®)

\* Alle Preise in Schweizer Franken (Festbeträge umgerechnet).

starken Preisreduktionen gekommen. Zwar haben längst nicht alle Hersteller ihre Preise auf das Festbetrags-Niveau gesenkt. Es ist aber anzunehmen, dass nur wenige Versicherte bereit sind, einen Aufpreis zu zahlen, wenn vom gleichen Medikament Generika ohne Aufpreis verfügbar sind. In Tabelle 1 sind einige Beispiele zusammengestellt, die zeigen, wie billig Medikamente in Mitteleuropa sein können. Für diese Beispiele gilt zudem, dass auch das billigste Schweizer Analogpräparat im Preis noch über dem deutschen Festbetrag liegt. In Deutschland dagegen sind für viele Medikamente Generika erhältlich, deren Preis *unter* dem Festbetrag liegt!

Ich bin mir sehr wohl bewusst, dass nicht in erster Linie die Medikamente für die enorme Kostensteigerung des Schweizer Gesundheitswesens verantwortlich sind. Irritierend bleibt dennoch, dass ein Land mit einer so guten und effizienten Pharma-Industrie gleichzeitig einsame Spitze in den Medikamentenpreisen ist. Teure neue Medikamente haben in vielen Fällen ältere Substanzen abgelöst, sicher zu Recht, da die neuen besser wirksam und besser verträglich sind. Umso wichtiger wäre es, dass diejenigen älteren Arzneimittel, die immer noch als erste Wahl gelten können, nicht teurer, sondern billiger würden. Wann werden wir wohl in der Schweiz Arzneimittel zu einem Preis kaufen können, der dem internationalen Preisniveau entspricht?

Etzel Gysling

*Mitarbeiter dieser Ausgabe:*

PD Dr. F. Frey, Medizinische Universitätspoliklinik, Inselspital, CH-3010 Bern

## pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktion: Marianne Beutler, Hans Gammeter, Peter Ritzmann  
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,  
Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt  
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 82.- (Studenten Fr. 41.-),  
Zweijahresabonnement Fr. 142.-, Einzelnummer Fr. 7.-  
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18  
© 1991 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.