

Neue Konzepte in der allogenen Blutstammzelltransplantation

Medizinische Klinik I
Universitätsklinikum
TU Dresden

Zusammenfassung:

Die allogene Blutstammzelltransplantation stellt seit vielen Jahren einen kurativen Ansatz in der Behandlung hämatologischer Systemerkrankungen dar. Innerhalb der letzten Jahre gibt es zunehmende Entwicklungen, die vorgeschalteten Konditionierungsprotokolle hinsichtlich ihrer myeloablativen Komponente zu modifizieren. Das Ziel besteht in einer Reduktion der erheblichen Frühtoxizität dieses Verfahrens, insbesondere um das therapeutische Prinzip der allogenen Blutstammzelltransplantation Pati-

enten der höhere Altersgruppe und damit der Mehrzahl der Krebspatienten eröffnen zu können. Der nachfolgende Artikel gibt einen kurzen Überblick zu aktuellen Tendenzen und Trends sowie zu eigenen Ergebnissen mit einer dosis-reduzierten Konditionierung bei Patienten mit hämatologischen und onkologischen Neoplasien.

Schlüsselwörter: allogene Blutstammzelltransplantation, dosisreduzierte Konditionierung

Einleitung

Die allogene Blutstammzelltransplantation (BSZT) gehört seit Anfang der 70-er Jahre zu einem Standardverfahren in der Behandlung vieler hämatologischer Neoplasien. Bis zum heutigen Tage gibt es zwei entscheidende limitierende Faktoren für die breitere Anwendung dieses therapeutischen Konzepts. Auf der einen Seite muss ein HLA (Human leukocyte antigen) – kompatibler verwandter oder unverwandter Spender existieren. Ein komplett passendes Geschwister wird jedoch nur in zirka 25% der Fälle gefunden. Durch den Aufbau von Spenderdatenbanken ist man auf der anderen Seite bei bis heute weltweit über 6 Millionen registrierten Fremdspendern in bis zu 80 % der Fälle in der Lage, einen passenden Spender zu identifizieren.¹ Die Ergebnisse der HLA-identen Fremdspendertransplantation im Vergleich zur Transplantation mit einem HLA-identen verwandten Spender sind mittlerweile bei vielen Entitäten vergleichbar geworden.^{2,3}

Das andere begrenzende Moment besteht in der vorherigen Applikation einer sogenannten myeloablativen Chemotherapie im Rahmen der Konditionierung. Deren Nutzen besteht in einer Eradikation der malignen Zellen ebenso wie in einem immunsuppressiven Effekt, um einer Abstossung des Transplantats vorzubeugen.

Die Entstehung des Konzeptes der allogenen nicht myeloablativen Konditionierung

Man glaubte zunächst den kurativen Effekt der allogenen BSZT ausschliesslich

der myeloablativen Konditionierung zuzuordnen zu können. Die Infusion allogener Blutstammzellen verfolgte nur das Ziel, die langdauernde Aplasie zu überwinden.^{4,5} Es wurde jedoch schon bald deutlich, dass vielmehr im Rahmen der sogenannten Transplantat gegen Wirt Reaktion (Graft versus host disease – GvHD) ein spezifischer Transplantat gegen Leukämie Effekt (Graft versus leukemia – GvL) existiert. Der Hintergrund war unter anderem die Beobachtung, dass die Rezidivrate bei allogenen transplantierten Patienten im Vergleich zu syngenen (von Zwillingsgeschwistern) transplantierten deutlich höher war und dass es bei Leukämiepatienten, die ein Rezidiv nach allogener BSZT erlitten hatten, mit der Gabe einer kleinen Menge von Spender Lymphozyten möglich war, hämatologische Remissionen zu erzielen.⁶⁻¹³ Entsprechend ist die Rezidivrate bei Patienten die ein T-Zell armes Transplantat übertragen bekommen höher als bei Patienten, die unmanipulierte Blutstammzellen erhalten. Der GvL – Effekt ist je nach Entität unterschiedlich jedoch bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML) am stärksten ausgeprägt. Er konnte ebenso bei akuten Leukämien, Lymphomen bzw. beim multiplen Myelom beobachtet werden. Diese Erkenntnisse ermutigten viele Transplantateure, neue, mit einer Dosisreduktion der Konditionierung verbundene Konzepte zu entwickeln, um die mit der Hochdosischemotherapie verbundene Morbidität und Mortalität zu reduzieren. Auf diese Weise sollte es möglich sein, diese Therapie auch bei Patienten

über 55 Jahren, die ja die Mehrzahl der Patienten mit malignen Neoplasien ausmachen, durchzuführen. Die ersten vielversprechenden Arbeiten kamen von den Arbeitsgruppen aus Seattle, Houston und Jerusalem.¹⁴⁻¹⁷ Fast allen gemeinsam ist die Anwendung des Chemotherapeutikums Fludarabin, einer Substanz, die zur Gruppe der Purinanaloga gehört. Die Besonderheit besteht neben dem antileukämischen in einem ausgeprägten immunsuppressiven Effekt.¹⁸ In Kombination mit entweder niedrigdosierter Ganzkörperbestrahlung beziehungsweise dosisreduziertem Busulfan oder Cyclophosphamid konnte ein suffizientes Anwachsen des Transplantats (engl. Engraftment) und gleichzeitig ein antileukämischer Effekt dokumentiert werden.

Die Grundidee der dosisreduzierten Konditionierung besteht folglich in der Reduktion der Intensität der Chemotherapie mit gleichzeitiger Verstärkung des immunsuppressiven Effekts. Auf diese Weise sollte es möglich sein, ein gemischtes Verhältnis von lymphohämatopoetischen Zellen des Spenders und Empfängers (Chimärismus) zu induzieren, der gleichsam als Plateau für eine konsekutive adoptive Immuntherapie dienen kann.

Die in der Literatur verwendeten Begriffe wie Mikro-Transplantation, Mini-Transplantation, Transplantation lite sowie metakine Transplantation sind irreführend, da bei allen ein vollständiger Ersatz des Empfänger Knochenmarks durch die Spenderhämatopoese erfolgt. Die derzeit am ehesten zutreffende und international gebräuchlichste Bezeichnung ist die

allogene Stammzelltransplantation mit reduzierter beziehungsweise minimaler Konditionierung.

Ergebnisse tierexperimenteller und klinischer Studien

Eine Vorreiterrolle in der Etablierung neuer Transplantationsprotokolle kommt wiederum der Arbeitsgruppe um R. Storb vom Fred Hutchinson Cancer Research Center aus Seattle zu. Mit Hilfe eines Tiermodells konnten diese zeigen, dass eine Ganzkörperbestrahlung (TBI) mit 200cGy und eine Basisimmunsuppression aus Cyclosporin A und Mycophenolat mofetil in der Lage ist, einen stabilen Spenderchimärismus in den meisten Fällen zu etablieren.¹⁹ Dabei dient der anfänglich gemischte hämatopoetische Chimärismus zwischen Spender und Empfänger als Grundlage für weitere Spenderlymphozytengaben. Mit deren Hilfe soll es gelingen, ein anfängliches Gleichgewicht zwischen Spender und Empfänger in Richtung Spender zu verschieben, um dessen Anteil an der Blutbildung auf bis zu 100% ansteigen zu lassen.¹⁵ Die ersten klinischen Daten, die in enger Zusammenarbeit mit der Universität Leipzig entstanden sind, gelten als sehr vielversprechend. Im unverwandten Bereich wurde das Konditionierungsregime durch Fludarabin ergänzt, um eine höhere Rate an Transplantatversagen zu vermeiden.

Slavin et al. verwendeten eine Kombination aus Busulfan, Fludarabin und ATG bei 26 Patienten mit hämatologischen Erkrankungen.¹⁴ Alle Patienten erhielten anschliessend G-CSF mobilisierte periphere Blutstammzellen von ihren HLA-identischen Geschwistern. Fast alle Patienten zeigten ein initiales Ansprechen der Grunderkrankung wobei eine GvHD bei fast 50% der Patienten auftrat.

Die Gruppe um Khouri et al. aus Houston kombinierten Fludarabin mit Cyclophosphamid oder Cytarabin und Cisplatin bei 15 Patienten mit CLL oder Lymphomen, die zum Teil erheblich vorbehandelt oder refraktär waren. Ein an-

haltendes Anwachsen des Transplantats konnte bei 11 der 15 von HLA-identischen Geschwistern transplantierten Patienten nachgewiesen werden. Alle Patienten mit stabilem Spenderchimärismus zeigten ein Ansprechen auf die Therapie, wobei acht Patienten in eine anhaltende komplette Remission gelangten.¹⁷ Eine andere Publikation von S. Giralt (Houston) konnte erste Daten hinsichtlich des Einsatzes eines ähnlichen Konditionierungsregimes bei Patienten mit AML bzw. MDS, die einer konventionellen Transplantation nicht zugänglich waren, präsentieren. Dem bei fast allen Patienten dokumentierten Engraftment und der geringen Frühtoxizität steht die Erkenntnis gegenüber, dass fortgeschrittene Erkrankungen häufig früh rezidivieren.¹⁶ Bemerkenswert ist die Tatsache, dass das mediane Alter der in den beiden letztgenannten Studien behandelten Patienten bei 56 Jahren lag.

Die insgesamt niedrige Frühtoxizität dieses therapeutische Konzept ermöglicht dessen Anwendung auch in der Behandlung solider Tumoren. Es ist bekannt, dass Tumorzellen spezifische Antigene tragen können, die sie zur Zielscheibe des Immunsystems werden lassen können. Bisher existieren nur einzelne Kasuistiken, die jedoch klar einen Transplantat versus Tumor Effekt (GvT) bis

hin zum vollständigen Verschwinden von Lungenmetastasen bei einem Patienten mit Nierenzellkarzinom zeigen.²⁰ Welche onkologischen Entitäten davon profitieren und inwieweit die Lebensqualität der so behandelten Patienten im Rahmen der GvHD beeinträchtigt wird, bedarf einer weiteren Evaluierung.

Eigene Ergebnisse

In unserer Klinik werden seit zwei Jahren Patienten insbesondere mit hämatologischen Neoplasien im Rahmen einer Studie nach vorheriger dosisreduzierter Konditionierung transplantiert. Als Konditionierungsregime modifizierten wir das von Slavin publizierte Verfahren.¹⁴ Das Protokoll (Abbildung 1) besteht aus 2 x 3.3 mg/kg KG intravenösem Busulfan von Tag -6 bis -5 (entspricht der Hälfte der konventionell eingesetzten Dosis) und intravenösem Fludarabin in einer Dosis von 30 mg/kg KG von Tag -5 bis -2. Die Immunsuppression der hier dargestellten Patienten setzt sich zusammen aus Cyclosporin A (Sandimmun®) allein (n=5), in Kombination mit Mycophenolat Mofetil (Cell Cept®) (n=14) oder mit Methotrexat (n=5) in einer Dosis von 5mg/m² am Tag +1, +3 und +6 nach Transplantation. Bisher konnten 24 Patienten, die häufig intensiv vorbehandelt waren bzw. refraktäre Erkrankungen hat-

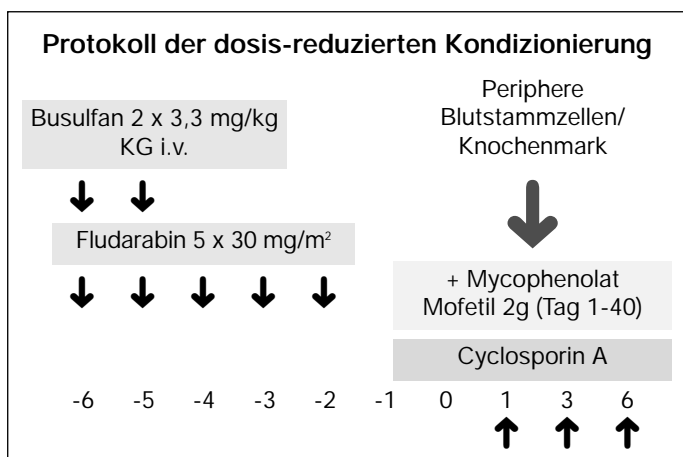


Abbildung 1
Dosis-reduziertes Konditionierungsprotokoll bei verwandten Spendern in unserer Klinik

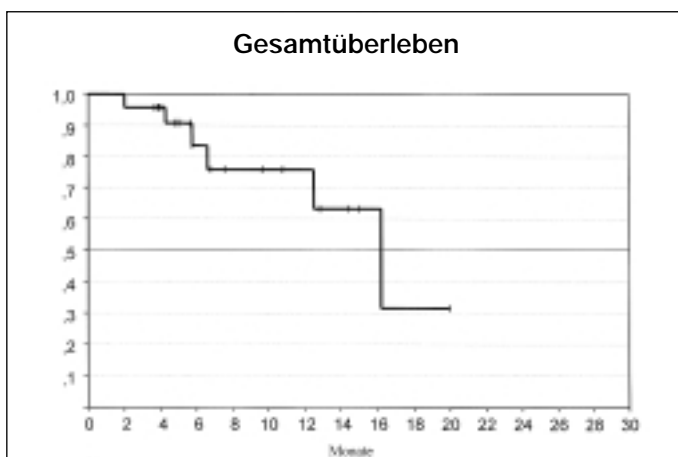


Abbildung 2
Gesamtüberleben der 24 von einem verwandten Spender nach vorheriger dosisreduzierter Konditionierung transplantierten Patienten

Tabelle 1:
Charakteristik der 24 bisher in Dresden dosisreduziert von einem verwandten Spender transplantierten Patienten. (W = weiblich, M = männlich, CR = komplette Remission, PR = partielle Remission, PD = progressive Erkrankung, AP = akzelerierte Phase, NE = nicht evaluierbar, Mol. Rem. = molekulare Remission, zytog. Rem. = zytogenetische Remission, s-AML = sekundäre AML, CMMoL = chronische myelomonozytäre Leukämie), Protokoll = Einschluss in krankheitsspezifisches Protokoll mit allogener Immuntherapie

| Nr. | Geschlecht | Alter | Erkrankung | Grund für dosis-reduzierte Transplantation | Status vor Transplantation | Karnofsky-Index | Ansprechen auf Transplantation | Rezidiv/Progress nach Tx | Aktueller Status nach Tx | Todesursache |
|-----|------------|-------|---------------|--|----------------------------|-----------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|
| 1 | W | 52 | ALL | Aspergillose | 1. CR | 60 | CR | | CR + 83 | |
| 2 | M | 38 | AML | Aspergillose | 1. CR | 80 | CR | | CR + 546 | |
| 3 | M | 44 | AML | Aplasie nach Induktion | 1. PR | 70 | CR | | CR + 402 | |
| 4 | M | 59 | AML | Vortherapie | 2. CR | 80 | CR | | CR + 300 | |
| 5 | M | 42 | AML | Vortherapie | 2. PR | 80 | PE | Tag + 83 | Tod + 128 | Progress |
| 6 | M | 65 | AML | Alter | refraktär | 60 | NE | Tag + 52 | Tod + 130 | Rezidiv |
| 7 | W | 63 | AML | Alter | 1. CR | 60 | CR | | CR + 130 | |
| 8 | W | 40 | AML | Vortherapie | 1. PR | 70 | CR | | CR + 120 | |
| 9 | M | 60 | AML | Alter | 1. CR | 90 | CR | | CR + 100 | |
| 10 | M | 59 | AML | Alter | 1. CR | 80 | CR | | CR + 92 | |
| 11 | M | 61 | s-AML | Alter | 1. PR | 80 | CR | Tag + 50 | Tod Tag + 60 | CMV-Pneumonie |
| 12 | W | 45 | CLL | Protokoll | refraktär | 60 | CR | CR + 182 | | |
| 13 | M | 33 | CLL | Protokoll | PR | 100 | CR | | CR + 122 | |
| 14 | M | 46 | CLL | Protokoll | Rezidiv | 70 | PR | | PR + 121 | |
| 15 | M | 59 | CML | Alter | Blastenkrise | 70 | Mol. Rem. | | Tod Tag + 370 | Intrakran. Blutung |
| 16 | M | 25 | CML | Drogenabusus | 2. CP | 90 | Mol. Rem. | Tag + 129 | CR + 240 | |
| 17 | M | 59 | CML | Alter | AP | 80 | Zytog. Rem. | | CR + 135 | |
| 18 | W | 61 | CMMoL | Alter | PR | 70 | CR | Tag + 210 | Tod Tag + 420 | Rezidiv |
| 19 | W | 25 | Ewing-Sarkom | Vortherapie | refraktär | 50 | PR | Tag + 59 | PD + 160 | |
| 20 | M | 35 | Mb. Hodgkin | Vortherapie | 2. PR | 80 | PR | Tag + 120 | PD + 400 | |
| 21 | M | 37 | Mb. Hodgkin | Vortherapie | 2. PR | 80 | NE | Tag + 92 | PD + 340 | |
| 22 | W | 59 | NHL | Vortherapie | 3. PR | 70 | CR | | CR + 90 | |
| 23 | M | 48 | Nierenzell-Ca | Protokoll | refraktär | 60 | PR | | Tod Tag + 170 | Apoplex |
| 24 | M | 36 | Bronchial-Ca | Protokoll | 1. PR | 80 | NE | Tag + 62 | Tod Tag + 185 | Progress |

ten, nach diesem Modus behandelt werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 und 2 dargestellt. Die Konditionierung wird in der Regel von allen Patienten gut, insbesondere ohne Übelkeit und Erbrechen toleriert. Die Mehrzahl der Patienten erhielten mit G-CSF mobilisierte periphere Blutstammzellen als Transplantatquelle mit einer nachfolgend kurzen absoluten Neutropeniedauer (<500/ μ l). Faszinierend ist die Tatsache, dass im Gegensatz zur konventionellen Transplantation, das thrombozytäre Engraftment (Thrombozytenanstieg durch Spenderhämatopoese nach Transplantation > 20000/ μ l) rascher als die Erholung der neutrophilen Granulozyten vonstatten geht. Insgesamt konnte nur bei einem Patienten ein sekundäres Transplantatversagen nach vorherigem erfolgreichen Anwachsen dokumentiert werden. Die nach wie vor beträchtliche stammzelltoxische Wirkung der halbierten

Busulfan-Dosis ermöglicht jedoch nach wie vor keine autologe Regeneration. Unsere Ergebnisse zeigen hingegen deutlich, dass im verwandten Bereich kein Antithymozytenglobulin (ATG) als immunsuppressive Komponente notwendig ist, um ein Anwachsen des Transplantats zu ermöglichen.²¹

Bemerkenswert erscheint die im Vergleich zu konventionellen Verfahren geringe Frühtoxizität von ca. 5 % bei allen Patienten. Die Inzidenz der akuten und chronischen GvHD sowie die Reaktivierung des potenziell lebensbedrohenden Cytomegalovirus ist hingegen mit den Standardverfahren vergleichbar. Diese Problematik erscheint besonders wichtig hinsichtlich der ökonomischen Aspekte dieses Verfahrens. Die in der Presse häufig irreführenden Darstellungen mögen manche dazu verleiten, dosisreduzierte Verfahren hinsichtlich ihrer Toxizität zu verharmlo-

sen. Im Gegenteil werden durch die Anhebung der Altersgrenze mehr Patienten, die Nebenerkrankungen wie arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus aufweisen, in dieses Behandlungsverfahren eingeschlossen. Aus unserer Sicht sei davor gewarnt, den Begriff „Mini“ auch auf die Risiken und Kosten des Verfahrens zu beziehen.

In der Abbildung 2 ist das Gesamtüberleben aller Patienten dargestellt. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen zufriedenstellende Remissionsraten bei Patienten mit geringer Tumorlast und ohne zytogenetische Veränderungen und bei Patienten mit lymphatischen Erkrankungen. Auf der anderen Seite reicht die zytoreduktive Komponente bei Patienten mit hoher Tumorlast offenbar nicht aus, um ein Rezidiv zu verhindern.

Ein spannender Ansatz besteht sicherlich in der Ausweitung dieses Therapiever-

Tabelle 2:

Charakteristik der 24 bisher in Dresden von einem verwandten Spender transplantierten Patienten (CsA = Cyclosporin A, MMF = Mycophenolat Mofetil, Mtx = Methotrexat, Tx = Transplantation)

| Nr. | Transplantierte CD 34+-Zellen (x106/kg KG) | GvHD Prophylaxe | Fiebertage in der Neutropenie | Dauer der Neutropenie in Tagen (<500/ μ Neutrophile) | Neutrophile Spenderhämatopoese (Tag nach Tx) | Thrombozytäre Spenderhämatopoese (>20000/ μ Tag nach Tx) | Anzahl der Bluttransfusionen | Anzahl an Thrombozytentransfusionen | Grad der akuten GvHD | WHO-Toxizität Tag + 100 nach Transplantation | Chronische GvHD |
|-----|--|-----------------|-------------------------------|--|--|--|------------------------------|-------------------------------------|----------------------|--|-----------------|
| 1 | 5,20 | CsA/MMF | 0 | 8 | 15 | 13 | 4 | 1 | I | 3 (Diarrhoe) | keine |
| 2 | 6,5 | CsA/MTX | 0 | 2 | 15 | 12 | 0 | 0 | I | 1 (Mukositis) | begrenzt |
| 3 | 7,45 | CsA | 1 | 12 | 11 | 12 | 4 | 2 | 0 | 2 (Mukositis) | begrenzt |
| 4 | 5 | CsA/MTX | 0 | 6 | 14 | 12 | 4 | 2 | I | 1 (Mukositis) | begrenzt |
| 5 | 6,8 | CsA/MMF | 0 | 5 | 17 | 12 | 2 | 1 | II | 0 | ausgeprägt |
| 6 | 3,8 | CsA/MMF | 5 | 9 | 15 | 19 | 8 | 4 | 0 | 3 (Leber) | keine |
| 7 | 3,8 | CsA/MMF | 0 | 7 | 15 | 12 | 8 | 6 | 0 | 2 (Mukositis) | keine |
| 8 | 2,3 | CsA | 0 | 10 | 14 | 16 | 6 | 0 | II | 2 (Mukositis) | keine |
| 9 | 6,5 | CsA/MMF | 0 | 6 | 18 | 14 | 2 | 1 | 0 | 1 (Haut) | keine |
| 10 | 4,4 | CsA/MMF | 0 | 9 | 17 | 10 | 4 | 1 | 0 | 1 (Mukositis) | begrenzt |
| 11 | 4,1 | CsA/MTX | 0 | 9 | 16 | 17 | 4 | 2 | 0 | 0 | keine |
| 12 | 4,3 | CsA/MMF | 3 | 9 | 15 | 18 | 6 | 3 | I | 2 (Mukositis) | keine |
| 13 | 8,3 | CsA | 0 | 6 | 11 | 13 | 0 | 0 | II | 3 (neurologisch) | begrenzt |
| 14 | 6,1 | CsA | 0 | 8 | 14 | 16 | 6 | 0 | 0 | 0 | keine |
| 15 | 7,5 | CsA | 3 | 6 | 19 | 11 | 2 | 0 | II | 2 (Leber) | ausgeprägt |
| 16 | 9,9 | CsA/MMF | 0 | 9 | 18 | 12 | 6 | 1 | I | 1 (renal) | keine |
| 17 | 0,96 | CsA/MMF | 0 | 8 | 15 | 19 | 0 | 1 | I | 2 (Mukositis) | keine |
| 18 | 6,3 | CsA/MTX | 0 | 7 | 19 | 14 | 10 | 7 | 0 | 1 (Mukositis) | keine |
| 19 | 7,2 | CsA/MMF | 0 | 5 | 13 | 12 | 6 | 3 | II | 3 (renal) | keine |
| 20 | 7,51 | CsA/MTX | 2 | 5 | 13 | 17 | 4 | 3 | I | 3 (Mukositis) | keine |
| 21 | 7,2 | CsA/MMF | 0 | 7 | 12 | 11 | 2 | 1 | 0 | 1 (Mukositis) | keine |
| 22 | 4,8 | CsA/MMF | 2 | 9 | 14 | 12 | 4 | 1 | I | 2 (Mukositis) | keine |
| 23 | 5,7 | CsA/MMF | 0 | 7 | 16 | 11 | 4 | 1 | II | 2 (renal) | ausgeprägt |
| 24 | 5,6 | CsA/MMF | 0 | 5 | 14 | 16 | 2 | 1 | 0 | 0 | keine |

fahrens auf Patienten mit soliden Tumoren. Die immunologische Kontrolle von soliden Tumoren im allogenen System funktioniert zum einen über minor-HLA oder Tumor-Antigen-spezifische zytotoxische T-zellen. Unsere Ergebnisse bestätigen zwar das klinische Ansprechen der malignen Grunderkrankung, zeigen jedoch auf der anderen Seite, dass die damit einhergehende GvHD den Patienten in dessen Lebensqualität und Prognose beeinträchtigt.

Wir konnten bisher auch ermutigende Ergebnisse bei Patienten mit einem unverwandten Spender beobachten. Die relativ kurze Nachbeobachtungszeit erlaubt jedoch noch keine endgültigen Resultate und Schlussfolgerungen.

Schlussfolgerung

Die allogene BSZT nach vorheriger nicht myeloablativer bzw. dosisreduzierter Konditionierung stellt einen kurativen Ansatz bei Patienten dar, die noch vor Jahren keine Chance auf Heilung gehabt hatten bzw. als „austherapiert“ galten. Es muss trotzdem betont werden, dass hiermit zwar die Frühtoxizität reduziert werden kann, die Spätfolgen jedoch der eines konventionellen Verfahrens ähneln.

Obwohl ermutigende Ergebnisse bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen vorliegen, sind diese Verfahren nicht in der Lage, Patienten mit hoher Tumormast zu heilen ohne die Lebensqualität des Patienten zu beeinträchtigen. Aus unserer Sicht wird es auch in Zukunft kein Standardregime zur nichtmyeloablativen Konditionierung geben. Es scheint vielmehr wichtig, die vorgeschaltete zytoreduktive bzw. immunsuppressive Therapie von der Erkrankung selbst und von deren Stadium abhängig einzusetzen. Langsam proliferierende Erkrankungen wie die CML scheinen trotz der limitierten Erfahrungen geeignet zu sein, in einer randomisierten Studie mit der konventionellen BSZT verglichen zu werden.

Literatur beim Verfasser

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. Uwe Platzbecker
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum der TU Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Telefon: (03 51) 4 58 41 90
Fax: (03 51) 4 58 53 62

E-mail: platzbecker@oncocenter.de

Artikel eingegangen: 3. 4. 2000
Artikel nach Revision angenommen: 6. 9. 2000