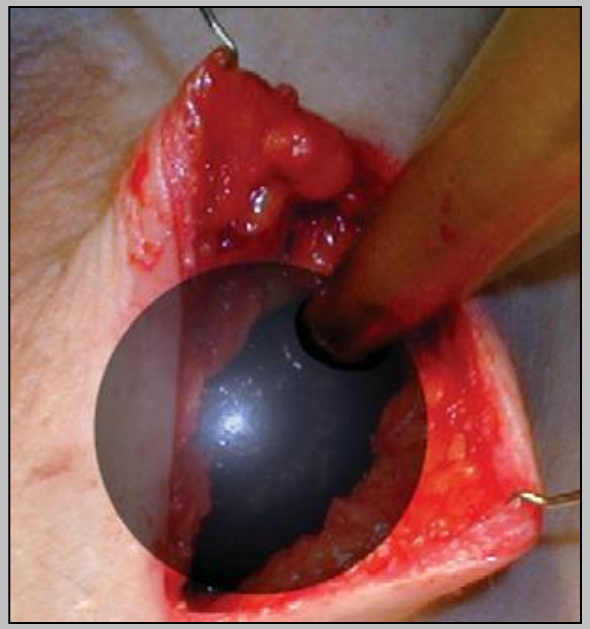
Präsentation des KCQ und KCO
Berlin, 14.12.2012

Intraoperative Strahlentherapie beim Mammakarzinom – Beispiel für eine mögliche Indikationsausweitung aufgrund eines wirtschaftlichen Fehlanreizes



Dr. med. Patrick Schüller
KC Onkologie

Strahlentherapie: Begrifflichkeiten

Strahlentherapie (Radiotherapie, RT)

Behandlung mit ionisierenden Strahlen (meist Röntgenstrahlen / „Photonen“) mit Bestrahlungsgeräten oder umschlossenen Strahlern

Dosis

„Menge“ an Strahlung, in der Regel angegeben als Energiedosis = Menge an abgegebener Energie pro kg Gewebe [J/kg = Gy]

Zielvolumen

das anatomische Gebiet, das mit der verordneten Dosis bestrahlt werden soll

Risikoorgane/-strukturen

Organe bzw. anatomische Regionen, die möglichst keine bzw. wenig Dosis erhalten sollen

Fraktionierung

Aufteilung der Dosis über die Zeit, typischerweise 5 x 2 Gy pro Woche

Linearbeschleuniger (Linac)

Bestrahlungsgerät (technischer/medizinischer Standard)

Behandlung des Mammakarzinoms

Standard **früher:**

Operative Entfernung der gesamten Brust = Ablatio mammae

Standard **heute:**

brusterhaltende Operation + Strahlentherapie

Strahlentherapie:

1) Bestrahlung der **gesamten Brust** mit 50 Gy

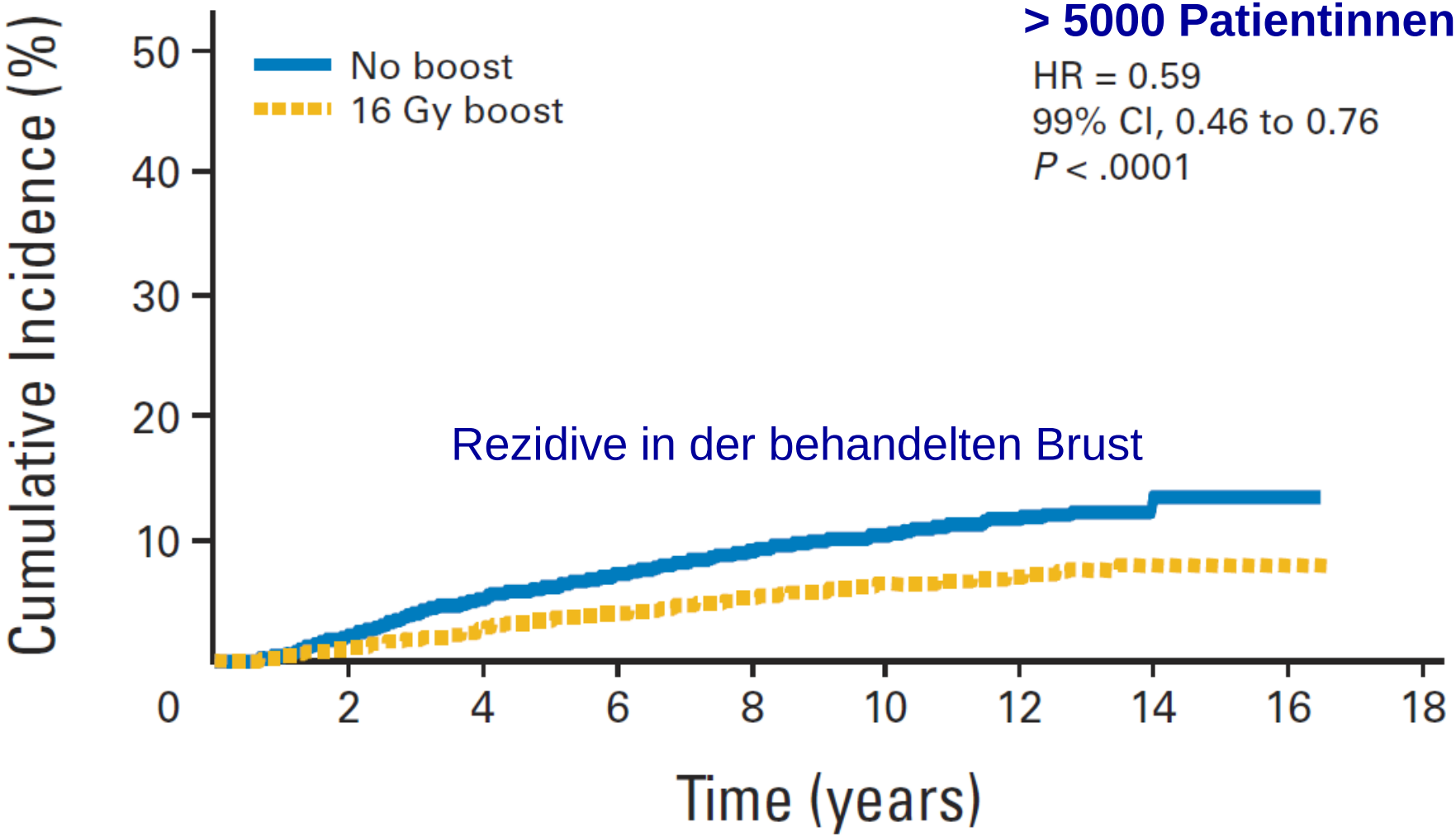
2) Lokale Bestrahlung des Tumorbettes mit weiteren 10 – 16 Gy (**„Boost“**)

RCT „Boost vs. no boost“

Bartelink et al., JCO 25 (22): 3259–3265, 2007

> 5000 Patientinnen

HR = 0.59
99% CI, 0.46 to 0.76
P < .0001

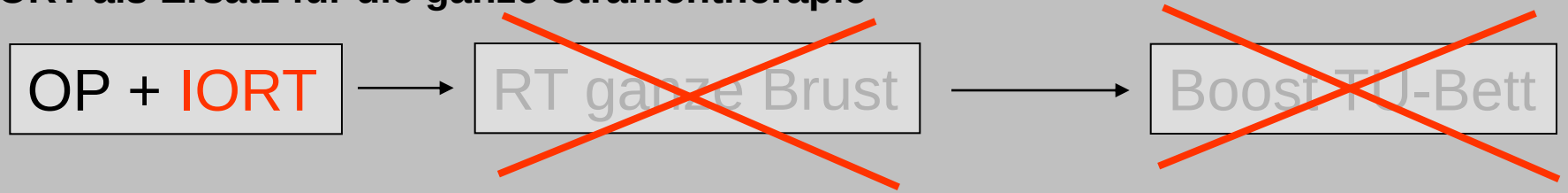


Intraoperative Strahlentherapie (IORT)

Standard

IORT als Ersatz für den Boost

IORT als Ersatz für die ganze Strahlentherapie



IORT-Methode 1: Stationärer Linac (Elektronen)

Bild: http://www.strahlenbehandlung.eilinghoff.de/images/left11_g.jpg, nicht in pdf-Version

IORT-Methode 1: Stationärer Linac (Elektronen)

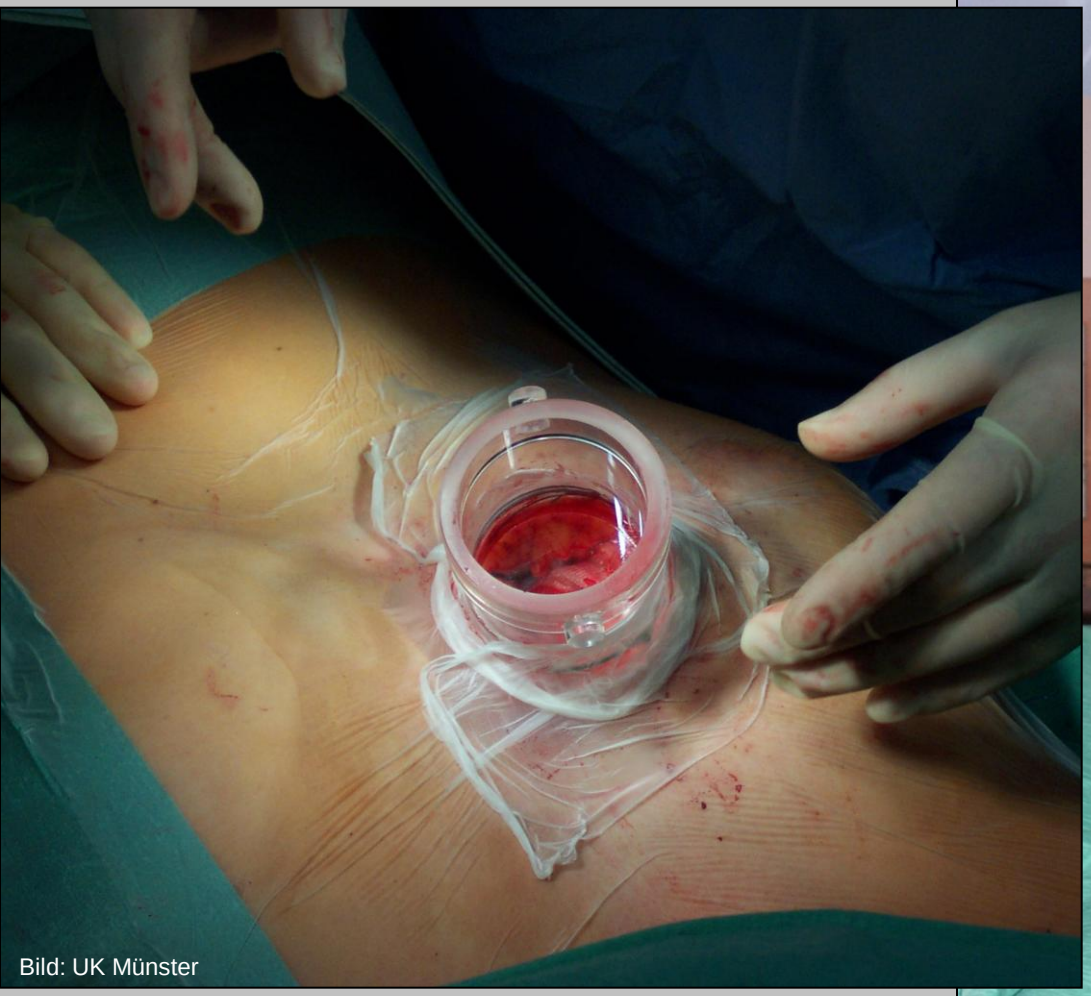


Bild: UK Münster

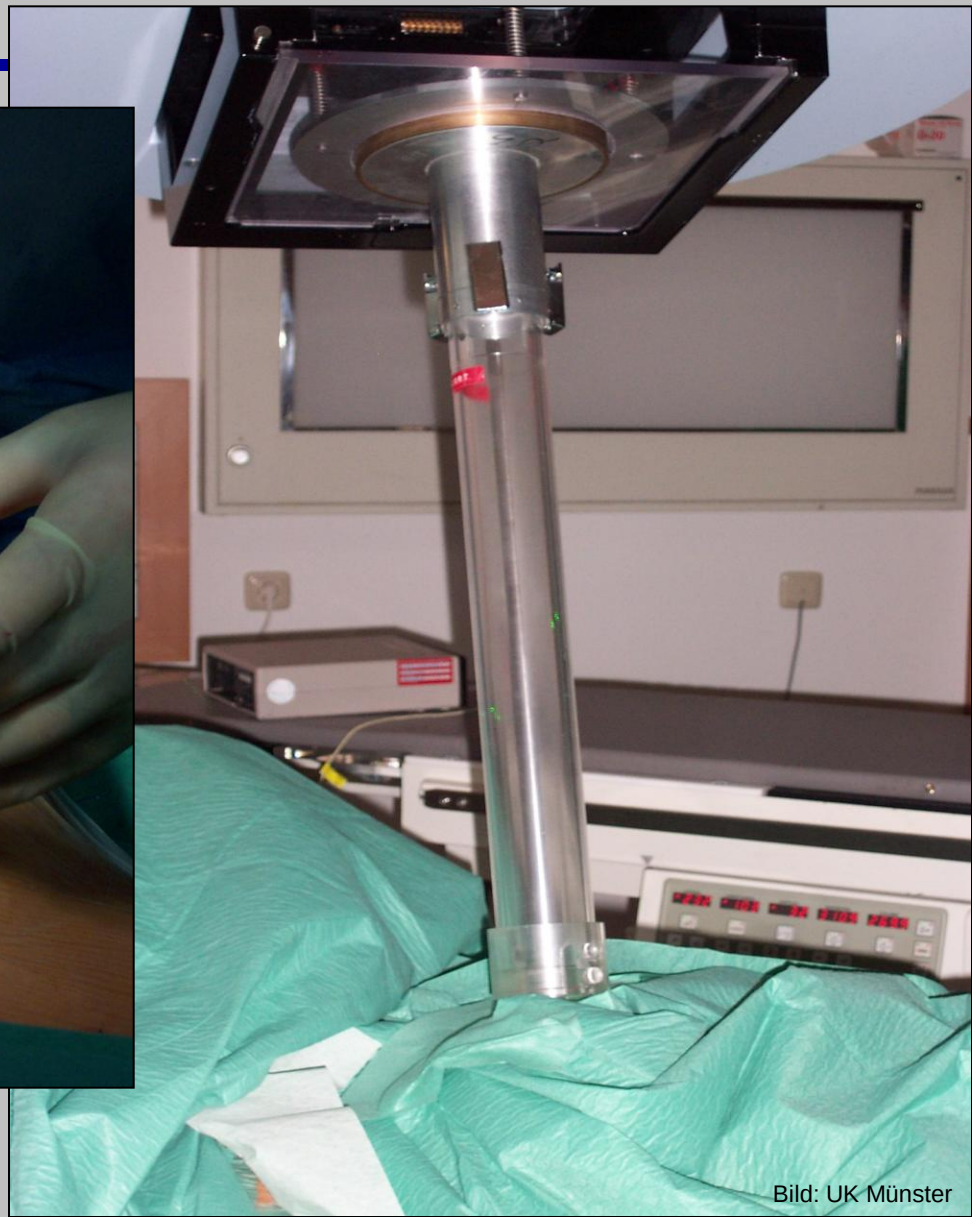


Bild: UK Münster

IORT-Methode 2:
Mobiler Linac (Elektronen)

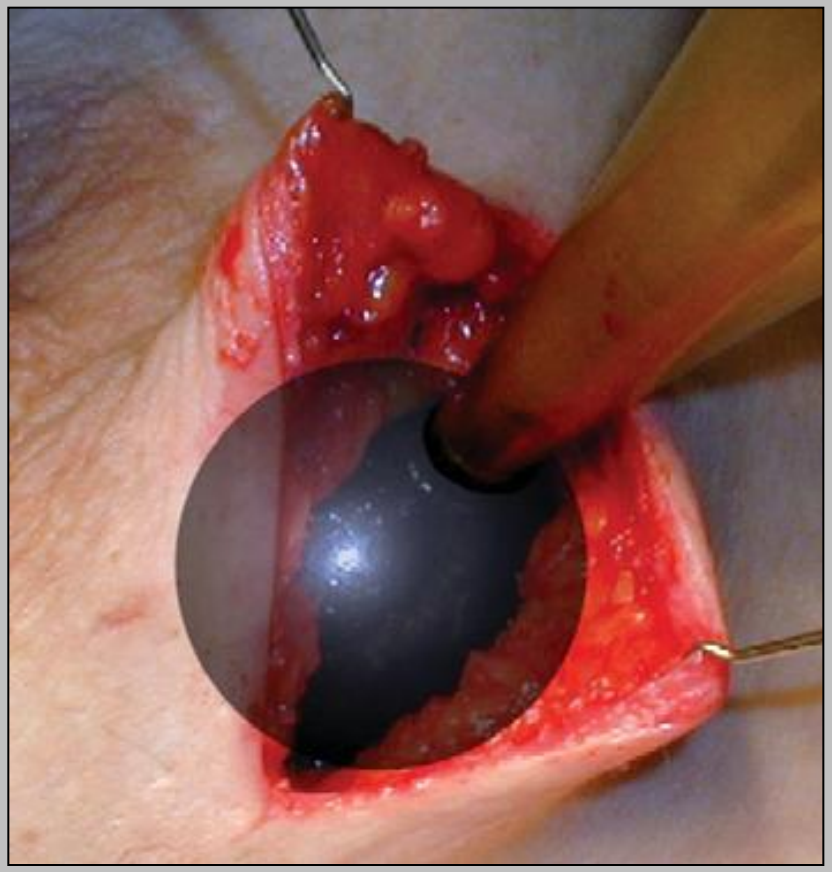
Mobetron

Bild © IntraOp Medical, http://www.intraopmedical.com/mobetron/, nicht in pdf-Version

Novac™ 7

Bild © Dr. Sennewald Medizintechnik GmbH,
http://sennewald.de/de/iort-intraoperative-radiotherapie/novac-7/, nicht in pdf-Version

IORT-Methode 3: Intrabeam® (50 kV Röntgen)



Bilder: Vaidya JS et al., Lancet 2010, DOI:10.1016/S0140-6736(10)60837-9

IORT als Boost in Kombination mit Ganzbrust-Bestrahlung

Boostbestrahlung mit IORT
Rationale

- Man kann sehen, wohin man bestrahlt
  (visuelle Kontrolle des Zielvolumens)

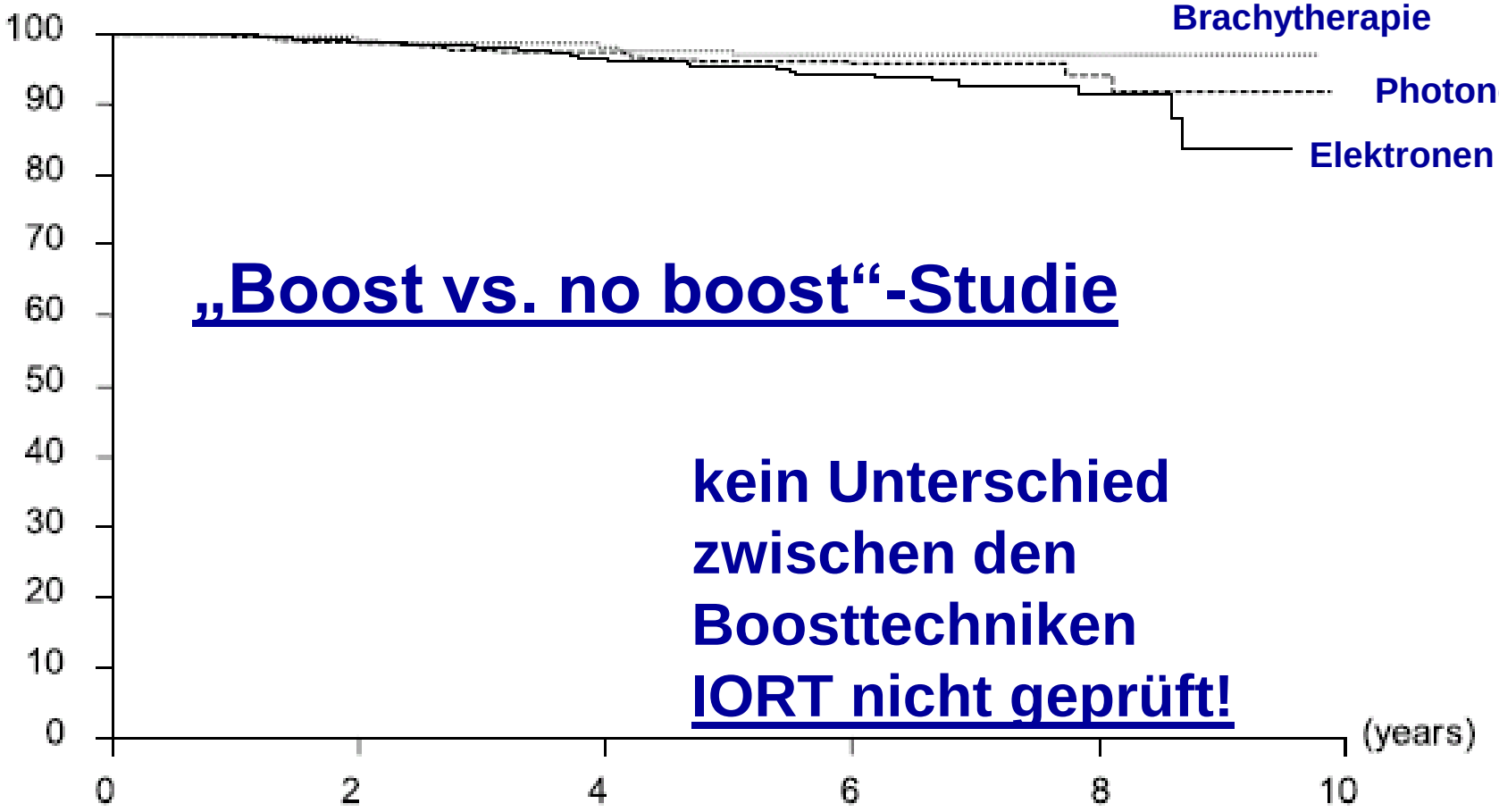
- Schonung von **gesundem Gewebe** (z.B. Haut)

- Boostbestrahlung kann **vor** Brustaufbau erfolgen

- Biologisch bessere Wirkung?!?!

Boost Tumorbett
Einfluss RT-Technik?

Poortmans P et al., Radiother Oncol 72: 25–33, 2004



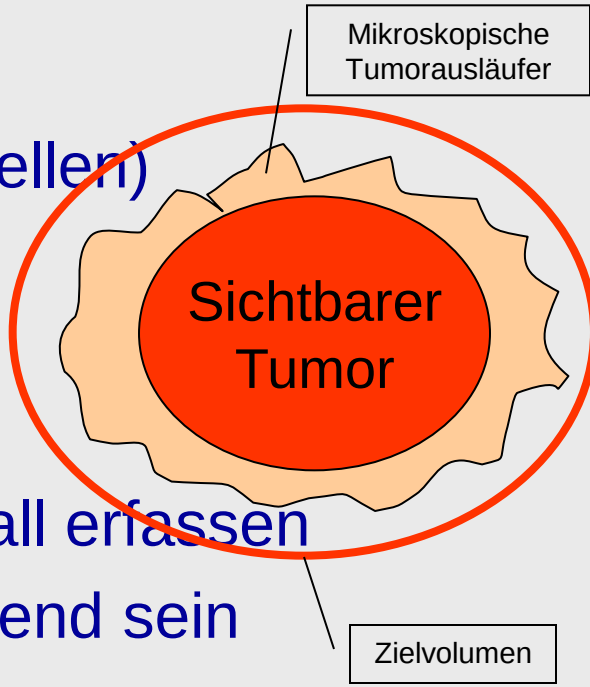
„Boost vs. no boost“-Studie

kein Unterschied zwischen den Boosttechniken

IORT nicht geprüft!

IORT als Boost
Zielvolumen

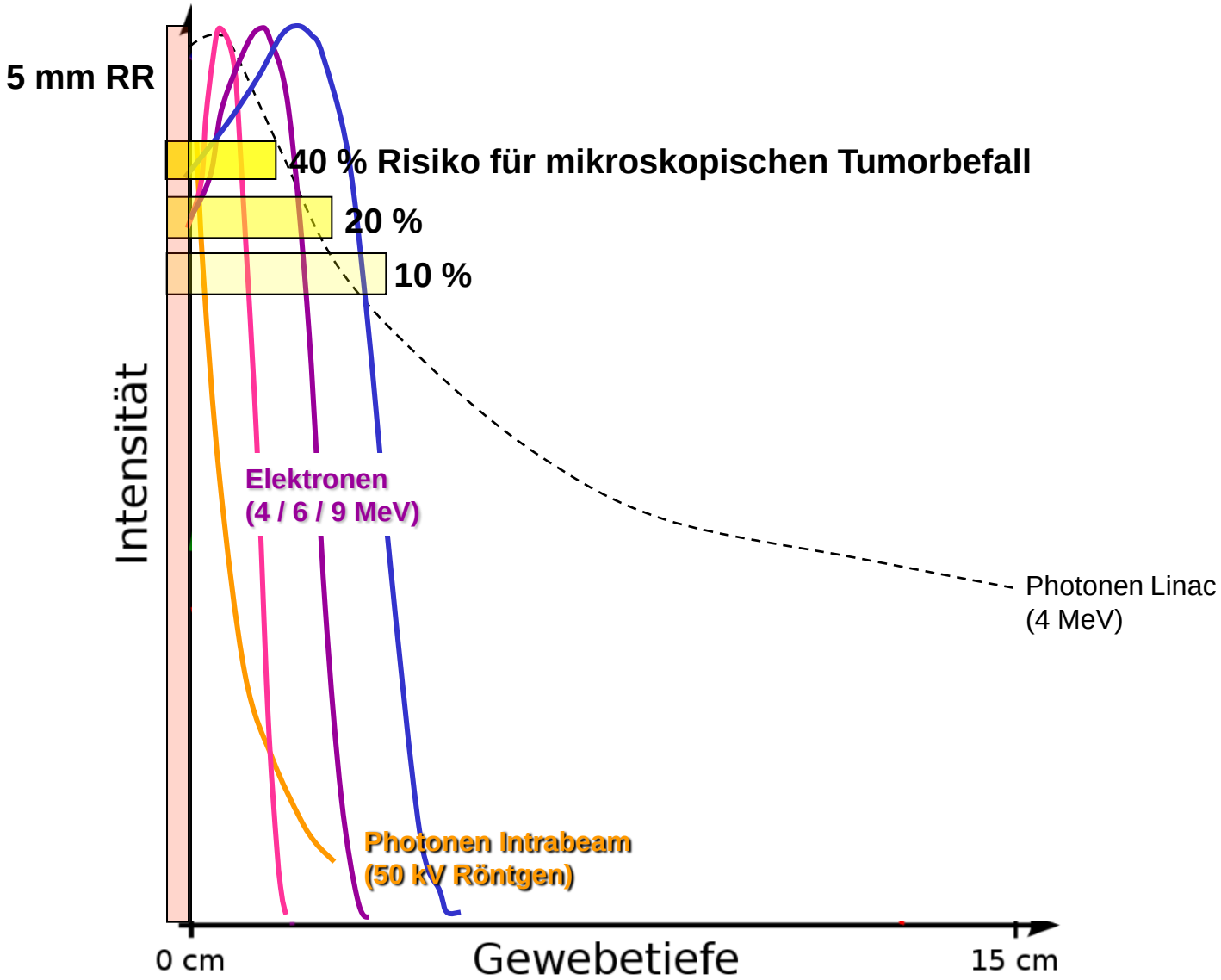
- **Zielvolumen** = **„was muss ich bestrahlen?“**
  - „medizinische Kunst“ / Tradition in der Strahlentherapie
  - Grundlagen: u.a. Anatomie, Tumorpathologie, Rezidivanalysen
  - Bislang **kaum evidenzbasierte Standards** (klinische Studien)
- **Mikroskopischer Tumorbefall!** (einzelne Zellen)
  - > 2 cm vom Tumorrand: bis 40 %
    > 3 cm vom Tumorrand: bis 20 %
    > 4 cm vom Tumorrand: bis 10 %
- → **Zielvolumen** muss mikroskopischen Befall erfassen
- → **Reichweite** der Strahlung muss ausreichend sein



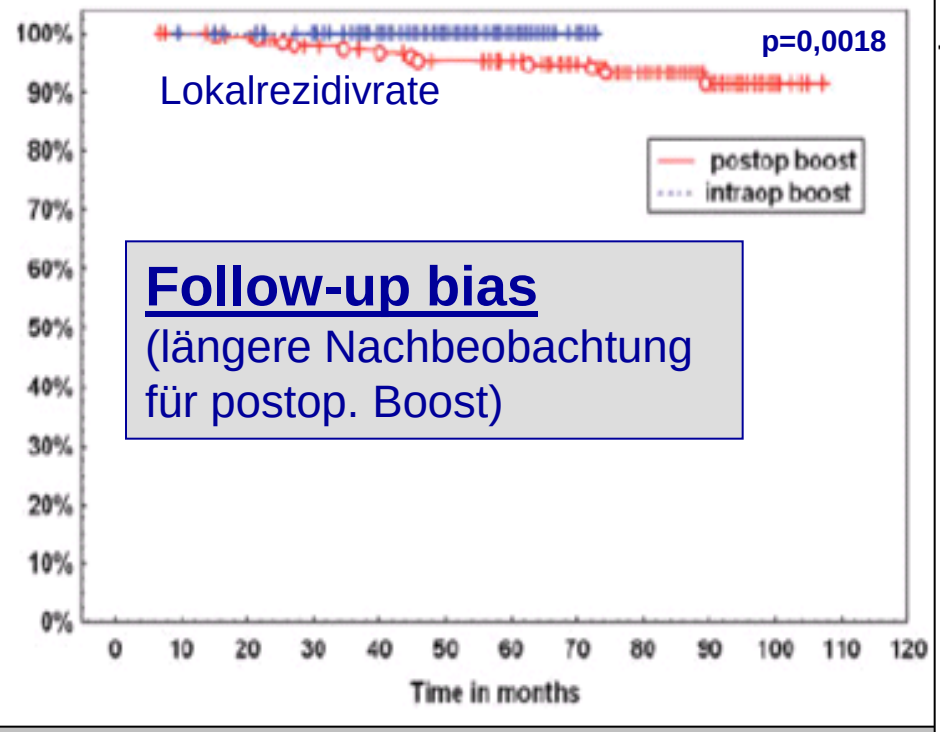
Teilweise modifiziert nach G. Kovacs, Vortrag, DEGRO-Symposium, Bielefeld, 03.03.2012

IORT als Boost
Reichweite der Strahlung

modifiziert nach Wikipedia (http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Tiefendosiskurven.svg&filetimestamp=20090808124247)



IORT als Boost
Evidenz: Kohortenstudie (II b)



Follow-up bias
(längere Nachbeobachtung für postop. Boost)

Selektionsbias
(Pat. mit IORT erhielten sign. mehr Hormontherapie)

	Group 1	Postop boost (%)	Group 2	IORT boost (%)	*p*-value
Number of patients	*n* = 188	100.0	*n* = 190	100.0	
Age					
Median age	57.07		59.03		0.78
Min age	32		31		
Max age	84		83		
Range	52		52		
Menopausal status					
Premenopausal	55	29.3	50	26.3	0.475
Postmenopausal	133	70.7	140	73.7	0.524
Tumor size					
T1a	6	3.2	3	1.6	0.316
T1b	20	10.6	15	7.9	0.365
T1c	102	54.3	112	58.9	0.368
T2	60	31.9	60	31.6	0.944
Histological type					
Invasive ductal carcinoma	163	86.7	167	87.9	0.726
Invasive lobular carcinoma	25	13.3	23	12.1	0.769
Intraductal component	41/188	21.8	61/190	32.1	0.025*
Grading					
G1	29	15.4	26	13.7	0.63
G2	111	59.0	110	57.9	0.83
G3	48	25.6	54	28.4	0.54
Nodal status					
N negative	126	67.0	117	61.6	0.270
N1mic	8	4.3	14	7.4	0.197
N positive	54	28.7	59	31.0	0.463
Hormone receptor status					
ER neg/PR neg	38	20.2	27	14.2	0.123
ER neg/PR pos	2	1.1	2	1.1	0.992
ER pos/PR neg	23	12.2	16	8.4	0.224
ER pos/PR pos	125	66.5	145	76.3	0.035*
Adjuvant therapy					
Chemotherapy	50	26.6	36	18.9	0.077
Hormonal therapy	104	55.3	139	73.2	0.0003*
Combined chemotherapy and hormonal therapy	12	6.4	9	4.7	0.485
No adjuvant therapy	22	11.7	6	3.2	0.002*

- Reitsamer R et al.: Local recurrence rates in breast cancer patients treated with intraoperative electron-boost radiotherapy versus postoperative external-beam electron-boost irradiation. A sequential intervention study. Strahlenther Onkol 180 (1): 38–44, 2004
- Reitsamer R et al.: The Salzburg concept of intraoperative radiotherapy for breast cancer: results and considerations. Int J Cancer 118 (11): 2882–7, 2006

IORT als Boost
Evidenz: retrospektive Vergleiche (III)

Studie	*Typ*	*Vergleich*	*Endpunkte*	*Ergebnisse*	*Bewertung*
Ruch et al. 2009 (50 kV X)	retrospektive Auswertung, keine Adjustierung für multiples Testen	Bestrahlung ganze Brust (+ Boost bei 5 Pat.) ←→ Bestrahlung ganze Brust + IORT	20 Tests (Mammo-/ Sonographie)	ohne Adjustierung signifikant mehr Hämatom / Serom und Fettgewebs-nekrose nach IORT	**Hinweis auf mehr postop. Veränderungen** nach IORT; kein pat.-relevanter Endpunkt; methodische Mängel
Kraus-Tiefenbacher et al. 2010 (50 kV X)	retrospektive Auswertung	Bestrahlung ganze Brust ←→ Bestrahlung ganze Brust + IORT	Frequenz tastbarer Serome, Frequenz von Seromen im CT	Serom im Tastbefund: nicht signifikant; Serom im CT: signifikant mehr nach IORT Volumen im CT: signifikant größer nach IORT	**Hinweis auf mehr postop. Veränderungen** nach IORT kein pat.-relevanter Endpunkt; method. Mängel
Welzel et al. 2010 (50 kV X)	retrospektive Matched-pair-Analyse, keine Adjustierung für multiples Testen	Bestrahlung ganze Brust + IORT ←→ nur IORT	LQ-Parameter nach QLQ-C30 und QLQ-BR23 sowie weitere Scores	LQ vergleichbar; WBI+IORT sign. mehr Schmerzen / Brustsymptome als IORT allein ($p<0,05$)	**Hinweis auf vergleichbare LQ** sowie **mehr Symptome** nach IORT + WBI; method. Mängel

IORT als Boost
Evidenz: gepoolte Analyse der ISIORT

IORT bei Mammakarzinom

ELIOT-Boost (8-10 Gy) + perkutane RT

IORT with Electrons as Boost Strategy during Breast Conserving Therapy in Limited Stage Breast Cancer: Results of an ISIORT Pooled Analysis

Felix Sedlmayer[1], Gerd Fastner[1], Florian Merz[1], Heinz Deutschmann[1], Roland Reitsamer[2], Christian Menzel[2], Antonella Ciabattoni[3], Assunta Petrucci[3], Eva Hager[4], Norman Willich[5], Roberto Orecchia[6], Vincenzo Valentini[7] on behalf of the ISIORT Europe

1998 - 2005: 1131 Patientinnen;
671 (60%) mit Tu. >2 cm, schlechte Differenzierung, <45 J. u./o. N+

IORT mit 6/8 MeV Elektronen, Einzeitdosis 5-17 Gy (median 9,7 Gy)
+ 50(-54) Gy Ganzbrust-RT

mediane NB: 52 Monate: →

Update 2012:
(Vortrag Prof. Sedlmayer, DEGRO-Symposium Bielefeld):
med. FU 73,9 Mon.,
lokale Tumorkontrolle 98,5 %

5 Lokalrezidive - lokale Tumorkontrolle 99,4 %

Sedlmayer et al.,Strahlenther. Onkol. 2007

Sedlmayer F et al.. Strahlenther Onkol 183 (Sondernr. 2): 32–4, 2007

Boostbestrahlung mit IORT
Bessere Kosmetik?

Studie	*Behandlung*	*Ergebnisse*	*Bewertung*
Wenz et al. 2010 (50 kV X)	Bestrahlung ganze Brust + IORT Chemo-therapie: n=46	LRFS 5 J: 98,5 % OS 5 J: 87 %; <u>Spätfolgen (n=79):</u> Grad 0/I/II/III (%): Fibrose: 43/22/30/5; Teleang.: 94/6/0/0; Brustödem: 92/5/3/0; Retraktion: 81/19/0/0; Ulzeration: 100/0/0/0; Hyperpig.: 94/5/1/0; Schmerz: 80/10/9/1; Lymphödem: 93/6/0/1	LRFS Boost-Studie: 95,7 % OS Boost-Studie: 92 % → **insgesamt vergleichbar** **eher mehr Fibrose** als Boost-Studie: <u>Fibrose Grad II/III:</u> IORT 35 %; Boost-St.: 25 % (5 J) <u>Fibrose Grad III:</u> IORT 5 % Boost-St.: 3 % (5 J)

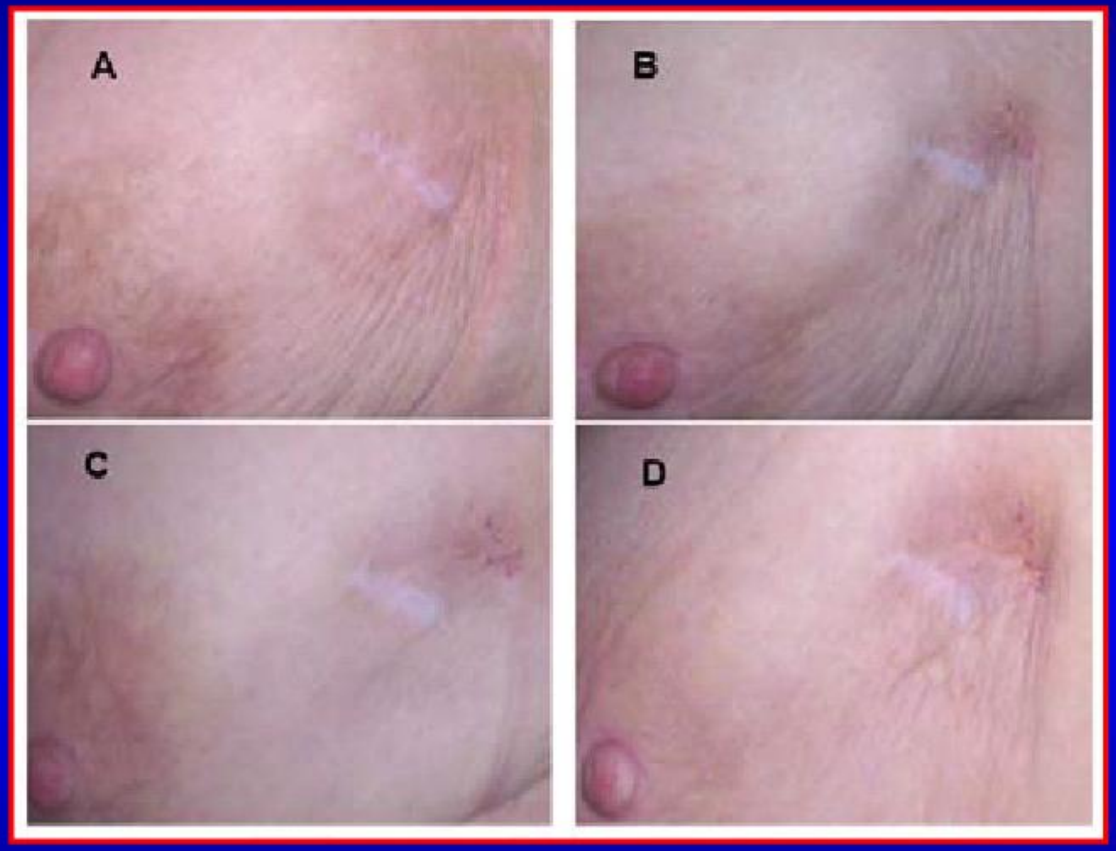
Wenz F et al.: Intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage X-rays: the first 5 years of experience with a novel approach. Int J Radiat Oncol Biol Phys 77: 1309–1314, 2010

Boostbestrahlung mit IORT
Bessere Kosmetik?

IORT bei Mammakarzinom

Spätfolgen nach IORT-Boost

2 Monate



12 Monate

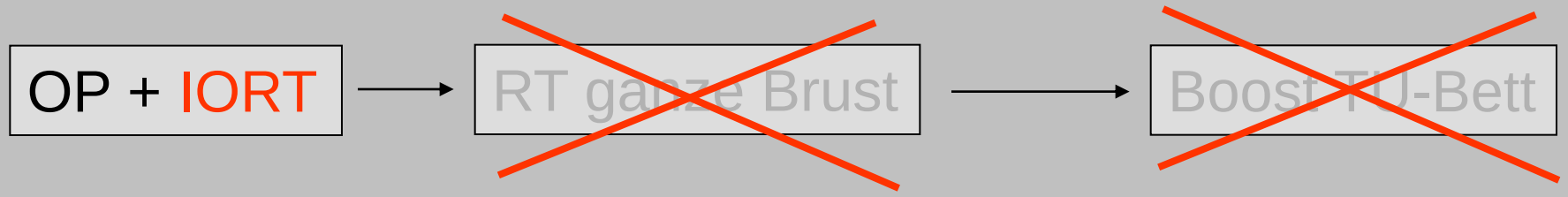
26 Monate

37 Monate

Wenz et al. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010, in Druck

IORT als Ersatz für die gesamte Strahlentherapie

(alleinige **Teilbrustbestrahlung** = partial breast irradiation = PBI)



IORT als alleinige Teilbrustbestrahlung

PRO

- Lokalrezidive treten primär im selben Quadranten auf
- Patientenkomfort: „one-stop shop“

CONTRA

- Biologische Wirkung nicht exakt genug bekannt
- Reicht Strahlendosis am Rand des Tumorbettes aus???
- Nach längerer Zeit doch Rezidive in anderen Quadranten?!?!

IORT als Teilbrustbestrahlung: TARGIT-A-Studie

Vaidya JS et al., Lancet 376 (9735): 91–102, 2010

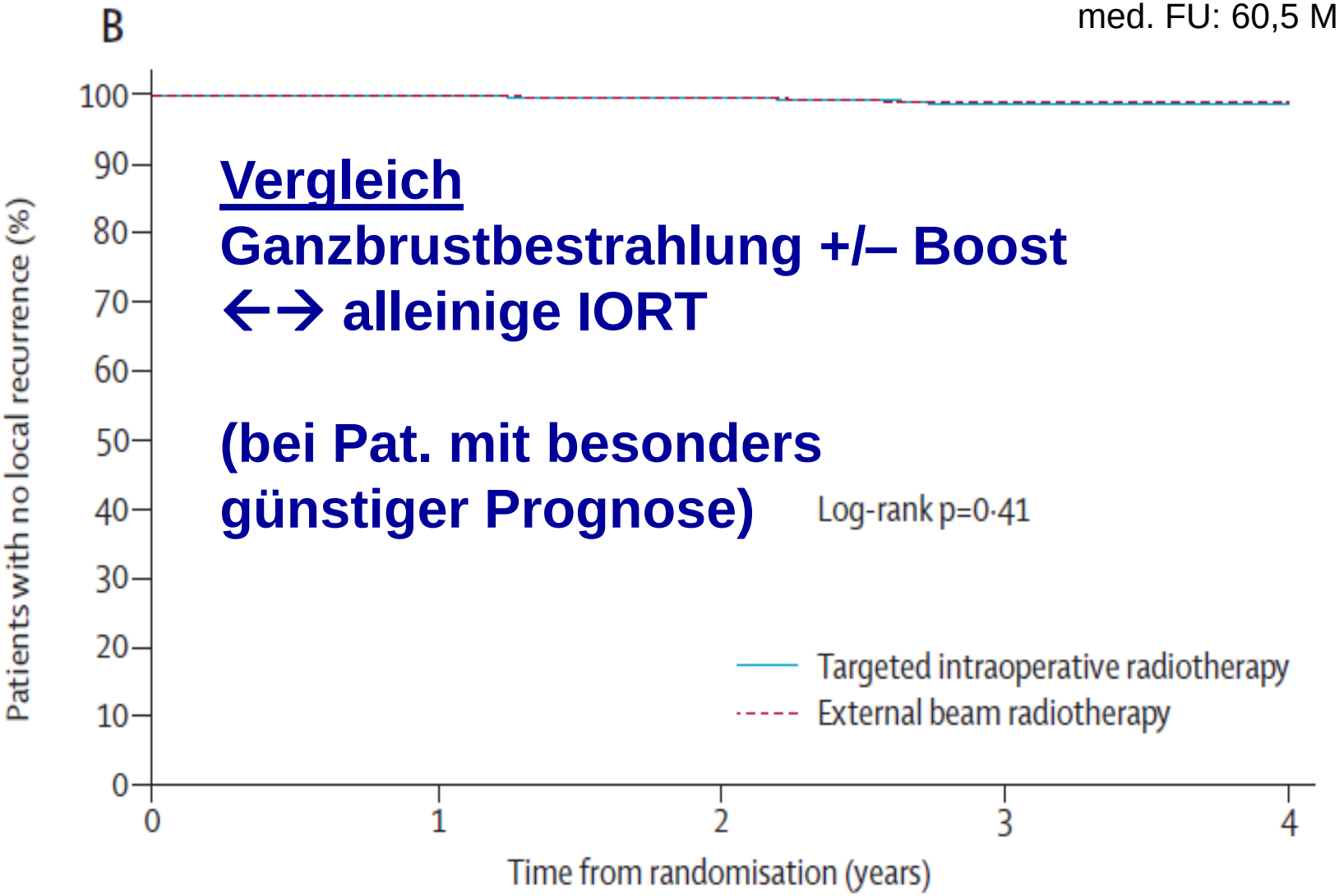
- Nicht-Unterlegenheitsstudie,
  primärer Endpunkt lokale Kontrolle
- Einschlusskriterien:
  - Besonders günstige Prognose:

    ≥ 45 Jahre, kleiner Tumor, invasiv-duktales Ca, unifokal, kein Lymphknotenbefall
- Standardarm:
  - 40–56 Gy Ganzbrustbestrahlung
  - mit oder ohne 10–16 Gy Boost
- Teilbrustbestrahlung:
  - **Intrabeam** kugelförmige 50 kV Röntgenquelle

IORT als Teilbrustbestrahlung: TARGIT-A-Studie

Vaidya JS et al., Lancet 376 (9735): 91–102, 2010

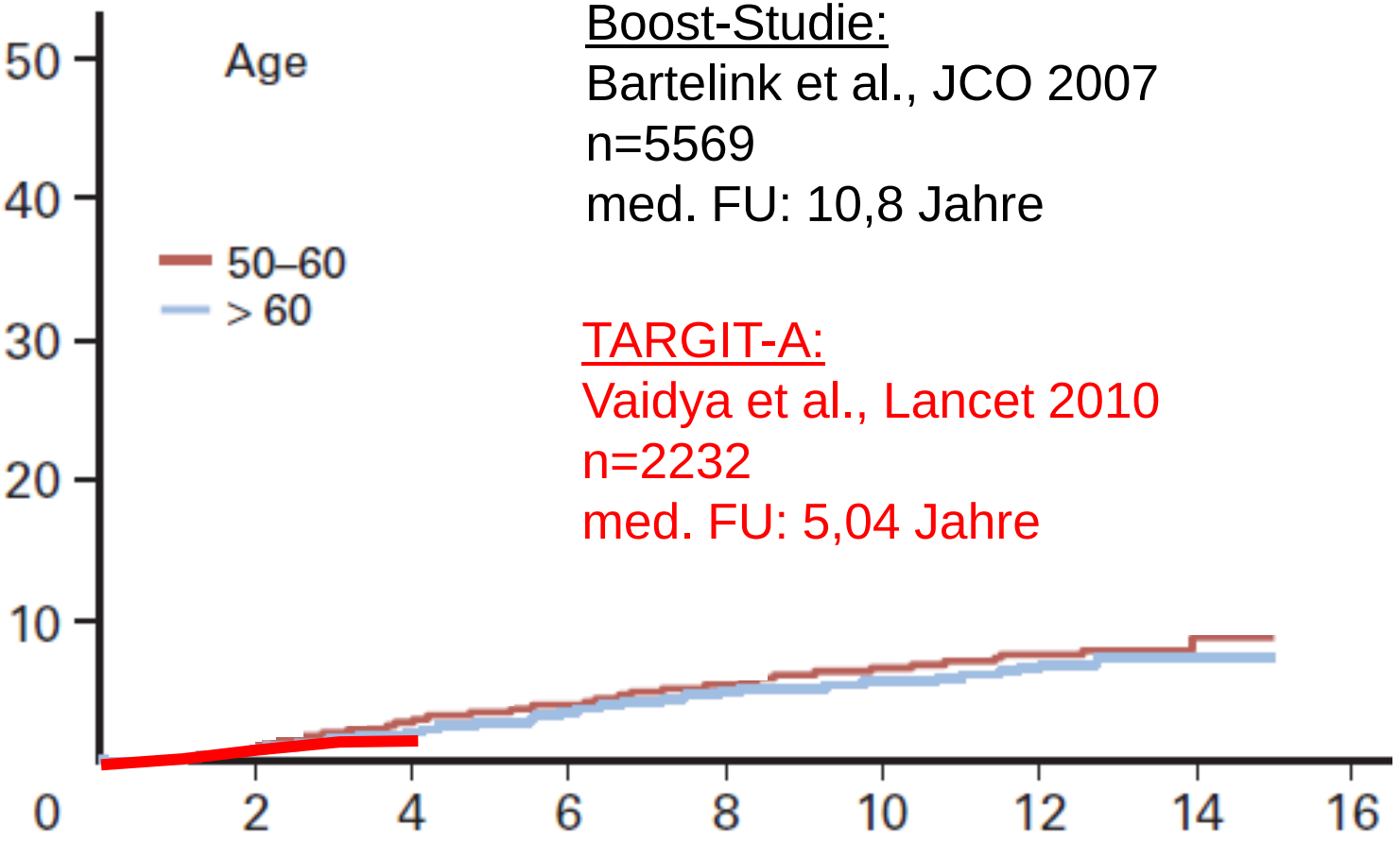
med. FU: 60,5 Monate



<u>Vergleich</u>
Ganzbrustbestrahlung +/– Boost
←→ alleinige IORT

(bei Pat. mit besonders günstiger Prognose)

IORT als Teilbrustbestrahlung
Boost-Studie zum Vergleich



Boost-Studie:
Bartelink et al., JCO 2007
n=5569
med. FU: 10,8 Jahre

TARGIT-A:
Vaidya et al., Lancet 2010
n=2232
med. FU: 5,04 Jahre

IORT als Teilbrustbestrahlung (PBI): TARGIT-A-Studie

Vaidya JS et al., Lancet 376 (9735): 91–102, 2010

	Targeted intraoperative radiotherapy (n=1113)		External be (n=1119)
Haematoma needing surgical evacuation	11 (1·0%)		7 (0·6%)
Seroma needing more than three aspirations	23 (2·1%)	p=0,012	9 (0·8%)
Infection needing intravenous antibiotics or surgical intervention	20 (1·8%)		14 (1·3%)
Skin breakdown or delayed wound healing*	31 (2·8%)		21 (1·9%)
RTOG toxicity grade of 3 or 4†	6 (0·5%)	p=0,002	23 (2·1%)
Major toxicity‡	37 (3·3%)		44 (3·9%)

IORT als alleinige Teilbrust-RT (PBI)

- Gleichwertigkeit zum Standard bislang **nicht ausreichend belegt** (Nachbeobachtung zu kurz)
- Kein belegter Vorteil bzgl. **Nebenwirkungen**

- **DEGRO**: keine Empfehlung
- **Strahlenschutzkommission**: außerhalb klinischer Studien nicht zulässig

IORT
Abbildung im DRG-System

- IORT mit **Elektronen** am Linearbeschleuniger:
  - 8-523.6 „Andere Hochvoltstrahlentherapie: Intraoperative Strahlentherapie“

- IORT mit **50 kV Röntgen** (Intrabeam) bis 2012:
  - 8-520.y „Oberflächenstrahlentherapie“ (physikalisch korrekt)?
  - 8-521.y „Orthovoltstrahlentherapie“ (Empfehlung DEGRO/DIMDI)?
  - 8-523.6 „Hochvolt…“ (physikalisch falsch, oft verwendet)?

→ neu 2013:

- 8-52d Intraoperative Strahlentherapie mit Röntgenstrahlung

Hinw.: Mit diesem Kode ist eine intraoperative Strahlentherapie mit weniger als 100 kV zu verschlüsseln

IORT
Erlös DRG im Vergleich

DRG brusterhaltende OP

- ICD-10 C50.-; OPS 5-870.-; VWD 5 Tage
- Basisfallwert z.B. 3000,- €
- → DRG **J25Z** „Kleine Eingriffe Mamma bei BN ohne (äußerst) schwere CC“
- → Erlös **2505,- €**

DRG brusterhaltende OP + IORT

- OPS 5-870.-; 8-523.6 „Intraop. Strahlentherapie“
- → DRG **J16Z** „[…] oder Strahlenth. mit op. Prozedur bei Krankheiten an […] Mamma“
- → Erlös **6336,- €**

IORT als Boost
Kosten für Krankenkasse

<u>Zusätzliche Kosten</u> DRG: <u>3831,– €</u>

Ersparnis: ca. 5–8 Fraktionen Boost-RT (nach EBM)

<u>z.B. 8 Bestrahlungen:</u>

25321	8 * 1005 P * 0,035 €/P = 281,40 €
25322	8 * 185 P * 0,035 €/P = 51,80 €
25323	8 * 270 P * 0,035 €/P = 75,60 €
KP 80480	ca. 4 * 140 € = 560 €

<u>Planung:</u>

25342	7060 P * 0,035 €/P = 247,10 €

→ **<u>Summe Ersparnis</u> nach EBM: maximal <u>1215,90 €</u>**

→ **Fahrkosten 5 – 8 Tage? Kosten AU 5 – 8 Tage?**

IORT
Kosten für Leistungsanbieter

IORT am „normalen“ Linearbeschleuniger

- Anschaffungskosten mehrere Mio € (meist vorhanden)
- Hoher Aufwand Logistik/Personal
- Blockade des normalen Bestrahlungsablaufs
- Verlängerung OP-Zeit

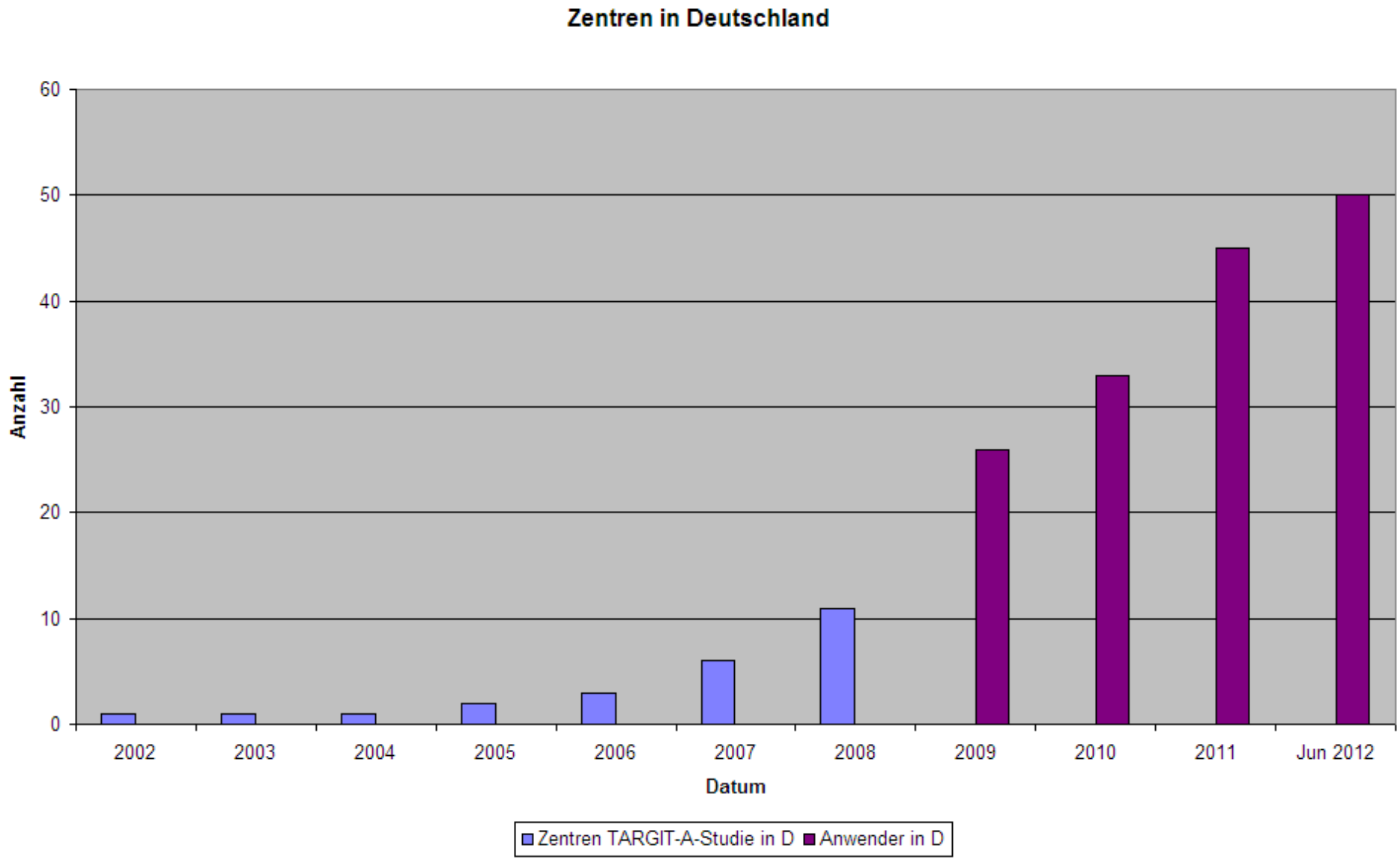
IORT am mobilen Linearbeschleuniger

- Anschaffungskosten ca. 1 Mio € (nur für IORT geeignet)
- Ggf. weitere Kosten für baulichen Strahlenschutz

IORT mittels Röntgenstrahlen (Intrabeam®)

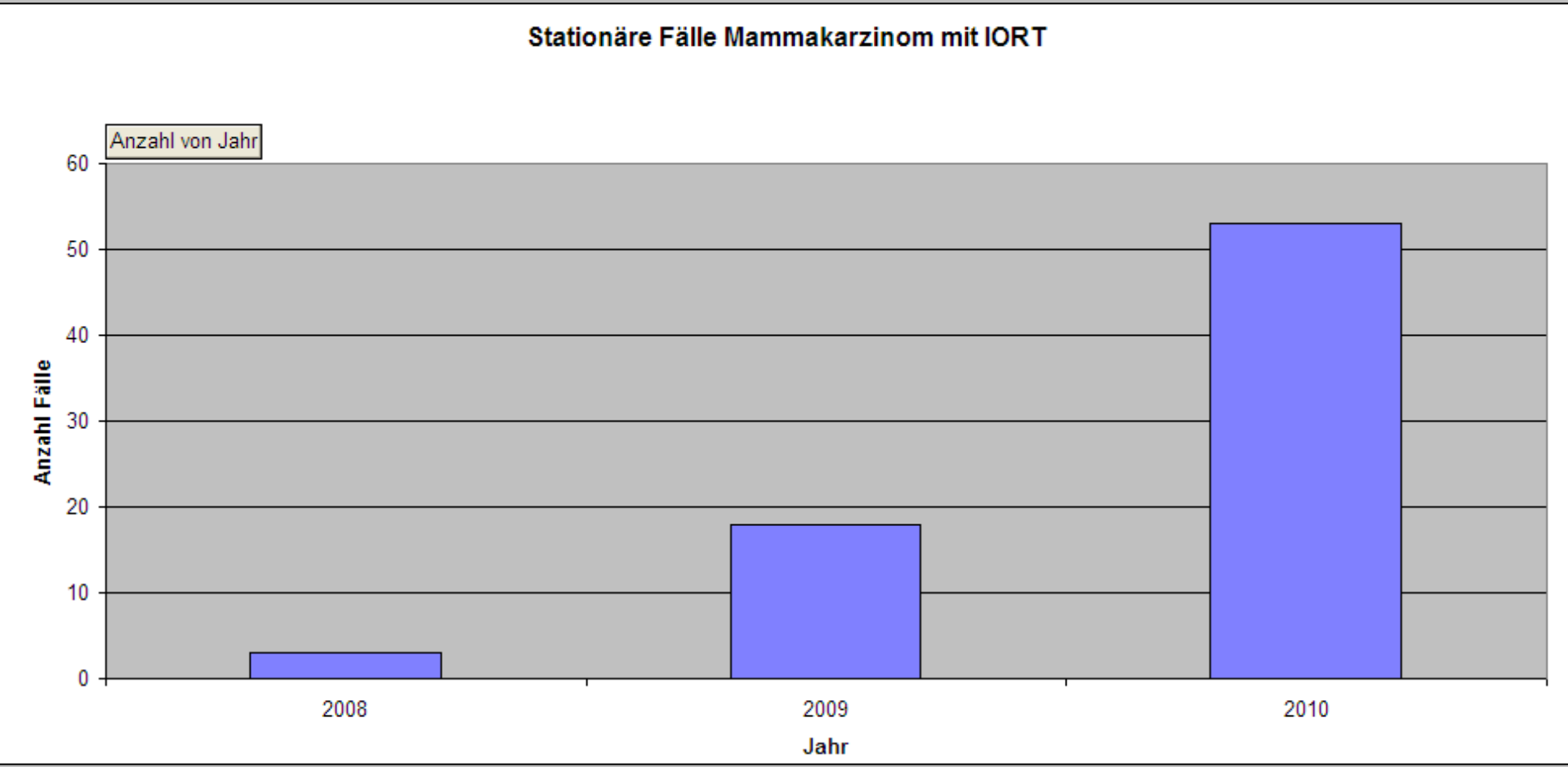
- Anschaffungskosten ca. 500 000 €
- Kein baulicher Strahlenschutz nötig

IORT
Intrabeam® in Deutschland



IORT
Intrabeam® in Deutschland

Daten einer großen Krankenkasse



IORT
Intrabeam® in Deutschland

Marketing

Projekt INTRABEAM – Einleitung eines Paradigmenwechsels in der Brustkrebstherapie

Innovative Medizintechnik, die Brustkrebspatientinnen die Therapie erheblich erleichtert und gleichzeitig gesundheitsökonomische Vorteile bringt

3. Abbildung der Therapie in den lokalen/nationalen Gesundheitssystemen

Ohne Zweifel spielt dieser Punkt eine wesentliche Rolle bei der Investitionsentscheidung eines Krankenhauses. Wir werten es als großen Erfolg, dass die Therapie in Deutschland mittlerweile rückvergütet wird, was sicherlich nachhaltig zur Marktentwicklung beiträgt. In den USA als weltweit größter Markt in der Strahlentherapie konnten wir auf Basis der Studienergebnisse ebenfalls erreichen, dass die Therapie ab 2012 bezahlt wird. Weitere Anträge in England, Spanien, Frankreich befinden sich noch in der Bearbeitung.

Carl Zeiss Meditec AG

http://www.medizin-management-verband.de/pdf/medizin-management-preis-2011/6_Carl%20Zeiss%20Surgical_Bewerbung.pdf

IORT
Intrabeam® in Deutschland

Marketing

Kliniken Essen-Mitte bieten neues Behandlungsverfahren bei Brustkrebs

Intraoperativen Strahlentherapie (IORT) per INTRABEAM erfolgreich eingesetzt

http://www.lifepr.de/pressemitteilung/kliniken-essen-mitte/Kliniken-Essen-Mitte-bieten-neues-Behandlungsverfahren-bei-Brustkrebs/boxid/203035

IORT
Intrabeam® in Deutschland

Marketing

Top 15 | Brustkrebs

	Abteilung/ Krankenhaus	Ort/ Tel.-Nr.	FOCUS-Klinikscore¹	Reputation		medizinische Qualität¹		Hygienestandard	Pflegequalität¹	Patientenzufriedenheit¹	Besonderheiten
			Punktvergabe								
1	**Frauenklinik** Universitätsklinikum Düsseldorf	**Düsseldorf** 0211/8117501	78	■■■	78	◆	67		75		*interdisziplinäres Brustzentrum, intraoperative Strahlentherapie*
2	**Universitäts-Frauenklinik** Universitätsklinikum Freiburg	**Freiburg** 0761/27030240	77	■■■	79	◆◆	66		78		*gynäkologische Onkologie, Brustzentrum*
3	**Frauenklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe** Universitätsklinikum Aachen	**Aachen** 0241/8088400	75	■■■	67	◆◆	80		76		*Euroregionales Cancer Center Aachen (ECCA)*
4	**Universitäts-Frauenklinik** Universitätsklinikum Tübingen	**Tübingen** 07071/2982224	75	■■■	75	◆	54		78		*div. OP-Verfahren bis zum operativen Wiederaufbau der Brust*
5	**Klinik u. Poliklinik Geburtshilfe und Frauenkrankheiten** Univ.-Med. der Johannes Gutenberg-Universität Mainz	**Mainz** 06131/172764	75	■■	78	◆◆	95		78		*Brustzentrum*
6	**Klinik und Polikl. f. Frauenheilkunde und Geburtshilfe** Universitätsklinikum Köln	**Köln** 0221/4784957	75	■■■	87	◆◆	64		76		*Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs*
7	**Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe** Universitätsklinikum Ulm	**Ulm** 0731/50058500	75	■■■	74	◆	46		78		*Brustzentrum, Beratung über das individuelle Tumorrisiko*
8	**Gynäkologie und Geburtshilfe** Universitätsmedizin Göttingen	**Göttingen** 0551/396560	74	■■■	76	◆	63		75		*intraoperative Bestrahlung (Intrabeam)*

Focus 22/2012
http://www.gk-bonn.de/bb_bonn/einrichtungen/med_Fachabteilung/ZentrumOrthopaedieUnfall/Deutschlands_beste_Kliniken-1.pdf

IORT

Marketing

Intrabeam® in Deutschland

Von innen verstrahlt

Carl Zeiss Meditec hat eine **KREBSTHERAPIE** entwickelt, die hochwirksam und kostengünstig ist. Sie ersetzt wochenlange Strahlentherapie.

PREISTRÄGER

Kategorie Mittelstand

Carl Zeiss Meditec, Oberkochen

Chef Ludwin Monz (links), Geschäftsfeldleiter Dietrich Wolf (Mitte) und Radiologe Frederik Wenz machen Krebsbestrahlung mobil.

EINMAL BESTRAHLEN GENÜGT

Die sonst wochenlange Tortur aus Erschöpfung und Übelkeit entfällt

Für den Krebsspezialisten Wenz hat die neue Bestrahlung einen ganz ungewöhnlichen Charme: Sie heilt – und senkt ganz anders als etwa neue Krebsmedikamente die Kosten. „Für den Gegenwert eines Intrabeam-Geräts kann ich beispielsweise eine Handvoll Patienten ein Jahr lang mit einem der neuen Darmkrebsmedikamente behandeln und dabei den Erkrankungsverlauf nur verzögern“, rechnet er vor. Gleichzeitig reduziert das neue Gerät den Behandlungsaufwand bei Strahlenpatientinnen um mindestens ein Drittel, so Wenz: „Das nenne ich echten Fortschritt.“ »

WirtschaftsWoche 28.3.2011 **Nr. 13**

Fazit

- IORT ist **stationäre Leistung zusätzlich zur OP**, grundsätzlich zulässig nach § 137c SGB V; nach StrlSchV nur zulässig, wenn kombiniert mit Ganzbrustbestrahlung
- Medizinischer Standard ist OP + Ganzbrustbestrahlung + konventioneller Boost
- **Kein Beleg für Zusatznutzen** der IORT; für alleinige IORT auch Gleichwertigkeit zum Standard nicht ausreichend belegt
- **Zusätzlicher Erlös für KH**, Kosten für GKV überwiegen mögliche Einsparungen
- Geringe Kosten für KH bei Einsatz des Intrabeam®-Systems

→ IORT wird zunehmend flächendeckend eingesetzt

→ Beispiel einer **Indikationsausweitung anhand eines wirtschaftlichen Fehlanreizes**

Bild: Brustzentrum Regensburg (http://www.brustzentrum-regensburg.info/content/node_3501.htm)

Copyright

© 2012 MDK Nordrhein

Bismarckstr. 43, 40210 Düsseldorf

Telefon: 0211/ 1382-0; Telefax: 0211/ 1382-189

http://www.mdk-nordrhein.de; E-Mail: post@mdk-nordrhein.de

Alle Rechte vorbehalten, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des MDK Nordrhein reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Rechte für einige Abbildungen liegen beim jeweiligen Urheber (mit „Bild: …“ gekennzeichnet) und wurden vom KC Onkologie nicht angefragt. Eine Weitergabe dieser Präsentation inklusive dieser Abbildungen ist nicht gestattet. Auf Anfrage ist eine Version dieser Präsentation ohne solche Abbildungen erhältlich.