

pneumoNEO

MEETS

01
—
23

PRÄNATALE UND FRÜHKINDLICHE RISIKOFAKTOREN

FRÜHE WURZELN VON ASTHMA UND COPD

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) gilt als typische Alterserkrankung. Doch manchmal präsentieren sich bereits Patient*innen im Alter von 30 oder 40 Jahren mit den typischen Symptomen. Grund dafür können pränatale oder frühkindliche Einflüsse, aber auch epigenetische Faktoren sein, die dazu beitragen, dass die Lunge nie ihre maximale Funktion erreichen kann. Genauer beleuchtet wurden diese Zusammenhänge bei einer von der Firma Chiesi veranstalteten Fortbildung, bei der Experten aus den Bereichen Neonatologie, Pneumologie und Genetik die Lunge und ihre Pathologie aus unterschiedlichen Blickwinkeln beleuchtet haben.



Über diesen QR-Code gelangen Sie zu den Schlüsselaussagen aus den Vorträgen.

WANN BEGINNT EIGENTLICH EINE COPD?

Prof. Dr. med. Klaus F. Rabe

Chefarzt der LungenClinic Großhansdorf



DIAGNOSE „LUNGENKRANK“ - LIFESTYLE ODER GENETIK?

Prof. Dr. rer. nat. Markus Weckmann

Stellvertretender Leiter der Sektion Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Bereich Forschung, UKSH Lübeck



FRÜHGEBORENE UND IHR RISIKO FÜR CHRONISCHE LUNGEN-ERKRANKUNGEN

Prof. Dr. med. Wolfgang Göpel

Stellvertretender Klinikdirektor Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, UKSH Lübeck



Im August 1963 kam ein sehr berühmtes Frühgeborenes zur Welt: Patrick Bouvier Kennedy, der Sohn des amerikanischen Präsidenten John F. Kennedy und seiner Frau Jackie. Der kleine Junge wurde nur 39 Stunden alt; er starb am Atemnotsyndrom des Frühgeborenen. Diese damals noch als hyaline Membranerkrankung bezeichnete Komplikation beruht auf dem Mangel an funktionsfähigem Surfactant, das von den unreifen Lungen noch nicht in ausreichender Menge produziert werden kann. Dies war der traurige Anlass dafür, dass von der Familie Kennedy eine große Stiftung ins Leben gerufen wurde und hohe Fördersummen in die neonatologische Forschung geflossen sind.

Wäre Patrick Kennedy in der heutigen Zeit zur Welt gekommen, hätte er sehr wahrscheinlich überlebt. Denn seit Ende der 1980er Jahre ist es möglich, das Atemnotsyndrom mit der Gabe von externem Surfactant kausal zu behandeln.¹ Dazu wird Surfactant bei intubierten und beatmeten Frühgeborenen in den Endotrachealtubus injiziert.² Da man aber weiß, dass eine mechanische Beatmung dem zarten, unreifen Lungengewebe der Frühgeborenen Schaden zufügen kann, hat in Deutschland seit etwa 15 Jahren eine weitere Applikationsmethode Verbreitung gefunden: LISA steht für „less invasive surfactant administration“ und kommt ohne konventionelle Intubation und mechanische Beatmung aus. Stattdessen wird unter laryngoskopischer Kontrolle ein dünner Tubus, beispielsweise eine Magensonde, vorsichtig bis in die Trachea vorgeschoben, während das Kind spontan weiteratmet. Über diesen Tubus wird dann Surfactant direkt in die Trachea appliziert.^{3,4,5} Unter Einfluss von Surfactant kann sich die Lunge leichter entfalten und Gasaustausch betreiben. Um die Etablierung einer funktionellen Residualkapazität zu erleichtern und um zu verhindern, dass die Alveolen während der Expiration kollabieren, erhalten die Kinder außerdem Atmungs-



John und Jackie Kennedy hatten nach Caroline und John Jr. noch ein weiteres Kind. Doch der kleine Patrick kam als Frühgeborenes nach 34 Schwangerschaftswochen zur Welt und starb zwei Tage später am Atemnotsyndrom. Mit der heutigen medizinischen Versorgung hätte er sehr wahrscheinlich überlebt und im Sommer dieses Jahres seinen 60. Geburtstag gefeiert. Als COPD-Patient?

unterstützung mit CPAP (kontinuierlich positiver Atemwegsdruck).

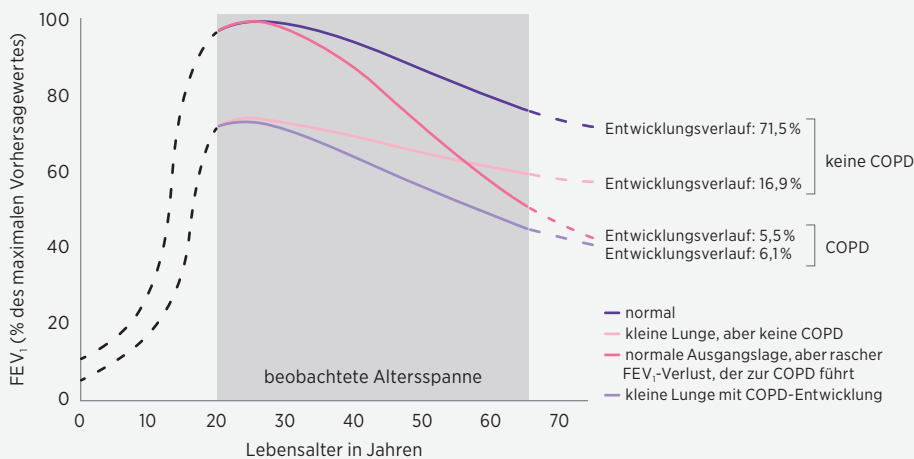
Die Alveolarisierung und Kapillarisierung der Lunge beginnt zwischen dem zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester und setzt sich während der ersten beiden Lebensjahre fort, um dann nach einer kurzen Plateauphase kontinuierlich abzufallen. Wie gut das Lungenwachstum verläuft und welche maximale Lungenfunktion dabei erreicht wird, ist individuell ebenso verschieden wie die Geschwindigkeit, mit der anschließend der altersbedingte Funktionsverlust fortschreitet (vgl. Abb.).⁶ Ob dabei eine COPD entsteht, hängt stark davon ab, welche weiteren Bedingungen auf die Entwicklung Einfluss nehmen, beispielsweise die Schadstoffbelastung in der Atemluft, schilderte Prof. Dr. Klaus Rabe, Großhansdorf.⁷

Zwei Erkrankungen im gleichen Gewand

Phänotypisch präsentiert sich die COPD mit mindestens zwei sehr verschiedenen Erschei-

nungsbildern: dem eher kachektischen Emphysem-Typ und dem eher übergewichtigen Bronchitis-Typ. „Diese Patienten haben nur eine einzige Sache gemein: Sie haben beide eine reduzierte Einsekundenkapazität“, so Rabe. „Das heißt zwar bei beiden COPD. Es sind aber komplett verschiedene Krankheiten.“ Entsprechend unterscheiden sich auch Pathomechanismus und Risikofaktoren. Beim Emphysem-Typ führt eine gestörte Lungenarchitektur mit verminderter Alveolenzahl zur Überblähung der Lunge mit massiv erhöhtem Residualvolumen und vermindertem Gasaustausch. Bei diesen Patient*innen steht die Luftnot klinisch ganz im Vordergrund. Im Gegensatz dazu sind Patient*innen mit dem Bronchitis-Typ der COPD häufig übergewichtig und leiden unter Erkrankungen des metabolischen Syndroms wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck oder Fettstoffwechselstörungen. Bei ihnen spielen entzündliche Lungenveränderungen durch exogene Schadstoffe und rekurrende Infekte, die die bronchitischen Veränderungen hervorrufen, eine wesentliche Rolle. Darüber hinaus gibt es viele weitere Subtypen, die sich alle unter dem Überbegriff COPD zusammenfassen lassen. Viele Fragen zur Pathogenese sind noch nicht geklärt. Was man indes weiß, ist, dass bei COPD die Anatomie der kleinen und kleinsten Atemwege verändert ist. Wie die Analyse von Mikro-CT-Aufnahmen der Lungen von Patient*innen mit fortgeschrittener COPD im Vergleich zu Lungengesunden gezeigt hat, kommt es bei COPD zu einer drastischen Reduktion der Bronchien ab der 5. Teilungsgeneration; entsprechend vermindert ist auch die Anzahl der terminalen Bronchiolen und Alveolen.⁸ Ob die Alveolen gemeinsam mit den Bronchiolen zugrunde gegangen sind oder ob sie von vorneherein nicht angelegt waren, lässt sich aus dieser Untersuchung nicht schließen. Das Resultat ist jedoch in jedem Fall eine massiv verminderte Gasaustauschfläche, so Rabe.

Unterschiedliche Verlaufsmöglichkeiten der Lungenfunktion



Modifiziert nach Lange P et al. N Engl J Med 2015

Ungünstige Startbedingungen für die Lungen Frühgeborener

Sehr unreife Frühgeborene haben hinsichtlich ihrer Lungenentwicklung und Alveolarisierung schlechtere Startbedingungen. Daher erreicht ihre Lungenfunktion häufig nie die gleichen Maximalwerte wie die gleichaltriger Reifgeborener.⁹ Dies dürfte dafür verantwortlich sein, dass bei ihnen das COPD-Risiko bereits im jungen und mittleren Erwachsenenalter stark erhöht ist, teilweise bis auf das 20-Fache ihrer Alterskohorte.¹⁰ „Die absoluten Zahlen sind dabei allerdings sehr gering“, relativierte Göpel. Dies dürfte einerseits dem Umstand geschuldet sein, dass Frühgeborene nur einen geringen Teil der Gesamtbevölkerung ausmachen. Insbesondere sehr unreife Frühgeborene unter 32 Gestationswochen, deren Lungenentwicklung besonders gefährdet ist, stellen nur knapp 1% jeder Geburtskohorte. Andererseits hat erst die Surfactanttherapie dazu geführt, dass gerade diese sehr unreifen Kinder häufiger überleben. Und diese sind derzeit überwiegend noch so jung, dass sich ihr tatsächliches COPD-Risiko noch nicht abschätzen lässt.

Erst zu zart, dann zu dick

Meist wachsen die zarten, zu kleinen und zu leichten Frühgeborenen zu ebenfalls zarten, kleinen und leichten Krabbel-, Kindergarten- und Grundschulkindern heran. Doch mit Abschluss der Pubertät weisen ausgerechnet extrem unreife Frühgeborene häufiger Übergewicht auf als Reifgeborene.¹¹ Im Erwachsenenalter sind sie nicht nur vermehrt COPD-gefährdet, sondern entwickeln auch öfter Erkrankungen des metabolischen Syndroms wie Bluthochdruck und Diabetes mellitus oder erleiden einen Herzinfarkt.¹²

Um einen besseren Eindruck davon zu bekommen, wie die Entwicklung von Frühgeborenen in ihrer weiteren Kindheit verläuft, wurde im Jahr 2011 das Deutsche Frühgeborenen-Netzwerk (GNN) gegründet, um die Daten von sehr unreifen Frühgeborenen mit weniger als 1.500 Gramm Geburtsgewicht zu sammeln. Diese Kinder werden im Alter von fünf und elf Jahren umfassend nachuntersucht. Dabei wird neben Lungenfunktion und anderen körperlichen Untersuchungen auch die psy-



chomotorische und kognitive Entwicklung der Kinder standardisiert erfasst.

Die wichtigste Lungenerkrankung, von der Frühgeborene in ihrer Neonatalzeit bedroht sind, ist die bronchopulmonale Dysplasie (BPD). Sie liegt per Definition immer dann vor, wenn ein Kind im postmenstruellen Alter von 36 Wochen zusätzlichen Sauerstoff benötigt. Als Ursachen standen bis zur Etablierung der Surfactanttherapie vor allem die mechanische Belastung der Lungen während der Beatmung, aber auch strukturelle Veränderungen durch oxidativen Stress, Infektionen etc. im Vordergrund. Seit Frühgeborene viel seltener beatmet werden, sondern häufig lediglich mit CPAP und Surfactant versorgt werden können, hat sich das Erkrankungsbild gewandelt. Heute betrifft es vor allem sehr unreife Frühgeborene, bei denen wichtige Prozesse der Lungenentwicklung unter erschwerten Bedingungen extraterin stattfinden müssen, sodass sowohl die Alveolarisierung als auch die Kapillarisation der Lunge beeinträchtigt sind.

BPD: ein Risikofaktor unter vielen

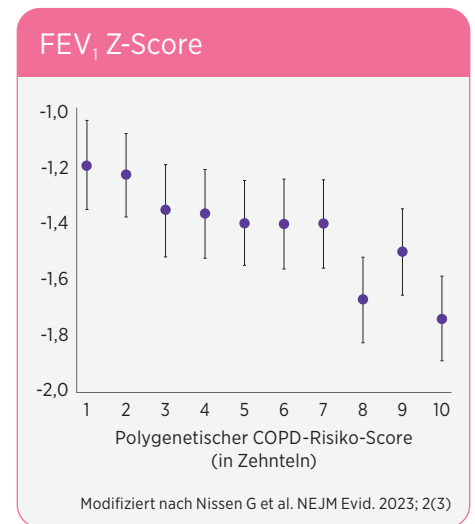
Man weiß, dass Kinder, die in ihrer Neonatalzeit eine BPD entwickelt haben, häufig auch im weiteren Verlauf respiratorische Probleme, insbesondere eine schlechtere Lungenfunktion haben als Gleichaltrige. Doch der negative prädiktive Wert der BPD ist gering, denn auch unter ehemaligen Frühgeborenen ohne BPD findet man im Alter von fünf Jahren viele mit einer eingeschränkten Lungenfunktion. Es scheinen also noch eine Reihe weiterer Risikofaktoren hier am Werk zu sein.

Um diesen Risikofaktoren auf die Spur zu kommen, wurden die Lungenfunktionsdaten der Frühgeborenen im GNN im Alter von fünf Jahren untersucht. Durch die Bank zeigen diese Kinder eine geringere Einsekundenkapazität (FEV₁) als gleichaltrige Reifgeborene – der Unterschied beträgt im Schnitt eine Standardabweichung. Dennoch unterliegt die FEV₁ bei Frühgeborenen einer beträchtlichen Variabilität. Um zu verstehen, woran das liegt, hat man die Gruppe der Kinder betrachtet, die zu den 20% mit der besten FEV₁ in der GNN-Kohorte gehören, und ihre Daten mit denen der 20% mit der schlechtesten FEV₁ verglichen. Was dabei herauskam, war, dass Kinder mit guter Lungenfunktion zwar etwas seltener mechanisch beatmet worden waren, doch die Differenz war mit 36 vs. 46% nicht sehr groß. Auch in ihrer BPD-Anamnese unterschieden sich die beiden Gruppen mit 5 vs. 16% nicht so wesentlich, wie man hätte vermuten können. Der größte Unterschied zeigte sich bei der Ernährung: Bei der Entlassung aus der stationären Behandlung wurden 68% der Kinder mit später guter FEV₁ gestillt, während die Rate bei denjenigen mit der später schlechten Lungenfunktion lediglich bei 31% lag.¹³ „Der Einfluss der Ernährung auf die weitere Entwicklung der Kinder wird völlig unterschätzt“, ist Göpel überzeugt.

Bis zum Alter von 20 Jahren ist Lungenregeneration möglich

Im Alter von fünf Jahren scheint die weitere Entwicklung der Lungenfunktion noch nicht in Stein gemeißelt zu sein. Von 200 Kindern des GNN, von denen bereits die 11-Jahres-Daten vorliegen, hatte fast die Hälfte mit 5 Jahren eine FEV₁ unter der 5. Perzentile. Von diesen wiederum hatte sich etwa die Hälfte mit 11 Jahren verbessert. „Hier scheint es Heilungs- und Regenerationsprozesse zu geben“, folgerte Göpel. Umgekehrt waren etwa 10% derjenigen, deren FEV₁ mit 5 Jahren oberhalb der 5. Perzentile gelegen hatte, unter diese Grenze abgerutscht. Man muss daher davon ausgehen, dass die Regenerationsfähigkeit der Lunge individuell und unabhängig von der Ausgangssituation sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann.

Möglicherweise hängt diese Regenerationsfähigkeit mit dem Genotyp der Kinder zusammen. Ein ursprünglich für die Erwachsenenmedizin berechneter polygener Risiko-Score,¹⁴ der für Erwachsene eine Aussage zur COPD-Gefährdung erlaubt, lässt sich nämlich 1:1 auch bei Frühgeborenen anwenden. Wie sich gezeigt hat, haben Frühgeborene mit einem niedrigen COPD-Risiko-Score im Alter von 5 Jahren eine erheblich bessere FEV₁ als Frühgeborene mit einem höheren COPD-Risiko-Score – unabhängig von Geburtsgewicht, Gestationsalter, Beatmungshäufigkeit und anderen Basisdaten (vgl. Abb.).¹⁵



Die Lungenfunktion im Alter von 5 Jahren korreliert genau mit dem polygenen COPD-Risiko-Score.

Unabhängig davon, wie gut die Start- und Entwicklungsbedingungen der Lunge sind, erreicht sie ihre maximale Lungenfunktion stets um das 21. Lebensjahr.¹⁶ Danach schaltet sich der genetische Signalweg für die Alveolarisierung unumkehrbar ab. Wie gut sich die Lunge bis zu diesem Zeitpunkt entwickeln kann, ist entscheidend dafür, ob und wann sich – ggf. unter dem Einfluss weiterer Noxen – im späteren Leben eine COPD entwickelt.

Millionen von Punktmutationen in jedem menschlichen Genom

Unter den Mutationen, die den Genotyp und damit auch den polygenen COPD-Score beeinflussen können, unterscheidet man Punktmutationen, bei denen lediglich eine einzige Nucleinsäure in der DNA-Kette vertauscht wurde (Single Nucleotid Polymorphism; SNP), von Deletionen, bei denen größere DNA-Abschnitte, manchmal sogar ganze Gene verlorengegangen sind. Bei einer Copy Number Variation (CNV) liegt ein Genabschnitt mehrfach vor, sodass es zu einer Überexpression des entsprechenden Proteins kommen kann.

Im Genom eines jeden Menschen findet man im Schnitt 4–5 Millionen SNPs, erläuterte Prof. Dr. Markus Weckmann, Lübeck. „Aufs gesamte Genom verteilt kommt etwa alle 1.000 Basenpaare eine solche Mutation vor – in manchen Genen mehr, in anderen auch gar keine.“ Allerdings haben nur etwa 14% dieser Varianten einen Einfluss auf die Expression bzw. die Synthese von Proteinen. „Diese Mutationen steuern in gewissem Maße, ob und wie ein Gen exprimiert wird und ob etwas daran binden kann oder nicht.“

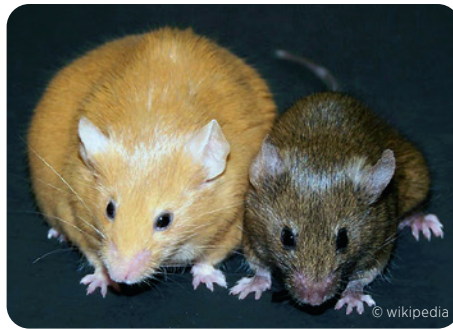
Die Wirkung einer einzelnen SNP-Variante ist in der Regel nur sehr gering. Doch in der Masse können sie dennoch zu relevanten Veränderungen führen, da sie auf unterschiedliche Weise auf bestimmte Schlüssel-Gene einwirken oder Signalkaskaden an unterschiedlichen Punkten verändern können. Dadurch kann sich ihr phänotypischer Effekt doch zu gravierenden Wirkungen aufsummieren. Auf diese Weise können SNP-Varianten auch die Lungenfunktion modifizieren.

Doch es greift zu kurz, die Qualität der Lungenfunktion als rein genetisch determiniert zu betrachten – die Genetik verändert lediglich die entsprechende Prädisposition. Letztlich wird die Lungenfunktion bzw. das COPD-Risiko stets durch eine Vielzahl weiterer Faktoren beeinflusst – angefangen bei der Ernährung in utero über Frühgeburtlichkeit, gehäufte Atemwegsinfekte in der Kindheit, Übergewicht und natürlich die Schadstoffbelastung in der Atemluft, allen voran das Rauchen. Wirken diese Faktoren auf ein Individuum ein, „dann kann die Genetik triggern, dass die Lungenfunktion schlecht wird“, so Weckmann.

Lebensstil verändert die Epigenetik

Zusätzlich beeinflusst der Lebensstil über epigenetische Prozesse, ob und inwiefern genetische Informationen abgerufen werden. Dabei spielt die Ernährung eine wesentliche Rolle. Ein Paradebeispiel dafür ist die Agouti-Maus, die normalerweise ein glänzend rotbraunes Fell besitzt. Werden diese Tiere Folsäure-frei ernährt, entwickelt die nachfolgende Generation ein helles, sandfarbenes Fell, wird übergewichtig und neigt zu Diabetes mellitus und Krebserkrankungen erläuterte Weckmann. „Das liegt daran, dass diese

Tiere die Folsäure dringend brauchen, um ein Gen zu aktivieren, das diese Ausprägung verhindert.“



Links eine Agouti-Maus, deren Elterngeneration keine Folsäure erhalten hat, rechts eine, deren Eltern sich normal ernähren konnten.

Einer der wichtigsten epigenetischen Prozesse ist die DNA-Methylierung. Dabei lagert sich eine Methylgruppe an Cystin an. Das so entstehende Methylcystin lässt aufgrund seiner sterischen Struktur nicht zu, dass Transkriptionsfaktoren dort binden. Befindet sich eine solche Methylierung im Promotorbereich eines Gens, führt dies dazu, dass das Gen nicht mehr abgelesen werden kann.¹⁷ Ob eine Genexpression stattfinden kann, hängt daher sehr stark vom Ausmaß der Methylierung ab,¹⁸ sodass sich mit ihrer Hilfe die Genexpression steuern lässt. Im umgekehrten Weg ist auch eine Demethylierung möglich. Beide – sowohl die Methylierung als auch die Demethylierung – sind eng mit der Zelldifferenzierung verknüpft.

Zellen „lernen“ durch Methylierung

Durch DNA-Methylierung und -Demethylierung können quasi Lernprozesse innerhalb einer Zelle stattfinden, mit denen sie auf Umgebungsfaktoren reagiert. Im Zusammenhang mit COPD ist das Rauchen der mit Abstand stärkste exogene Methylierungsfaktor. Es wirkt auf unterschiedliche Gene – mal hyper-, mal hypomethylierend. Die Effekte sind unterschiedlich, passen aber alle zur Pathogenese der COPD, indem sie beispielsweise Exazerbationen begünstigen oder zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion oder zur Emphysembildung beitragen.¹⁹

Auch wenn noch viele Fragen rund um die Entstehung der COPD offen sind: Dass sowohl Genetik und Epigenetik als auch Lebensstil und früheste Kindheitseinflüsse daran wesentlich beteiligt sind, daran ließ diese Fortbildung keinen Zweifel!

Literatur

- 1 T Fujiwara, H Maeta, S Chida et al. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980; 1(8159): 55–59
- 2 Collaborative European Multicenter Study Group: Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: An international randomized clinical trial. *Pediatrics* 1988; 82: 683–691

- 3 Kribs A, Pillekamp F, Hünseler C et al. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age \leq 27 weeks). *Paediatr Anaesth* 2007; 17: 364–369
- 4 Göpel W, Kribs A, Ziegler A et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011; 378(9803): 1627–1634
- 5 Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019; 104(6): F655–659
- 6 Lange P, Celli B, Agustí A et al. Lung-function trajectories and chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2015; 373(16): 1575
- 7 Postma DS, Rabe KF. The asthma-COPD overlap syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373(13): 1241–1249
- 8 Tanabe N, Vasilescu DM, Kirby M et al. Analysis of airway pathology in COPD using a combination of computed tomography, micro-computed tomography and histology. *Eur Respir J* 2018; 51(2): 1701245
- 9 Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007; 357(19): 1946–55
- 10 Pulakka A, Risnes K, Metsälä J et al. Preterm birth and asthma and COPD in adulthood: a nationwide register study from two Nordic countries. *Eur Respir J* 2023; 61(6): 2201763
- 11 Vinther JL, Cadman T, Avraam D et al. Gestational age at birth and body size from infancy through adolescence: An individual data participant data meta-analysis on 253,820 singletons in 16 birth cohort studies. *PLoS Med* 2023; 20(1): e1004036
- 12 Crump C. An overview of adult health outcomes after preterm birth. *Early Hum Dev* 2020; 150: 105187
- 13 Härtel C, Spiegler J, Hanke K et al. Präventionskonzepte in der Frühgeborenenmedizin. *Monatsschr Kinderheilkd* 2022; 170(6): 520–529
- 14 Moll M, Sakornsakolpat P, Shrine N et al. Chronic obstructive pulmonary disease and related phenotypes: polygenic risk scores in population-based and case-control cohorts. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 696–708
- 15 Nissen G, Hinsenbrock S, Rausch TK et al. Lung function of preterm children parsed by a polygenic risk score for adult COPD. *NEJM Evid.* 2023; 2(3)
- 16 McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. *N Engl J Med* 2016; 374: 1842–1852
- 17 Greenberg MVC, Bourc'his D. The diverse roles of DNA methylation in mammalian development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019; 20(10): 590–607
- 18 Barnett KR, Decato BE, Scott TJ et al. ATAC-Seq captures prolonged DNA methylation of dynamic chromatin accessibility loci during cell fate transitions. *Mol Cell* 2020; 77(6): 1350–64.e6
- 19 Chen X, Yan F, Lin X et al. DNA methylation in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Exp Med Biol* 2020; 1255: 83–98

IMPRESSUM

Herausgeber: Chiesi GmbH, Gasstraße 6, 22761 Hamburg

Konzeption und Design: schmid:heilig Werbeagentur GmbH, München

Redaktion: Dr. Henrike Ottenjann, München Tel.: 089 18938525

Mail: redaktion@schmid-heilig.de

Text: Dr. Daniela Kandels, Stadtbergen

Kontakt: Chiesi GmbH, Sven Timm Tel.: 040 89724-173, Fax: 040 89724-431

Mail: s.timm@chiesi.com