

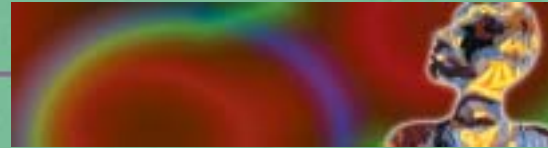
Für die ärztliche Praxis

# *Erfahrungswissenschaft*

ACTA MEDICA EMPIRICA



Wolfgang Bayer  
Karlheinz Schmidt



Immunmodulatorische  
Wirkungen essentieller  
Fettsäuren bei chronisch  
entzündlichen Erkrankungen

**SONDERDRUCK**



# Immunmodulatorische Wirkungen essentieller Fettsäuren bei chronisch entzündlichen Erkrankungen

## Zusammenfassung

Neben anderen Mikronährstoffen haben auch essentielle Fettsäuren eine wichtige biomedizinische Bedeutung und erfüllen lebenswichtige Funktionen. Sie sind unerlässlich für die Aufrechterhaltung der Integrität der Zellmembran und Metabolite der Fettsäuren, die Eicosanoide üben im Stoffwechsel wichtige Steuerungsfunktionen aus, nicht zuletzt im Bereich der Immunregulation. Aus  $\omega$ -6-Fettsäuren gebildete Eicosanoide können dabei pro-inflammatorische Aktivität haben, während von  $\omega$ -3-Fettsäuren abgeleitete Eicosanoide anti-inflammatorische Wirkungen aufweisen. Das Verhältnis der  $\omega$ -3- und  $\omega$ -6-Fettsäuren zueinander ist daher von eminenter Bedeutung bei chronisch entzündlichen Prozessen mit autoimmuner Komponente wie z.B. bei rheumatoider Arthritis und entzündlichen Darmerkrankungen wie M. Crohn und Colitis ulcerosa. Pro-inflammatorische Leukotriene wie LTB<sub>4</sub>, die aus dem Stoffwechsel der  $\omega$ -6-Fettsäuren stammen, sind wahrscheinlich in den chronischen Entzündungsprozess bei entzündlichen Darmerkrankungen involviert und die Gabe hoher Dosen von Fischöl, reich an  $\omega$ -3-Fettsäuren, kann bei diesen Patienten daher nicht nur die klinische Situation stabilisieren, sondern führt auch zu einem Rückgang der LTB<sub>4</sub>-Konzentrationen. Moderne analytische Methoden wie die Gaschromatographie erlauben eine genaue Erhebung des individuellen Fettsäurestatus und erlauben daher eine rationale und individuell angepasste Optimierung der Zufuhr essentieller Fettsäuren.

## Schlüsselwörter

Essentielle Fettsäuren, immunregulatorische Wirkungen, chronisch entzündliche Erkrankungen, Diagnostik, Fettsäure-Supplementierung.

## Abstract

Among other micronutrients essential fatty acids play an important role in a wide variety of biochemical processes. This includes their importance for the integrity of cell membrane structures as well as their transformation to eicosanoids, which are involved in the immuno-regulation. Eicosanoids derived from  $\omega$ -6 fatty acids can have pro-inflammatory activity, while  $\omega$ -3 fatty acids can be transformed in anti-inflammatory eicosanoids. Therefore the balance between these two families of essential fatty acids is an important factor in chronic inflammatory disorders, e.g. in patients with rheumatoid arthritis and chronic intestinal inflammation, e.g. Crohn's disease and colitis. Pro-inflammatory leucotrienes such as LTB<sub>4</sub> derived from  $\omega$ -6-fatty acids are e.g. involved in the chronic intestinal inflammation associated with Crohn's disease and colitis and the treatment of such patients with large doses of fish oils with high content of  $\omega$ -3 fatty acids is capable of improving the clinical situation of these patients and results also in a decline of LTB<sub>4</sub> levels. Modern analytical techniques such as gas chromatography offer a precise assessment of the individual fatty acid status and help to optimize therapeutic regimens based on a supplementation of essential fatty acids.

## Keywords

Essential fatty acids, immunoregulatory effects, chronic inflammatory disorders, diagnosis, fatty acid supplementation.

**Einführung**

Fette haben in der Öffentlichkeit als Nährstoffe keinen besonders guten Ruf, sie gelten vielmehr als risikobehaftet im Hinblick auf Erkrankungen wie Arteriosklerose mit nachfolgendem Herzinfarkt oder Schlaganfall. Diese Betrachtungsweise ist jedoch undifferenziert, da Fette in Zellen und Geweben lebenswichtige Funktionen erfüllen. Fette sind bedeutsame Energieträger, lebenswichtige Baustoffe der Biomembranen von Zellen und Organellen, sie sind wichtig für den Stofftransport z.B. als Lipoproteine und sie sind unerlässlich für die Signaltransduktion beispielsweise im Nervensystem. Metabolite der Fette wie z.B. Prostaglandine oder Leukotriene üben im Stoffwechsel lebenswichtige Steuerungsfunktionen aus.

**Molekulare Struktur der Fette**

Die Grundstruktur der Fette ist gekennzeichnet durch die Veresterung langkettiger Fettsäuren mit dem dreiwertigen Alkohol Glycerin. Als Fettbausteine von Membranen sind zwei Hydroxylgruppen des Glycerins mit Fettsäuren und die dritte mit Phosphorsäure verestert, so dass eine stark polare Struktur resultiert. Diese Verbindungsklasse wird als Phospholipide bezeichnet. Unter Fetten im engeren Sinne versteht man die Triglyceride, bei denen alle drei Hydroxylgruppen des Glycerins mit Fettsäuren verestert sind. Spaltet man diese Triglyceride, so erhält man neben Glycerin freie Fettsäuren unterschiedlichster Struktur. Wie in Abbildung 1 dargestellt, sind gesättigte, einfach ungesättigte und mehrfach ungesättigte Fettsäuren zu unterscheiden.

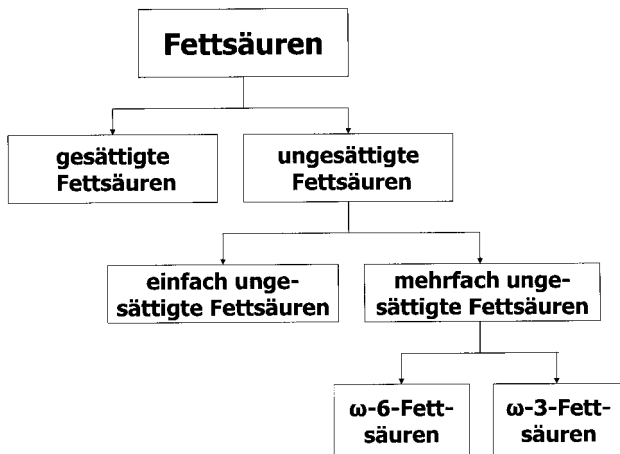


Abb. 1: Systematik der Fettsäuren

**Bezeichnung der Fettsäuren**

Fettsäuren bestehen aus einer längeren Kette von C-Atomen mit einer Carboxyl(Säure)-Gruppe an einem Ende. Fettsäuren, deren C-Atome ausschließlich durch Einfachbindungen verknüpft sind, werden als gesättigte Fettsäuren bezeichnet. Solche mit einer oder mehreren Doppelbindungen stellen die ungesättigten Fettsäuren dar. Der

Aufbau einiger Fettsäuren ist in Abbildung 2 dargestellt. Die Klassifizierung der Fettsäuren erfolgt zunächst nach der Kettenlänge, d.h. nach der Zahl der C-Atome, dann nach der Zahl der Doppelbindungen im Molekül und schließlich nach der Position der ersten Doppelbindung, gerechnet vom Methylende ( $\omega$ -Ende) der Fettsäure. So bedeutet z.B. in der Bezeichnung 18 : 1,  $\omega$ -9 die Zahl 18 die Anzahl der C-Atome, die Zahl 1 die Anzahl der Doppelbindungen und  $\omega$ -9 die Position der ersten Doppelbindung gerechnet vom  $\omega$ -(Omega)-Ende der Fettsäure.

**Gesättigte und ungesättigte Fettsäuren**

**Gesättigte Fettsäuren** werden überwiegend über tierisches Fett zugeführt und können gleichzeitig auch vom menschlichen Organismus selbst synthetisiert werden, vor allem in Leber und Fettgewebe. Hauptprodukte sind Palmitinsäure (16 : 0) und Stearinsäure (18 : 0).

**Einfach ungesättigte Fettsäuren** können ebenfalls vom menschlichen Organismus aus gesättigten Fettsäuren durch das Enzym  $\delta$ -9-Desaturase gebildet werden. Dadurch entsteht z.B. aus Stearinsäure (18 : 0) Ölsäure (18 : 1,  $\omega$ -9), die wichtigste einfach ungesättigte Fettsäure. Sehr reich an Ölsäure ist Olivenöl, aber auch Erdnuss-, Raps- und Distelöl.

**Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, die  $\omega$ -3- und  $\omega$ -6-Fettsäuren** können vom menschlichen Organismus nicht synthetisiert werden. Es handelt sich damit um essentielle Fettsäuren, die regelmäßig über die Nahrung in einem ausgewogenen Verhältnis zugeführt werden müssen. Pflanzen sind hingegen in der Lage zusätzliche Doppelbindungen in Ölsäure einzufügen und daraus Linolsäure (18 : 2,  $\omega$ -6) und  $\alpha$ -Linolensäure (18 : 3,  $\omega$ -3) zu bilden, die Basissubstanzen

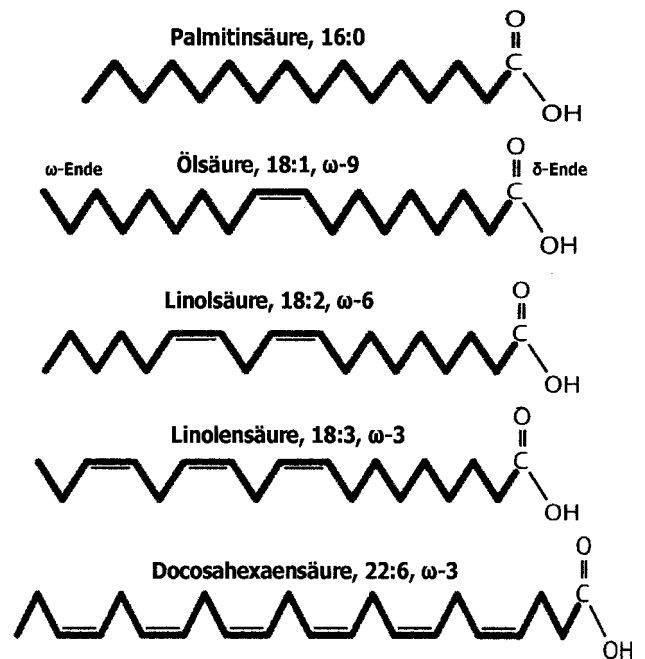


Abb. 2: Chemische Strukturen verschiedener gesättigter und ungesättigter Fettsäuren

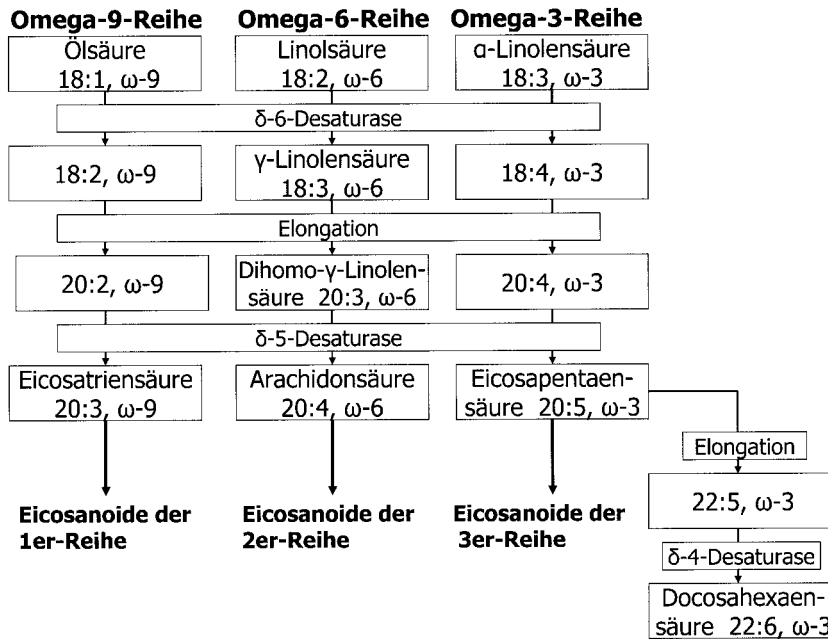


Abb. 3: Bildung der ω-3-, ω-6- und ω-9-Fettsäuren aus den Ausgangssubstanzen Ölsäure, Linolsäure und α-Linolensäure durch Desaturierung und Elongation (modifiziert nach Schmidt, 1998)

der ω-3- und ω-6-Reihe. Hieraus können dann vom menschlichen Organismus durch Desaturierungs- und Elongationsschritte weitere Fettsäuren gebildet werden (Abbildung 3).

In der ω-6-Reihe kann Linolsäure über γ-Linolensäure und Dihomo-γ-Linolensäure zu Arachidonsäure (20 : 4, ω-6) und in der ω-3-Reihe α-Linolensäure zu Eicosapentaensäure (20 : 5, ω-3, EPA) und Docosahexaensäure (22 : 6, ω-3, DHA) umgewandelt werden. Zu beachten ist, dass ein direkter Übergang zwischen der ω-3- und der ω-6-Reihe und umgekehrt nicht möglich ist. Es konkurrieren also ω-3- und ω-6-Fettsäuren um die für die weitere Umwandlung wichtigen Enzyme, die Elongasen und vor allem die Desaturasen, so dass eine hohe Zufuhr von ω-6-Fettsäuren die weitere Metabolisierung der ω-3-Fettsäuren limitiert und umgekehrt. Neben der Eigensynthese der längerketigen ω-3-Fettsäuren EPA und DHA hat die Nahrungszufuhr dieser Fettsäuren eine herausragende Bedeutung. Konsum von fettem Fisch oder Fischöl führt zu deutlich höheren Spiegeln an EPA und DHA, während Vegetarier mit hoher Aufnahme von Linolsäure höhere Arachidonsäure- und niedrigere EPA- und DHA-Spiegel haben. Die Zusammensetzung der Nahrung beeinflusst das Gleichgewicht der essentiellen Fettsäuren entscheidend.

**Fettsäuren und Immunsystem: die Eicosanoide**

Die mehrfach ungesättigten C20-Fettsäuren Arachidonsäure (AA) und Eicosapentaensäure (EPA) sind Vorläufer-substanzen der Eicosanoide, hoch wirksamen Mediator-substanzen, die ein vielfältiges biochemisches Spektrum haben, wobei nicht zuletzt immunmodulatorische Wirkungen im Vordergrund stehen. Aus Phospholipiden der Zell-

membran werden durch Phospholipase A die Fettsäuren AA und EPA freigesetzt, die dann unter dem Einfluss von Cyclooxygenasen zu Prostanoiden (Prostaglandine, Prostacycline, Thromboxane) und von Lipoxygenasen zu Leukotrienen weiter metabolisiert werden:

1. Prostaglandine können in zahlreichen Geweben gebildet werden und besitzen gewebspezifische Wirkungen, z.B. in Enzymsystemen.
2. Prostacycline werden in Endothelzellen der Blutgefäße gebildet, sie hemmen die Thrombozytenaggregation und bedingen eine Gefäßerweiterung.
3. Thromboxane als Antagonisten der Prostacycline werden in Thrombozyten gebildet. Sie führen zu Thrombozytenaggregation und Gefäßverengung.
4. Leukotriene werden in Leukozyten und anderen Zellen gebildet und sind an allergischen und entzündlichen Reaktionen beteiligt.

Während nun aus der ω-6-Fettsäure Arachidonsäure Prostanoiden der Serie 2 und Leukotriene der Serie 4 gebildet werden, die proinflammatorische Wirkungen haben können, werden aus der ω-3-Fettsäure Eicosapentaensäure überwiegend Prostanoiden der Serie 3 und Leukotriene der Serie 5 gebildet, die antiinflammatorische, antichemotaktische, antithrombotische und antivasokonstriktive Eigenschaften haben (Abbildung 4).

Die aus der ω-3-Reihe gebildeten Eicosanoide verhalten sich also antagonistisch zu den aus der ω-6-Reihe gebildeten Eicosanoiden. Eine Erhöhung der Zufuhr von ω-3-Fettsäuren bei gleichzeitiger Einschränkung der ω-6-Fettsäuren ist daher eine immunmodulatorische Maßnahme im

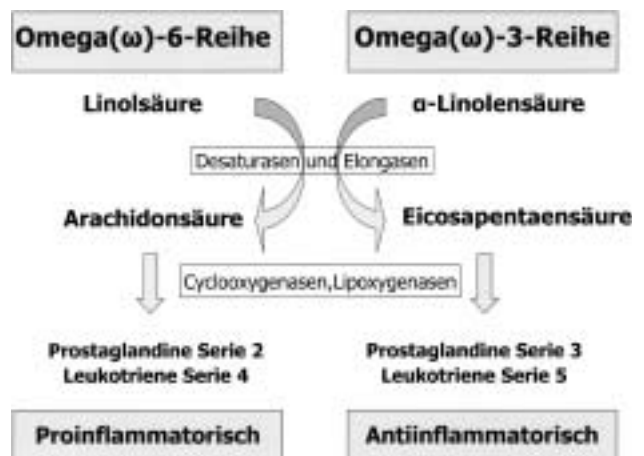


Abb. 4: Bildung von Eicosanoiden aus ω-3- und ω-6-Fettsäuren und ihre antagonistischen Wirkungen

Sinne einer antiinflammatorischen Beeinflussung, die bei verschiedenen chronisch entzündlichen Erkrankungen mit autoimmuner Komponente nützlich sein kann.

### Fettsäuren und chronisch entzündliche Erkrankungen

#### a) Rheumatoide Arthritis

Eine Vielzahl von Studien hat die Wirksamkeit einer adjuvanten Zufuhr von  $\omega$ -3-Fettsäuren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nachgewiesen [3, 5, 11, 12]. Klinisch zeigt sich eine Verminderung des Schmerzempfindens und der Morgensteifigkeit und laborchemisch kann ein Rückgang von Entzündungsparametern nachgewiesen werden, so dass nicht selten eine nebenwirkungsreiche antiphlogistische Medikation eingespart werden kann.

#### b) Entzündliche Darmerkrankungen: Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen haben nicht selten eine gestörte Fettabsorption, was auch mit Veränderungen im Fettsäuremuster einhergehen kann. Gleichzeitig gibt es zahlreiche Hinweise dafür, dass Leukotriene der Serie 4, wie LTB4 (gebildet aus der  $\omega$ -6-Reihe) in den Entzündungsprozess dieser Erkrankung involviert sind und  $\omega$ -3-Fettsäuren daher antagonistisch wirken [9]. Zahlreiche Studien haben Erfolge einer Supplementierung mit  $\omega$ -3-Fettsäuren bei entzündlichen Darmerkrankungen gezeigt [1, 4, 6]. Neben einer Verbesserung histologischer und laborchemischer Befunde ist eine Verringerung der Rezidivrate und eine Verlängerung der Remissionsphasen hervorzuheben. Die veränderten Fettsäuremuster bei Patienten mit M. Crohn lassen sich auch anhand niedriger Serumkonzentrationen von  $\omega$ -3-Fettsäuren belegen [6].

#### c) Psoriasis

Bei Psoriasis und anderen entzündlichen Hauterkrankungen ist die Zufuhr von  $\omega$ -3-Fettsäuren eine wichtige nutritive Begleitmaßnahme [2, 7]. Neben einer Absenkung von laborchemischen Entzündungsmarkern wie LTB4 kann klinisch auch eine Verminderung von Juckreiz und Ausdehnung der Rötungen beobachtet werden.

### Diagnostik

Mit der Gaschromatographie steht eine moderne Methode zur Bestimmung der Fettsäuren zur Verfügung. Meist durchgeführt wird die Bestimmung im Serum, wobei sowohl die freien Fettsäuren wie auch die Gesamtfettsäuren als Summe aus freien und Triglycerid-gebundenen Fettsäuren gemessen werden können. Das nachstehende Beispiel eines Fettsäurestatus eines Patienten mit Morbus Crohn bezieht sich auf die Bestimmung der Gesamt-Fettsäuren im Serum (Abbildung 5).

Der Fettsäurestatus ist zunächst gekennzeichnet durch einen vergleichsweise niedrigen Gehalt von Gesamtfettsäuren als wahrscheinliche Folge einer Einschränkung der Fettabsorption. Mengenmäßig häufigste Fettsäure ist

die  $\omega$ -6-Fettsäure Linolsäure und es zeigt sich ein deutliches Überwiegen der  $\omega$ -6-Reihe im Vergleich zur  $\omega$ -3-Reihe.

### Therapeutische Ansatzpunkte

Die Erhebung eines Fettsäurestatus erlaubt eine rationale und individuell angepasste Optimierung der Zufuhr essentieller Fettsäuren, wobei in vielen Fällen eine zusätzliche Gabe von  $\omega$ -3-Fettsäuren im Vordergrund steht.

#### a) Ernährung

Die unterschiedliche Zusammensetzung verschiedener Öle erlaubt eine Steuerung der Fettsäurezufuhr über die Ernährung. Folgende wichtige Nahrungsquellen sind hervorzuheben:

1. Erhöhung der Zufuhr von  $\omega$ -6-Fettsäuren: selten erforderlich, zahlreiche pflanzliche Öle sind reich an  $\omega$ -6-Fettsäuren (siehe Tabelle 1).
2. Erhöhung der Zufuhr von  $\omega$ -3-Fettsäuren: diese kann erfolgen über Öle, die reich an  $\alpha$ -Linolensäure sind, wie Leinöl oder Hanföl. Da die Metabolisierung von  $\alpha$ -Linolensäure zu EPA und DHA Desaturasen erfordert, deren Aktivität vermindert sein kann (Abnahme dieser Aktivität mit dem Alter), ist eine direkte Verbesserung der Zufuhr von EPA und DHA häufig sinnvoll. Diese kann erfolgen über fette Fische wie Lachs und Hering bzw. über Fischöl (Tabelle 2).

**Tabelle 1: Anteil mehrfach ungesättigter Fettsäuren in verschiedenen Ölen (in %)**

	$\omega$ -3	$\omega$ -6
Leinöl	50	20
Hanföl	23	49
Dotteröl	33	15
Fischöl	30	4
Weizenkeimöl	5	40
Soja	7	40
Distelöl	0,5	70
Sonnenblumenöl	0,5	60
Maisöl	0,5	60
Schwarzkümmelöl	0,5	55
Erdnussöl	0,5	20
Nachtkerzenöl	0,5	70

**Tabelle 2: Gehalte von Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) in verschiedenen Fischen sowie in Fischöl. Angaben in g/100 g (aus: Singer, 1994)**

Nahrungsmittel	EPA	DHA
Hering	1,0	0,7
Makrele	0,9	1,6
Lachs	0,4	0,6
Thunfisch	0,4	1,2
Kabeljau	0,1	0,2
Schellfisch	0,1	0,1
Lachsöl (konz.)	18	12
Lebertran	12	8

# LABORATORIUM FÜR SPEKTRALANALYTISCHE UND BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN DR. BAYER GMBH



Labor Dr. Bayer Bopserwaldstr. 26 D 70184 Stuttgart Tel: 0049(0)711 164180 Fax: 0049(0)711 1641818

Herrn  
Dr. Mustermann  
Musterstraße 99  
012345 - Musterstadt

Datum: 01.10.2002  
Analyse: 654321  
Patient: N. N.  
Geb.datum: 01.01.1950

## FETTSÄURE - STATUS

Fettsäure	Bezeichnung	Wert	Einheit	Norm	Diagramm
<b>Gesättigte Fettsäuren</b>					
Myristinsäure	14:0	25	mg/l	20-80	
Palmitinsäure	16:0	385	mg/l	520-900	
Stearinsäure	18:0	160	mg/l	145-245	
Arachinsäure	20:0	4	mg/l	3-8	
Behensäure	22:0	10	mg/l	9-16	
<b>Einfach ungesättigte Fettsäuren</b>					
Palmitoleinsäure	16:1, n-7	35	mg/l	35-150	
Ölsäure	18:1, n-9	450	mg/l	415-825	
<b>Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Omega 3</b>					
α-Linolensäure	18:3, n-3	10	mg/l	12-25	
Eicosapentaensäure	20:5, n-3	19	mg/l	20-55	
Docosahexaensäure	22:6, n-3	26	mg/l	40-110	
<b>Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Omega 6</b>					
Linolsäure	18:2, n-6	1220	mg/l	850-1500	
γ-Linolensäure	18:3, n-6	18	mg/l	10-30	
Homo-γ-Linolensäure	20:3, n-6	45	mg/l	32-75	
Arachidonsäure	20:4, n-6	180	mg/l	185-335	
<b>Summen</b>					
gesättigte Fettsäuren (FS)		584	mg/l		
einfach ungesättigte FS		485	mg/l		
Omega 3 - FS		55	mg/l		
Omega 6 - FS		1463	mg/l		
<b>Quotienten</b>					
gesättigt/ungesättigt		0.29		0.25 - 0.75	
Omega6 / Omega3		26.6		5-14	
<b>Messparameter</b>					
Cholesterin		151	mg/dl	150-250	
HDL-Cholesterin		37	mg/dl	35-80	
LDL-Cholesterin		91	mg/dl	50-190	
Triglyceride		73	mg/dl	50-200	

Abb. 5: Beispiel eines Fettsäureprofils eines Patienten mit M. Crohn

### b) Funktionelle Lebensmittel/Nahrungsergänzungen

Zunehmend werden funktionelle Lebensmittel mit Zusatz von  $\omega$ -3-Fettsäuren angeboten wie z.B. Omega-3-Brot, Omega-3-Pflanzenmargarine (Vitaquell), Wellness-Drinks (E-Vita von Urbacher), Kombinationen von EPA und DHA mit Pektin (Biomol anti-cholesterin), mit denen sich die Versorgung mit  $\omega$ -3-Fettsäuren verbessern lässt.

Daneben stehen Nahrungsergänzungsmittel zur Verfügung wie

- Fischöl: reich an EPA und DHA
- Nachtkerzenöl, Borrettschöl: gute Quelle für  $\gamma$ -Linolensäure
- Schwarzkümmelöl: reich an Dihomo- $\gamma$ -Linolensäure, die eine gezielte Substitution und Beeinflussung des Fettsäurestoffwechsels erlauben.

Unter hochdosierter Gabe mehrfach ungesättigter Fettsäuren ist darauf zu achten, dass die Thrombozytenaggregation gehemmt und die Blutungszeit verlängert werden kann. Die Wirkung von Antikoagulantien kann verstärkt werden.

### Literatur

- [1] *Beluzzi, A.* et al.: Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 334(24), 1996, 1257–1260.
- [2] *Ernst, V., Schmidt, K.*: Omega-3-Fettsäuren plus Antioxidantien bei Psoriasis vulgaris. *VitaMinSpur* 9, 1994, 130–135.
- [3] *Geusens, P.* et al.: Long-term effect of omega-3 fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. A 12-month, double-blind, controlled study. *Arthritis Rheum.* 37(6), 1994, 824–829.

- [4] *Hawthorne, A.B.* et al.: Treatment of ulcerative colitis with fish oil supplementation: a prospective 12 month randomised controlled trial. *Gut* 33(7), 1992, 922–928.
- [5] *Kremer, J.M.* et al.: Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal antiinflammatory drugs. Clinical and immune correlates. *Arthritis Rheum.* 38(8), 1995, 1107–1114.
- [6] *Kuroki, F.* et al.: Serum n3 polyunsaturated fatty acids are depleted in Crohn's disease. *Dig. Dis. Sci.* 42(6), 1997, 1137–1141.
- [7] *Lassus, A.* et al.: Effects of dietary supplementation with polyunsaturated ethyl ester lipids (Angiosan) in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J. Int. Med. Res.* 18(1), 1990, 68–73.
- [8] *Schmidt, K.*: Omega-3-Fettsäuren. *VitaMinSpur* 13, 1998, 58–64.
- [9] *Shoda, R.* et al.: Therapeutic efficacy of N-3 polyunsaturated fatty acid in experimental Crohn's disease. *J. Gastroenterol.* 30 (Suppl 8), 1995, 98–101.
- [10] *Singer, P.*: Was sind, wie wirken Omega-3-Fettsäuren? 44 Fragen – 44 Antworten. Umschau Verlag, Frankfurt, 1994.
- [11] *Skoldstam, L.* et al.: Effect of six months of fish oil supplementation in stable rheumatoid arthritis. A double-blind, controlled study. *Scand. J. Rheumatol.* 21(4), 1992, 178–185.
- [12] *Tulleken, J.E.* et al.: Vitamin E status during dietary fish oil supplementation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 33(9), 1990, 1416–1419.

### Korrespondenzadresse

Dr. rer. nat. *Wolfgang Bayer*

Prof. Dr. Dr. med. *Karlheinz Schmidt*

Laboratorium für spektralanalytische und biologische

Untersuchungen Dr. Bayer GmbH

Bopserwaldstraße 26

70184 Stuttgart

Tel. 07 11/1 64 18-0

Telefax 07 11/1 64 18 18