

Y. LIU<sup>1</sup>, J. CORESH<sup>1</sup>, J. A. EUSTACE<sup>1</sup>, J. C. LONGENECKER<sup>1</sup>, B. JAAR<sup>1</sup>, N. E. FINK<sup>1</sup>, R. P. TRACY<sup>2</sup>,  
N. R. POWE<sup>1</sup>, M. J. KLAG<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Johns Hopkins University, Baltimore, USA; <sup>2</sup>University of Vermont, Burlington, USA

## ZUSAMMENHANG ZWISCHEN CHOLESTERINSPIEGEL UND STERBLICHKEIT BEI DIALYSEPATIENTEN Die Rolle von Entzündung und Mangelernährung

Prospektive Studien an Dialysepatienten stellen übereinstimmend eine Verbindung zwischen höherem Cholesterinspiegel und geringerer Sterblichkeit her, ein Ergebnis, das in deutlichem Widerspruch zu prospektiven Studien und klinischen Versuchen in der Allgemeinbevölkerung steht. Es wurde nahe gelegt, jedoch noch nicht bewiesen, dass dieser paradoxe Zusammenhang nur angeblich richtig ist und entweder aus einem umgekehrten Kausalprinzip hergeleitet wurde, bei dem die fortgeschrittene kardiovaskuläre Erkrankung (CVD) zu Entzündung und/oder Mangelernährung und niedrigeren Cholesterinspiegeln führt, oder aus einem verwirrenden Effekt von Entzündung und/oder Mangelernährung, der niedrigere Cholesterinspiegel und höhere Mortalität mit sich bringt. Es ist wichtig, diese Frage genau zu prüfen, da ähnliche inverse oder U- bzw. J-förmige Beziehungen bei älteren Personen dokumentiert wurden sowie bei Rauchern und Patienten mit Schlaganfall, Herzversagen oder koronarer Herzkrankung. Ein besseres Verständnis der diesen Zusammenhängen zugrunde liegenden Mechanismen ist erforderlich, um vernünftige Behandlungsziele für Dialysepatienten und andere von der Allgemeinbevölkerung abweichende Subpopulationen aufstellen zu können.

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Hauptursache für Todesfälle unter Patienten mit terminaler Nierenerkrankung (ESRD) und etwa für die Hälfte der über 20%igen jährlichen Sterblichkeitsrate verantwortlich. Die inverse Beziehung zwischen Serumcholesterinspiegel und Sterblichkeit, zusammen mit einem Fehlen von Daten aus klinischen Studien, hat dazu geführt, dass die Behandlung von Hypercholesterinämie bei Dialysepatienten mit nachlassender Begeisterung

durchgeführt wird. Obwohl 30% der Dialysepatienten Cholesterinspiegel über 200 mg/dl (5,18 mmol/l) aufweisen, erhalten nicht einmal 10 % dieser Patienten eine Behandlung mit Statinen.

Bei Patienten mit Nierenerkrankung werden Entzündung und Mangelernährung oft zusammen betrachtet, da ein niedriger Serumalbuminspiegel – ein Marker für Mangelernährung – auch von einer Entzündung beeinflusst wird. Entzündung und Mangelernährung wurden als wichtige Faktoren für eine schlechte Prognose bei Dialysepatienten identifiziert.

Diese Faktoren könnten die inverse Beziehung zwischen Serumcholesterinspiegel und Sterblichkeit erklären, da sie stark mit höherer Sterblichkeit und niedrigeren Cholesterinspiegeln assoziiert sind. Wir haben untersucht, ob sich die Beziehung zwischen Cholesterinspiegeln und Sterblichkeit durch Entzündung oder Mangelernährung verändern würde.

### METHODEN

#### *Studiendesign und Teilnehmer*

Die CHOICE-Studie (Choices for Healthy Outcomes In Caring for ESRD) ist eine nationale prospektive Kohortenstudie mit 1041 Patienten, die erst vor kurzem mit Dialyse begonnen hatten und zwischen 19 und 95 Jahre alt waren. Die Teilnehmer kamen aus 81 Dialysekliniken und wurden von Oktober 1995 bis Juni 1998 im Mittel 45 Tage nach Beginn der Dialyse (95% innerhalb von 3,5 Monaten) in die Studie aufgenommen. Blutabnahmen erfolgten nur bei Teilnehmern aus den DCI-Kliniken, von denen bei 823

(89%; 823/923) Lipid- und Entzündungsprofile gemessen wurden und die die letztendliche Studienpopulation bildeten. Die Studie wurde vom Review-Gremium der Klinik gebilligt und die Teilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis.

## ERGEBNISSE

Die Verteilungen von Alter, Geschlecht, Rasse und Dialysemodalität waren ähnlich denen der U.S.-Dialysepopulation von 1997. Insgesamt konnten bei 77% (n=634) der Dialysepatienten Anzeichen von Entzündung/Mangelernährung festgestellt werden. Entzündung/Mangelernährung wurde mit höherem Alter, höherer Komorbidität, CVD, Diabetes, Herzversagen, höherem Body Mass Index (BMI) und niedrigerem Gesamtcholesterinspiegel in Verbindung gebracht. Bei einem mittleren Follow-up von 2,4 Jahren (Bereich: 0,1-4,8 Jahre) und 1875 Person-Jahren kam es zu 324 Todesfällen (49% CVD-Todesfälle). Niedrigere Cholesterinspiegel gingen mit einer höheren Sterblichkeit in der Gesamtkohorte (p für Trend =.09) bzw. bei Vorhandensein von Entzündung/Mangelernährung (p für Trend =.03) einher. Beim Fehlen von Entzündung/Mangelernährung ging die Beziehung jedoch in die entgegengesetzte Richtung, d. h. höhere Cholesterinspiegel waren mit höherer Sterblichkeit assoziiert (p für Trend =.02).

Die inverse Beziehung zwischen Gesamtcholesterinspiegel und Gesamtsterblichkeit, allgemein und speziell bei Vorhandensein von Entzündung/Mangelernährung, konnte auch in der für Alter, Rasse, Geschlecht und Klinik angepassten Cox-proportionalen Zufallsanalyse beobachtet werden und in den Analysen mit Serumcholesterinspiegel als kontinuierliches Maß. Nach Anpassung für traditionelle CVD-Risikofaktoren, Dialysemodalität und Komorbidität (Modell 2) oder weitere Anpassung für Albuminspiegel und Entzündungsmarker (Modell 3) wurde diese Verbindung schwächer und war nicht mehr statistisch signifikant. Bei Fehlen von Entzündung/Mangelernährung war der Gesamtcholesterinspiegel positiv mit der Gesamtsterblichkeit (=alle Ursachen) in Modell 1 und mit weiterer Anpassung sogar noch stärker assoziiert. Im vollen Modell (Modell 3) lag der angepasste relative Zufall für Gesamtsterblichkeit in Verbindung mit einem 40 mg/dl (1.0 mmol/l) höheren Cholesterinspiegel bei 1,51 (95% CI, 1,12-2,04), wenn keine Entzündung/Mangelernährung vorlag

(p=.007 und p für Wechselwirkung =.04). Eine weitere Anpassung für Einnahme von Statinen, Dialyседosis (Kt/V) und Art des Gefäßzugangs veränderte die Ergebnisse nicht wesentlich (Daten nicht dargestellt).

Um die Bedeutung der frühen Sterblichkeit für die Beziehung zwischen niedrigem Cholesterinspiegel und höherem Sterberisiko zu beurteilen, wurden Überlebensanalyse durchgeführt, die die ersten 6 oder 12 Monate des Follow-up ausschlossen. Die Ergebnisse dieser Analysen waren ähnlich den Ergebnissen aus der Gesamtgruppe. Das Modell 2 wurde ebenfalls wiederholt nach Unterteilung der Gesamtgruppe in Alter (<60 vs. ≥60 Jahre), Rasse, Geschlecht, Raucherstatus, Dialysemodalität und Vorliegen von Diabetes oder CVD. Es wurde eine inverse Beziehung bei Personen mit CVD-Vorgeschichte beobachtet, nicht aber bei Personen ohne frühere CVD. Beschränkte man die Analyse auf Hämodialysepatienten beschränkt, erhielt man ähnliche Ergebnisse wie in der Gesamtgruppe. Für die restlichen Subgruppen konnten keine signifikanten Wechselwirkungen gefunden werden.

Bei der Beurteilung der ursachenspezifischen Sterblichkeit war die Beziehung von Serumcholesterinspiegel zur non-CVD-Mortalität ähnlich zur Gesamtsterblichkeit (=alle Ursachen) (Daten nicht dargestellt). Für die CVD-Sterblichkeit zeigte sich ein gegenteiliger Trend, der aber bei Vorhandensein von Entzündung/Mangelernährung nicht statistisch signifikant war. Bei Fehlen von Entzündung/Mangelernährung war der Serumcholesterinspiegel jedoch sogar noch stärker positiv mit CVD-Sterblichkeit assoziiert als mit Gesamtsterblichkeit.

Zusammenhänge zwischen Serumcholesterinspiegeln und vorhergesagter 3-Jahres-Sterblichkeit für alle und für CVD-Ursachen sind in der gesamten Studiengruppe deutlich: Das absolute Sterberisiko ist in der Gesamtgruppe hoch und schwankt von ca. 45% bei niedrigeren und 30% bei höheren Serumcholesterinspiegeln. Ein ähnlicher Zusammenhang mit der höchsten Sterblichkeit bei niedrigeren Serumcholesterinspiegeln – mit einem Plateau bei einem Serumcholesterinspiegel von ungefähr 180 mg/dl (4,65 mmol/l) – wird bei Personen mit Entzündung/Mangelernährung beobachtet. Im Gegensatz dazu ist die Verbindung zwischen Serumcholesterinspiegel und Sterblichkeit bei der Minorität von Dialysepatienten ohne Anzeichen von Entzündung/Mangelernährung positiv und fast linear.

Ein ähnliches Muster wurde bei der 3-Jahres-CVD-Sterblichkeit festgestellt. Eine U-förmige Beziehung zwischen Cholesterinspiegel und Sterblichkeit wurde in der Gesamtgruppe und bei Vorliegen von Entzündung/Mangelernährung beobachtet, während die Beziehung positiv war bei Fehlen von Entzündung/Mangelernährung.

Wurde die Analyse mit non-HDL-C als unabhängige Variable wiederholt, erhielten wir ähnliche Ergebnisse wie bei der ersten Analyse, in der Gesamtcholesterinspiegel verwendet wurden. Bei Vorliegen von Entzündung/Mangelernährung war non-HDL-C signifikant und invers mit Gesamtsterblichkeit assoziiert, die Beziehung zur CVD-Sterblichkeit war jedoch nicht statistisch signifikant. Im Gegensatz dazu war bei Fehlen von Entzündung/Mangelernährung non-HDL-C positiv mit CVD- und Gesamtsterblichkeit assoziiert.

#### KOMMENTAR

Vor über 10 Jahren stellten Lowrie und Lew in einer Studie an mehr als 12.000 Hämodialysepatienten fest, dass das Gesamtsterblichkeitsrisiko bei höheren Gesamtserumcholesterinspiegeln signifikant niedriger war. Seitdem konnte diese inverse Beziehung in vielen prospektiven Studien an ESRD-Patienten repliziert werden. Diese paradoxe Verbindung wirft kritische Fragen auf: Gibt es eine unterschiedliche biologische Wirkung von Cholesterin bei Dialysepatienten im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung? Sollten die Patienten angehalten werden, ihre Nahrungsaufnahme zu steigern, um ihren Cholesterinspiegel zu erhöhen? Sollte man neue Standards für das Lipid-Management bei diesen Patienten in Erwägung ziehen?

Unsere Daten zeigen eine inverse Beziehung zwischen Cholesterinspiegeln und Gesamtsterblichkeit sowie einen U-förmigen Zusammenhang mit CVD-Sterblichkeit bei Vorliegen von Entzündung/Mangelernährung. Ganz im Gegensatz dazu ergab sich eine starke, abgestufte, positive Verbindung zwischen Serumcholesterinspiegel und Gesamt- sowie CVD-Sterblichkeit bei Fehlen von Entzündung/Mangelernährung. Für einige ESRD-Patienten mit niedrigen Serumcholesterinspiegeln besteht also – wie in der Allgemeinbevölkerung – ein geringes Sterblichkeitsrisiko, wohingegen dieses Risiko bei anderen hoch ist, da bei ihnen eine Entzündung bzw. Mangelernährung vorliegt, wo-

durch der Cholesterinspiegel gesenkt und das Sterblichkeitsrisiko erhöht wird. Diese Ergebnisse erhärten die Hypothese, dass die Hypercholesterinämie einen Risikofaktor für Gesamt- und für CVD-Sterblichkeit bei Personen mit ESRD darstellt und dass dieser Zusammenhang bei Patienten mit Entzündung und/oder Mangelernährung verdeckt wird.

Einige Studien bekräftigen die Vorstellung, dass hohe Cholesterinspiegel zu einem höheren CVD-Risiko oder einer höheren Sterblichkeit bei Dialysepatienten beitragen. Eine Studie an 520 Hämodialysepatienten aus Japan berichtete, dass das non-HDL-C die CVD-Sterblichkeit positiv vorhersagt. Diese Studienbevölkerung weist mit 4,6% versus 20% eine viel niedrigere jährliche Sterblichkeit auf als die U.S.-Dialysepopulation und ist fast sicher viel gesünder. In einer anderen jüngeren Studie aus Japan wurden hohe Cholesterinspiegel mit niedrigerer Sterblichkeit bei Personen mit niedrigen Serumalbuminspiegeln assoziiert, jedoch mit einer höheren Sterblichkeit in einer Subgruppe von Patienten mit Serumalbuminspiegeln über 4,5 g/dl (10% der Studienbevölkerung). Darüber hinaus berichteten Selinger et al. über eine Verbindung zwischen der Einnahme von Statinen und verringerter Sterblichkeit bei ESRD-Patienten.

Der Mechanismus, über den die systemische Entzündung und Mangelernährung auf die Verbindung zwischen Cholesterin und Sterblichkeit einwirkt, ist noch nicht ganz geklärt. Eine zytokinvermittelte Akute-Phase-Reaktion auf akute oder chronische Entzündung könnte teilweise für die Hypocholesterinämie bei Dialysepatienten verantwortlich sein, indem der Abbaustoffwechsel zu- und der Appetit abnimmt. Die Hemmung der Lipoprotein-Lipase durch Zytokine steigert die Fettaufnahme der Makrophagen und führt zu einem verzögerten Abbau von Triglyzerid-reichem Apolipoprotein B und zu einer Abnahme im HDL-C bei ESRD-Patienten. Es konnte gezeigt werden, dass ein niedriger Albuminspiegel – ein Marker für Entzündung und Mangelernährung – die Anfälligkeit für Infektionen und Tod bei Dialysepatienten erhöht. Die Akute-Phase-Reaktion verringert die Albuminsynthese in der Leber und erhöht den Abbaustoffwechsel. Ein großer Teil der beobachteten Beziehung zwischen Albuminspiegel und Ergebnissen kann daher eher der Entzündung als der Mangelernährung bei ESRD-Patienten zugeschrieben werden. Chronische Grunderkrankungen und Akute-Phase-Entzündung

können zu Mangelernährung beitragen oder sie verursachen, und einige schädliche Folgen der Mangelernährung, wie z. B. Auszehrung und Gebrechlichkeit, werden durch Entzündungsfaktoren vermittelt; in diesem Sinne sind Mangelernährung und Entzündung oft voneinander abhängig und können nur schwer auseinander gehalten werden. Obwohl die Akute-Phase-Reaktion zum Verlust von Gewicht und Muskelmasse führt, entstehen in adipösem Gewebe hohe Zytokinspiegel. Diese Synthesefähigkeit könnte den etwas höheren BMI bei Personen mit Entzündung/Mangelernährung in dieser Studie erklären. Eine andere Erklärungsmöglichkeit wäre die hohe Prävalenz von Diabetes und Übergewicht bei Dialysepatienten. Auch wenn es bei Patienten mit Entzündung zu Mangelernährung kommen kann und sie an schlanker Körpermasse verlieren können, können sie dennoch über eine lange Zeit hinweg übergewichtig bleiben, was erklären könnte, warum ein hoher BMI oder eine hohe Gewicht/Größe-Perzentile nicht ausreichend war, um eine „gesunde“ Gruppe mit einer positiven Beziehung zwischen Cholesterin und Sterblichkeit abzusondern.

Es überrascht, dass der Gesamtcholesterinspiegel nicht positiv mit Sterblichkeit assoziiert war, nachdem in der Gesamtgruppe und in der Subgruppe mit Anzeichen von Entzündung/Mangelernährung auf Serum-CRP, IL-6 und Albuminspiegel untersucht wurde. Es können hier immer noch verwirrende Faktoren vorliegen. Die Entzündungsmarker wurden nur einmal gemessen und unterliegen Messfehlern und physiologischen Schwankungen aufgrund von Infektionen oder anderen akuten Vorgängen. Möglicherweise haben wir potentielle verwirrende Faktoren nicht berücksichtigt, wie z. B. Art der Dialysemembran, oder andere ungemessene oder unbekannt CVD-Risikofaktoren und klinische oder subklinische Erkrankungen. Die exakte Bestimmung von Ausprägung und Art der Entzündung und der damit einhergehenden pathophysiologischen Störungen könnte schwieriger sein als lediglich festzustellen, ob eine Entzündung vorhanden ist oder nicht. Zudem könnte eine Entzündung mit anderen Risikofaktoren in Wechselwirkung stehen. Eine Entzündung könnte zum Beispiel die Struktur und Funktion von Lipoproteinen verändern, indem durch oxidative Vorgänge das LDL (low-density lipoprotein) verändert wird.

Zahlreiche prospektive Studien haben eine J- oder U-förmige Beziehung zwischen Ge-

samtcholesterinspiegel und Sterblichkeit in der älteren und Allgemeinbevölkerung sowie in verschiedenen Patientenkreisen berichtet. Aus der Framingham-Studie ergab sich, dass spontan abfallende Cholesterinspiegel mit einer erhöhten Gesamt- und CVD-Sterblichkeit assoziiert waren. Die vermehrten Todesfälle mit niedrigem Cholesterinspiegel haben vermutlich vorwiegend nicht-kardiovaskuläre Ursachen, wie Krebs, hämorrhagischer Schlaganfall, Lebererkrankungen, Selbstmord und Alkoholabhängigkeitssyndrom. In der Honolulu Heart Study konnten Iribarren et al. zeigen, dass das Vorliegen von Krebs, Lebererkrankungen und hämorrhagischem Schlaganfall teilweise die inverse Beziehung zwischen niedrigem Cholesterinspiegel und hoher Sterblichkeit aufklärt. Sie haben weiter herausgefunden, dass diese inverse Beziehung nur bei Raucherstatus, hohem Alkoholkonsum und unbehandelter Hypertension beobachtet werden konnte. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass das Vorhandensein von Entzündung und Mangelernährung auch die paradoxe Beziehung zwischen Cholesterin und Sterblichkeit bei Patientengruppen mit Anzeichen von anderen klinisch signifikanten pathophysiologischen Prozessen erklären kann.

Die vorliegende Studie weist eine Reihe von Einschränkungen auf. Die Gesamtcholesterinspiegel wurden hier in einem nicht nüchternen Zustand gemessen. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich jedoch, als die Analysen mit nicht-HDL-C wiederholt wurden, dessen Messung auch im Nichtfastenserum zuverlässig ist. Für 198 der 324 Todesfälle wurde die zugrunde liegende Ursache mit Hilfe von CMS-Sterbezertifikaten ermittelt, wenn keine Krankenakten vorlagen. Wenn Personen mit Mangelernährung und niedrigen Cholesterinspiegeln mit größerer Wahrscheinlichkeit als CVD-Todesfall eingestuft wurden, würde dies zu einem Bias und dadurch zu einer inversen Beziehung zwischen Cholesterinspiegel und CVD-Tod führen. Des Weiteren sind diese Analysen nicht überzeugend für Peritonealdialysepatienten, da die Studienpopulation relativ klein war (n=165).

Zusammenfassend zeigen unsere Daten, dass die Hypercholesterinämie einen unabhängigen Risikofaktor für Gesamt- und CVD-Sterblichkeit in einer Subgruppe von ESRD-Patienten ohne serologische Anzeichen für Entzündung oder Mangelernährung darstellt. Diese Daten liefern Belege dafür, dass die Beziehung zwischen Serumcholesterin und Sterblichkeit für die Faktoren Entzündung

und/oder Mangelernährung teilweise irreführend ist und durch Einflüsse modifiziert wird. Wenn man die Auswirkungen der Entzündung nicht berücksichtigt, könnte man zu der falschen Schlussfolgerung kommen, dass ein hoher Cholesterinspiegel für ESRD-Patienten nicht schädlich sei, mit der Folge, dass dann der Cholesterinspiegel nicht mit dem gleichen Nachdruck wie in der Allgemeinbevölkerung behandelt werden würde. Angesichts der jüngeren Beobachtungen, dass Statine die Entzündung – zusätzlich zum Cholesterin – beeinflussen, sprechen unsere Ergebnisse für eine vollständige Einhaltung der derzeitigen Richtlinien für die Verabreichung von Statinen zum Schutz vor CVD bei Dialysepatienten. Breit angelegte klinische Versuche, in denen der Mortalitätsvorteil einer noch aggressiveren Senkung von Cholesterinspiegeln und Entzündung durch Statine in diesem Patientenkreis erforscht werden soll, sind gerechtfertigt angesichts des immer deutlicher werdenden Grundprinzips, dass die aggressive Senkung des Cholesterins in erster Linie durch das Gesamtrisiko des Patienten gesteuert werden sollte, und nicht so sehr durch Cholesterinspiegel. Schließlich sollte die Möglichkeit, dass ein Zusammenhang zwischen einem Risikofaktor und einem Ergebnis beobachteter Zusammenhang durch Entzündung und Mangelernährung verzerrt sein könnte, in der Allgemeinbevölkerung untersucht werden, insbesondere bei Rauchern, älteren Personen und Patienten mit chronischen Erkrankungen.

*Literatur beim Verlag.*

DR. JOSEF CORESH  
 Johns Hopkins University  
 2024 E Monument St.  
 Suite 2-600  
 Baltimore, MD 21205  
 USA  
 E-mail: coresh@jhu.edu

*K. Conrad, M. P. Bachmann, E. K. L. Chan,  
 M. J. Fritzler, R. L. Humbel, U. Sack,  
 Y. Shoenfeld (Eds.)*

## From Animal Models to Human Genetics: Research on the Induction and Pathogenicity of Autoantibodies

The revolutionary techniques of modern molecular and cellular biology enhance almost daily our knowledge of immunity and autoimmunity in men and experimental animals. Our fragmentary puzzle of the immune system is going to form a fascinating picture of a master piece of evolution. Although many of these aspects were achieved by analysis of human body fluids and tissues, the etiopathogenesis of autoimmune diseases cannot readily be analyzed without appropriate animal models as shown in Chapter 1 and 3. Spontaneous and xenobiotic, idiotypic manipulation, and immunization induced autoimmune animal models as well as novel autoimmune knock-out and knock-in mice are used to investigate (i) the role in the pathogenesis of long-lived plasma cells, type I interferons, and mutations in genes encoding regulators of the cell cycle, (ii) the molecular mechanisms of xenobiotic autoimmunity, (iii) the break of tolerance via immunization with apoptotic material, (iv) immune mechanisms of autoimmune pregnancy loss as well as experimental APS, and (v) novel therapeutic approaches. This volume further deals with natural and pathogenic autoantibodies (Chapter 2), autoantibodies in systemic autoimmune diseases (Chapter 7), and the autoimmunity in neurological diseases. The role of B cells, auto-antibodies and post-translational modifications in the pathogenesis of multiple sclerosis is discussed (Chapter 6). Some human SLE susceptibility genes identified by linkage studies e.g. at 1q23, a novel RA susceptibility gene encoding peptidylarginine deiminase type 4 as well as novel auto-antibodies that target GW bodies, mitotic chromosomes, the spindle apparatus, hnRNPs, laminin-1, high mobility group box 1 protein, and the survival protein LEDGF/p75 are described in detail (Chapter 4,5). Furthermore, the occurrence and measurement of therapy-induced antibodies (Chapter 8), guidelines and approaches to autoantibody testing and new technologies in autoantibody profiling, such as addressable laser bead immuno-assays and autoantigen arrays are reviewed and discussed (Chapter 9).

**616 pages, ISBN 3-89967-148-1, Price: 50,- Euro**

PABST SCIENCE PUBLISHERS  
 Eichengrund 28, D-49525 Lengerich,  
 Tel. 05484-308, Fax 05484-550,  
 E-mail: pabst.publishers@t-online.de  
 Internet: www.pabst-publishers.de

