

Regeneración cerebral mediante "estimulación cerebral auricular" aplicada a la Enfermedad de Parkinson

Parte 2 - Resultados biométricos de un estudio piloto prospectivo

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente. Un estudio de Ray Dorsey et al. (1) determina la existencia de 4,1 millones de pacientes de Parkinson en el mundo. Mediante extrapolación, teniendo en cuenta la prevalencia y otros parámetros, los autores estiman un número esperado de pacientes de Parkinson de 8,7 millones para el año 2030 en todo el mundo. En Alemania cada año aparecen 16.000 nuevos enfermos de Parkinson, dado que la tasa de incidencia es de 20/100.000 (2). La espasticidad, la bradicinesia o la acinesia, la bradifrenia, así como, el temblor y las alteraciones vegetativas provocan en estos enfermos, pese a los métodos de tratamiento habituales, numerosas limitaciones en su actividad diaria. El avance de la enfermedad, junto a los efectos secundarios de las dosis progresivamente crecientes de medicamentos dopaminérgicos que los pacientes deben tomar, hacen que su vida cotidiana sea realmente incómoda.



Según demuestra la experiencia, ninguno de los tratamientos conocidos hasta la fecha posibilita una calidad de vida mantenida uniforme en término medio superior a los cinco años tras establecerse el diagnóstico. El sufrimiento de estos pacientes, quienes normalmente son

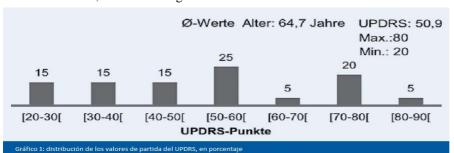
conscientes de su situación, es tan elevado que no rehusarían realizar un viaje de ida y vuelta desde Nueva Zelanda a Europa si tuvieran la esperanza de conseguir un alivio de sus molestias a largo plazo. La sofisticada medicina moderna determina un marcado contraste con

el incierto destino de estos pacientes. No deberían escatimarse medios para tratar de ayudar a estos enfermos.

Los planteamientos terapéuticos asumen que en la enfermedad de Parkinson el proceso más relevante



lo constituye la degeneración de la sustancia nigra, junto a los síntomas de ella derivados, siendo esta región interpretación de los resultados y otros aspectos relativos a los fundamentos del tratamiento.



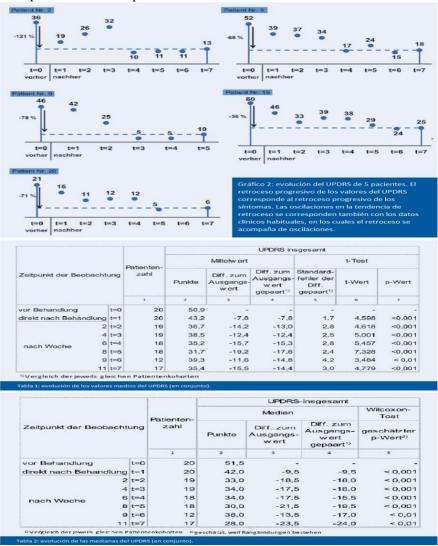
el punto principal de abordaje de la enfermedad. En el modelo animal estimulación extracerebral aplicada en la médula espinal (3) contribuyó suprimir a la sintomatología de la enfermedad de Ello Parkinson. implica mediante estimulación desde fuera cerebro puede tratar controlarse la sintomatología de la enfermedad de Parkinson (EP), lo que, además de constituir un método menos invasivo, resulta bastante prometedor para el futuro. Otro de abordaje de ejemplo enfermedad desde fuera del cerebro "estimulación la cerebral auricular" (ABS. inglés "Auricular Brain Stimulation"). En la primera parte de este trabajo (4) se hace referencia a los resultados de los estudios realizados hasta la fecha sobre el tratamiento mediante ABS (5,6,7,8,13), se describe el método y se explican ejemplos de casos y experiencias. Los resultados obtenidos muestran la posibilidad de actuar sobre la enfermedad y reducir el número dosis У medicamentos dopaminérgicos prescritos. Ello indica que existe la posibilidad de tratar de controlar la enfermedad con fines terapéuticos. Debido a la importancia que tiene este tema vamos a tratar de documentar v explicar los resultados obtenidos favorables con tratamiento mediante ABS en la enfermedad de Parkinson mediante un nuevo estudio que utiliza un procedimiento biométrico. En el apartado de Discusión se aborda la

El estudio transcurrió entre el cuarto trimestre de 2001 y el primer trimestre de 2002. Los datos primarios sólo estuvieron disponibles a partir de la disolución de la Clínica de Parkinson de Bad Nauheim. Aunque la espera fue un inconveniente, sin embargo, con ella se puede dar respuesta al

"posible interrogante de la existencia de un efecto a muy largo plazo y de la repercusión del tratamiento, tanto sintomatología, como en la dosis de medicación antiparkinsoniana necesaria". Todo ello podrá ampliarse en posteriores investigaciones, dado que este tema excede en cierto modo el objetivo de este trabajo; no obstante será objeto de la publicación de próxima aparición: "Regeneración neuronal mediante estimulación cerebral auricular aplicada a la enfermedad de Parkinson – 3ª parte – Primeros resultados sobre su efecto a muy largo plazo ".

Metodología

Tras el tratamiento con éxito del primer paciente con Parkinson





mediante ABS ⁽⁵⁾, A. Henneberg encargó a U. Werth tratar cinco pacientes con Parkinson seleccionados por ella en la Clínica

registró un paciente de 50 años de edad, que registró 80 puntos. El gráfico muestra la distribución en clases de 10 del UPDRS. En él se



de Parkinson de Bad Nauheim (dirigida en aquel entonces por ella). médicos de la Los clínica determinaron una mejoría significativa de la escala UPDRS en cuatro de los pacientes; en uno de ellos determinaron una importante reducción de la dosis de medicación y una reducción simultánea de la sintomatología, pasadas semanas.

Con posterioridad fueron elegidos 20 pacientes con Parkinson por A. Henneberg, para excluir el efecto del terapeuta a este respecto. Además, durante las investigaciones controlaron los siguientes aspectos: varios médicos de la clínica pasaron el cuestionario UPDRS a los pacientes antes del tratamiento, una hora después del tratamiento, y con posterioridad cada 14 días a lo largo de un periodo de tres meses. Se indicó a los pacientes que mantuviesen de forma constante la medicación durante el periodo de observación.

Los pacientes que fueron explorados y tratados, antes del tratamiento mostraron los valores de la escala UPDRS que se muestran en el gráfico 1. Como media los pacientes tenían una edad de 65 años. El menor número de puntos, indicador de una menor intensidad de los síntomas, lo presentó un paciente que registró 20 puntos, con una edad de 63 años, el mayor lo

aprecia la existencia de una relación media positiva entre el número de puntos y la edad. La correlación de los datos individuales muestra un valor de un 55 por ciento. Tres cuartos de los pacientes muestran una puntuación de entre 20 y 60. Los datos de todos los pacientes no pudieron ser determinados en todos

los instantes. En los cálculos se tuvo en cuenta esta circunstancia y se utilizaron los procedimientos de ensayo comparativos sólo en cohortes emparejadas, es decir, se aplicaron composiciones iguales de pacientes en dos instantes diferentes.

En los procedimientos de ensayo se utilizan, por una parte, ensayos t de dos muestras para muestras dependientes, y por otra, el ensayo Wilcoxon libre de parámetros. Tanto con la ayuda del ensayo t como del ensayo Wilcoxon se investigó si existen diferencias entre los valores medios del UPDRS en un instante anterior al tratamiento y en un instante posterior al tratamiento. En su caso, el ensayo t requiere, para tamaños de muestra pequeños, que estas procedan de una población con distribución normal. Sin embargo, no tenemos constancia que se cumpla este requisito, por ello, nosotros

Zeitpunkt der Beobachtung			UPDRS-mentale Fähigkeiten				
				Wilcoxon-Test			
		Patienten-	Punkte 2	Diff. zum Ausgangs- wert	Diff. zum Ausgangs- w ert gepaart ¹⁾	geschätzter p- Wert ²⁾	
		1		3		5	
vor Behandlung		t=0	20	1,5	-	-	-
direkt nach Behand	dlung	t=1	20	1,0	-0,5	-0,5	1
nach Woche	2	t=2	19	1,0	-0,5	0,0	< 0,1
	4	t=3	19	1,0	-0,5	0,0	0,3981
	6	t=4	18	1,0	-0,5	-0,5	< 0,05
	8	t=5	18	0,0	-1,5	-1,0	< 0,01
	9	t=6	12	1,0	-0,5	-0,5	0,1696
	11	t=7	17	1,0	-0,5	0,0	0,1542

Tabla 3: evolución de los valores del UPDRS de la categoría "Capacidad intelectuales".

Zeitpunkt der Beobachtung				UPDRS-Körperfunktionen und tägliche Aufgaben					
				Wilcoxon-Test					
		Patienten- zahl	Punkte	Diff. zum Ausgangs- w ert	Diff. zum Ausgangs- w ert gepaart ¹⁾	geschätzter p- Wert ²)			
			1	2	3	4	5		
vor Behandlung		t=0	20	14,0	-	-			
direkt nach Behandlun	g	t=1	20	12,0	-2,0	-2,0	< 0,05		
nach Woche	2	t=2	19	8,0	-6,0	-5,0	< 0,01		
	4	t=3	19	10,0	-4,0	-5,0	< 0,01		
	6	t=4	18	8,0	-6,0	-5,0	< 0,01		
	8	t=5	18	8,0	-6,0	-5,0	< 0,001		
	9	t=6	12	9,0	-5,0	-4,0	< 0,05		
	11	t=7	17	7,0	-7,0	-4.0	< 0.01		

Sabla 4: evolución de los valores del LIBORS en la categoría. Eunciones cornorales y targas diarias"



interpretamos los resultados del ensayo t como un apoyo a nuestros resultados. No obstante, pese al incumplimiento del requisito de una distribución normal, el ensayo t responde de forma bastante consistente. Esto se aprecia también al compararlo con los resultados obtenidos con los ensayos Wilcoxon. Este último ensayo no requiere una población con una distribución normal y además se adecúa bien para tamaños de muestra pequeños, como éste del que estamos hablando. En ambos métodos de ensayo la hipótesis nula indica que los valores medios son iguales y las distribuciones no se diferencian. El valor p, que representamos en las tablas en la parte de resultados, expresa la probabilidad de que la hipótesis nula sea cierta y, a la inversa, la probabilidad de error por el rechazo de la hipótesis nula.

Todas las estadísticas de ensayo fueron realizadas con el paquete de programa estadístico R, los gráficos y tablas con MS Excel.

Como muestra el gráfico 1, las muestras ofrecen valores extremos hacia arriba y hacia abajo. Por ello, junto a los valores medios, representamos también la mediana de la distribución, el segundo cuartil.

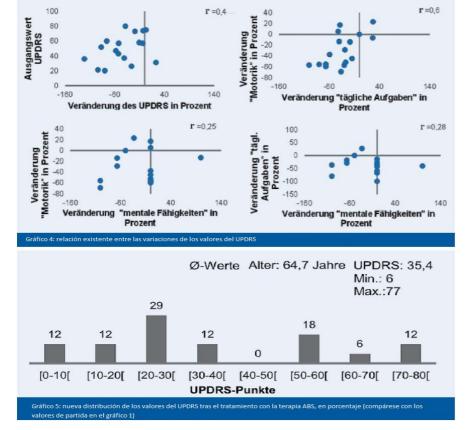
Resultados

Ejemplo de un caso durante el periodo de observación

El gráfico 2 muestra, en primer lugar, el ejemplo de cinco pacientes para ilustrar la evolución de los valores del UPDRS. En la imagen, t=0 representa el valor del UPDRS antes de aplicar la terapia ABS, t=1 el valor del UPDRS una hora después del tratamiento y t=2...t=n, respectivamente, los instantes correspondientes durante el periodo posterior de 14 días. Se puede observar una tendencia de retroceso de los valores del UPDRS y con ello de los síntomas.

Análisis estadísticos y representaciones

El gráfico 2 muestra la evolución de los valores del UPDRS (en conjunto) en los distintos momentos, el número de registros de pacientes disponible y la



estadística t.

En todos los instantes tras el tratamiento, el valor medio del UPDRS se encuentra de modo significante por debajo del nivel de partida. Los valores medios vienen determinados respectivamente por medio de valores extremos tanto hacia abajo (mínimo seis puntos) como hacia arriba (máximo 77 puntos). Para resolver este problema, la tabla 2 muestra la evolución de la mediana y de la estadística de ensayo Wilcoxon.

UPDRS mediana del La se encuentra a su vez. en todos los instantes tras la realización del tratamiento, claramente por debajo del valor de partida (tabla 2). La diferencia no emparejada en el último de instante medición asciende a 23 puntos, corresponde a un retroceso de un 46 por ciento. Los resultados del ensayo Wilcoxon muestran en cada instante una diferencia significante. Además, como el valor p en los dos últimos instantes se encuentra por debajo del nivel del uno por ciento, puede rechazarse la hipótesis nula modificación" con probabilidad de error muy pequeña.

En el gráfico 3 se representa de nuevo la evolución de las dos formas de distribución con la finalidad de ilustrar lo que se está explicando. Los gráficos muestran que el retroceso no se completa de forma uniforme, produciéndose el avance más importante inmediatamente después del tratamiento, si bien, en ambos casos, el UPDRS se mantiene por debajo del nivel de partida.

Examen de las distintas cateorías

El UPDRS se divide en tres categorías. La suma de los puntos está compuesta por las capacidades motoras, intelectuales (incluidas las



capacidades cognitivas) así como por las funciones corporales y tareas diarias. En este análisis se estudiaron también las modificaciones de las diferentes categorías. En cualquier caso, debido al pequeño tamaño de la muestra y al problema de los datos extremos, en este análisis detallado nos limitamos a la mediana del UPDRS y al ensayo Wilcoxon.

La tabla 3 muestra en la primera categoría, de nuevo los valores de cada punto en los diferentes instantes. Como muestra la columna 2, la aportación de esta categoría al valor total es más bien pequeña. No obstante, en cuatro instantes de medición los valores tras tratamiento son menores que que los valores antes del tratamiento. A diferencia de las tablas precedentes, el ensavo de Wilcoxon no muestra en todos los instantes una variación significante. En la semana 8 después tratamiento la diferencia emparejada de las medianas se encuentra un punto por debajo del nivel de partida, que corresponde a un retroceso de dos tercios.

La categoría dos de la escala UPDRS se encuentra representada en la tabla 4. Con un valor final de puntos se obtiene diferencia de un 50 por ciento con respecto al valor de partida. Ciertamente, esta diferencia se reduce al considerar los pares de cohortes, en menos 4 puntos, alrededor de un -37 por ciento. Sin embargo, las diferencias presentan en todos los instantes al menos un nivel de significancia situado como mínimo por debajo del cinco por ciento.

La última categoría del UPDRS se representa en la tabla 5. Con un valor de partida de 36 puntos, la aportación de esta categoría asciende a un 70 por ciento del valor total. Como muestra la tabla, todas las diferencias tienen un grado

de significancia situado por debajo de un determinado porcentaje. La diferencia de pares con respecto al valor de salida es de -15 puntos, es decir, -42 por ciento.

Análisis más detallado

A continuación debe investigarse si, por una parte, existe relación entre el valor de partida del UPDRS y la variación relativa del UPDRS y entre las categorías individuales. Para ello se representan en el gráfico 4, para los 17 pacientes, cuatro nubes de puntos cuyos datos estaban disponibles tanto en el primer instante de medición t=0 como en el último. El gráfico superior izquierdo muestra la existencia de una relación positiva débil (correlación de un 40 por ciento).entre el valor de partida y la modificación relativa del UPDRS en conjunto. De ello se deduce que los pacientes con un menor grado de por término medio afectación responden algo mejor tratamiento. Además, el gráfico muestra que 2 de los 17 pacientes, es decir, un 11 por ciento, muestran un empeoramiento con el paso del tiempo, el resto, un 88 por ciento, presenta una mejoría. La mayor relación aparece en los cambios en "actividad motora" en ,actividades diarias". Ambos cambios se correlacionan en un 60 por ciento. Por el contrario, estas categorías no presentan relación apreciable con la categoría "capacidades intelectuales", cuyos valores también presentan si bien, reducciones, en porcentaje superior al 50 por ciento no ha habido variación.

Resumen de los resultados

Como se ha indicado en los capítulos anteriores, los pacientes tratados mostraron en primera instancia valores de UPDRS altos en las categorías "actividad motora" y "tareas diarias". Estaban menos afectados por déficits intelectuales o cognitivos. Tras el tratamiento con la terapia ABS se redujeron de forma significante las categorías "actividad motora" (-42 por ciento) y "actividades diarias" (-37 por ciento). Ambas variaciones muestran además una relación fuertemente positiva. En un total de dos pacientes se produjo un empeoramiento en el periodo de observación. En todos los demás pacientes el valor del UPDRS después del tratamiento fue menor que antes del mismo.

Discusión

Los resultados biométricos del estudio muestran una clara tendencia de retroceso de los síntomas del Parkinson y una mejora de la calidad de vida en el 80 por ciento de los pacientes con la enfermedad de Parkinson ya en el periodo de observación de tres meses, en contraste con la evolución normal de la enfermedad de Parkinson⁽¹⁴⁾. Mientras ya en su momento se habló de un "efecto a largo plazo" de la implantación, el efecto mantenido durante cinco años debería denominarse en el futuro como "efecto a muy largo plazo". Éste sería el objeto de la próxima publicación y de una posterior investigación. Por un lado debería obtenerse tanta información como fuera posible y en condiciones lo más estandarizadas posibles sobre los pacientes que en su momento fueron tratados. En particular deberían compararse los valores del PDQ39 y la dosis de medicación antiparkinsoniana actuales con los valores que en su momento fueron establecidos.

Los resultados así obtenidos pueden contemplarse como indicador para una posterior investigación en el marco de un "estudio retrospectivo



a muy largo plazo" amplio. Para ello deben estudiarse tantos pacientes de Parkinson tratados hace más de cinco años como sea posible, revisándose en todos los casos los datos relevantes a los parámetros "gravedad de los síntomas" y "dosis de

				UPDRS-Motorik					
Zeitpunkt der Beobachtung				Wilcoxon-Test					
		Patienten-	Punkte	Diff. zum Ausgangs- wert	Diff. zum Ausgangs- wert gepaart ¹⁾	geschätzter p-Wert ²⁾			
			1	2	3	Diff. zum Ausgangs- wert gepaart¹) 3 4 -5,5 -5, -14,0 -14, -9,5 -9,	5		
vor Behandlung t=		t=0	20	36,0	-	-	-		
direkt nach Behand	ung	t=1	20	30,5	-5,5	-5,5	< 0,001		
nach Woche	2	t=2	19	22,0	-14,0	-14,0	< 0,01		
	4	t=3	19	22,0	-14.0	-14.0	< 0,001		
	6	t=4	18	26,5	-9,5	-9,5	< 0,001		
	8	t=5	18	23,5	-12,5	-12,5	< 0,001		
	9	t=6	12	26,5	-9,5	-12,0	< 0,01		
	11	t=7	17	21,0	-15,0	-15,0	< 0.01		

Tabla 5: evolución de los datos del UPDRS en la categoría "Actividad motora".

Para la explicación de mecanismos de base subyacentes deberán tenerse en cuenta, en primer lugar, las consideraciones descritas en la discusión de la parte 1⁽⁴⁾. En lo relativo a las variaciones de las capacidades intelectuales deberían ampliarse las consideraciones hipotéticas de las operaciones y modificaciones del sistema extrapiramidal en el cerebro considerado éste como un todo (17). En principio, debería analizarse dos dimensiones, la dimensión correspondiente a la interconexión de los subsistemas (núcleos y corteza) y la dimensión relativa a las modificaciones plásticas en el plano celular.

Los procesos y, en su caso, los procesos de control inter intraneuronales, constituyen fundamento de la regeneración neuronal de la terapia ABS. En la enfermedad de Parkinson existe, en el nivel celular, un bloqueo de la secreción presináptica de dopamina negras⁽¹⁰⁾ de las células El denominado "fenómeno de segundos". consistente en la que relajación aparece inmediatamente tras el tratamiento mediante la terapia ABS (reducción de la espasticidad) y en la anulación del bloqueo de movimientos, es resultado de la anulación de la incapacidad de la liberación presináptica de dopamina (4, 10). Ello podría corresponder a la dopamina aún disponible en las neuronas que aún se encuentran de la sustancia nigra. La secreción súbita de dopamina repercutiría sobre los circuitos del sistema extrapiramidal. Esto daría lugar, desde un punto de vista técnico, a la reducción de la influencia inhibidora del hipotálamo sobre la corteza motora involuntaria⁽¹¹⁾ v con ello a la reducción inmediata de los valores del UPDRS observada en los cinco diagramas del gráfico 2.

Si volvemos a considerar los diagramas de forma individual (gráfico 2), podemos fluctuaciones de los valores del UPDRS que son congruentes con las observaciones clínicas. La nueva secreción de dopamina, que aparece de repente, actúa a nivel intracelular como "estímulo de la escasez" inicialmente provocando relanzamiento lento de la síntesis de dopamina. El desfase temporal de ambos procesos explicaría regresión superpuesta aparente asintomática del síndrome Parkinson con oscilaciones atenuadas. Está en general aceptado, en relación con el conocimiento biocibernético, que los procesos biológicos, es decir, sus ritmos,

medicamentos antiparkinsonianos" antes del tratamiento mediante ABS y en el año 2013. PraxisMagazin 4/2013

puedan estar sujetos a fluctuaciones $^{(16)}$.

La regresión de los síntomas de Parkinson en un periodo de apenas un trimestre correspondería a los parámetros temporales de formación de nuevas conexiones sinápticas (15). Los modelos de excitación espacio-temporales transmitidos así por otras vías dejan de nuevo huellas en la red neuronal que finalmente provocan la formación de proteínas de señalización (12) y, con ello, la formación de células madre endógenas y su imbricación en la red neuronal como neuronas. Está previsto la realización de ensayos experimentales con animales y estudios de estos procesos (12)

El que en este ensayo biométrico la mejoría de las capacidades intelectuales vaya un poco por detrás de las capacidades motoras era algo de esperar. Capacidades más elevadas como las intelectuales o las cognitivas aparecen siempre más tarde desde un punto de vista filo y ontogenético, ya sea de forma funcional o morfológica. neuronas corticales implicadas en ello están más diferenciadas. A la cuestión de la mejoría de las capacidades cognitivas proporcionará en el futuro una atención particular. Para ello observaremos durante otros diez años a los pacientes tratados del estudio doble ciego que está en marcha y esta vez se estudiarán también las capacidades intelectuales. Ello significa que el estudio se ampliará a un estudio prospectivo a largo plazo. Además, en el estudio a largo plazo retrospectivo en curso, se estudiarán



todos los datos posibles en relación

Bibliografía

(1) Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, Marshall FJ, Ravina BM, Schifitto G, Siderowf A, Tanner CM. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. Neurology. 2007 Jan 30;68(5):384-6. (2) Masuhr KF, Neumann M. Neurologie Duale Reihe, Hippokrates-Verlag, 1998. (3) Fuentes R, Petersson P, Siesser WB, Caron MG, Nicolelis MA. Spinal cord stimulation restores locomotion in animal models of Parkinson's disease. Science, 2009 Mar 20;323(5921):1578-82. (4) Werth U. Hirnregeneration durch Auricular brain stimulation (ABS) am Beispiel des MorbusParkinson (MP). Praxis Mag, 2013 Mar;3:26-30.

(5a) Werth U. Die Entdeckung der Implantat-Akupunktur. Vortrag, 17. Juni 2001 in Berlin, ICMART.

PraxisMagazin 4/2013

con las capacidades intelectuales.

(5b) Werth U. "Möglichkeiten und Grenzen derAkupunktur mit implantierten Dauernadeln", Vortrag, 17.10.2001, Garmisch-Partenkirchen, Kongre ss der Europäische Akademie fürAurikulomedizin.

(6) Teshmar E. "Bericht über die Parkinson-Studie: Implantat-Akupunktur", dPV-Nachrichten, Nr.88;12-14.
(7) Aune I. "Persönliche Mitteilung" (einschließlich Dokumentation)
(8) Schmidt K, Rychlik R, Köberlein J, Kiencke P.Frühzeitige gesundheitsökonomische Evaluation von Innovationen am Beispiel der peripherenHirnstimulation bei der Behandlung des MorbusParkinson.
Gesundh. ökon. Qual. Manag., 2009,14:204-212.
(9) Werth U. Die Beeinflussung

konditionierungsbedingter Veränderungen von Reizantworten kortikaler Neuronen. Dissertation, Med. Akademie Magdeburg 1975 (10) Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Unevenpattern of dopamine loss in the striatum ofpatients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. N Engl J Med. 1988 Apr 7;318(14):876-80. (11) Schmidt K. Persönliche Mitteilung. (12) Bader A. Persönliche Mitteilung. (13) Henneberg A. Persönliche Mitteilung über Ergebnisse mit Hilfe des Laimer-Tests. (14) Pirker W, Holler I, Gerschlager W, Asenbaum S,Zettinig G, Brücke T. Measuring the rate of progression of Parkinson`s disease over a 5-yearperiod with beta-CIT SPECT. MovDisord, 2003Nov;18(11):1266-72. (15) Scheich H. Persönliche Mitteilung.

(16) Drischel H. Bemerkungen zur Bedeutung derKybernetik für Medizin und Biologie. Wiss. Zuschr.der KMU Leipzig. 1963;3:549 ff

Danksagung

Frau Prof. Dr. Alexandra Henneberg danke ichfür die Unterstützung bei der Durchführung derStudie. Herrn Prof. Dr. Dr. Karlheinz Schmidt danke ich für die intensive Förderung meines wissenschaftlichen Denkens.

Dr. med. Ulrich Werth, CMN
C. Isabel la Catolica 8, p.34 / Valencia,
Spanien
Dr.werth@weracu.org
www.weracu.org
Titelbilder: © Yuri Arcurs – 123RF • Gestaltung: ©
PACs Verlag Gmbh – www.pacs-online.com