

Sometimes less is more

# Arzneicocktail im Alter: Was macht Sinn?

Dieter Breil

Stv. Chefarzt, Universitäres Zentrum für Altersmedizin, Felix Platter-Spital, Basel

Wir werden immer älter; das ist schön, konfrontiert uns aber auch zusehends mit der Frage nach Machbarkeit und Sinn einer Therapieintervention.

Weit über zwei Drittel der in der Schweiz verschriebenen Medikamente gehen an Menschen im Alter ab 60 Jahren. Jede sechste Person in unserem Land ist älter als 65 Jahre (17% der Gesamtbevölkerung). Gemäss der demographischen Entwicklung wird die Anzahl der  $\geq 65$ -Jährigen bis im Jahr 2060 knapp 30% der Bevölkerung ausmachen.

## Polypharmazie: gut gemeint – doch oft problematisch

Wird Multimorbidität als das gleichzeitige Auftreten von zwei oder mehr chronischen Krankheiten definiert, so sind heute rund 30% aller Personen in der Schweiz multimorbid, Tendenz steigend [1]. Multimorbidität und somit das Alter per se ist der Hauptrisikofaktor für Polypharmazie (gleichzeitige Verordnung von  $>4$  Medikamenten) [2]. 80% der  $>70$ -Jährigen nehmen täglich Medikamente ein, davon 50% fünf und mehr pro Tag; bei mehr als sechs Medikamenten täglich sinkt die Bereitschaft, diese auch wirklich einzunehmen, auf 20% ab [3]. Einnahmefehler und mangelnde Therapietreue, Interaktionen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) führen nicht selten zu Notfallhospitalisationen.

Budnitz und Kollegen [4] konnten in den USA zeigen, dass knapp 100 000 Notfalleinweisungen pro Jahr wegen UAW bei über 65-Jährigen erfolgen. Primär «schuldig» waren häufig verordnete Medikamente wie Antikoagulantien, Insulin und perorale Antidiabetika und nicht, wie erwartet, Neuroleptika, Benzodiazepine oder Anticholinergika. Hinzu kommt, dass UAW oft nicht erkannt, sondern als ein neues Symptom oder eine neue Erkrankung fehlinterpretiert und mit einem weiteren Medikament behandelt werden. Solche Verordnungskaskaden [5], «Therapie einer Therapie», gilt es zu vermeiden.

In Ernst Mutschlers Buch «Pharmakotherapie im Alter» aus dem Jahr 1999 [23] findet man die einfache For-

mel:  $i = (n^2 - n) / 2$ , mit der man die Anzahl Interaktionspaare bei Mehrfachmedikation berechnen kann. Zum Beispiel ergeben sich bei 7 Medikamenten ( $n$ ) 21 Interaktionspaare ( $i$ )! Dass eine gut gemeinte Therapie nach Guideline auch ein groteskes Ausmass annehmen kann, haben Cynthia Boyd et al. [6] mit ihrer 79-jährigen «hypothetical patient» gezeigt. Die fiktive, an fünf alterstypischen Erkrankungen leidende Patientin (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, COPD, Osteoporose, Arthrose) müsste leitlinienkonform 12 verschiedene Medikamente in 19 Dosen pro Tag einnehmen und diätetische Vorgaben einhalten. Allzu oft sind die tatsächlich erreichten medikamentösen Effekte deutlich geringer als die theoretisch erwartete Summe der Einzeleffekte; so ergibt es auch keinen Sinn, jede Erkrankung separat zu beurteilen und evidenzgerecht zu behandeln. Nebst Multimorbidität im Alter dürften auch die wachsende Ärztedichte und entsprechend hohe Kadenz der Arztkonsultationen sowie die zunehmende Spezialisierung Treiber der Polypharmazie sein.

## Nutzen-Risiko-Abwägung vor Medikation: Funktionalität priorisieren

Wie steht es mit den Organressourcen, der verbleibenden Lebenserwartung meines Patienten? In zwei grossen Studien [7, 8], die sich mit prognostischen Faktoren zur Einschätzung der verbleibenden Lebenserwartung befassten, wurde als wichtiger Prädiktor, nebst Daten zu Alter, Geschlecht, BMI und Komorbiditäten (KHK, COPD, Diabetes mellitus, Demenz usw.), der funktionelle Status aufgeführt. Dieser wird im geriatrischen Assessment (Abb. 1) abgebildet, das der funktionellen Einschätzung des Patienten dient, in Ergänzung zur medizinischen Diagnostik. Das Assessment liefert wichtige Informationen zu Mobilität, Ernährung, Kognition, Emotion und Selbständigkeit im Alltag, inklusive Umgang mit Medikamenten. Es er-

Beitrag basierend auf einem Referat vom KHM-Kongress 2015.

Geriatrisches Assessment Ergänzung der medizinischen Diagnostik durch funktionelle Untersuchungen
<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Barthel-Index (ADL) / Instrumental Activities of Daily Living (IADL)</b> Verrichtungen des täglichen Lebens – Selbständigkeit / Arznei-Handling?</li> <li>– <b>Mini-Mental-Status (MMS) → Delir-Risk Uhrentest</b> Kognitive Leistungsfähigkeit – Hirnleistungsstörungen?</li> <li>– <b>Timed-up-and-go-Test / Walk and Talk → Sturz-Risk</b> Mobilität – alltagstaugliche Gehfähigkeit?</li> <li>– <b>Soziales Assessment</b> Wohnsituation, Bezugspersonen, Finanzlage, Beistand</li> <li>– <b>(Hand-)Kraftmessung</b> Körperliches Gesamtbefinden</li> <li>– <b>Geriatrische Depressionsskala (GDS)</b> Emotionale, psychische Befindlichkeit?</li> <li>– <b>Ernährungsassessment (NRS)</b> Appetit, Gewichtsverlust, Hilfe nötig beim Essen, Schluckstörung ...</li> </ul>

**Abbildung 1:** Erfassung altersbedingter Risiken und Funktionseinschränkungen, wie Sturzgefahr, Delirrisiko, mittels Einsatz standardisierter Testinstrumente.

möglicht eine sinnvolle Abklärungs- und Therapiepriorisierung und hilft mit bei der Festlegung der (nicht) therapiebedürftigen Diagnosen und somit bei der Eindämmung der Polypharmazie. In Analogie zum Valgisationstrauma des Knies in der Orthopädie, wo bei einem Riss des vorderen Kreuzbandes, des Innenmeniskus und des medialen Kollateralbandes von einer «unhappy triad» gesprochen wird, kann in der Geriatrie eine «funktionelle unhappy triad» im Alter postuliert werden: Visusminderung, eingeschränkte Kognition und Abnahme der Funktionalität. Vor Etablierung einer medikamentösen Therapie gilt es die besonders vulnerablen, funktionseingeschränkten Patienten zu identifizieren und abzuschätzen, ob durch Zugabe eines weiteren Medikaments überhaupt noch ein Benefit erwartet werden kann. Gerade bei pflegeabhängigen Personen stösst man immer wieder auf erstaunlich umfangreiche und komplizierte Therapieschemata, die allenfalls noch Guideline-Konformität aufweisen, jedoch längst über das Ziel hinausschiessen, geschweige denn umsetzbar sind. Versteht der Patient die Verordnung (?), kann er sie praktisch umsetzen (?), ganz abgesehen von den bekannten altersphysiologischen Veränderungen, mit konsekutiv oft stärkerer und längerer Wirkdauer der Substanzen. Habe ich als Hausarzt nicht die Zeit (~20 min), ein geriatrisches Assessment durchzuführen, so kann mir der Geldzähltest nach Nikolaus [9] als Kurzscreening helfen, Fähigkeiten, beispielsweise mit Blisterpackungen, Insulin oder Augentropfen umzugehen, richtig einzuschätzen (Abb. 2).

## Guidelines – nur das Beste für unsere Patienten?

Zweifelsohne leben wir heute auch dank leitlinien-gerechter Behandlung länger krankheitsfrei, beispielsweise durch die konsequente Therapie der kardio-vaskulären Risikofaktoren. Behandlungsrichtlinien dienen uns Ärzten, nebst der Erweiterung unseres Wissens, als Orientierungshilfen, um die bestmögliche Therapiewahl für unsere Patienten zu treffen. Die Behauptung, Guidelines seien vorweggenommene Entscheidungen, die zu einer Kochbuchmedizin nach «Betty Bossi» führen, greift definitiv zu kurz. Uns wird die Verantwortung für unser Handeln keineswegs abgenommen, im Gegenteil, Multimorbidität stellt im medizinischen Alltag im Umgang mit Guidelines eine grosse Herausforderung dar. Ob nun im Einzelfall leitlinienkonform behandelt werden soll, liegt in meiner Verantwortung als Arzt, unter Berücksichtigung der individuellen Situation des Patienten. Welchen Nutzen hat er von der Therapie, was macht aus Sicht des Patienten Sinn? Soll ich einen Tremor beim Lastwagenchauffeur mit der gleichen Hartnäckigkeit behandeln wie beim Uhrmacher?

Nichtstun ist manchmal schwieriger als Handeln und sollte mit Vorteil begründet werden können, so man von den Vorgaben einer Guideline abweichen will. Obwohl, wie eingangs erwähnt, die meisten Medikamente an ältere Menschen abgegeben werden, ist es ein Fakt, dass bis heute kaum aussagekräftige Studien mit älteren multimorbiden Patienten vorliegen. Dies ist wenig erstaunlich, da Guidelines in der Regel sehr

Nahvisus Kognition Feinmotorik	Geldzähltest (nach Nikolaus)
	
	Portemonnaie mit Münz- und Notenfach, Druckknopf-Verschluss 10-Fr.-Banknote 1 × 2-Fr.-Münze 2 × 1-Fr.-Münze 1 × 50 Rappen 3 × 10 Rappen (Total: Fr. 14.80)
	Zeit in Sekunden bis zur Nennung der richtigen Summe <ul style="list-style-type: none"> <li>– 45 s: normal</li> <li>– 45–70 s: wahrscheinlich hilfsbedürftig</li> <li>– &gt;70 s: hilfsbedürftig</li> </ul>

**Abbildung 2:** Der Geldzähltest dient als kurzes Screening von Nahvisus, Kognition und Feinmotorik. Dem Patienten wird ein Portemonnaie übergeben mit der Aufforderung, dieses zu leeren und den darin enthaltenen Geldbetrag zu nennen. Der Test wird nach drei Fehlversuchen abgebrochen oder wenn dafür mehr als 5 Minuten benötigt werden.

differenziert von den jeweiligen Fachgesellschaften, den Spezialisten, erstellt werden und niemand die fachübergreifende Koordination wahrnimmt [10, 11]. Zudem ist der Nutzen zahlreicher Medikamente in der betagten Bevölkerungsgruppe noch gar nicht ausreichend untersucht worden. Bei multimorbiden Patienten ist somit von einem strikten und unkritischen Umgang mit Guidelines abzuraten, will man nicht einer Polypharmazie Vorschub leisten, die, bei nur marginal berücksichtigten Komorbiditäten, möglicherweise gefährlich ist.

### Guidelines – «choosing wisely!»

Bei mehreren aktiven Diagnosen kann es gelegentlich eine «mission impossible» sein, einen Therapieplan aufzustellen, der ohne innere Widersprüche ist, weil auch potentiell inadäquate Medikamente (z.B. Neuroleptika, Benzodiazepine usw.) zumindest kurzfristig zum Einsatz kommen können, z.B. beim Delir.

### Beispiel arterielle Hypertonie

Bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie wie auch beim Diabetes mellitus wurde inzwischen erkannt, dass im Alter mildere Grenzwerte gesünder sind und die Gefahr von Orthostase, Stürzen und Auftreten eines Delirs berücksichtigt werden müssen. So ist bei  $\geq 80$ -jährigen Hypertonikern gemäss Leitlinien der European Society of Cardiology vom Juni 2013 nicht mehr «the lower, the better» das Motto, sondern ein Zielblutdruck von 150/90 mm Hg anzustreben. Grundsätzlich soll eine arterielle Hypertonie in jedem Alter behandelt werden, da sowohl Morbidität als auch Mortalität gesenkt werden können. Durch Behandlung der im Alter häufig auftretenden, isolierten systolischen Hypertonie, dem «Altershochdruck», kann eine Risikoreduktion für Schlaganfälle um 30%, für Koronareignisse um 25% und für Herzinsuffizienz gar um 60% erreicht werden [12]. Allerdings gilt es auch den diastolischen Blutdruck zu beobachten, der nicht auf Werte  $< 70$  mm Hg gesenkt werden sollte, um nicht wieder eine Zunahme der kardiovaskulären Mortalität und des Strokerisikos in Kauf nehmen zu müssen [13, 14].

### Beispiel Diabetes mellitus

Auch beim Diabetes mellitus sind sich die Spezialisten einig, dass bei älteren, polymorbiden Patienten weniger ambitionöse Therapieziele gesetzt werden sollen, mit Schwerpunkt auf Sicherheit, d.h. keine Hypoglykämien und somit weniger proarrhythmogene Ereignisse. Ziel-HbA<sub>1c</sub> soll  $< 7,5$ –8% sein; falls dies mit Lifestyle-Massnahmen nicht erreicht werden kann, sollten Sulfonylharnstoffe im Alter nur noch zurückhaltend

eingesetzt werden [15]. Metformin hingegen ist, trotz der Bewegung in der Diabetestherapiepalette, immer noch eine gute Option, sei es als Monotherapie oder in Ergänzung zu DPP4-Inhibitoren, oder aber mit Insulin. Wegen der vielzitierten Gefahr einer Laktatazidose sollte die Nierenfunktion unter Metformin überwacht werden; seine dreifache Wirkung ist aber effizient (beschleunigte Glukoseaufnahme in die Zelle, Hemmung der Glukoneogenese, verzögerte Glukoseresorption aus dem Darm) und ermöglicht oft eine Insulineinsparung.

### Beispiel Lipide

Bei der Behandlung der Blutfette im Alter ist die Meinung weniger einhellig, zumal auch hier Patienten  $> 80$  Jahre in den meisten Lipidstudien ausgeschlossen wurden, sei es wegen Polypharmazie, Komorbiditäten oder kurzer Restlebenszeit. Nachdem bisher der LDL-Zielwert gemäss US-amerikanischen Empfehlungen nicht tief genug sein konnte, bei hohem kardiovaskulärem Risiko sogar  $< 1,8$  mmol/l («treat to target»), hat sich die American Heart Association 2013 für eine neue Strategie entschieden. Die neuen Guidelines empfehlen eine fixe Gabe eines möglichst potenten Statins, hochdosiert, ohne Berücksichtigung des erreichten LDL-Wertes («fire and forget»). Für Betagte ist dies in zweierlei Hinsicht ungünstig: Einerseits ist das Auftreten der Statin-induzierten Myopathie dosisabhängig und gehäuft unter Therapie mit potenten Statinen, wie Simvastatin oder Atorvastatin, und andererseits ist bei tiefen Gesamtcholesterinwerten ( $< 5$  mmol/l) eine Zunahme des Hirnschlagrisikos beobachtet worden, speziell bei Patienten mit BD-Werten  $> 145$  mm Hg [16–18]. Cholesterin ist letztlich auch ein Baustein in unserem Körper und ist Membranbestandteil vieler Zellen; so fand sich in den meisten Studien mit Betagten die niedrigste Mortalität bei einem Cholesterinwert von 6 mmol/l. Zusammenfassend empfiehlt sich beim Einsatz von Statinen, bei Betagten  $> 80$  Jahre pragmatisch vorzugehen, insbesondere bei der Sekundärprävention. Es gilt, die Restlebenszeit und den funktionellen Status zu berücksichtigen und sich im Falle eines Einsatzes, beispielsweise nach akutem Koronarsyndrom oder Stroke wie auch grosszügig nach Katheterinterventionen, für ein mildes, tiefdosiertes Präparat zu entscheiden.

### Good Palliative Geriatric Practice, GPGP: über die Vorteile einer vereinfachten Therapie

In einer 2010 publizierten Studie von Garfinkel [20] mit 70 Senioren, das durchschnittliche Alter lag bei 83 Jah-

ren, konnte mittels Check von 4 Fragen (Abb. 3) die Hälfte der verschriebenen Medikamente reduziert werden. Nebst einer deutlichen Verbesserung der Kognition gaben imposante 88% der Patienten eine Verbesserung ihres Befindens an. Das Reduktionsprozedere wurde ausführlich mit Patient und Angehörigen besprochen und engmaschig ärztlich überwacht. Einzige Komplikation war eine Thrombose drei Monate nach Absetzen des Vitamin-K-Antagonisten bei Vorhofflimmern, was vermutlich kausal mit dem Medikamentenabbau im Zusammenhang stehen dürfte. Solche Ereignisse zeigen, dass Reduktionsversuche nicht immer konfliktfrei sind und verständlicherweise mit Ängsten verbunden sein können, wie einem schlechten Gewissen, von Behandlungsrichtlinien abzuweichen, oder aber vor juristischen Folgen. Belastend ist zudem der Faktor Zeit, da eine erfolgreiche Verschlan-  
kung der Medikation durch intensive, empathische

Kommunikation begleitet werden muss, ohne dass negative Signale ausgesendet werden wie: «Das lohnt sich nicht mehr!» Hilfreich sind auch die START- und STOPP-Kriterien von Gallagher [21, 22], die beim Entscheid auf Fehl- oder aber Unterbehandlung wegweisende Information für die richtige Wahl der Wirkstoffe liefern.

### Vom Halbgott in Weiss zum Dienstleister

Heute kann sich der Patient, als anspruchsvoller Kunde, den besten Gesundheitsanbieter auf dem Markt aussuchen, vorausgesetzt er ist handlungsfähig. Die Zeit der paternalistisch orientierten «Halbgötter in Weiss» ist vorbei. Der Patient wird in Entscheidungsprozesse miteinbezogen, seine Wünsche werden respektiert. Dabei sollte allerdings «sein Wille nicht als wichtiger eingestuft werden als sein Wohl!» Die Qualität der zahlreichen medizinischen Online-Informationsquellen lässt nicht selten zu wünschen übrig, und auch das Motto: «Viel hilft viel» ist oft wenig zielführend. Nicht nur der Hausarzt, der als Vertrauensperson seinen Patienten am besten kennt, sondern alle Akteure am Behandlungsprozess, wie auch der Patient selbst, sind aufgefordert zu priorisieren. Ist der Benefit grösser als das Risiko, habe ich genügend Informationen eingeholt, um zu entscheiden (Schnittstellenkommunikation), versteht der Patient die Therapie, kann er sie praktisch durchführen, wie lange wird er diesen Cocktail schlucken? *Sometimes less is more, more or less!*

#### Disclosure statement

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Konflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel deklariert.

#### Literatur

- Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter [www.primary-care.ch](http://www.primary-care.ch).

### Wann darf oder soll man eine Therapie absetzen?

[Good Palliative Geriatric Practice GPGP]

#### Schlüsselfragen des GPGP-Algorithmus (vereinfacht):

- 1 Ist die Indikation korrekt (in Berücksichtigung der Lebenssituation des Patienten)?
- 2 Bestehen potentielle oder schon vorhandene Nebenwirkungen?
- 3 Ist die Dosis korrekt für die Situation des Patienten (Nierenfunktion, Alter)?
- 4 Gibt es eine besser verträgliche oder wirksamere Alternative?

**Kritische Hinterfragung eines Medikamentes anhand von 4 Fragen!**

**Abbildung 3:** Good Palliative Geriatric Practice: Fokus auf das Sinnvolle und fortlaufende Überprüfung, ob eine Indikation noch gegeben ist.

Korrespondenz:  
Dr. med. Dieter Breil  
Felix Platter-Spital  
CH-4012 Basel  
[dieter.breil\[at\]fps-basel.ch](mailto:dieter.breil[at]fps-basel.ch)

## Literatur / Références

- 1 Bopp M, Holzer BM. Prevalence of multimorbidity in Switzerland – definition and data sources. *Praxis*. 2012;101(25):1609–13.
- 2 Haefeli WE. Polypharmazie. *Schweiz Med Forum*. 2011;11(47):847–52.
- 3 Darnell MD, Jeffrey C, Michael D, Murray D, Martz B, Weinberger M. Medication use by ambulatory elderly. *J Am Ger Soc*. 1986; 34(1):1–4.
- 4 Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older americans. *N Engl J Med*. 2011;365:2002–12.
- 5 Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TH, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15–19.
- 6 Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA*. 2005;294:716–62.
- 7 Yourman LC, Lee SJ, Schonberg MA, Wider EW, Smith Ak. Prognostic indices for older adults: a systematic review. *JAMA*. 2012;307:182–92.
- 8 Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *JAMA*. 2006;295:801–8.
- 9 Nikolaus T, Bach M, Specht-Leible N, Oster P, Schlierf G. The timed test of money counting: a short physical performance for manual dexterity and cognitive capacity. *Age Ageing*. 1995;24:257–8.
- 10 Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, Wilson M, Treweek S, Mercer S, et al. Drug-disease and drug-drug interactions : systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ*. 2015;350:h949.
- 11 Nair BR. Evidence based medicine for older people : available, accessible, acceptable, adaptable? *Australas J Ageing*. 2002;21:58–60.
- 12 Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older HYVET. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887–98.
- 13 Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens*. 2009;27(5):923–34.
- 14 Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2000;355:865–72.
- 15 Morgan C, Mukherjee J, Jenkins Jones S, Holden SE, Currie CJ. Association between first-line monotherapy with sulphonylurea versus metformin and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a retrospective, observational study. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2014;16(10):957–62.
- 16 Gillman W, et al. Inverse association of dietary fat with development of ischemic stroke in men. *JAMA*. 1997;278:2145–215.
- 17 Suzuki K, Izumi M, Sakamoto T, Hayashi M. Blood pressure and total cholesterol level are critical risks especially for hemorrhagic stroke in Aktia, Japan. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31:100–106.
- 18 Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:517–84.
- 19 Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J. The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. *IMAJ*. 2007;9:430–4.
- 20 Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults. *Arch Intern Med*. 2010;170:1648–54.
- 21 Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening tool of older person's prescriptions) and START (screening tool to alert doctors to right treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharm Therapy*. 2008;46:72–83.
- 22 O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and Ageing*. 2015;44:213–8.
- 23 Platt D, Mutschler E. *Pharmakotherapie im Alter: Ein Lehrbuch für Praxis und Klinik*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 1999.